



INSTITUTO DE ESPAÑA

MEMORIAS ACADÉMICAS

DE LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA



AÑO 2016



INSTITUTO DE ESPAÑA

MEMORIAS ACADÉMICAS

DE LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA



AÑO 2016

**MEMORIAS ACADÉMICAS DE LA REAL ACADEMIA DE
MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA.**

AÑO 2016

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

DERECHOS RESERVADOS © 2015

Edita:

Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla

Imprime: Gráficas San Antonio, S.L. Almansa, 7 - 41001 SEVILLA

Teléfono: 954 22 27 47

e-mail: grsanantonio@gmail.com

I.S.B.N: 978-84-617-9951-0

Depósito Legal: SE-680-2017

IMPRESO EN ESPAÑA – PRINTED IN SPAIN

ÍNDICE

1) ACTOS INSTITUCIONALES

Sesión inaugural del curso académico 2016

Memoria de las actividades de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Año Académico 2016. Ilmo. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez, Académico Numerario y Secretario General 13

Discurso protocolario de apertura del curso académico 2015.
“*Sobre una revisión crítica de la dinámica mandibular*”, por el Ilmo Dr. D. Manuel López López 27

Obituario..... 41

Día de la Academia

“*La España del Siglo XXI*”. Conferencia del
Excmo. Sr. D. José Bono Martínez..... 43

Actos solemnes de recepción de Académicos Electos 47

Académico de Honor

Exmo. Sr. Dr. D. Manuel Cruz Hernández
Discurso de recepción: “*En la estela de las epidemias vividas*”
Presentación: Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez 49

Académicos correspondientes

Dr. D. Pedro Cano Luis.
Discurso de recepción: “*Nuevos avances en la cirugía pélvica: Tratamiento de las secuelas traumáticas del anillo pelviano*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Fernando Sáenz. López de Rueda. 55

Dr. D. Rafael Espino Aguilar

Discurso de recepción: “*Enuresis 2016. Donde nos encontramos*”, Presentado por el Académico de Número Ilmo Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez..... 73

Dr. D. Manuel Ortega Campo

Discurso de recepción: “*La Escuela Inglesa de Atención Primaria entre los siglos XX y XXI*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Carlos Martínez Manzanares 85

Dr. D. Juan Gálvez Acebal

Discurso de recepción: “*La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, avances diagnósticos y terapéuticos*”, Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D Miguel Ángel Muniáin. Ezcurra 95

Dr. D. Daniel Torres Lagares

Discurso de recepción: “*Odontología y Cáncer Oral*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Jesús Loscertales Abril 105

Dr. D. Ángel Nogales Muñoz

Discurso de recepción: “*Cáncer de páncreas: caminando hacia su derrota*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. José Cantillana Martínez 115

Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo

Discurso de recepción: “*Estado actual del trasplante hepático electivo en España*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado 125

Sesión de Clausura del 316 Año Académico

“*Experiencia global con TAVI: ¿hacia dónde vamos?, ¿cuáles son los nuevos escenarios?*”. Conferenciante: Prof. Dr. Josep Rodes-Cabau, de la Universidad Laval de Quebec (Canadá)..... 137

2) CONFERENCIAS EXTRAORDINARIAS

“*Terapia génica en Diabetes*”. Conferencia magistral impartida por el Prof. Dr. Hans W. Sollinger, de la Universidad de Wisconsin (USA) 141

3) SESIONES ACADÉMICAS ORDINARIAS

Cursos, Jornadas, Seminarios.

Curso sobre Cirugía Laparoscópica. “Cirugía robótica: Desarrollo, aplicabilidad y futuro”. Moderador Dr. S. Morales Conde. Ponentes: Drs: Espín Basany y Szold y comentarios de los Drs: Balibrea, Tarra-gona y Padillo 143

III Jornadas de Medicina Fetal, Genética y Reproducción. “*Diagnóstico prenatal en pacientes tras técnica de reproducción asistida*”, “*La prevención del parto prematuro mediante pesario cervical*” y “*Reflexiones sobre el presente y futuro de la terapia fetal*”. Moderadora: Dra. Victoria Rey Caballero. Ponentes: Drs. Belén López, E. Carreras i Moratonas y J.L. Bartha..... 143

Jornada de tratamiento del esófago de Barret con radiofrecuen-cia. Moderador: Ilmo. Dr. D. Felipe. Martínez Alcalá. Ponentes: Drs. Pérez Pozo, Martínez Alcalá, Gavilán, Hernández Corredera, Díez y Cañete. 144

Medicina y Cine. “Las fóbias”. Proyección de la película “*Mía Sarah*”. Moderadores: Dr. Guillermo Machuca Portillo y Dra. M^a del Carmen Montero Iruzubieta. Ponentes: Dres. Rodríguez Sacris-tán y García López 147

Medicina y Cine. “Las heridas por ataques de animales salvajes”. Moderadores: Dr. Guillermo Machuca Portillo y Dra. M^a del Car-men Montero Iruzubieta. Ponentes: Dr. Jesús Loscertales, D. Jesús Garrido y D. Eduardo Renshaw 149

Mesas Redondas:

Celebrada en el Distrito de Córdoba

Mesa redonda titulada “*Nuevas fronteras*”: “*La Nutrigenómica en la enfermedad metabólica*”; “*Las aplicaciones de la robótica en cirugía general*”; y la “*Inmunología en la medicina del nuevo milenio*”. Moderador: Ilmo. Dr. D. Carlos Pera Madrazo. Ponentes: Dr. José.López Miranda e Ilmos. Dres. D. Francisco Javier Bricceño Delgado y D. José Peña Martínez..... 151

Celebradas en Sevilla

“Diseños de investigación en Atención primaria”. Moderador: Ilmo. Dr. D. Carlos Martínez Manzanares. Ponentes: Dres. M. Ortega Calvo, M. Santos Lozano y J. Lapetra Peralta..... 152

“I Encuentro de Gastroenterología Infantil 2016”, presidida por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Federico Arguelles Martín y moderada por el Académico Correspondiente Dr. Coronel. Ponentes los Dres. A. Millán Jiménez, B. Espín Jaime y Cristóbal Coronel Rodríguez..... 153

“Tratamiento antidiabéticos y riesgo cardiovascular”: Ponentes: Profesores José María Cruz Fernández y Santiago Durán García... 154

“Presente y futuro de la cirugía laríngea”. Moderador: Dr. H. Galera Ruiz. Ponentes: Dres. F. Esteban Ortega, E. Cantillo Baños y I. Vilaseca González 156

“Presente y futuro de la Medicina del Trabajo en el siglo XXI”. Moderador. Ilmo. Dr. D. Dr. Pedro de Castro Sánchez. Ponentes: Dres. José M. León y José Antonio Lorente..... 157

4) TRABAJOS PREMIADOS AÑO 2016..... 159

CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS DE LA REALACADEMIA

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre un tema de medicina o especialidades médicas. “Implicación de la hipoxia en el origen embrionario y perinatal del neuroblastoma”. Autores: Verónica Alonso Arroyo, Israel Fernández-Pineda, Diego Aspiazu, Rosa Cabello, Catalina Márquez, Leopoldo Martínez, Sonia Pérez-Bertólez, María Victoria Maestre, Ricardo Pardal y Francisco M. Vega..... 163

Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla a Publicaciones Científicas, al trabajo científico de investigación básica o aplicada, publicado en los años 2014-2015. “CMV latent infection improves CD8+T response to SEB Due to expansion of polyfunctional CD57+Cells in young individuals”. Autores: Alejan-

dra Pera Rojas, Carmen Campos, Alonso Corona, Beatriz Sánchez Correa, Raquel Tarazona, Anis Larbi y Rafael Solana.....	175
ACCESIT en este premio. “Surgical meshes coated with mesenchymal stem cells provide an anti-inflammatory environment by a M2 macrophage polarization”. Autores: Rebeca Blázquez, Fco. Miguel Sánchez-Margallo, Verónica Álvarez, Alejandra Usón y Javier G. Casado.....	179
Premio de la Universidad de Sevilla, sobre un tema de Cirugía o especialidades quirúrgicas. “La Traumatología en los inicios de la Real Academia de Sevilla”. Autor: José Luis Castilla Cubero.....	189
Premio Dr. Antonio Hermosilla Molina (Ateneo), sobre “Biografía del Ilmo. Dr. D. Sebastián García Díaz. “Biografía y autobiografía del Profesor Sebastián García Díaz”. Autores: Ángela García Ruano y Sebastián Custodio García Fernández.....	197
Premio Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla, sobre tema de Medicina y especialidades. “Los venenos como herramienta criminal en las obras literarias de Cervantes: La influencia de Andrés Laguna y su adenda Acerca de los venenos mortíferos, Libro VI del Dioscórides”. Autores: Francisco López-Muñoz y Francisco Pérez-Fernández.....	207
Premio Profesor Antonio Piñero Carrión, sobre “Investigación, Clínica o Tratamiento de la Patología de la Retina”. “Grosos coriorretinianos, función renal y factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos”. Autores: Antonio Manuel Garrido Hermosilla, Mariola Méndez Muros, Estanislao Gutiérrez Sánchez, Cristóbal Morales Portillo, María Jesús Díaz Granda, Eduardo Esteban González y Enrique Rodríguez de la Rúa Franch	221
Premio Dr. Argüelles Terán, sobre Pediatría y sus especialidades. “Influencia del riesgo socio-familiar en el neurodesarrollo de niños con antecedentes de riesgo psico-neuro-sensorial prenatal o perinatal”. Autores: Inmaculada Ramos Sánchez, Antonia Márquez Luque, Inés María Gálvez García y Mariana Moreno Prieto	233

ACCÉSIT en este premio. “Enfermedad perinatal por estreptococo del grupo B. ¿Podemos avanzar en el control de la transmisión oro-faríngea durante el parto?”. Autores: Jesús Joaquín Hijona Elosegui, Antonio Luis Carballo García, María Soledad Sánchez Torices, Juan Francisco Expósito Montes y José Luis Alcázar Martínez.....	251
--	-----

CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS DE LA FUNDACIÓN RAMSE

Premio a la investigación en Cáncer de Próstata, con el patrocinio de JANSSEN-CILAG, S.A. y la Asociación Española de Urología (A.E.U.) “Papel de los ARN no codificantes de proteína en el cáncer de próstata”. Autor: Pedro Pablo Medina Vico	265
--	-----

Premio de la Fundación Real Academia de Medicina de Sevilla, a la investigación traslacional en Traumatología y Ortopedia, con el patrocinio de la Fundación Dr. Pascual. “Mesenchymal stem cells derived exosomes for the treatment of synovitis: proof of concept in a clinically relevant animal model”, Autores: D. Javier García Casado, Dña. Rebeca Blázquez, D. Francisco Javier Vela, Dña. Verónica Álvarez, Dña. Raquel Tarazona y D. Francisco Miguel Sánchez-Margallo.....	271
--	-----

5) ACTIVIDADES ADMINISTRATIVAS Y ACTOS INTERNOS DE ORGANIZACIÓN. MEJORAS ESTRUCTURALES..... 283

6) APERTURA SOCIAL DE LA ACADEMIA

Convenios y encuentros institucionales	287
---	-----

Conferencias en la sede de la Academia

“Sevilla, ciudad saludable”. Reseña. Conferenciante: Ilmo. Sr. D. Juan Manuel Flores Cordero.....	289
--	-----

“Como alcanzar el éxito” Conferenciante: D. Antonio Somé Carrillo.....	292
---	-----

Actividades acogidas en la Academia	295
--	-----

Nominación viaria. Nueva calle Doctor Felipe Martínez.....	296
---	-----

7) NOMBRAMIENTOS Y DISTINCIONES A NUESTROS ACADÉMICOS	297
8) PRESENTACIÓN DE LIBROS Y CONFERENCIAS DE NUESTROS ACADÉMICOS	298
9) COLABORACIONES	
“El saludador (o dador de salud)” Dr. D. Juan Manuel Vázquez Lasa	301
“Más allá de la anatomía del Niño Jesús del Sagrario de la Catedral de Sevilla, obra de Juan Martínez Montañés, un prototipo singular de la escultura sevillana” Ilmo. Dr. D. Joaquín Núñez Fuster	317
10) COMPOSICIÓN ACTUAL DE LA ACADEMIA	331

ACTOS INSTITUCIONALES

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2015

MEMORIA DE LAS ACTIVIDADES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA “AÑO ACADÉMICO 2016”

Ilmo. Dr. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez
Académico de Número y Secretario General

Excmo. Sr. Presidente de esta Real Academia de Medicina,
Excmas., Ilmas. y dignísimas autoridades componentes de la mesa
presidencial.
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos de Número.
Académicos Correspondientes.
Sras. y Sres.

Estatutariamente me corresponde como Secretario General redactar la memoria anual de actividades de la Academia correspondiente al Año Académico 316, **iniciando la presente edición, con un emocionado recuerdo** de nuestros compañeros fallecidos: el Académico de Honor Dr. Joaquín Barraquer Moner y los Académicos Correspondientes Dres. Servando Arbolí Bernárdez, Manuel Gutiérrez Goicochea, Manuel Nieto Barrera y José Villar Ortiz.

Acontecimientos a destacar del presente Año Académico han sido: la recepción como Académico de Honor del Dr. Manuel Cruz Hernández ce-

lebrada el 30 de octubre. Excelsa figura de la pediatría internacional, considerado como el maestro de mayor prestigio en la historia de la pediatría española; y la concesión por el Instituto de Academias de Andalucía de la Medalla de Honor del Instituto 2017 a nuestro Académico de Número Dr. José M^a Montaña Ramonet, merecido reconocimiento a sus méritos universitarios y profesionales, así como al trabajo desarrollado en el gobierno de la Real Academia de Medicina y gestión de su biblioteca y archivo desde el año 1985 hasta la actualidad.

Actos institucionales

Saltándonos el calendario, abrimos el capítulo de **Sesiones Públicas y Extraordinarias** con la referida Recepción Pública y Solemne como Académico de Honor del Dr. Cruz. Titula su magistral discurso: “*En la estela de las epidemias vividas*”. La presentación estuvo a cargo del Académico de Número Dr. Ignacio Gómez de Terreros. Palabras finales de nuestro Presidente Dr. Jesús Castiñeiras fernández. La Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura, encabezada por su Presidente el Dr. Joaquín *Ortiz Tardío*, quiso hacerse presente en tan entrañable acto, patrocinando la publicación de las intervenciones. Así mismo la Medalla de Oro de Académico de Honor le fue ofrecida al Prof. Cruz por los Académicos promotores del nombramiento y los Académicos de Número y Correspondientes de esta Real Corporación que se consideran sus discípulos. Fue notoria la presencia pediátrica y os puedo asegurar, que al finalizar el solemne acto, nuestra institución se convirtió en una verdadera “fiesta pediátrica”.

La “**Inauguración del 316 Año Académico**” tuvo lugar el *28 de enero*. Tras las palabras de apertura de nuestro Presidente y la lectura por el Secretario General de la memoria del Año Académico 2015, le corresponde al Dr. Manuel López López impartir su conferencia inaugural que titula “*Sobre una revisión crítica de la dinámica mandibular*”, procediéndose tras ella a la entrega de los Premios del Concurso Científico del año 2015.

El 11 de febrero tuvo lugar la **sesión necrológica** de nuestro Académico de Número Ilmo. Dr. D. Eduardo Zamora Madaria. En la Iglesia de San Alberto se celebró la Santa Misa en sufragio de su alma, procediéndose posteriormente a la sesión In Memoriam, en la que intervinieron los Académicos de Número, Dres. Muniain Ezcurra (*Perfil Universitario*), Rubio Rubio (*Perfil médico y humano*) y Sánchez Guijo (*Perfil académi-*

co), cerrándose el acto con las palabras finales de nuestro Presidente Dr. Castiñeiras Fernández delgado .

Continuando con los Actos Institucionales y de conformidad con nuestros estatutos, que extiende el distrito territorial de la Academia a las provincias de Sevilla, Córdoba y Huelva, tras la actividad del anterior Año Académico en Huelva, en el **presente se celebró en Córdoba**, el 25 de febrero, en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, **la mesa redonda** titulada “*Nuevas fronteras*”, teniendo como contenido “*La Nutrigenómica en la enfermedad metabólica*”; “*Las aplicaciones de la robótica en cirugía general*” y la “*Inmunología en la medicina del nuevo milenio*”. Fue moderada por el Dr. Pera, siendo sus ponentes los Drs. López Miranda, Briceño y Peña Martínez.

Como Pediatra, me permito hacer un paréntesis, para felicitar a la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y Digestiva del H. U. Reina Sofía de Córdoba, cuya jefatura ostenta nuestro Académico de Número Dr. Francisco Javier Briceño delgado, que han llevado a cabo el trasplante hepático por laparoscopia de adulto vivo a un bebé de 9 meses. Se trata del primer trasplante hepático vivo relacionado, extrayendo la pieza del donante a trasplantar por laparoscopia.

“**El día de la Academia**” se celebró el 19 de mayo presidido por el Excmo. Sr. Presidente de esta Real Academia Dr. Jesús Castiñeira Fernández. D. José Bono Martínez, impartió la conferencia titulada “*La España del Siglo XXI*”. A continuación se procedió a la entrega de Placa Conmemorativa al Ilmo. Dr. Pedro Muñoz González por sus 25 años como numerario.

Sesiones Públicas y Extraordinarias de toma de posesión de plazas de Académicos Correspondientes: fueron tres, y en ellas se incorporaron a nuestra nómina siete nuevos miembros. Tuvieron lugar:

El 10 de marzo con el ingreso de los Dres.:

- **D. Pedro Cano Luis**, con la lectura de su discurso “*Nuevos avances en la cirugía pélvica: Tratamiento de las secuelas traumáticas del anillo pelviano*”, presentado por el Académico de Número Dr. Sáenz López de Rueda.
- **D. Rafael Espino Aguilar**, con su discurso “*Enuresis 2016. Donde nos encontramos*”, presentado por el Académico de Número Dr. Gómez de Terreros.

El 5 de mayo con el ingreso de los Dres.:

- **D. Manuel Ortega Campo**, con la lectura de su discurso “*La Escuela Inglesa de Atención Primaria entre los siglos XX y XXI*”, presentado por el Académico de Número Dr. Martínez Manzanares.
- **D. Juan Gálvez Acebal**, con su discurso “*La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, avances diagnósticos y terapéuticos*”, presentado por el Académico de Número Dr. Muniáin Ezcurra.
- **D. Daniel Torres Lagares**, con su discurso: “*Odontología y Cáncer Oral*”, presentado por el Académico de Número Dr. Loscertales Abril.

El 6 de octubre, con el ingreso de los Dres.:

- **D. Ángel Nogales Muñoz**, con la lectura de su discurso “*Cáncer de páncreas: caminando hacia su derrota*” presentado por el Académico de Número Dr. Cantillana Martínez.
- **D. Miguel Ángel Gómez Bravo**, con su discurso “*Estado actual del trasplante hepático electivo en España*” presentado por el Académico de Número Dr. Briceño Delgado. .

Conferencias Extraordinarias. En este apartado reseñamos:

- El 31 de marzo el Prof. Dr. D. Hans W. Sollinger, profesor de la Universidad de Wisconsin, impartió la conferencia “*Terapia génica en Diabetes*”, temática de una de sus líneas de investigación, siendo presentado por nuestro Académico de Número Dr. Pera Madrazo.

Sesiones Académicas Ordinarias. Iniciamos este capítulo con la tradicional actividad académica encuadrada en el **Curso sobre Cirugía Laparoscópica**, organizado por nuestro Académico Correspondiente Dr. Morales conde. Se celebró el día 4 de febrero y llevaba por título “*Cirugía robótica: Desarrollo, aplicabilidad y futuro*”. Tras la presentación del acto por el Presidente de la Academia, interviene como moderador el Dr. Morales, actuando como ponentes los Drs: Espin Basany y Szold y comentarios de los Drs: Balibrea, Tarragona y Padillo.

El mismo formato tuvo las **III Jornadas de Medicina Fetal, Genética y Reproducción**, promovida por nuestra Académica Correspondiente Dra. Rey Caballer celebrada el 3 de noviembre. En el acto Académico se abordó la temática del “*Diagnóstico prenatal en pacientes tras técnica de reproducción asistida*”, “*La prevención del parto prematuro mediante pesario cervical*” y “*Reflexiones sobre el presente y futuro de la terapia fetal*”, actuando como moderadora la Dr. Rey e interviniendo como ponentes los Drs. Belén López, Carreras i Moratonas y Bartha.

El 1 de abril, promovido y dirigido por nuestro Académico de Número Dr. Martínez Alcalá tuvo lugar la **Jornada de tratamiento del esófago de Barret con radiofrecuencia**. Actuaron como ponentes los Drs. Pérez Pozo, Martínez Alcalá, Gavilán, Hernández Corredera, Díez y Cañete.

Seminarios “Medicina y Cine”. Fueron moderados por los Académicos Correspondientes Dres. Machuca Portillo y Montero iruzubieta, cuya continuidad por tercer año consecutivo corrobora el interés científico-social de la iniciativa.

El celebrado *el 5 de marzo* tuvo por título “**Las fobias**” proyectándose la película “*Mía Sarah*”. Se debatió sobre “*las fobias en el cine*” y se plantearon los siguientes interrogantes: ¿Son tan dificultosos el manejo de los pacientes con aerofobia como se refleja en la película?; ¿Qué puede aportar el conocimiento médico a las producciones cinematográficas? El acto contó con la intervención del Dr. Barbé, de amplio currículo en el ámbito cinematográfico, junto a los Psiquiatras y Académicos Dres. Rodríguez Sacristán y García López.

El segundo seminario se celebró el 1 de octubre bajo el título “**Las heridas por ataques de animales salvajes**”. Se proyectó la película “*El renacido*”, actuando como ponentes el Dr. Loscertales, Catedrático de Cirugía y con experiencia en caza mayor; D. Jesús Garrido especialista cinematográfico en el diseño, manejo y gestión de los efectos especiales digitales; y D. Eduardo Renshaw, con experiencia de haber sufrido el ataque de un gran macho león y herido de extrema gravedad, sufriendo un periplo similar al protagonista de la película.

Mesas Redondas. Durante el Año Académico 2016, además de la ya citada celebrada en Córdoba, fueron programadas y celebradas en nuestra sede de Sevilla las siguientes:

- **“Diseños de investigación en Atención primaria”**, moderada por el Académico de Número Dr. Martínez Manzanares, interviniendo como ponentes los Dres. Ortega, Santos y Lapetra. (3-03-2016)
- **“I Encuentro de Gastroenterología Infantil 2016”**, presidida por el Académico de Número Dr. Arguelles Martín y moderada por el Académico Correspondiente Dr. Coronel interviniendo como ponentes los Dres. Arguelles, Millán, Espin y Coronel. (28-04-2016)
- **“Tratamiento antidiabéticos y riesgo cardiovascular”**, actuando como ponentes los Académicos Correspondientes Profesores Cruz Fernández y Durán García (30-06-2016)
- **“Presente y futuro de la cirugía laríngea”**, moderada por el Académico Correspondiente Dr. Galera Ruiz, interviniendo como ponentes los Dres. Esteban, Cantillo, Vilaseca. (10-11-2016)
- **“Presente y futuro de la Medicina del Trabajo en el siglo XXI”** moderada por el Académico de Número Dr. Pedro de Castro, interviniendo como ponentes los Dres. José M. León y José Antonio Lorente. (17-11-2016)

Presentación de los trabajos premiados. Los días 21 de abril y 2 de junio se presentaron en sesiones públicas los trabajos premiados **correspondientes** al concurso científico del año 2015, que en su día fueron adjudicados a los siguientes autores:

- **Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre un tema de medicina o especialidades médicas:** *“Los MicroARNs en el desarrollo de neoplasias hematológicas”*. Autor: P. Medina Vico
- **Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla a publicaciones científicas en los años 2013-2014:** *“Combined staged therapy of complex arteriovenous malformations: initial experience”*. Autores: D. Gregorio Rodríguez-Boto, R. Gutiérrez-González, A. Gil, C. Serna y L. López-Ibor .
- **Premio Colegio de Médicos de Sevilla, sobre tema Medicina, Historia de la Medicina y Humanidades:** *“Pioneros y mártires de la radiología sevillana”*. Autores: D. López Jiménez, D. Jorge F. González Ricón y Dña. Cristina Martínez Medialdea.
- **Accésit al Premio Colegio de Médicos de Sevilla, sobre tema Medicina, Historia de la Medicina y Humanidades:** *“Federico*

de Montefeltro: Una historia clínica". Autores: Purificación Martínez Jordá y F. Recio Quijano.

- **Premio Prof. Antonio Piñero Carrión sobre "Patología de la Retina":** "*Estudio experimental de la resistencia mecánica de las esclerotomías sin sutura en vitrectomía microincisional*". Autor: J. Benítez Herreros.
- **Premio Prof. Alberto Valls y Sánchez de Puerta, sobre Pediatría:** "*Rentabilidad de la determinación de procalcitonina en el síndrome febril del niño*". Autores: M^a José Carbonero y Cristina Real del Valle.
- **Premio Dr. Francisco Javier Loscertales, sobre Cirugía Torácica videoasistida avanzada:** "*Estudio de la técnica mínimamente invasiva para el tratamiento quirúrgico del empiema en estadios avanzados.*" Autores: S.B. Moreno, M. Congregado y R. Jiménez Merchán.

Apertura social de la Academia

- El 9 de junio, el Dr. Juan Manuel Flores Cordero, Teniente Alcalde Delegado de Bienestar Social y Empleo del Ayuntamiento de Sevilla, impartió la conferencia titulada "*Sevilla: Ciudad Saludable. La Administración Local y las políticas de Salud y Bienestar Social*", fue presentado por el Alcalde de Sevilla, Excmo. Sr. D. Juan Espadas Cejas, clausurando el acto nuestro Presidente Dr. Jesús Castiñeiras Fernández.
- El 30 de Septiembre el Excmo. Ayuntamiento de Sevilla en sesión plenaria acordó la nominación "*Doctor Felipe Martínez*" de una calle de la ciudad, al que fue miembro numerario de esta corporación y persona de larga trayectoria profesional, Dr. Felipe Martínez Pérez. El acto de la rotulación fue presidido por el Alcalde de Sevilla y se llevó a cabo el pasado día 13 de diciembre. La Academia estuvo representada por el Vicepresidente Dr. José Luis Serrera Contreras, acompañado de numerosos miembros de nuestra corporación, familiares y amigos.
- El 29 de septiembre con la conferencia de D. Antonio Somé Carrillo titulada "*Como alcanzar el éxito*", presentado por el Académico de Número Dr. Felipe Martínez Alcalá.

- El 23 de noviembre con la conferencia impartida por D. Antonio Pulido Gutiérrez, titulada “*Transformación y perspectivas del Sistema Financiero Español*”, presentado por nuestro Presidente Dr. Castiñeiras.
- En este ámbito de apertura social, es justo reconocer de nuevo la entrega y continuado esfuerzo de nuestro Académico Bibliotecario D. José María Montaña Ramonet, siempre presto a las numerosas llamadas de *visita a nuestra Academia*.

La Academia en el año 2016 ha sido sede de relevantes eventos, con destacada participación de expertos nacionales e internacionales:

- Promovido por el Dr. Castiñeiras Fernández, el 18 y 19 de febrero tuvieron lugar las **III Jornadas Médico Quirúrgicas en Cáncer de Próstata**.
- El 30 de abril las **VIII Jornadas Porto-Barcelona-Sevilla** del Grupo de Cirugía de Tobillo y Pie de la Sociedad Española.
- El 30 de mayo las **II Jornadas Andaluzas por el Futuro del Sistema Nacional de Salud**.
- El 1 de junio la **clausura el Curso de Temas Sevillanos**, con la conferencia de nuestro Académico de Numero Dr. José Luis Serre-
ra Contreras titulada “*Sevilla vista por los viajeros románticos del siglo XIX*”.
- El 23 de junio tuvo lugar un entrañable acto organizado conjuntamente por nuestra Real Academia y el Real e Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla para la **presentación del libro “Una Institución histórica ante la democratización del conocimiento”** obra de nuestro ex presidente Dr. Hugo Galera Davidson, interviniendo en el acto los Académicos de Numero Drs. Loscertales Abril y Serrera Contreras y por la Editorial Almuzara D. Manuel Pimentel Siles, cerrándose el acto por los presidentes Dres. Juan Bautista Alcañíz Folch y Jesús Castiñeiras Fernández.
- El 11 de noviembre promovido por nuestro Académico de Número Dr. Infante Alcón, **sesión de los cirujanos cardiovasculares españoles miembros del denominado club de los viejos amigos. “The old friends Club”** con la intervención del eminente cirujano cardiovascular Dr. Alejandro Aris, sobre “*La Medicina en la Pin-*

tura II parte” y el Prof. Rafael Manzano, catedrático de arquitectura y conservador de los Reales Alcázares sevillanos entre 1970 y 1991 y artífice del diseño de este Salón de Actos, presentado por nuestro Académico Correspondiente Dr. Ramiro Rivera.

- El 30 de noviembre **presentación del libro “Ácido hialurónico manual de rellenos estéticos-tercio facial inferior”** cuyos autores son la Dra. Esther Hernández-Pacheco y el Dr. Gonzalo Ruiz de León.
- El 15 de diciembre **Reunión TAVI (implante valvular aórtico transcatéter)**, cuya presentación estuvo a cargo del Director de la Unidad Intercentros del Área del Corazón de Sevilla Dr. Hidalgo.

Actos internos organizativos y de administración.

Todas las actividades reseñadas, como se puede comprender, tienen un trasfondo encuadrado en la **“vida diaria de la Academia” que conlleva un gran esfuerzo organizativo y administrativo.** En este sentido conviene destacar que en el curso del año Académico 2016 se han celebrado 4 Plenos ordinarios, 2 extraordinarios, 8 Juntas de Gobierno, 6 reuniones de las Secciones, 7 reuniones de la Comisión de peritaje y 5 de la Comisión de Actividades Científicas, esta última creada en el presente año.

Nombramientos realizados por la Academia:

- **Académicos de Honor** de los doctores *D. Manuel Cruz Hernández* (recepción celebrada el pasado 30 de octubre) y *D. Pedro Brugada i Tarradellas*, acordado en el *Pleno extraordinario del 20 de junio* con acto de recepción previsto el próximo 21 de mayo de 2017.
- **Académico de Erudición** al *Excmo. y Rvdmo. Sr. D. Juan José Asenjo Pelegrina, Arzobispo de Sevilla* en Pleno extraordinario del 29 de noviembre.
- **Académicos Correspondientes electos** a los Dres:
 - D. Alberto Manuel Rodríguez Benot
 - D. Pastora Gallego García de Vinuesa
 - D. José López Miranda
 - D. M^a José Carbonero Celis
 - D. Rafael Balongo García
 - D. Francisco Esteban Ortega
 - D. M^a José Requena Tapia.

Convocatoria de las plazas de Académico de Número en las especialidades de Obstetricia-Ginecología y Endocrinología-Nutrición, pendiente de su publicación en el BOJA.

Encuentros institucionales. Se han mantenido encuentros institucionales con:

- Alcalde de Sevilla, Sr. D. Juan Espadas Cejas 17/2/16
- Consejero de Salud, Sr. D. Aquilino Alonso Miranda. 16/11/16
- Consejero de Justicia, Sr. D. Emilio de Llera Suárez-Bárcena. 24/6/16
- Arzobispado de Sevilla. 14/6/16
- Representación de la Academia por el Secretario General en el acto solemne de apertura del curso de las Reales Academias del Instituto de España, que presidió su Majestad el Rey . 6/10/16

Solicitud de informe: Por la Consejería de Salud se nos remitió para informe, *“el borrador del proyecto de Decreto por el que se regula la publicidad relacionada con la salud de Andalucía y el procedimiento de autorización de publicidad de productos sanitarios”*, el cual fue debidamente cumplimentado.

Convenios. Se ha procedido a la firma de los siguientes convenios:

- Protocolo de intenciones entre la Consejería de Salud y las Reales Academias de Medicina y Cirugía de Sevilla y de Andalucía Oriental.
- Con la Fundación Cajasol.
- Con los Laboratorios Rovi.

Mejoras estructurales. Bajo la supervisión del Académico Conservador Dr. José Rojas Rodríguez se han llevado a cabo las siguientes mejoras estructurales:

- Instalación de 2 desfibriladores subvencionado por la Fundación Cajasol, impartándose dos cursos de formación, cuyos discentes han sido 10 Académicos de Número, 1 Académico Correspondiente, 2 secretarias y 2 becarios de la vecina Academia de Bellas Artes.
- Subvención e Instalación de climatización por la empresa AZVI.

- Ampliación y reforzamiento de las medidas de seguridad: entre otras, nuevas cámaras de seguridad, consolidación de puertas y ventanas y presencia de guarda de seguridad en todos los eventos.
- Cambio de instalación eléctrica en edificio c/ Abades e instalación de bombillas LED en ambos edificios subvencionado por Laboratorios ROVI.

Trabajo de las comisiones.

- **Comisión de Actividades Científicas.**

Creada en el pleno ordinario del 5 de abril, presidida por el Vicepresidente Dr. José Luis Serrera Contreras e integrada por los Drs. José Antonio Durán Quintana, Ignacio Gómez de Terreros, Carlos Infantes Alcón, Manuel López López Joaquin Nuñez Fuster, Jose M^a Rubio Rubio, Pedro Sanchez Guijo y Dña Cristina Chinchilla Tristán como secretaria. Ante el proyecto temático elegido se incorporan los Dres Miguel Ángel Muniain Ezcurra y Carlos Martínez Manzanares.

Cinco han sido las reuniones mantenidas hasta la fecha, planificándose para el Año Académico 2017 el abordaje en profundidad de la problemática de **“Los mayores”** a través de cinco sesiones, tres de las cuales de carácter científico, se celebrarán en la Academia (*“Biología del envejecimiento”*, *“La asistencia sanitaria a los mayores en el S. XXI”*, *“Prevenir es mejor que curar. Envejecimiento activo”*) y dos de más carácter social a ser posible en la sede de la Fundación Cajazol (*“Envejecimiento y sociedad. Problemas éticos y legales”*, *“Psicología del mayor”*), con especial invitación a los miembros de Cursos de Temas Sevillanos, Centro de Orientación familiar de Sevilla entre otros. Se acordó diseñar un cartel conjunto informativo de las cinco actividades que otorgue una línea de continuidad a su desarrollo en el intervalo del 9 de marzo al 18 de mayo.

Como paso previo al desarrollo de las mencionadas actividades científicas, igualmente se acordó que nuestro Académico de Número Dr. Martínez Manzanares ante la celebración el día 1 de octubre del *“día de las personas mayores de edad”* remitiera escritos a los editores del Grupo JOLY y del ABC, para que la Academia se hiciera presente en dicho día. Fue llevado a efecto y la información llegó a todas las provincias.

- **Comisión de peritaje:**

Siete ha sido las reuniones de la Comisión de Peritaje integrada por los Académicos de Número Dres.: Alfonso Galnares Ysern, Pedro Sánchez Guijo y Ignacio Gómez de Terreros, con 13 solicitudes de peritaciones llevadas a efecto por los Académicos de Número y Correspondientes a los que la Comisión agradece su estrecha colaboración.

Solicitudes de peritaciones, encuadradas por especialidades:

- 4 de ginecología y obstetricia, cumplimentadas por los Dres. *Rey Caballero, Poblador Torres, Garrido Teruel y Jiménez Caraballo.*
- 3 de oncología, cumplimentadas por el Dr. Murillo Capitán.
- 2 de neurocirugía, cumplimentadas por el Dr. Murga Sierra.
- 1 de medicina legal, cumplimentada por el Dr. Galnares Ysern.
- 1 de psiquiatría, cumplimentada por la Dra. García López.
- 1 de reumatología, cumplimentada por el Dr. Sánchez Bursón
- 1 de traumatología, cumplimentadas por el Dr. Sáenz López de Rueda.

Distinciones. En el presente año Académico han recibido *distinciones* los miembros de nuestra corporación que se citan a continuación, Dres.:

- **José M^a Montaña Ramonet.** Medalla de Honor del Instituto de Academia de Andalucía 2017. .
- **Benito Valdés Castrillón.** *Hijo Adoptivo de la ciudad de Sevilla.*
- **Hugo Galera Davidson.** Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio.
- **Jesús Loscertales Abril.** *Medalla de Colegiado de Honor* por el Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla.
- **Ignacio Gómez de Terreros.** *Premio Pediatra Ejemplar 2016* por la Asociación Española de Pediatría.
- **Javier Briceño Delgado.** *Premio Aberrees de Oro Ciudad de Córdoba en Ciencias Médicas 2016.*
- **Ángel Salvatierra Velázquez.** *Hijo predilecto de Andalucía.*
- **Miguel Rufo Campos.** *Médico Ilustre en la modalidad de Medicina Especializada* por el Colegio de Médicos de Sevilla.

- **Manuel Nieto Barrera.** *Premio Nacional de Epilepsia* a la trayectoria científica concedido por la Sociedad Española de Epilepsia.
- **José del Pozo Machuca.** La Sociedad de Pediatría Extra hospitalaria acuerda que su anual actividad formativa iniciada en 1983, pase a denominarse “*Curso de formación continuada José del Pozo Machuca*”.

Nombramientos:

- **Federico Argüelles Arias.** Presidente de la Fundación Española de Aparato Digestivo.
- **Ignacio Gómez de Terreros,** Académico numerario. Por la Consejería de Igualdad y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía *vocal del Consejo Andaluz de Asuntos de Menores.* El Gobierno Andaluz en el 2001 le confió su puesta en marcha, desempeñando la presidencia hasta el 8 de febrero del 2016 tras solicitud de relevo, con el ofrecimiento de continuidad como vocal.

Presentaciones de libros:

- El 2 de febrero en el Ateneo de Sevilla “*El largo camino de la historia del Cáncer*”, cuyo autor es el Académico Correspondiente Dr. José Andrés Moreno Nogueira, presidente del Comité Técnico de la Asociación Española contra el Cáncer.
- El 7 de abril en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos “*El dolor duele*”, cuyo autor es el Académico de Número Dr. José Antonio Durán Quintana.
- El 14 de diciembre en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos “*Dame la mano. Ayudando a los niños con cáncer y sus familias*”, cuya autora es la Académica Correspondiente Dra. Ana María Álvarez Silban.

Conferencias

- El 16 de marzo en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos organizado por la Dirección General de Cultura y Asociación Perpetua Socorro, Conferencia del Académico de Número Dr. Serrera

Contreras titulada “*Los judíos en Sefaradí (España) a lo largo de los tiempos*”, presentado por el Secretario General de la Academia Dr. Gómez de Terreros.

- El 19 de junio formando parte de la actividad “MIRAR UN CUADRO” que organiza el Museo de Bellas Artes y la Asociación de Amigos del Museo de BBAA de Sevilla, nuestro Académico de Número y Doctor en Historia del Arte Dr. Joaquín Nuñez Fuster impartió la conferencia “*La apoteosis de San Hermenegildo, pintura de Francisco Herrera el Viejo*”.
- El 1 de Octubre dentro del curso de Temas Sevillanos nuestro Académico de Número Dr. José Luis Serrera Contreras impartió la Lección titulada “*El Rey Don Pedro I y Sevilla*” en el Salón de Acto del Real Circulo de Labradores.

Sesión Pública y Extraordinaria de Clausura del 316 Año Académico. Se celebró el 15 de diciembre de 2016. La conferencia magistral de clausura estuvo a cargo del Prof. Dr. D. Josep Rodes-Cabau de Laval University, Quebec (Canadá) titulada “*Experiencia global con TAVI: ¿hacia dónde vamos?, ¿cuáles son los nuevos escenarios?*” siendo presentado por nuestro Académico de Número Dr. Carlos Infante Alcón. A continuación se procedió a la apertura de plicas de los Concursos Científico de Premios del año 2016 convocados por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla y por la Fundación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Cerró el acto el Presidente de la Real Academia Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Castiñeiras, quedando clausurado el “Año Académico 2016”.

Con ello, termino la lectura de la presente memoria de la que como Secretario General de esta Real Academia de Medicina y Cirugía

“Doy fe”.

DISCURSO PROTOCOLARIO DE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO 2016

SOBRE UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LA DINÁMICA MANDIBULAR

Ilmo. Dr. D. Manuel López López
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía

Al comienzo de nuestro ejercicio profesional, tras las capacitaciones experimentales, curriculares universitarias, no somos sino emprendedores en prácticas sustentadas en bases científicas, verosímelmente, aceptadas por nuestros maestros, y en las técnicas de ellos aprendidas. A veces podríamos ser emprendedores por un seguimiento bibliográfico, por repetitivo creíble, pero sin el necesario contraste de fiabilidad. Y, también, es frecuente que el empirismo tecnológico, continuado en el tiempo, dificulte la crítica estimulante, tendente a la búsqueda de nuevos métodos, nuevas formas de hacer, que pudieran mejorar y/o corregir los resultados sobre los objetivos propuestos.

Las investigaciones básica y clínica, actualizadas, las nuevas tecnologías, incluso las revisiones correctamente interpretadas, pueden hacer cambiar el valor de lo que se nos antoja inamovible. Las innovaciones, si son avaladas por la ciencia y la experiencia revisadas, deben tender a mejorar los principios que sustentan la praxis profesional.

En Estomatología, en su capítulo tecnológico instrumental de prótesis odontológica, también, a veces, se utilizaron, como principios, premisas de discutible y dudoso rigor científico, que han llegado hasta nuestros días.

La anatomía descriptiva y topográfica cráneo-facial no ha sufrido variación sustancial desde los textos especializados de los grandes anatomistas de los siglos XIX y XX.

Testut, Latarjet, Sicher y Tandler, entre otros de sus coetáneos, no han perdido su vigencia y siguen mereciendo ocupar un primer lugar en la referencia científica, junto con los actuales autores y estudiosos de esta ciencia básica médica.

No ocurre lo mismo con la fisiología del aparato masticador, eludida a lo largo de gran parte de la historia de la prótesis dental, y tardía y perezosamente estudiada desde presupuestos científicos, ya avanzado el conocimiento de las ciencias básicas médicas, frente a la inmediatez práctica que parecían, y aún parecen, ofrecer los criterios mecanicistas dominantes.

Las prótesis primarias, artesanales, descubiertas en cráneos aportados por la paleontología o las de los egipcios, hebreos, etruscos, fenicios, griegos y romanos, de referencia histórica, utilizando dientes naturales humanos o de caballo, o esculpidos en marfil o en oro, y adaptados y retenidos por ligaduras ferulizantes a dientes remanentes, no podían exigir a aquellos pioneros del arte dental, como preocupación prioritaria, el conocimiento de la dinámica mandibular. Ni a lo largo de la Edad Media, en la que la medicina árabe llegó a merecer una cierta consideración, hubo interés por relacionar las prótesis dentales, apenas evolucionadas, con sus antagonistas, más allá de un contacto estable.

En el Renacimiento, mediado el S.XVI, cuando la medicina se reafirma como ciencia experimental, es cuando comienza a progresar el pensamiento odontológico, no tanto la prótesis dental y, nada la preocupación por la cinemática mandibular. Tuvo que transcurrir la mitad del siglo XVII para que un dentista francés, Pierre Fauchard, manifestara la necesidad de “una gran preparación médica y mecánica para el ejercicio digno de la profesión de dentista”. “Los principios que sentó Fauchard, permitieron a la prótesis odontológica colocarse en la vía por donde no ha cesado de progresar lenta pero seguramente”, escribía Saizar en 1958.

Las construcciones protésicas sobre reproducciones, en yeso, de las arcadas dentarias relacionadas en oclusión, simplificando la acción directa en la boca del paciente, no llegan, hasta 1805 con Gariot. Tal perspectiva se tradujo en necesidad. El yeso fue el material de elección para obtener las huellas de las arcadas dentarias y, también, para su positivado. Aparecen las godivas, compuestos para impresión o pasta Stent. Y hasta nuestros días, fueron surgiendo nuevos materiales, cada vez de mayor precisión re-

productora: hidrocoloides de agar, eugenatos, polisulfuros de mercaptano, derivados de ácido algínico, siliconas, poliéteres...) en una cadena de investigación, primaria o derivada, inacabada sin duda. Porque los materiales, todos, devienen de elementos simples que ya están en el Universo, que reaccionan entre sí o se complementan espontáneamente y que la inteligencia humana, utiliza y/o transforma para su conveniencia. No puedo evitar la referencia del Universo incompleto, pero evolutivo y perfectible de Teilhard de Chardin.

Treinta y cinco años después, Cameron (1840) diseña los primeros relacionadores de alambre, luego de metal fundido, más resistentes y rígidos, con bisagras posteriores, que facilitaban la aproximación y disyunción de las reproducciones de las arcadas dentarias, y la oclusión en máxima intercuspidadación.

Aquellos instrumentos, cuya primera función fue relacionar ambas arcadas dentarias entre sí, de manera armónica y estable, para reponer dientes ausentes, posiblemente, aún con motivaciones, primarias, , estéticas, estaban llamados a superar sus iniciales prestaciones.

Los movimientos mandibulares comprometían la estabilidad de las restauraciones, de vez en vez, más extensas y complejas, con el favor de nuevos materiales de confección, (madera, hueso, cerámicos, metales preciosos, caucho, entre los primarios, pronto largamente superados) Los instrumentos, no solo necesitaban ser relacionadores estáticos, en máxima intercuspidadación, entre ambas arcadas dentarias sino, también, en las posiciones contactantes excéntricas de la arcada inferior con respecto a la superior.

Evans y Bonwill en 1858, aportaron los articuladores anatómicos con eje de bisagra posterior, rama superior móvil y vástago incisal de apoyo, y, que dotados de un, mecanismo articular, más o menos complejo, constituyeron los articuladores condilares, sustentados en las teorías empírico-mecanicistas propuestas por Balkwill (1866), Hayes y Luce (1889), Spee (1896), Walker (1896), Gysi (1910), Christenseii (1905), Monson (1920), Wadsworth (1925), y más tarde Le Pera (1955), entre otros.

Las reproducciones de las arcadas dentarias se posicionaron ya, en los nuevos articuladores, según datos craneométricos individualizados, recuperando el arco facial de Snow y Gritman(1899).

Se sucedieron interpretaciones, a veces, contradictorias, de la anatomo-fisiología de las articulaciones temporomandibulares. Se defendió su función rectora única, para los movimientos mandibulares libres o contac-

tantes. Y aun no fue el momento del interés por la cinética y cinemática de la dinámica mandibular.

En 1926, Mc Collum fundó la Sociedad Gnatológica, en Los Angeles, en la Universidad del Sur de California; y Stallard y Stuart acuñaron, el concepto rehabilitador de gnatología, poniendo en valor el aspecto tecnológico de las transferencias cráneo-faciales a los articuladores. La relación céntrica condilar, como posición de referencia mandibular reproducible, y la rotación de los cóndilos, definiendo un eje terminal de bisagra, siguiendo a Le Pera y Gritman(1899), fueron principios de su filosofía. Pero ya, a la vez, comenzaron a reivindicar el diagnóstico basado en el conocimiento anatomo-fisiológico del aparato estomatognático, su unidad funcional, y la planificación para el tratamiento de sus patologías. Supone el primer compromiso de la prótesis dental con los principios de la medicina.

En 1937 llegaron los articuladores semi-ajustables “(Hanau, Dentatus, Whip-mix, Denar, etc.), con posibilidad de reproducir e individualizar, parcialmente las inclinaciones de los movimientos condilares e incisales Y, en la década de los años 1950, se presentaron los articuladores “totalmente ajustables”, con capacidad para la reproducción de todos los movimientos condilares con sus verdaderas trayectorias, que reproducían movimientos y posiciones libres y/o contactantes de la arcada inferior con respecto a la superior. La “relación céntrica condilar” y el “eje de giro posterior” eran la regla primera.

Stuart, Granger, Denar, Simulator fueron los articuladores más representativos.

Desde 1968 pantógrafos mecánicos, e incluso, pantógrafos asistidos por ordenador vienen a apoyar a algunos de estos instrumentos articuladores.

En la década de los años 1970, siguiendo a Stallard y Stuart, Lauritzen y P. K. Thomas, desarrollaron y divulgaron la Escuela Gnatológica,*. Por aquellos años llegaron a España sus doctrinas, transmitidas por un grupo de profesionales españoles, becados por la Fundación Del Amo, ligada a la Universidad del Sur de California y a la Universidad Complutense de Madrid, y conocimos y aprendimos las técnicas y la justificación para la oclusión mutuamente protegida y la construcción oclusal orgánica, bajo la tutoría presencial de P.K. Thomas.

Los resultados, con unos y otros nuevos instrumentos y técnicas, eran prótesis ajustadas a sus principios de oclusión compatibles con los articuladores parcial. o totalmente ajustables, pero que alimentados con datos

de conveniencia, con error conocido y calculado, exigían, ajustes clínicos “in situ”, y/o procesos de adaptación de los pacientes portadores. Pero no se consideró la necesidad de profundizar en la morfo-función del aparato estomatognático.

En algunos tratados de Odontología, centrándolo todo en las articulaciones témporo-mandibulares, se puede encontrar un capítulo dedicado a la morfo-función comparada entre los mecanismos cráneo-mandibulares animales, según el tipo de alimentación predominante, pero obviando, en la especie humana actual, omnívora, las adaptaciones obligadas por la evolución filo y ontogénica

En todo caso, nuestro interés podría reducirse y circunscribirse al proceso evolutivo desde el primer homínido humano, ya en la sabana, el *homo habilis*, hasta los *homo erectus*, *homo sapiens* y *homo sapiens sapiens* “actual”.

La posición erecta permitió, a aquellos homínidos humanos primarios, disponer más de las manos como instrumentos de trabajo. Liberadas las arcadas dentarias de funciones instrumentales y de defensa, se van configurando y acortando, paulatinamente según las exigencias masticatorias para una alimentación natural que evoluciona (los terceros molares, e incluso los incisivos laterales tienden, a desaparecer); disminuye el prognatismo; la frente se proyecta hacia delante; “el animal podía mirar de lejos”, y “descubrir lo que aparece en el horizonte de su campo visual” dice Laín*; el cráneo gana en capacidad y el cerebro en tamaño y en función; la boca se va capacitando, también, para la locuencia, vocativa, comunicativa y nominativa, inherente a la especie, con sonidos preverbales, primero, y articulados hasta construir palabras.

Y las articulaciones témporo-mandibulares, se fueron modelando, adaptándose a las sucesivas exigencias funcionales, hasta el momento filogenético de la actual especie humana. La ontogenia, el desarrollo y el crecimiento, en sus “hábitat” sucesivos, hacen todo lo demás.

Los movimientos excéntricos del maxilar inferior, en los primeros homínidos humanos, aún eran necesarios en su cualidad mecánica para masticar frutas, hierbas y carnes, como en la naturaleza eran presentados. En el momento evolutivo actual, la especie humana, mantiene su condición omnívora, por la cualidad misma, de los alimentos preparados que utiliza y no por la morfofunción, con que las articulaciones témporo-mandibulares, pudieran condicionar los movimientos maxilares, ahora más limitados.

Los movimientos de traslación lateral de los cóndilos, en las articulaciones témporo-mandibulares de la especie humana, no existen. Las traslaciones laterales del maxilar, no son tales, sino movimientos oblicuos, inducidos por los de la lengua, y la musculatura facial, al situar los alimentos entre las arcadas dentarias, con una mínima participación del músculo ptéridoideo externo contralateral.

Los movimientos portero-anteriores para la aprehensión de los alimentos, previos a la masticación y los de fricción, de los incisivos inferiores sobre los superiores para la denudación ocasional de huesos costales, acción de roer, no pueden considerarse incluidos en el patrón habitual de los ciclos masticatorios.

Los caninos, armónicos con el resto de los dientes de sus arcadas, no se utilizan, ya, para desgarrar alimentos fibrosos, sino que son claves de sus arcos y transmisores de fuerzas horizontales. Sus guías, si existieran darían lugar a disoclusiones anterior y bilaterales posteriores, y serían disuasorios de contactos no centrados en los sucesivos ciclos masticatorios, e inductores del acercamiento vertical de la elevación del maxilar hacia la máxima y estable intercuspidad.

Si el arco de apertura de la boca sigue una trayectoria vertical, también el arco de cierre, en sentido inverso, se ha de mover próximo al plano medio-sagital.

Los movimientos del maxilar inferior para la masticación están condicionados por un patrón funcional individual, que se estuvo generando, simultáneamente y condicionado, al crecimiento del esqueleto óseo cráneo-facial y al modelado de las articulaciones témporo-mandibulares; y que se fue gestionando mientras se formaban y crecían las arcadas dentarias.

Este patrón no se puede considerar definido, al menos, hasta cumplido el contacto oclusal de los segundos molares, sin olvidar el necesario proceso de adaptación a los cambios vitales morfo-funcionales.

La masticación es la acción más compleja y precisa de la dinámica del aparato estomatognático. Comienza con un movimiento voluntario, y limitado, de apertura de la boca, desde la posición de reposo del maxilar; continúa con su cierre reflejo, sobre los alimentos incorporados, para la aprehensión y escisión de estos, entre los incisivos inferiores y superiores, y se sigue de movimientos reflejos, controlados (receptores censo-motores) de los labios, de la lengua y de las paredes yugo-faciales de la boca, para conseguir situar el bocado entre las dos arcadas dentarias. Continúan

fases de aplastamiento y trituración posterior de los alimentos, mediante movimientos automáticos de apertura variable y limitada, y cierre de la boca, hasta la máxima intercuspidadación.

La arcada inferior busca, a la superior, en aproximación, o con contactos finales para una masticación acabada, engranando sus cúspides y fosas con máxima precisión, en una oclusión estable y controlada por la acción propioceptiva muscular, tendinosa y articular y, especialmente, periodontal, que permite discriminar posiciones de contacto, y presiones de hasta 600mg (M'A Rivero,1995), apreciar espesores próximos a las 8 micras, según Súrila y Lane,(1963) y las variables resistencias de los alimentos, y ejercer fuerzas, en la fase de trituración de 26,6 Kg de media(Gibbs y cols)

Los contactos excéntricos de la arcada inferior, durante la masticación, sobre vertientes guía antagonistas, no solo alertarían a los receptores propioceptivos periodontales, para la reconducción del movimiento del maxilar inferior, hacia la máxima intercuspidadación, sino que estimularían la instauración de arcos reflejos de protección, en evitación de contactos no centrados, y en favor de una oclusión final estable, generadora de fuerzas dirigidas en el sentido de los ejes de los dientes posteriores, para su resolución en el bloque rígido craneofacial y de su derivación trabecular y cortical en el maxilar inferior, hacia sus ramas ascendentes, y ulteriormente hacia las articulaciones temporo-mandibulares, en su posición condilar fisiológica para el trabajo. Cumpliendo así el equilibrio y la estabilidad del complejo temporo-mandíbulo-dentario.

Todo lo que antecede en esta, sinopsis histórico-bibliográfica-empírica, ha sido fundamental para el avance de la prótesis odontológica practica, Pero los conceptos de “eje posterior de bísagra” intrínseco a los cóndilos y el, de relación céntrica condilar” aun hoy vigentes, que avalaron la utilización indiscriminada de los articuladores al uso, independientemente de la concepción morfofuncional orgánica del aparato estomatognático, ha dado lugar a formas equivocadas de aplicación, que conviene revisar, con fundamentos científicos y desde evidencias manifiestas en el ejercicio profesional.

La revisión de la dinámica mandibular desde la perspectiva de la anatomía clásica, pero con una proyección actualizada del fisiologismo del aparato estomatognático, ha sido apoyo para la reinterpretación de aquella, y para la exploración de procedimientos innovadores en la practica protésico-ortopédica oclusal.

Las indagaciones bibliográficas rigurosas y la evidencia a través de los signos que la semiótica me proporcionaron, a lo largo de más de 50 años de experiencia clínica profesional y docente, en “prótesis estomatológica y oclusión”, me invitaron a trabajar e interpretar la semiología aplicada a los instrumentos articuladores.

Todo ello ha sido base para un ensayo a punto de publicación, cuyas conclusiones previas abren la puerta a un trabajo clínico experimental y estadístico. Algunas de las cuales presento en este acto de hoy:

1°. Que los ejes longitudinales, externo-mediales, de los cóndilos articulares se dirigen de fuera-adentro y de delante-atrás, y cuyas prolongaciones convergen, en la parte anterior del agujero occipital de la base del cráneo.

Por lo que el maxilar inferior no rota en derredor de un eje intrínseco intercondilar, durante la apertura y cierre de la boca, en el sentir de Le Pera, Gritman, Mc Collum, Fischer, o lejos de los cóndilos como pretendían Saizar, Lord, Gysí, Villain o Hildebrand próximo a la espina de Spix.

Si durante la apertura de la boca, los puntos gonion se desplazan hacia atrás y, ligeramente, hacia arriba, y los cóndilos, lo hacen inversamente, hacia adelante y abajo; y si unos y otros invierten sus recorridos hasta la recuperación de sus posiciones iniciales, durante el cierre de la boca, se puede inferir que deben existir puntos de inflexión situados entre los cóndilos y los puntos gonion.

Y es que el maxilar inferior, durante la apertura y cierre de la boca, gira, que no rota, sobre el eje extrínseco de las inserciones capsulares inferiores, posteriores o anteriores, respectivamente, por la acción tractora, coordinada, de los músculos depresores, (milohioides, genihioides, y los vientres anteriores de los digástricos), o de los elevadores (maseteros y temporales).

Durante el desplazamiento del maxilar inferior, desde su posición de tono muscular postural, comienzo del movimiento hacia la máxima apertura de la boca, el punto interincisivo inferior, sigue la trayectoria automática definida por Posselt en su esquema, hacia abajo y tanto más atrás, cuanto más artero-inferiores son las inserciones superiores de los músculos actuantes. describiendo un arco, cóncavo y complejo.

Y desde la máxima apertura de la boca, el mismo punto interincisivo de referencia, seguiría igual trayectoria, pero inversa, hasta la posición maxilar de tono muscular postural. El resto de su recorrido, hasta la máxi-

ma intercuspidación dentaria, invadiendo el espacio libre, generaría un trazado curvo, hacia arriba y atrás, corto, pero significativo, para la determinación del espacio posterior disponible, en actuaciones sobre la DVO.

El análisis de las variantes de la trayectoria automática de Posselt, puede corroborar el protagonismo sucesivo de cada grupo muscular depresor o elevador, durante la apertura o cierre de la boca.

2°. Que la relación céntrica condilar es una posición forzada, no fisiológica, de la mandíbula.

La modificación de la dimensión vertical (- o +), exigiría, una reposición mandibular fiable y estable.

La escuela gnatológica. propone la reconstrucción oclusal, instrumental, en la posición mandibular de “relación céntrica condilar”, y sigue fiel a la teoría del eje intercondilar de bisagra, que coincidiría con el de los instrumentos articuladores.

La gnatología define la “relación céntrica condilar” como “la posición condilar más posterior y superior, no forzada, en la cavidad glenoidea, que permite realizar movimientos de apertura y cierre de la boca”. Se puede conseguir por la acción voluntaria del propio sujeto, previamente entrenado, o por medios clínicos instrumentales gráficos, o por asistencia manual subjetiva. Pero, en todo caso, es una posición retrusiva forzada, artificiosa, no fisiológica, inestable y de reversibilidad inmediata.

Es axiomático para la gnatología, y me atrevería a aventurar que de aceptación generalizada en la odontoestomatología práctica, sin opción a cuestión, que los cóndilos, en la posición de relación céntrica, rotan en sus articulaciones durante los -12-18 mm de apertura interincisiva de la boca.

Pero desde la posición retrusiva del maxilar inferior, contactante o libre, la apertura de la boca quedaría en un intento fallido, más que limitado, por la incompatibilidad funcional de las acciones simultáneas de los músculos temporales, hacia atrás y arriba, y de los depresores, hacia abajo y atrás, en contradicción con la posibilidad de apertura anterior, preconizada en los trabajos de Posselt y continuadores. A no ser por el desplazamiento de traslación anterior de los cóndilos, por acción de los reflejos miotáticos de los músculos pterigoideos externos e internos. Y por el juego de la inervación recíproca, para iniciar el algoritmo para la apertura de la boca, desde la posición de reposo, por su trayectoria automática.

Para el cierre de la boca, desde la máxima apertura, el maxilar seguiría la trayectoria automática de Posselt inversa, ocupando el espacio libre hasta

la máxima intercuspidad, por delante de la forzada posición de relación céntrica condilar.

Por eso, es difícil aceptar que la máxima intercuspidad, construida instrumentalmente, en una posición retrusiva condilar (1-1,5 mm), pueda consolidar indefinidamente, aquella inestable y reversible posición del maxilar, al final de cada apoyo oclusal, sin dar lugar a patología articular y/o neuromuscular.

3°. Que tampoco la trayectoria bordeante posterior del esquema de Posselt, representada en el plano mediosagital cráneo-facial, explica el movimiento real del punto de referencia, para llegar a la apertura máxima de la boca, desde la posición maxilar de “relación céntrica condilar”.

La modificación del esquema de Posselt, suprimiendo dicha trayectoria bordeante, discutible y razonadamente cuestionada, sugiere la derivación del punto incisal de referencia, hacia la posición de descanso maxilar, para continuar por la trayectoria automática, hasta la apertura total de la boca, explicable por el juego sinérgico muscular (reflejo miotático e inervación recíproca)

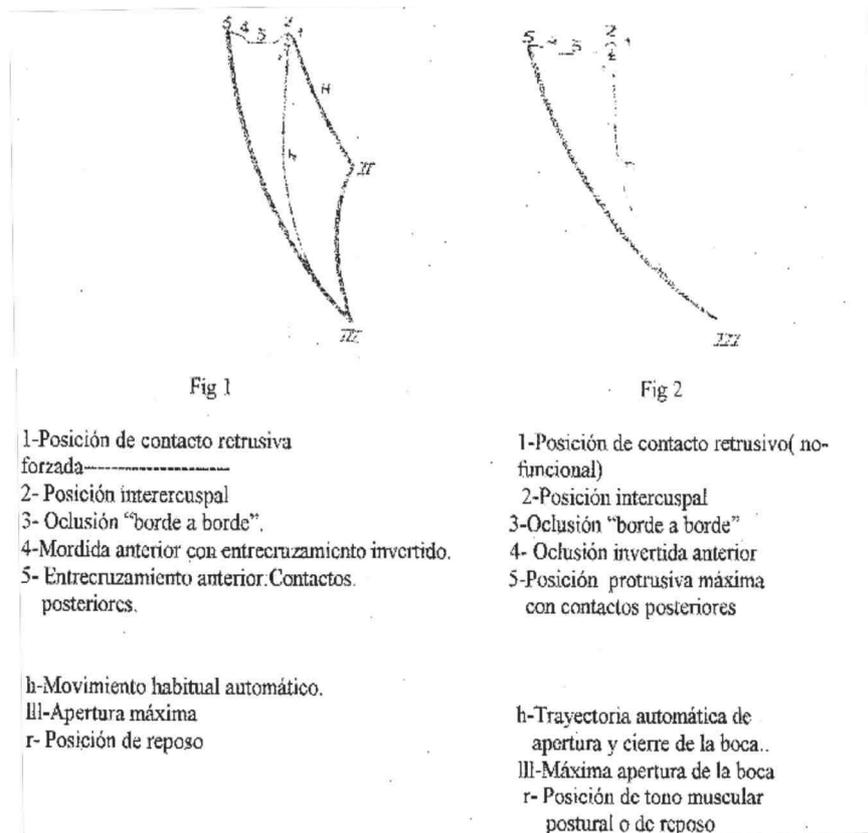
4°. Sobre la importancia del espacio libre inter-oclusal. El espacio libre interoclusal puede considerarse invariable solamente cuando la cabeza está en equilibrio dorsoventral sobre la articulación atloido-occipital.

Habitualmente, el espacio libre se evalúa por el diferencial entre las medicaciones de dos puntos fijos, de los bloques rígido y móvil cráneo-faciales, proyectados sobre el perfil, en pre-oclusión (DVP) y en oclusión (DVO), para ser transferido al vástago incisal del instrumento articulados, cuya rama superior rota alrededor de un eje de bisagra intrínseco a sus mecanismos articulares.

Pero las lecturas sobre el perfil, en pre-oclusión (DVP) y en oclusión, (DVO), son tomadas con el maxilar inferior en posiciones amero-posteriores distintas, y en tiempos distintos del cierre de la boca. Entre una y otra lectura se ha generado aquella corta trayectoria incisal, hacia atrás y arriba, en el espacio libre. No es lo mismo el espacio libre inter-oclusal anterior (DVP-DVO), que el espacio libre inter-oclusal posterior, después del desplazamiento maxilar póstero-superior, por corto que pueda parecer, al invadir el espacio libre.

El espacio libre permite el desplazamiento posterosuperior, final, del maxilar inferior, durante el cierre de la boca, facilita la desactivación de los músculos elevadores desde MI, para la acción de los depresores, y cobra un

valor añadido para la determinación del espacio posterior disponible en las actuaciones rehabilitadoras de la DVO.



5° Por lo que antecede, los articuladores solamente podrían estar indicados para el diagnóstico oclusal y para las reposiciones dentarias cuando, sin patología clínicamente documentada que lo desaconsejara, se mantuvieran conservadas la oclusión y la dimensión vertical. La utilización de registros transferenciales de máxima intercuspidación o el ajuste manual de las arcadas reproducidas, serian la norma. La consideración de la cualidad compleja del movimiento del maxilar puede obviarse en aquellos supuestos. En estas condiciones los topes condilares de los articuladores significarían las posiciones fisiológicas limite, no forzadas, de los cóndilos en sus articulaciones.

Pero de uno de esos instrumentos, semi-ajustables (un Dentatus “arcon” ARL) me serví, cuando la actuación sobre la (DVO) lo exigió, sin modificaciones instrumentales estructurales.

Para las transferencias del modelo inferior al articulador: eludí la “relación céntrica condilar”, y utilicé registros en la posición mandíbulas de DVP y de MI, siguiendo su trayectoria automática descrita por Posselt, que fueron transferidos al instrumento en tiempos distintos sucesivos. La liberación de los mecanismos condilares y del vástago incisal, permitieron el desplazamiento, la traslación y el ajuste de la rama superior, con su “hemi-split cast”, sobre el “hemi-split cast” del modelo superior en MI, con el inferior. La nueva regulación de los mecanismos articulares e incisales, con sus lecturas redundaron en una máxima intercuspidad de las arcadas transferidas al articulador, como posición final del movimiento real de la mandíbula, en el espacio libre. La aplicación sobre el vástago incisal del incremento o decremento anterior oclusal (según DVP-DVO $<$ o $>$ de 2,5-3 milímetros), mostró el espacio posterior disponible, para actuar sobre la DVO, con información precisa para el tallado oclusal necesario, y no excesivo, o el tamaño y posición de implantes, en su caso, cuando fueran referencia para la (DVO). Y, siempre, teniendo en cuenta el espesor normalizado de las estructuras protésicas, según el material y las técnicas de confección aconsejadas por el diagnóstico.*

Los desplazamientos hacia arriba y atrás del borde incisal inferior, en su trayectoria de cierre automático y los desplazamientos hacia atrás y arriba de las unidades condilo-meniscales hasta sus glenoides temporales anatómicas, definen el movimiento del maxilar inferior en el espacio. Movimiento que pudo ser objetivado instrumentalmente, cuantitativa y cualitativamente, por las lecturas inversas del movimiento hacia abajo y adelante del vástago incisal y por las del recorrido postero-anterior de las esferas, no representativas de los cóndilos como centros de giro, sino como referencias más posteriores del desplazamiento de aquellos.

Así se transfirieron al articulados “maestro” datos reales:

- a) La máxima intercuspidad, con la posición condilar fisiológica, y no en “relación céntrica condilar”.
- b) La estabilidad del complejo témporo-mandíbulo-dentario.
- c) La trayectoria automática, como guía mandibular al final del cierre de la boca.
- d) La determinación del espacio disponible para la modificación de la DVO.

El eje de rotación condilar se convierte en un elemento auxiliar del instrumento, no significativo en los movimientos fisiológicos de apertura y cierre de la boca. Las construcciones protésicas en los articuladores: “oclusión mutuamente protegida”, “oclusión balanceada bilateral”, y “oclusión balanceada unilateral”, no son patrones de oclusión, sino guardas para una oclusión funcional, centrada y estable, inspiradas en la acción de los receptores propioceptivos en contactos excéntricos del maxilar inferior durante la masticación -

Los instrumentos articuladores siguen siendo imprescindibles e insustituibles en odonto- estomatología para el diagnóstico, la terapéutica de la oclusión, y para la labor clínica experimental. La biomecánica aplicada al aparato estomatognático, los aportes de la ciencia informática, los sistemas CAD3D, que posibilitan la fabricación de modelos tridimensionales cráneo-faciales, en combinación con la tomografía helicoidal, la robótica, los nuevos materiales compatibles activos etc.; y por otra parte los grandes avances en la nano- tecnología aplicada a la medicina, o en el diagnóstico por la imagen, o en la biomedicina y en la genética, con la utilización inductora de los factores de crecimiento en los procesos regenerativos, y en la promesa de posibilidades avanzadas generativas, mediante ingeniería tisular. Y mas avances esperables que no devalúan la vigencia de los medios instrumentales que, entre tanto llega el futuro, no lejano, han de cumplir su misión. Ahora, estos, me han permitido abrir espacios a la innovación, al ser utilizados en el ensayo instrumental realizado, posterior a la revisión de la dinámica mandibular, y cuyo algoritmo elaboré imaginando resultados parciales de las fases intermedias e intuyendo el final, mas tarde confirmado, siguiendo criterios próximos a la estrategia predictiva en el ajedrez y a la inteligencia digital.

Finalmente, quisiera haber concluido que se pueden aportar datos reales y posiciones maxilo-craneales fisiológicas a los instrumentos articuladores actuales, fuera de artificios que, hasta ahora, tratan de “adaptar el paciente al instrumento” y no a la inversa, como sería deseable; y que quizás, el esfuerzo fuera merecedor de un compromiso, y no un reto, de verificación y de simplificación., para. la ciencia y la tecnología avanzadas.

Todo sería posible, si, de quienes dependiera, lo pudieran considerar como una inversión y no como un gasto a restringir. El. I+D+I no debe ser un eslogan. Puede ser origen de módulos productivos creadores de riqueza. El crecimiento económico debe estar en función de la calidad de las patentes y de las plusvalías que generan. No por la competen-

cia en precios, y no solo fiado a la política social y aleatoria del consumo interior.

Y puede ser aplicable a la rehabilitación del complejo temporo-mandibulo-dentario, con principios científicos revisados, en beneficio de la salud integral.

ADDENDUM

Cumple ahora nuestra Real Academia 316 años de su nacimiento. Nació, como otras academias, por necesidad ante la precariedad ante la precariedad de la divulgación y enseñanza de la Ciencia Médica. Hoy, la enseñanza de la medicina, sus especialidades y su divulgación son de alta cualificación en España. La Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, asociada al Instituto España, colaboró para que así fuera, adquiriendo prestigio, con sus valores bibliográficos, con su trabajo científico, con el esfuerzo de sus Miembros de Número y Correspondientes que nos precedieron, y el de los que ahora son, y el de quienes realizaron y realizan la labor oscura de los despachos. Hoy sigue cumpliendo su cometido.

La crisis generalizada de estos tiempos dificulta su continuidad. Yo no puedo hablar, y no lo hago, en nombre de esta Real y Tricentenaria Academia, sin su encargo específico, pero estoy seguro de que esta Institución se sentiría reforzada con el compromiso explícito de la Sociedad Sevillana, que siempre la arropó, y a la que dedicó y sigue dedicando su empeño.

He dicho¹

1. Este discurso esta fundamentado en el trabajo "revisión crítica de la dinámica mandibular" y en su bibliografía, entregados, en la editorial universidad de sevilla, con fecha 19/11/2015, previo registro en el territorial de la propiedad intelectual de andalucía. Con fecha 18/11/2015..

OBITUARIO

IN MEMÓRIAM

El pasado día 10 de julio de 2015 falleció en nuestra ciudad el **Ilmo. Dr. D. Eduardo Zamora Madaria**, catedrático de Medicina Interna en la Universidad de Sevilla, Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla y Jefe de Servicio de Medicina Interna en el Hospital Universitario “Virgen Macarena” de Sevilla.

La Real Academia de Medicina y Cirugía acogió el día 11 de febrero sesión necrológica en recuerdo del Académico de Número Dr. D. Eduardo Zamora Madaria. En el acto in Memoriam participaron los Dres. D. Miguel Ángel Muniaín que se encargó de presentar el perfil universitario, D. José M^a Rubio Rubio que abordó el perfil médico y humano y D. Pedro Sánchez Guijo que presentó el perfil académico.

Clausuró el acto el Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

FALLECIMIENTO

El día 26 de agosto de 2016, a los 89 años de edad, falleció en Barcelona, de donde era natural, el **Excmo. Dr. D. Joaquín Barraquer Moner**, catedrático de Cirugía Ocular de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y prestigioso oftalmólogo, con el que la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla conservaba especiales lazos de amistad y cercanía. Ingresó en esta Corporación como Académico de Honor el día 27 de marzo de 2011, dictando la conferencia titulada “La cirugía de la catarata, de los trasplantes de córnea y su efecto refractivo”. Previamente el Dr. Barraquer fue presentado por el Académico de Número Dr. Antonio Piñero Bustamante.

DÍA DE LA ACADEMIA CONMEMORATIVO DEL 316 ANIVERSARIO DE SU FUNDACIÓN

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla celebró el día 23 de mayo de 2015 el “**Día de la Academia**”, conmemorativo del 316 Aniversario de la Regia Sociedad.

Presidió el acto el Excmo. Sr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, presidente de la Corporación, quien hizo la presentación del conferenciante el **Excmo. Sr. D. José Bono Martínez**, que fuera Presidente de la Comunidad de Castilla-La Mancha y Presidente del Congreso de los Diputados, el cual impartió una conferencia titulada “La España del S. XXI”.

El Sr. Bono expuso sus reflexiones sobre “La España el siglo XXI” integrada en un sistema político que entiende moderado, progresista y solidario desde un punto de vista universal. Según su criterio, deben construirse territorios para la solidaridad, no territorios enfrentados, para que cada uno exhiba su mejor condición; la solidaridad es



algo más que una sensibilidad y un afecto, ya que comporta una serie de obligaciones y compromisos. En este sentido, apostar por la solidaridad supone incrementar el respeto hacia las personas y perderlo por los intransigentes y las fronteras, ya que la responsabilidad, con respecto a la solidaridad es transnacional, no debe conocer fronteras, porque los seres humanos lo son vivan donde vivan. El Sr. Bono abogó por una España como nación de naciones plural y solidaria.

Incrementar la importancia del ejercicio de la política exige un mayor respeto por las personas concebidas de forma individual y colectiva, y esto implica restar importancia a las fronteras físicas e ideológicas, a las partidas de nacimiento, a la pureza racial o nacional y a comprender la riqueza del mestizaje. Añadió que no es necesario negar la identidad de lo que somos, pero sería un error anteponer el sentimiento de pertenencia a un grupo determinado, a un planteamiento de solidaridad de mayor alcance.

Hay fronteras que separan y dividen a los pueblos; no obstante –agregó– el derecho a la igualdad de oportunidades de todos los seres humanos debe estar por encima de otras concepciones, señalando que no hay que tener ningún respeto por las fronteras artificiales.

Entiende el conferenciante que la adecuada educación es un factor decisivo, determinante, para conseguir acercarse a la igualdad de oportunidades en el desarrollo individual y colectivo de los ciudadanos. La educación es un factor determinante en la cultura de los pueblos y mediante ella se llega a entender que el progreso económico no significa el avance de unos frente al retroceso de otros.

Hace ver el Sr. Bono que no hay en la actualidad una fácil correspondencia entre la intransigencia ideológica y la intransigencia social: la primera se entiende con facilidad como inaceptable, casi como pieza de museo; sin embargo, la intransigencia social la percibimos como algo cotidiano, incluso entre aquellos que predicán la solidaridad y el progreso. Sin esfuerzo, se percibe que el entendimiento lleva a respetar lo distinto, mientras que el sectarismo seca la imaginación y el pensamiento.

Dijo el conferenciante que globalizar la solidaridad es una exigencia de progreso en el mundo actual, advirtiendo que es imposible que la solidaridad triunfe, si lo único que se internacionaliza es el capital. La solidaridad, más allá de una virtud o un sentimiento individual, ha de constituirse en un remedio para que el mundo no se quebrante definitivamente, añadiendo que al ser algo dinámico la solidaridad es algo que cambia a lo largo del tiempo según las circunstancias.

La descentralización política y la consecuente construcción del Estado de las Autonomías experimentadas en nuestro país en los últimos tiempos ha dado lugar a una España plural, que al mismo tiempo no se entiende sin que las Comunidades Autónomas participen de forma solidaria en la construcción de un proyecto común que se llama España, nación de naciones. El futuro de esta nación, más que en teorías políticas o fueros

históricos que alimentan el radicalismo y la exclusión, se halla en la unión voluntaria de los distintos pueblos que la forman.

Terminado el discurso, que fue muy aplaudido, se cedió la palabra al Ilmo. Sr. Secretario General, D. Ignacio Gómez de Terreros, que dio lectura al acuerdo por el cual se le concede la Placa que conmemora sus veinticinco años como Académico de Número al Ilmo. Dr. D. Pedro Muñoz González, que agradeció la pública conmemoración y comentó interesantes anécdotas y circunstancias de su paso por la Academia durante estos años. Fue muy aplaudido y felicitado.

El acto fue clausurado por el Excmo. Sr. Presidente, Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

ACTOS SOLEMNES DE RECEPCIÓN DE ACADÉMICOS ELECTOS

ACADÉMICO DE HONOR

Día 30 de octubre de 2016.

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Cruz Hernández.

Discurso de recepción: “*En la estela de las epidemias vividas*”

Presentación: Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Día 10 de marzo de 2016:

Dr. D. Pedro Cano Luis

Discurso de recepción: “*Nuevos avances en la cirugía pélvica: Tratamiento de las secuelas traumáticas del anillo pelviano*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Fernando Sáenz. López de Rueda

Dr. D. Rafael Espino Aguilar.

Discurso de recepción: “*Enuresis 2016. Donde nos encontramos*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez.

Día 5 de mayo de 2016:

Dr. D. Manuel Ortega Campo.

Discurso de recepción: “*La Escuela Inglesa de Atención Primaria entre los siglos XX y XXI*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Carlos Martínez Manzanares.

Dr. Juan Gálvez Acebal.

Discurso de recepción: “*La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, avances diagnósticos y terapéuticos*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra.

Dr. D. Daniel Torres Lagares.

Discurso de recepción: “*Odontología y Cáncer Oral*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Jesús Loscertales Abril

Día 6 de octubre de 2016

Dr. D. Ángel Nogales Muñoz.

Discurso de recepción: “*Cáncer de páncreas: caminando hacia su derrota*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. José Cantillana Martínez.

Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo.

Discurso de recepción: “*Estado actual del trasplante hepático electivo en España*”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado.

**RECEPCIÓN PÚBLICA Y SOLEMNE
COMO ACADÉMICO DE HONOR DEL
EXCMO. SR. DR. D. MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ
EN LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
SEVILLA**

El día 30 de octubre de 2016, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla recibió como Académico de Honor al Profesor D. Manuel Cruz Hernández.

D. Manuel se incorpora a la selecta nómina de Académicos de Honor de la Institución con el bagaje de una vida plena de logros humanos, científicos, docentes y profesionales. Figuras como Fleming, Jiménez Díaz, Marañón, Ochoa... pertenecen a esta selecta categoría. Su discurso de recepción lleva por título “*En la estela de las epidemias vividas*” y forma parte principal de la obra titulada “Sesión Pública y Solemne celebrada el día 30 de octubre con motivo de la Recepción como Académico de Honor del Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Cruz Hernández”, que fue publicada en octubre de 2016 por la Real Academia de Medicina de Sevilla, con el patrocinio de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura (ISBN: 978-84-617-5308-6)

Los pediatras españoles y latinoamericanos consideran al Dr. Cruz Hernández como el profesor de mayor prestigio de la historia de la Pediatría Española, modelo y maestro relevante en nuestra formación, adquirida con su famoso Tratado de Pediatría (“el Cruz”), en sus numerosas publicaciones y, así mismo, con la enseñanza que trasmite con su activa presencia en los eventos pediátricos, donde siempre se muestra accesible y abierto a nuestras inquietudes profesionales.

El Dr. Gómez de Terreros, en su discurso de presentación, destacó su sabiduría, sencillez, afabilidad, comprensión, generosidad y tolerancia. Comentó “cómo D. Manuel considera a las humanidades una rama del conocimiento de gran importancia en la formación y desarrollo profesional del médico”; con su sentido profundo y cercano del ejercicio profesional, aconseja –porque él puede hacerlo- el trato humano, familiar y afable en el

quehacer de los pediatras, recomendando “rodear los progresivos avances de la necesaria humanización, de una inteligencia emocional que permita que al conocimiento se sumen la motivación, la empatía, la autodisciplina y, más aún, la habilidad social”; afirma que “ser pediatra no es solo una especialidad médica, ni siquiera una vocación, sino algo más: es una forma de vivir”, expresando su preocupación ante los actuales retos pediátricos que conciernen a la enseñanza de la especialidad, en la actualidad y en un futuro previsible, tanto en su vertiente hospitalaria como en la extrahospitalaria, cada vez más vinculadas.

Por su relevante humanidad, sabiduría y magisterio, D. Manuel se hace merecedor de nuestro más profundo sentimiento de gratitud. Con el nombramiento de Académico de Honor del Prof. Cruz Hernández, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla hace justo reconocimiento a tan excelsa figura de la pediatría internacional, vinculada a Andalucía por su nacimiento en Málaga, por su formación en Granada y su actividad docente durante los siete años que ejerció como catedrático de Pediatría en Facultad de Medicina de Cádiz, integrada por entonces en la Universidad de Sevilla.

En su discurso, que califica de “discurso de aceptación” el Prof. Cruz Hernández expresa su deseo de que su relato “sobrepasara las paredes de esta docta corporación hasta llegar a los nuevos sanitarios para que entiendan mejor algunas enfermedades del pasado y su repercusión posterior”. Hablando de sí mismo dijo que en su caso “al enfrentarme a varias epidemias tuve tiempo suficiente para ver pasar unas enfermedades difícilmente curables hasta su prevención eficaz, próxima a la erradicación”. Optó por referirse a unas epidemias infecciosas vividas y con un impacto evidente en la historia de la humanidad, que calificó tan mortíferas como la peor guerra con aspectos comunes que pueden reaparecer en cualquier momento, como los virus Ébola y zika han demostrado hace poco y algunos años antes por el desasosiego desencadenado por el SIDA.

Hizo referencia al SIDA pediátrico, en la década de los años 80 del siglo XX. Recordó que se tardó muy poco en ver que el niño era una víctima fácil, si nacía de una madre enferma o portadora, pasando el virus al niño por transmisión vertical durante el embarazo y en el parto, pero también durante la lactancia materna. La incidencia del SIDA pediátrico fue creciente y la mortalidad elevadísima (del 50%), hasta que en 1995 se descubrió el tratamiento anti-retroviral y su eficacia en la embarazada para prevenir la enfermedad en el hijo. Advirtió que en la actualidad, la situa-

ción ha cambiado y el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica en el niño, casi siempre por transmisión materna, y modificada favorablemente por los sucesivos medicamentos antirretrovirales.

Se refirió luego a la difteria como enfermedad infantil relatando su experiencia a este respecto. El Prof. Cruz Hernández llamó la atención sobre la posibilidad de que los niños no vacunados puedan padecer difteria en la actualidad. Comenzó recordando los años en que siendo alumno interno y luego médico recién licenciado en su etapa granadina e incluso durante su etapa profesional en Cádiz y más tarde en Barcelona, hubo de enfrentarse a esta terrible enfermedad. La extensión de la vacunación antidiftérica, asociada luego a la antitetánica y contra la tosferina mostró enseguida una gran eficacia en la prevención de la enfermedad. A esta conocida vacuna triple bacteriana se unieron otras muy eficaces para prevenir las infecciones por hemófilus, neumococo y meningococo.

La poliomielitis era otra enfermedad pavorosa. Se declaraban como promedio un millar de pacientes cada año en toda España con un 7 % de mortalidad. En 1953 la OMS declaró que «la poliomielitis era una verdadera plaga mundial con inexorable tendencia a extenderse y aumentar». Se convirtió así la poliomielitis, durante mucho tiempo, en la infección infantil más temida. Nos dijo que “si experiencia personal fue extensa, ya que formé parte del equipo médico del Pabellón de Poliomielitis, próximo al Hospital de San Juan de Dios, adscrito a la Facultad de Medicina de Granada. Pero todavía me quedaba lo peor, cuando llegué en mayo del 57 a la facultad de Cádiz. Pronto puse en marcha el Hospital infantil de San Acacio, solo para la poliomielitis, donde se atendieron centenares de casos, sobre todo los años 58 y 59”. Una vez mencionado el diagnóstico de parálisis infantil, comenzaba un verdadero calvario para el niño enfermo. Para el tratamiento de la fase aguda en la forma habitual el primer cuidado consistía en estar muy atento a la aparición de la parálisis flácida. Se imponía un reposo lo más completo posible del niño, cosa no fácil, y se aprendió a evitar la punción lumbar y toda inyección intramuscular. Se combatía entonces el dolor y el espasmo muscular mediante la aplicación de calor húmedo con fomentos, y se evitaban algunas secuelas mediante la posición correcta de las extremidades. Más adelante, en la fase de convalecencia y regresión de la parálisis se procedía a colocar unas férulas rígidas, lo que los niños llamaban los “hierros”, las odiadas férulas. Al cabo de pocos días crecía la esperanza, porque ya no progresaba la parálisis. Se cambiaban los fomentos por baños (balneoterapia) y se practicaba una movilización,

primero pasiva y luego activa y progresiva. Cuando las parálisis persistían era necesario pasar a otro capítulo penoso: las diversas intervenciones de cirugía ortopédica.

En 1953 llegaron los primeros datos, alentadores, de la vacuna contra la poliomielitis conseguida por Jonas Salk con virus inactivado y de su difusión en los Estados Unidos. Al final se impuso la vacuna oral de Albert Sabin de virus vivo atenuado, al ser económica, de más fácil conservación y transporte, sin necesitar inyección y productora de una inmunidad total (empezando por el punto de entrada del virus en el tubo digestivo) y duradera. Además, por si fuera poco, era sencilla de administrar. En la actualidad hay cuadros de poliomielitis debida al virus de la vacuna oral (un caso por dos millones de vacunaciones). Por ello, en un país donde ya no es endémica, como España, se vacuna de nuevo con la vacuna inactivada inyectable tipo Salk. Si surgiera un brote epidémico, se volvería a recomendar la vacuna oral. Segundo: entre la población inmigrante hay personas no vacunadas y por tanto predisuestas. Tercero: cabe la posibilidad remota de una cepa de un virus polio resistente al existente en la vacuna (comprobado en el Congo el año 2014) y la mutación podría ser favorecida por una amplia población no vacunada. Cuarto: todavía hay países donde la poliomielitis sigue siendo endémica. En suma, a pesar de haber sido declarada erradicada en Europa el año 2002, la poliomielitis se puede convertir en una infección reemergente, si no se insiste en la vacunación.

Advirtió cómo en todas las enfermedades, muy especialmente en las infecciones, la manera más eficaz de luchar contra ellas es la prevención y dentro de ella el método mejor no es otro que la vacunación, señalando el papel del pediatra, ahora y siempre, como principal crítico, defensor y difusor de las vacunas.

El profesor Cruz Hernández culmina su conferencia con la siguiente reflexión: “Al iniciar el relato que he ofrecido a esta Real Academia me vino a la memoria la estela que dejan en el mar las embarcaciones rápidas: al principio queda una larga línea de espuma blanca, que el oleaje irá fraccionando en blancos islotes espumosos, cada vez más pequeños hasta que desaparecen, a menudo de manera muy lenta, pero otras veces se borran pronto si la mar está agitada o cuando se cruza otra nave más potente, cuya estela anula la que yo estaba mirando. Del mismo modo, el paso de una enfermedad epidémica dejará una estela que será prolongada y preocupante hasta que el tiempo o la llegada de una nueva enfermedad la hagan borrar de la memoria, como a muchos sucedió con la difteria y la poliomielitis. Y

lo mismo que los barcos son cada vez más rápidos y dejan una estela en el mar menos duradera, también los acontecimientos patológicos acontecen con una conocida aceleración, haciendo cambiar con rapidez la primera plana de actualidad médica, de modo que su estela en la memoria puede ser cada vez menor”.

Clausuró el acto el Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES NACIONALES

SECUELAS DE FRACTURAS DE PELVIS

Dr. D. Pedro Cano Luis

Introducción

Las secuelas derivadas de un traumatismo pélvico suelen producirse tras una fractura inestable que no recibe tratamiento quirúrgico, o bien es tratada de manera inadecuada. La restauración anatómica del anillo pélvico se ha asociado a mejores resultados clínicos, recomendándose la reducción abierta y fijación interna de las fracturas inestables de pelvis para evitar la aparición de pseudoartrosis o deformidades estructurales posteriores.

La manifestación clínica más frecuente en pacientes con secuelas de fracturas pélvicas es el dolor a nivel del anillo pélvico posterior, y menos frecuentemente anterior. Otros síntomas están asociados a la deformidad de la estructura pélvica como son la disimetría de miembros inferiores, defectos estéticos por prominencias óseas, problemas posturales (sitting y standing imbalance), dispareunia y alteraciones urológicas.

El tratamiento quirúrgico de estas secuelas supone un reto para el cirujano ortopeda debido a la dificultad técnica y alto riesgo quirúrgico que conlleva. Es necesaria una evaluación prequirúrgica exhaustiva, con un estudio radiológico completo que permita el diseño de plan terapéutico a seguir. Se debe informar al paciente de los riesgos quirúrgicos y de la posibilidad de que los resultados obtenidos no sean satisfactorios.

Epidemiología

Las fracturas de pelvis son lesiones poco frecuentes que afectan aproximadamente a 20-37 personas por cada 100.000 habitantes⁽¹⁾. Su incidencia aumenta en pacientes politraumatizados apareciendo hasta en un 20% de los casos. Se producen principalmente tras traumatismos de alta

energía, especialmente accidentes de tráfico, por lo que su incidencia está aumentado con el paso del tiempo. Presentan un doble pico poblacional^(2,3). El primero y más importante afectaría a pacientes entre 15-30 años, varones, secundarios a traumatismos por alta energía. El segundo pico afectaría a pacientes entre 50-70 años, generalmente englobando a fracturas tipo A⁽⁴⁾ y relacionados con traumatismos de baja intensidad.

Los pacientes con lesiones pélvicas suelen asociar otro tipo de lesiones, especialmente las que afectan a otros huesos largos, cráneo, tórax, abdomen y urogenitales hasta en un 60% de los casos.⁽²⁾ La tasa de mortalidad relacionada con las fracturas de pelvis es de un 10,8%, aunque en lesiones abiertas puede llegar al 31%⁽²⁾. La principal causa de muerte es el sangrado y en muchas ocasiones ocurre antes de llegar al centro hospitalario.⁽³⁾

Un tratamiento adecuado es fundamental para prevenir complicaciones como las pseudoartrosis o deformidades estructurales secundarias. Estas se dan con mayor frecuencia en lesiones tipo C de Tile tratadas inadecuadamente. La fijación externa es insuficiente para estabilizar la lesión posterior en la inestabilidad vertical. En las lesiones tipo B2 de Tile por mecanismo de compresión lateral pueden aparecer deformidades en rotación interna si no son tratadas de forma adecuada. En las lesiones tipo B1 por mecanismo de compresión anteroposterior puede aparecer una inestabilidad anterior residual si la lesión inicial no se valoró o trató adecuadamente. El riesgo de pseudoartrosis es alto en los pacientes que no puedan ser intervenidos o por el empleo de técnicas inapropiadas de reducción o de fijación. La escasa colaboración o falta de seguimiento de estos pacientes van a contribuir a la aparición de estas complicaciones. De cualquier forma, un pequeño porcentaje de pacientes evolucionarán hacia la pseudoartrosis a pesar de un tratamiento inicial correcto.⁽⁵⁾

Manifestaciones clínicas de la pseudoartrosis de pelvis

En ocasiones, las deformidades pélvicas son bien toleradas por una deformidad compensadora de la columna lumbosacra y de las caderas. Sólo los pacientes que presentan una clínica florida solicitan una cirugía correctora de secuelas. El síntoma más frecuente es el dolor pélvico^(5,6,7), principalmente a nivel del anillo pélvico posterior. En pacientes con inestabilidad pélvica residual tras una fractura pélvica por compresión anteroposterior es frecuente el dolor en anillo pélvico anterior. Este dolor puede deberse a la inestabilidad de la hemipelvis lesionada durante la carga, o bien por la aparición de cambios artrósicos a nivel de la articulación sacroi-

liaca. Es importante diferenciar el verdadero dolor pélvico de los cuadros de lumbalgia mecánica secundarios a la curva escoliótica compensadora de la columna lumbosacra, y de los cuadros de dolor de origen neuropático que no van a mejorar con el tratamiento quirúrgico.

La inestabilidad pélvica es otro síntoma frecuente. El desplazamiento craneal de la hemipelvis provoca disimetrías y problemas en sedestación (sitting imbalance) por asimetría de las tuberosidades isquiáticas, y en bipedestación (standing imbalance). Otras alteraciones funcionales son secundarias a una menor fuerza de la musculatura abductora o bien a alteraciones en la orientación de la articulación coxofemoral. Pueden aparecer síntomas derivados del impingement femoroacetabular provocado por un aumento de la anteversión femoral^(5,6).

Las secuelas neurológicas tardías son debidas a lesiones por tracción del plexo lumbosacro en fracturas inestables en el plano vertical o bien en fracturas transforaminales del ala sacra. Las raíces que con mayor frecuencia se lesionan son las de L4 y L5, seguidas del nervio gluteo superior. Las lesiones de vísceras abdominales o genitourinarias son menos frecuentes. Alteraciones estructurales en rotación generan síntomas urinarios por la irritación vesical producida por la rama púbica superior. El desplazamiento medial de la tuberosidad isquiática puede comprimir el muro vaginal y producir dispareunia. La deformidad de la pelvis verdadera puede generar problemas obstétricos⁽⁶⁾.

La deformidad pélvica provoca defectos estéticos importantes como son la prominencia ósea del sacro o cóccix debidas al desplazamiento craneal de la hemipelvis lesionada. La deformidad sacra puede ser particularmente severa en pacientes con desplazamiento bilateral de ambas hemipelvis. Es de especial importancia en pacientes delgados y mujeres.

La mayor parte de los síntomas derivados de la deformidad pélvica como el acortamiento, sitting imbalance, dispareunia y defectos cosméticos pueden subsanarse en gran medida, aunque el paciente debe de tener presente la dificultad de conseguir una corrección anatómica perfecta. El dolor pélvico posterior en ausencia de pseudoartrosis es difícil de tratar y puede no mejorar al corregir la deformidad.

Clasificación de las inestabilidades pélvicas postraumática en fase de secuelas

Basándonos en nuestra propia experiencia se podrían distinguir dos tipos de inestabilidad pélvica en fase de secuelas que condicionan dos cuadros clínicos bien diferenciados:

1. Inestabilidades residuales

Dentro de las causas que generan una inestabilidad residual tras un traumatismo pélvico se encuentran la mala valoración inicial de la lesión, especialmente en inestabilidades rotacionales, y al no restablecimiento de la estabilidad circunferencial de la pelvis por la falta de fijación del marco anterior.

Se caracteriza por la presencia de dolor pélvico anterior y/o posterior sin disimetrías ni alteraciones posturales. Su diagnóstico requiere un test dinámico de estabilidad bajo control de escopia. Su tratamiento se basa en la estabilización del anillo pélvico bien a través de una osteosíntesis o artrodesis anterior con doble placa, o bien una fijación posterior con tornillos iliacasacros percutáneos o con doble placa sacroiliaca por vía anterior.

2. Inestabilidades complejas

Las principales causas de las inestabilidades complejas son la falta de tratamiento inicial de las lesiones o bien el tratamiento incorrecto de las mismas. En ocasiones, la gravedad de las lesiones asociadas impide el correcto manejo de una lesión pélvica compleja pudiendo desembocar en este tipo de secuelas. Clínicamente cursan con dolor pélvico anterior y posterior, claudicación a la marcha, disimetrías y sitting-imbalance. Su correcto diagnóstico requiere de un estudio radiológico completo que incluya una prueba de estabilidad con radiografías dinámicas y el TAC con reconstrucción tridimensional.

En la inestabilidad compleja de pelvis el tratamiento está en función del tiempo de evolución. A partir de los cuatro meses de evolución es necesaria una liberación sinfisaria o parasinfisaria con liberación sacroiliaca anterior y posterior junto con osteotomías intra o paraarticulares. Posteriormente, se intenta conseguir una adecuada reducción utilizando sistemas de tracción. En un segundo tiempo se realiza la fijación pélvica definitiva manteniendo la reducción conseguida. En ocasiones es necesario el uso de osteotomías de acortamiento.

Diagnóstico y evaluación prequirúrgica

La evaluación preoperatoria de estos pacientes requiere un cuidadoso estudio clínico y funcional, además de un estudio radiológico completo. El dolor pélvico debe ser valorado en función de su severidad y localización, así como de su correlación con la inestabilidad pélvica o lesiones neurológicas. El dolor sacroiliaco es el síntoma más común y no suele responder a

analgesia habitual. Puede ser valorado por una inyección intraarticular de lidocaina bajo control de radioscópico o de TAC ⁽⁷⁾. El dolor es una indicación de cirugía cuando se asocia a deformidades o pseudoartrosis. No lo es en los casos de dolor secundario a plexopatía lumbosacra, dolor disestésico o lumbalgia mecánica. Se debe valorar la inestabilidad prequirúrgica mediante un test de estrés manual (tracción y compresión rotacional) bajo el intensificador de imágenes ⁽⁷⁾. Es fundamental solicitar un estudio radiológico completo con las 5 proyecciones radiológicas básicas para el estudio de estas lesiones: anteroposterior, alar, obturatriz, in-let y out-let. El TAC nos ayuda a definir mejor las lesiones y a detectar focos de pseudoartrosis. El TAC tridimensional es de gran utilidad para definir por completo la deformidad y desarrollar un plan terapéutico. ^(5,6,7,8) El estudio radiológico permite clasificar la deformidad y compararla con un patrón anatómico normal. Permite recoger los desplazamientos lineales, rotacionales y verticales de la deformidad. En los casos unilaterales permite comparar las marcas anatómicas normales de la hemipelvis sana con la contralateral patológica. En caso de deformidad pélvica bilateral se debe comparar con la anatomía normal. La disimetría se determina midiendo el desplazamiento craneal del techo acetabular en la proyección anteroposterior de pelvis. La medición comparativa de los dos lados se hace sobre una línea perpendicular a la línea media del sacro ⁽⁸⁾.

Las pseudoartrosis y deformidades pueden clasificarse en cuatro grupos ⁽⁷⁾:

- Tipo 1: Pseudoartrosis sin deformidad.
- Tipo 2: Deformidad estable.
- Tipo 3: Deformidad inestable y no consolidada.
- Tipo 4: Deformidad parcialmente estable con estabilización incompleta por callo óseo o hueso heterotópico

Tratamiento quirúrgico

La principal indicación quirúrgica en pacientes con fractura de pelvis no consolidada en 6 meses son el dolor pélvico, la inestabilidad y las deformidades sintomáticas (problemas con la sedestación, acortamientos o compresión a nivel de la pared vaginal). ^(5,6,7,8)

El principal objetivo de la cirugía de las secuelas de fracturas de pelvis es la restauración de la anatomía simétrica normal de la pelvis. Se pretende mejorar la calidad de vida de estos pacientes en términos de menos dolor,

corrección de dismetrias y sitting-imbalance, y la resolución de problemas uro-sexuales relacionados directamente con la deformidad pélvica. Es una cirugía agresiva e invasiva que tiene una alta tasa de complicaciones, incluidos riesgos neurovasculares.

Es de gran importancia que la decisión final sea tomada por el paciente de acuerdo a unos objetivos reales y conociendo el riesgo de complicaciones. En los casos de pseudoartrosis, los pacientes deben esperar una resolución o mejora significativa de sus síntomas con la intervención quirúrgica. En los casos en los que predomine la deformidad, el paciente esperará la corrección de la disimetría, problemas de sedestación, dispareunia o problemas estéticos. Deben ser informados de que las grandes deformidades pueden corregirse, pero que el resultado final puede no ser completamente perfecto. A su vez, debemos informar que el dolor pélvico no asociado a pseudoartrosis o inestabilidad no se corrige con este tipo de cirugía. El riesgo quirúrgico en los casos de pseudoartrosis es similar al del tratamiento de los casos agudos. En las grandes deformidades, el riesgo aumenta debido a la necesidad de realizar osteotomías y grandes esfuerzos de reducción que pueden causar daño neurovascular. En los casos de pérdida de reducción o persistencia de la pseudoartrosis será necesario una nueva intervención quirúrgica ⁽⁸⁾.

El tratamiento quirúrgico de estas lesiones se basa en la resección del foco de pseudoartrosis, la recolocación del anillo pélvico, el relleno de defectos óseos con hueso autólogo y la aplicación de una fijación interna estable. Las vías de abordaje son las habitualmente empleadas en el tratamiento de las fracturas de pelvis: Los abordajes de Pfannenstiel, abordaje ilioinguinal y posterior de Kocher-Langenbeck. Es necesaria una mesa radiotransparente y un intensificador de imágenes. Una mesa de tracción puede facilitar la consecución de una óptima reducción.

Técnicas quirúrgicas

En la corrección de deformidades pélvicas es prioritaria la completa movilización del anillo pélvico para conseguir una adecuada reducción. La planificación preoperatorio se realiza en función del estudio radiográfico de la deformidad con respecto al acortamiento y desplazamiento rotacional. Es importante decidir si la reducción comienza desde anterior o desde posterior, en las técnicas secuenciales. ⁽⁸⁾ La pseudoartrosis suele asociarse a fracturas pélvicas inestables en el plano rotacional y vertical con traslación lineal de la hemipelvis afecta hacia superior y posterior. La corrección

de estas deformidades es muy exigente desde un punto de vista quirúrgico, y requiere un amplio conocimiento de las vías de abordaje, técnicas de reducción y fijación.^(5,6)

Las pseudoartrosis con mínima o sin deformidad pueden tratarse en 1 ó 2 etapas. La deformidad suele corregirse con la movilización el foco de pseudoartrosis⁽⁸⁾. En las ocasiones en las que no exista desplazamiento vertical, y se trate de una deformidad rotacional pura, puede conseguirse una buena reducción a través de un único abordaje anterior. Las ventajas de la intervención en una etapa son: el uso de una única vía de abordaje, la menor pérdida hemática, el menor riesgo de infección, la reducción del tiempo quirúrgico y el menor riesgo de lesión de las estructuras neurovasculares⁽⁹⁾.

Las deformidades complejas requieren cirugía secuencial en varias etapas. El tratamiento quirúrgico en dos etapas tiende a reducir la pérdida hemática y el tiempo quirúrgico en comparación con el procedimiento en tres etapas. El procedimiento en dos etapas consiste en una liberación posterior inicial en decúbito prono para abrir la articulación sacroiliaca y una liberación completa y sistemática de los ligamentos sacrotuberosos y sacroespinosos. En un segundo tiempo a través de un abordaje de Pfannestiel o de las distintas ventanas de la vía ilioinguinal se libera la sínfisis púbica y la articulación sacroiliaca anterior y realizar una reducción y síntesis estable a ambos niveles, junto con el aporte de injerto óseo autógeno⁽¹⁰⁾. En la mayor parte de las ocasiones se requiere cirugía en 3 etapas^(5,6,8,11). Los resultados clínicos son similares a los de la técnica en dos etapas, y consistiría en una liberación posterior extensa inicial en decúbito prono eliminando todo el tejido fibroso, callo óseo y hueso heterotópico. Posteriormente en decúbito supino se liberan los focos de pseudoartrosis a nivel anterior y posterior, se reducen y se estabilizan. Finalmente, en decúbito prono se reduce y estabiliza el anillo pélvico posterior. La eliminación de todos los callos óseos y tejido fibroso es de gran importancia para conseguir una correcta reducción. En ocasiones, se observan formaciones óseas que saltan desde las apófisis transversas de la cuarta y quinta vértebra lumbar hasta la cresta iliaca con desviación escoliótica rígida de la columna lumbar⁽⁶⁾. En presencia de dismetría es necesaria liberar la articulación sacroiliaca, el ala sacra o pala iliaca posterior para incidir sobre los ligamentos ilio-lumbares, sacroiliacos, sacroespinosos y sacrotuberosos y de esta forma corregir la dismetría. Frecuentemente se requieren osteotomías a nivel de antiguos focos de fractura.⁽⁸⁾ En ocasiones podemos aplicar la técnica en 3

etapas comenzando la secuencia a nivel anterior, para seguir a nivel posterior y finalmente de nuevo a nivel anterior. En la fase anterior es posible la realización de osteotomías de pubis o isquión a través de un abordaje de Pfannenstiel o bien la liberación de tejido fibroso en la diástasis púbica.

Maniobras de reducción

El tratamiento de las fracturas de pelvis requiere una reducción adecuada previa a la fijación de la misma. La correcta reducción del anillo pélvico suele ser difícil debido a la inexperiencia del cirujano, a la escasa comprensión de la lesión y a la imposibilidad de aplicar fuerzas en la dirección necesaria para conseguir la reducción.⁽¹²⁾ Un principio básico en la reducción de las fracturas inestables en el plano vertical es comenzar por la reducción del anillo pélvico posterior. El concepto de que la reducción del anillo pélvico anterior lleva al anillo pélvico posterior a su posición anatómica normal es errónea. En estas ocasiones, el anillo anterior quedará parcialmente reducido con la hemipelvis posterior desplazada en sentido anterior y posterior. Las maniobras de reducción de deformidades verticales son complejas y difíciles de ejecutar debido a la gran fuerza de tracción que debe aplicarse para conseguirla. Una vez liberada la hemipelvis, la reducción puede realizarse de diferentes formas. Nosotros preferimos realizarla de forma progresiva colocando una tracción esquelética transcondílea con incremento progresivo de peso durante 7-10 días hasta conseguir el descenso de la hemipelvis. Esta tracción debe ser aplicada con la rodilla en flexión.⁽¹¹⁾ Esta tracción con un aumento progresivo de peso puede conseguir descensos pélvicos importantes de forma lenta, evitando maniobras agresivas que pudieran provocar lesiones neurovasculares. Se debe realizar controles radiológicos seriados para constatar el grado de movilización que hemos obtenido. Cuando se aprecie una apertura de la articulación coxofemoral, la tracción debe realizarse sobre la zona supracetabular del iliaco.

Se han descrito otras técnicas de reducción que pretenden movilizar la hemipelvis afecta para conseguir una reducción lo más próxima a la anatomía normal. La movilización de la hemipelvis puede mejorarse con la colocación de un escoplo laminar en la osteotomía posterior. La reducción anterior generalmente requiere distracción entre la espina iliaca anteroinferior del lado sano y el fémur o isquión del lado afecto. Para ello se colocan unos tornillos de Shanz en estas localizaciones, y se conectan a un distractor femoral. La distracción entre estos pins proporciona rotación externa y traslación inferior a la hemipelvis afecta. Una tracción adicional

en una mesa de Judet es de gran ayuda para mejorar la reducción. También se ha descrito el uso de fijadores externos transitorios y clamps pélvicos de reducción.⁽⁵⁾ La aplicación de grandes fuerzas de tracción durante las maniobras de reducción pueden provocar la traslación distal del paciente en la mesa de tracción. El uso de un pivote perineal puede provocar desplazamientos rotacionales sobre el pivote en respuesta a una tracción unilateral. Para evitar estas complicaciones podemos realizar un montaje que permita la fijación de la hemipelvis sana a la mesa de operaciones de forma que podamos aplicar una gran tracción aislada sobre la hemipelvis afecta, sin desplazamientos contralaterales y evitando el efecto deformante del pivote perineal. Este montaje permite la corrección de desplazamientos craneales y mantiene la pelvis estable durante la fijación. Requiere la colocación de un pin de 6 mm en la región subtrocantérea y otro en la espina iliaca posterosuperior de la hemipelvis sana, y su posterior conexión al sistema de fijación. De esta forma la hemipelvis sana queda fijada a la mesa de tracción. El pin femoral previene los desplazamientos distales y el pélvico controla las rotaciones. En este punto, podemos aplicar fuerzas de tracción intensas sobre la hemipelvis afecta para conseguir la reducción que buscamos. Puede ser aplicado con el paciente en decúbito supino o prono, y es útil en el tratamiento tanto de lesiones agudas como en la corrección de grandes deformidades pélvicas residuales.⁽¹²⁾ En los casos en los que se realicen osteotomías sacras puede emplearse un sistema de síntesis lumboiliaca unilateral usando tornillos pediculares y en iliaco de 80-100 mm unidos a una barra para aplicar tracción y obtener la reducción. La instrumentación lumboiliaca es efectiva, pero implica generalmente la rotación interna de la hemipelvis afecta en ocasiones combinada con desplazamiento en flexión. Este inconveniente debe ser controlado con radioscopia intraoperatoria.⁽¹¹⁾ Es importante la monitorización intraoperatoria de potenciales somatosensoriales evocados para evitar lesiones iatrogénicas del plexo lumbosacro durante las maniobras de reducción^(5,6).

Técnicas de fijación

Los requerimientos de estabilidad mecánica en la fijación de pseudoartrosis de pelvis son mayores que en los casos agudos. La fijación que podría ser suficiente para casos agudos puede no serlo en estos casos evolucionados, por lo que las pérdidas de reducción o la persistencia de la pseudoartrosis son posibles complicaciones.⁽⁵⁾ Se requiere la fijación anterior y posterior del anillo pélvico, usando técnicas de fijación modificadas

e individualizadas para cada caso, requiriendo en ocasiones la realización de artrodesis a nivel de la sínfisis púbica o articulación sacroiliaca.^(5,6) Para la fijación anterior recomendamos el uso de placas de reconstrucción de 3,5 mm colocadas sobre la zona superior y anterior de las ramas púbicas. Utilizamos siempre injerto autólogo para favorecer la consolidación. Esta fijación conlleva el riesgo de lesión del cordón espermático, ligamento redondo o de las estructuras neurovasculares. Las pseudoartrosis de las ramas púbicas sintomáticas requieren una fijación estable y aporte de injerto en el caso de las pseudoartrosis atróficas. El uso de una fijación interna a mínimos puede provocar el fallo de los implantes o la movilización de los tornillos.

La pseudoartrosis del anillo pélvico posterior puede localizarse a nivel el sacro, ilión o articulación sacroiliaca. La fijación posterior suele requerir del uso de placas posteriores, barras transiliacas, tornillos iliaco-sacos o instrumentaciones espinosacas.^(6,11) Las pseudoartrosis a nivel del ilión requiere el uso de de tornillos interfragmentarios y/o placas. La fijación de la articulación sacroiliaca requiere al menos 2 tornillos iliacosacos, o bien placas posteriores o barras transiliacas. En los casos en los que no se consiga una reducción anatómica, podemos optar por la artrodesis de la articulación sacroiliaca como principal opción terapéutica.⁽⁶⁾

En pacientes con artrosis postraumática severa de la articulación coxofemoral está indicada una artroplastia total de cadera cementada, híbrida o no cementada incluyendo el relleno de los defectos acetabulares existentes con injerto autólogo de la cabeza femoral.⁽⁷⁾

En pacientes con sitting-imbalance persistente a pesar de la cirugía correctora estaría indicada la resección paliativa de la tuberosidad isquiática del lado sano para corregir dicha deformidad. Los pacientes con una elevada comorbilidad pueden someterse a cirugías paliativas como la resección de prominencias óseas o acortamiento/alargamiento femorales para eliminar el elevado riesgo de complicaciones de la cirugía pélvica reconstructiva.⁽⁷⁾

Valoración postquirúrgica y seguimiento

Los controles radiológicos postquirúrgicos deben incluir las proyecciones anteroposterior, in-let y out-let para valorar el grado de corrección de la deformidad pélvica. Se considera una corrección anatómica si ésta aparece en las tres proyecciones radiológicas. Una corrección satisfacto-

ria cuando existe una deformidad residual menor a 1 cm en sentido vertical y/o posterior, y/o menos de 15° de deformidad rotacional en cualquier plano. La reducción será no satisfactoria si la deformidad resultante es mayor a 1 cm o la deformidad rotacional mayor a 15°. ⁽⁷⁾ En una fractura inestable de pelvis desplazamiento verticales residuales mayores de 1 cm se relacionan con pobres resultados.

En el postoperatorio, la colaboración del paciente es esencial ya que vamos a limitar su actividad física y carga de la extremidad afecta durante periodos prolongados de tiempo. El paciente puede requerir reposo absoluto en cama, uso de silla de ruedas o bastones durante semanas. La recuperación postoperatoria en los casos de conseguir una adecuada estabilidad conlleva la movilización inmediata del paciente, manteniendo la extremidad afecta en descarga durante 3-6 meses. En los casos en los que la reconstrucción sea inestable se requiere reposo en cama durante 6 semanas previa a la movilización del paciente. La limitación en la carga dependerá de los hallazgos radiológicos posteriores, de la cooperación del paciente y del riesgo de pseudoartrosis o desplazamiento secundario. ^(5,8)

La valoración postquirúrgica de estos pacientes debe atender a tres factores fundamentales: el dolor, la función física y la reincorporación social de los mismos. El dolor debe valorarse en función de su intensidad, duración y requerimientos de analgésicos tras la cirugía. La valoración física debe incluir la distancia que recorren sin necesidad de parar o bien los requerimientos de apoyos. La reincorporación social debe valorar la realización de tareas diarias, reincorporación al trabajo y desarrollo actividades propias de la comunidad en la que se encuentre el paciente. Así un paciente muy satisfecho sería aquel que no tiene dolor, o bien es intermitente, que no usa analgésicos, deambula de forma independiente y se ha reincorporado a las tareas normales de la vida diaria. Un paciente no satisfecho sería aquel que requiere analgésicos diarios para el control del dolor, que requiere ayuda para caminar y presenta limitaciones importantes a la hora de desarrollar las actividades de la vida diaria ⁽⁷⁾.

Aunque la mayor parte de estos pacientes se benefician de estos procedimientos, los resultados no suelen ser tan buenos como en las fracturas del anillo pélvico tratadas en agudo con reducción y fijación interna. Una vez que la deformidad se ha establecido y se desarrollan síntomas crónicos la posibilidad de volver al estatus prelesional es menor. Además la tasa de complicaciones es mayor en la cirugía de secuelas que en la del tratamiento inicial de las fracturas de pelvis. A pesar de ello, estos

pacientes suelen requerir este tipo de cirugía debido al gran trastorno que les suponen la no unión o deformidad secundaria a las fracturas de pelvis. Es gran importancia de conseguir una reducción y fijación interna adecuada de las fracturas pélvicas inestables para prevenir este tipo de problemas.⁽⁸⁾

Complicaciones

La cirugía de las secuelas de las fracturas de pelvis es compleja, requiere un mayor tiempo quirúrgico y presenta una mayor tasa de complicaciones que el tratamiento quirúrgico en agudo. Existe riesgo de lesión de estructuras vasculares y nerviosas, especialmente de las raíces de L5 y S1. Existe un mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica y de fracaso del material de osteosíntesis. En los casos en los que se use la distracción espinoiliaca es posible producir una desviación axial iatrogénica.⁽¹¹⁾

Pseudoartrosis en fracturas pélvicas de baja energía

Las fracturas pélvicas de baja energía (por insuficiencia o patológicas) se dan en pacientes ancianos, mujeres postmenopáusicas, secundarias a la osteopenia producida por radioterapia o tratamiento corticoideo o por el debilitamiento óseo provocado tras la obtención de autoinjerto de cresta iliaca. De todas ellas, el peor pronóstico se asocia a la radioterapia debido al deterioro significativo de los atributos mecánicos y biológicos del hueso irradiado. De forma habitual estas fracturas son tratadas de forma conservadora limitando la carga durante varias semanas. Rara vez evolucionan hacia deformidades pélvicas y pseudoartrosis. A pesar de ello, un pequeño número de estas fracturas no consolidan y provocan dolor persistente y sensación de inestabilidad. Los síntomas suelen aparecer de forma gradual, y la deformidad suele aparecer a nivel del foco de fractura, generalmente en rotación interna. Con el rápido crecimiento de la población anciana estos problemas serán cada vez más frecuentes. El tercio medio de las ramas ilio e isquiopúbicas son una localización frecuente de este tipo de fracturas. La pseudoartrosis a este nivel puede provocar dolor e imposibilidad para la sedestación. En ocasiones se asocia a fracturas del ala sacra ipsilateral pudiendo dar lugar a malrotaciones pélvicas. La fijación in situ de la pseudoartrosis en este tipo de fracturas mejora el dolor y la sensación de inestabilidad mejorando la habilidad para la marcha.⁽¹³⁾

Conclusión

La principal causa de pseudoartrosis y de deformidad pélvica tras una fractura de pelvis es el tratamiento inadecuado de la misma. La reconstrucción anatómica de las lesiones pélvicas previene este tipo de lesiones. Para reducir el número de complicaciones, las fracturas de pelvis y sus secuelas deben ser tratadas por cirujanos expertos y los pacientes ser derivados a centros de referencia para su tratamiento.

Las pseudoartrosis y deformidades pélvicas cursan con el dolor como síntoma principal. Es la principal indicación quirúrgica, pero es fundamental definirlo como auténtico dolor pélvico para que el tratamiento quirúrgico sea efectivo. Las deformidades asociadas pueden causar graves trastornos en la vida diaria de los pacientes, y supone otra causa frecuente de demanda quirúrgica.

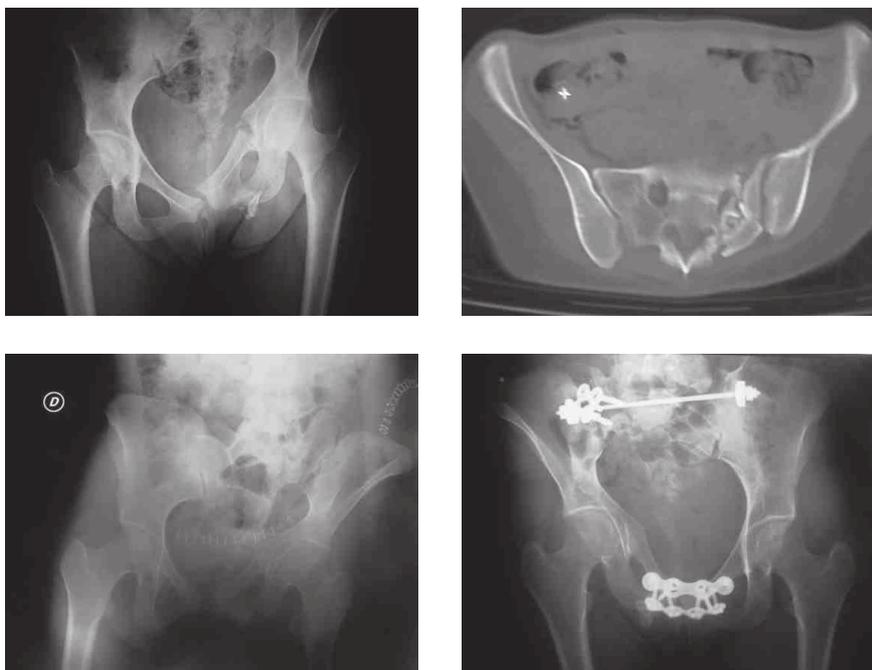
Es fundamental un estudio clínico y radiológico exhaustivo del paciente para poder desarrollar un plan terapéutico efectivo. Debemos planear las técnicas quirúrgicas, maniobras de reducción y técnicas de fijación que vamos a emplear.

Es nuestra obligación informar al paciente de la importancia de la cirugía a la que se va a someter, así como de los riesgos y complicaciones posibles. A su vez, debemos informarle de que no siempre los resultados serán totalmente satisfactorios y de que en ocasiones serán necesarias nuevas intervenciones quirúrgicas.

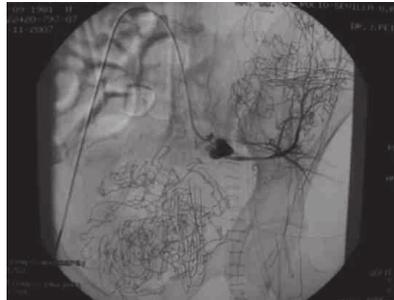
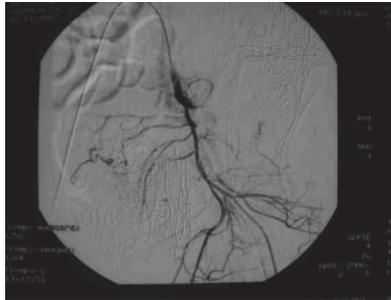
BIBLIOGRAFIA

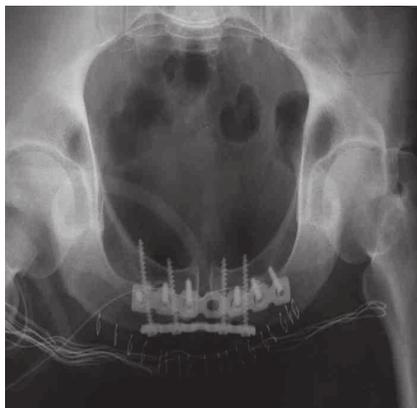
1. Ragnarsson B, Jacobsson B. Epidemiology of pelvis fractures in a swedish country. *Acta Orthop. Scand.* 1992;63(3):297-300.
2. Gänsslen A, Pohlemann T, Paul Ch, Lobenhoffer Ph, Tschernh. Epidemiology of pelvic ring injuries. *Injury.* 1996;27 Suppl 1:13-20.
3. Balogh Z. *J Trauma.* 2007;63(5):1066-73.
4. Isler B, Ganz R. Classification of pelvic ring injuries. *Injury.* 1996;27 Suppl 1:3-12.
5. Vanderschot P, Daenes K, Broos P. Surgical treatment of post-traumatic pelvis deformities. 1998. *Injury*;29(1):19-22.
6. Gautier E, Rommens PM, Matta JM. Late reconstruction after pelvic ring injuries. *Injury.* 1996;27(2) :39-46.
7. Mears DC, Velyvis J. Surgical reconstruction of late pelvic-posttraumatic nonunion and malalignment. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85(1):21-30.

8. Matta JM, Dickson KF, Markovich GD. Surgical Treatment of pelvic nonunions and malunions. 1996;329:199-206.
9. Frigon VA, Dickson KF. Open reduction internal fixation of a pelvic malunion through an anterior approach. J Orthop trauma. 2001;15(7):519-524.
10. Rousseau MA, Laude F, Lazennec JY, Saillant G, Cantoné Y. Two-stage surgical procedure for treating pelvic malunions. Int Orthop. 2006;30:338-341.
11. Oranski M, Tortora M. Nonunions and malunions after pelvic fractures: Why they occur and what can be done? Injury. 2007;38:489-96.
12. Matta JM, Yerasimides JG. Table-skeletal fixation as an adjunct to pelvic ring reduction. J Orthop Trauma. 2007;21(9):647-656.
13. Mears DC, Velyvis JH. In situ fixation of pelvic nonunions following pathologic and insufficiency fractures. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(5):721-728.

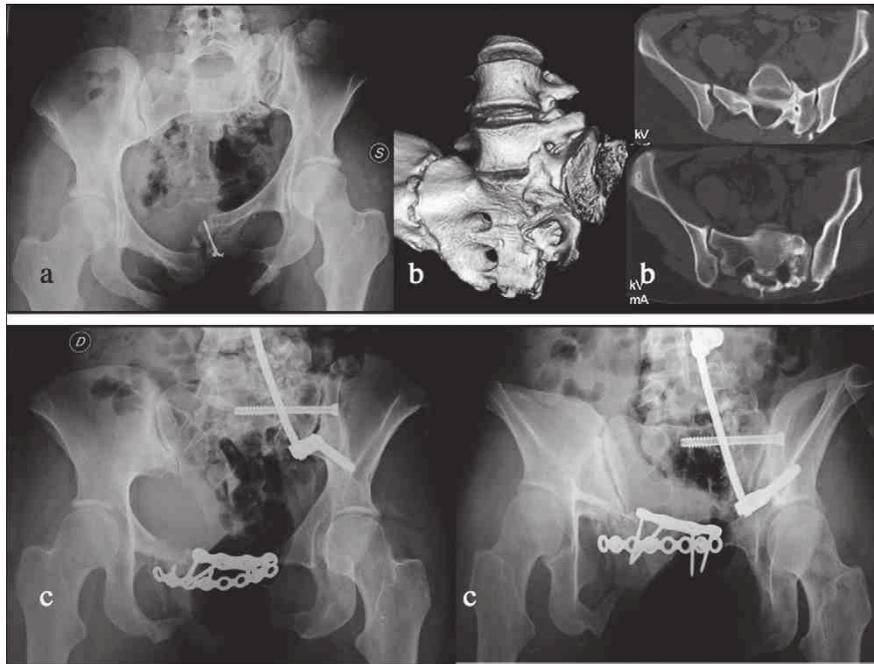


Paciente mujer de 29 años politraumatizada tras intento de autólisis con secuela de fractura de pelvis con inestabilidad residual a través del sacro. En un primer tiempo se realizó una liberación anterior de la sínfisi púbica con osteotomía a nivel del foco de pseudoartrosis en ala sacra izquierda. Tracción transcondílea de fémur progresiva y controlada hasta conseguir descenso de la hemipelvis afectada. En un segundo tiempo, liberación del complejo ligamentario sacroiliaco posterior y fijación con barra transiliaca. En un tercer tiempo, fijación con placa de 4 orificios de la osteotomía sacra más aporte de injerto autógeno. Artrodesis anterior con doble placa.





Inestabilidad residual anterior. Test de Inestabilidad anterior. Artrodesis anterior con doble placa



Fractura abierta de pelvis tratada inicialmente con fijador externo y cerclaje en la sínfisis púbica en paciente mujer de 24 años. Malunión de ala sacra izquierda. Resultado postquirúrgico con fijación espinopélvica .

ENURESIS 2016. DONDE NOS ENCONTRAMOS

Dr. D. Rafael Espino Aguilar

Antes de comenzar la exposición, permítanme expresar mi enorme gratitud por aceptarme como miembro de esta Ilustre y Centenaria Institución, gracias a todos los que han confiado en mí. Muy especialmente al Prof. Hugo Galera Davidson, por transmitirme el cariño y los valores de esta histórica Institución; a los Académicos Numerarios que han avalado mi candidatura, Dres. Montaña Ramonet, Muñoz González y especialmente al Prof. Gómez de Terreros, además de por su amistad, por el emotivo discurso de bienvenida donde ha expuesto mi trayectoria vital y profesional con claridad meridiana. A mis padres, por su ternura, entrega y dedicación; a mi esposa e hijos, que me acompañan y que son todo en mi vida, razón de ser y superación día a día, gracias por todo el tiempo que os tomé y nunca podré devolveros, tiempo entregado a los demás. A todos los presentes, mi reconocimiento y gratitud por su asistencia en este acto tan significativo en mi vida.

Hace más de 20 años comencé una aventura donde pretendía descubrir algo que siempre me había intrigado, estudiar el motivo por el que los niños mojaban la cama a unas edades que no eran “normales” para ello, y además intentar establecer una pauta de tratamiento que resultará exitoso ante tal problema. El camino ha sido largo y complejo, las dudas se han multiplicado y claroscuros siembran el panorama actual, por ello he creído necesario exponer “donde nos encontramos en 2016” en relación a la enuresis.

¿Quién no soñó, alguna vez de pequeño, que se levantaba de la cama para orinar y al despertar se encontró mojado hasta el ombligo?

Aristóteles (384 aC-322 aC)

“Incluso los más delicados, si una vez dormidos sueñan que se hallan ante un estanque o un arroyuelo, liberan su orina y riegan sus esplendorosos cubrecamas babilónicos”

Tito Lucrecio Caro (99 aC-55 aC)

“Supe que mojar la cama era: a) reprobable, y b) ajeno a mi control....Por consiguiente, era posible pecar sin saber que cometías pecado, sin desear cometerlo, y sin ser capaz de evitarlo...”

Este doble apaleamiento constituyó un hito pues me hizo ver la aspereza del ambiente en el que había sido arrojado...Me sentía convicto de pecado, ridiculez e impotencia de un modo que no recuerdo haber experimentado antes”.

George Orwell (1903-1950).

La enuresis es muy frecuente y afecta a cerca de un millón de niños en España. A pesar de su alta incidencia es notable su infradiagnóstico, por tolerancia de los padres, escaso interés médico, incluso ocultación (vergüenza), con lo que un importante número de niños enuréticos viven la perpetuación de su problema sin vislumbrar una solución eficaz en su horizonte cotidiano.

Se ha demostrado la aparición de problemas psicológicos y baja autoestima con todo el cortejo negativo que las mismas pueden imprimir en una edad en la que se está fraguando la futura personalidad del niño. Además suele provocar sentimientos de culpabilidad, vergüenza, apuros, peor sueño, bases todas de un posible fracaso escolar.

Los demás miembros de la familia no quedan indemnes a los efectos asociados de la enuresis, de modo que suelen darse situaciones de falta de sueño, quejas, burlas e incluso gritos hacia el niño, reproches entre los cónyuges por el mayor trabajo que se origina, mayor gasto, todo ello fuente de stress que va a incidir negativamente en la vida familiar y en el problema de origen.

En los últimos años los avances en el conocimiento de este problema han permitido conocer mejor sus causas y fisiopatología y de esta forma diseñar tratamientos con escasos efectos secundarios y altas tasas de curación.

Grandes incógnitas continúan generando diferentes modos de entender y proceder ante este problema.

La primera incógnita es la relativa a su definición, donde aparece una literatura confusa y voluminosa, procedente de diferentes estamentos científicos. Con el fin de simplificar la misma, el ICCS (International Children's Continence Society) en 2010 definió la enuresis como la emisión involuntaria de orina durante el sueño desde la edad de 5 años.

La segunda incógnita es la relativa a su etiología y tipos. En la etiopatogenia clásicamente se han implicado factores sociales, psicológicos y biológicos. Tras innumerables trabajos, las causas demostradas incluyen la predisposición genética, inmadurez, poliuria nocturna, alteración de los mecanismos del despertar, capacidad vesical (CV) disminuida, actividad vesical (AV) aumentada nocturna, factores estresantes y malos hábitos de higiene y diuresis.

La demostración de un déficit nocturno de hormona antidiurética (ADH) como causa de la poliuria nocturna abrió el camino que permitió la utilización de desmopresina en los niños enuréticos, lo que supuso una auténtica revolución en el manejo de estos pacientes así como el conocimiento de factores desconocidos hasta entonces.

La continencia urinaria depende de 3 factores: producción de orina nocturna, función vesical nocturna y mecanismos de sueño-despertar.

La producción de orina está regulada por la cantidad de líquido ingerido y factores hormonales y neurales, principalmente ADH, renina, angiotensina y el SN simpático. La función del detrusor está gobernada por el SN autónomo, que a su vez está controlado por el SNC.

El despertar del sueño depende de la activación del sistema reticular, que a través de neuronas dopaminérgicas conduce el impulso del despertar.

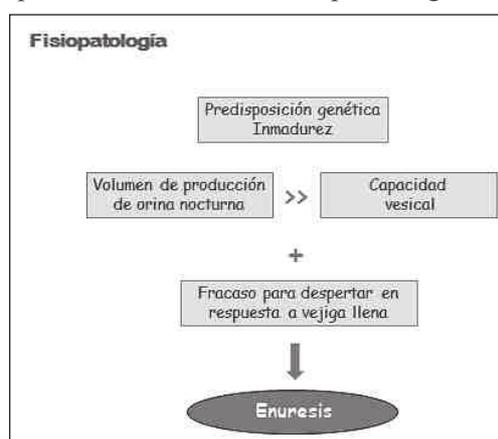


Figura 1

Durante el sueño, el organismo pone en marcha mecanismos diferentes a los del día para controlar la orina nocturna.

Entre estos mecanismos intervienen tres factores: reducción de la diuresis nocturna, inhibición de las contracciones del detrusor y capacidad de despertarse cuando la vejiga está llena. La poliuria nocturna y la capacidad reducida de la vejiga

contribuyen al llenado de la vejiga, llegados a este punto, si el niño se despierta se produce un hecho socialmente aceptado, la nicturia, si por el contrario no se despierta ocurre un acto considerado anormal, la enuresis. La diferencia entre estos dos hechos es la capacidad de despertarse.

A grandes rasgos, entre los niños enuréticos pueden distinguirse dos grandes grupos: los que tienen poliuria nocturna y los que tienen una disfunción vesical, ambos con trastornos en el despertar (Figura 1).

El tiempo nos ha enseñado que no todas las enuresis son iguales.

En la práctica clínica las podemos clasificar en 3 tipos:

1. Enuresis Monosintomática (EM)

- Paciente que moja por la noche.
- A una edad igual o superior a 5 años.
- Al menos 5 veces al mes.
- Sin síntomas miccionales diurnos, ni de infección urinaria, durante el mes previo a la consulta.
- Primaria (desde siempre sin periodo de continencia nocturna).
- Secundaria (en algún momento pasó, al menos, 6 meses sin mojar la cama).

2. Síndrome Enurético o Enuresis Polisintomática (EP) o complicada

Paciente mayor de 5 años con enuresis más síntomas miccionales: poliquiuria (más de 7 micciones al día), retencionismo (menos de 3 micciones al día), urgencia miccional, disuria, micción anómala, y/o escapes diurnos, o incontinencia. En el síndrome enurético la enuresis es secundaria a otra patología funcional y es preciso realizar un tratamiento etiológico.

3. Enuresis asociada a patología orgánica nefrourológica

Paciente mayor de cinco años con enuresis nocturna y otra patología orgánica que afecta al sistema excretor urinario, tanto al parénquima renal, como al tracto urinario superior e inferior.

La tercera gran incógnita es como debemos tratar cada tipo.

De forma muy práctica, los objetivos básicos en la atención al paciente enurético son:

1º.- Diagnosticar la causa de fondo del síntoma (historia clínica, laboratorio, radiología, urodinámica,..).

2°.- Proponer un plan terapéutico (medidas conductuales, fármacos, otros,...).

Más del 90 % de pacientes enuréticos presentan la forma monosintomática que puede y debe ser atendida, en la mayoría de casos, en atención primaria.

Se recomienda realizar una búsqueda activa para descartar los casos de enuresis a partir de los 5 años en cualquier visita por enfermedad o controles rutinarios en Atención Primaria de Pediatría.

Sólo la exclusión correcta de los casos no monosintomáticos y de la enuresis asociada a trastornos orgánicos nos permitirá identificar los verdaderos casos monosintomáticos, y de esta forma evitar tratamientos innecesarios o inadecuados, habitualmente largos e ineficaces, que en muchos casos prolongarán el problema de niños y padres.

La anamnesis detallada es la clave para el diagnóstico de EM y para descartar otros tipos de enuresis o incontinencia urinaria, así como para valorar la actitud de los padres y del niño frente a la enuresis y las expectativas que éstos tienen del tratamiento:

La exploración física suele ser normal, por lo que cualquier anomalía encontrada pondría en duda el diagnóstico. Debe centrarse en la espalda (piel, malformaciones), los genitales (malformaciones, estenosis de meato, orificio ectópico vías urinarias) y la palpación abdominal. También se debe explorar la marcha, pues nos dará información de la afectación de las raíces nerviosas lumbosacras (implicadas en el control vesical), área ORL (respiración bucal, hipertrofia amigdalár) y presión arterial.

Las pruebas complementarias, en general, no han demostrado utilidad ni suelen aportar datos adicionales en el diagnóstico de la EM y, por tanto, no se recomiendan. No es necesario realizar urocultivo, ni descartar una diabetes mellitus o insípida para confirmar el diagnóstico de EM. Sí será necesario realizar pruebas complementarias para diagnosticar enuresis secundarias u otros trastornos o enfermedades orgánicas que cursan con enuresis.

La realización del diario miccional (Figura 2) es imprescindible, pues es el método de evaluación de varios parámetros que nos ayudarán a realizar un diagnóstico de EM con precisión, y que nos aportará información para poder calcular la capacidad vesical funcional del niño, de gran valor pronóstico a partir del volumen miccional máximo diurno (VMMD). El diario puede recogerse durante dos fines de semana, anotando la hora y volumen de cada micción diurna.

Se elige el mayor volumen miccional como capacidad vesical funcional diurna del niño, sin contar con la primera orina de la mañana, ya que ésta orina corresponde con capacidad vesical nocturna. Como referencia de normalidad, también se puede utilizar la fórmula de Koff [capacidad vesical funcional en ml = (Edad en años + 2) x 30].

Como en todo, siempre existen diferentes puntos de vista, pero como norma general “para iniciar el tratamiento de una enuresis tanto el paciente como la familia deben estar motivados en la solución del problema”, si no hay interés es mejor esperar otra ocasión.

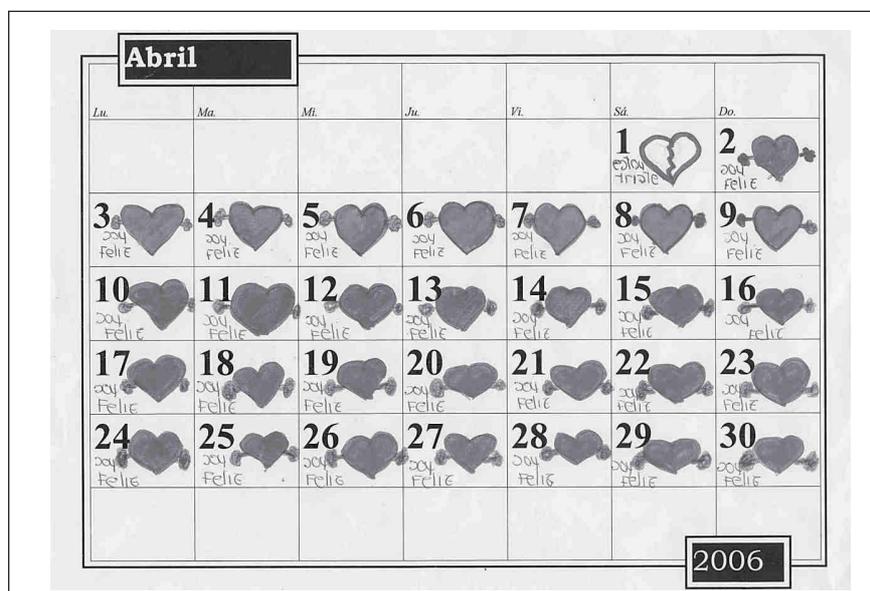


Figura 2

Las recomendaciones previas al inicio del tratamiento incluyen informar al enurético, comprobar motivación y aceptación del problema, encontrar una actitud colaboradora de los padres, favorecer la micción nocturna, regularizar hábitos de ingesta de líquidos, orina y sueño.

Como punto de partida, no existe una diana terapéutica única (poliuria nocturna, alteración del despertar, inestabilidad vesical).

Las diferentes opciones de tratamiento en EM incluyen la terapia conductual (tratamiento básico), fármacos, alarma, tratamientos combinados y tratamientos alternativos.

Las recomendaciones para el tratamiento basadas en Guías de Medicina Basada en la Evidencia aparecen en el cuadro 1.

**Enuresis Monosintomática:
tratamiento basado en la evidencia**

Tratamiento	Nivel E	Grado R
DESMOPRESINA	1	A
ALARMA	1	A
ALARMA + DESMOPRESINA	1	A
Antidepresivos Tricíclicos	1	C
Básico 1º, antes que tratamientos específicos	2	B
DESMOPRESINA + Oxibutinina	2	B

Hjeltnes J et al. J Urol 2004; 171: 2345-2361.
Behav of International Children's Continence Society

Cuadro 1

El tratamiento básico incluye una serie de medidas y recomendaciones (Cuadro 2) que debemos establecer antes de indicar otros recursos.

Tratamiento Básico  

- **Hábito de bebida:** Mañana++, Tarde+, Noche-
- **Hábito miccional:** Desayuno, recreo, comida, merienda, cena, acostarse
- **Micción 3C:** Cómoda, Continua, Completa
- **Hábito intestinal:** Misma hora cada día
Tratar estreñimiento 1º
- **Hábito alimenticio:** Cena no salada, no líquidos, no bebidas con gas o cafeína
- **Hábito de sueño:** Óptima duración / horario regular
- **Apoyo psicológico:** Motivación, Refuerzo +

Cuadro 2

Las intervenciones conductuales, empleadas con frecuencia por diversos colectivos profesionales, presentan una evidencia de curación baja/moderada y una recomendación débil o no recomendación (Cuadro 3).

INTERVENCIONES CONDUCTUALES (MBE)
TERAPIA MOTIVACIONAL CON CALENDARIO (calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
RESTRICCIÓN LÍQUIDOS, HÁBITOS (calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
ENTRENAMIENTO PARA LA RETENCIÓN VESICAL (calidad de la evidencia moderada, No Recomendado)
ENTRENAMIENTO DE CAMA SECA (calidad de la evidencia moderada, No Recomendado)

Cuadro 3

La Desmopresina es la primera opción a considerar para conseguir respuesta rápida, situaciones transitorias o no indicación de alarma (alta calidad de la evidencia, recomendación fuerte); se aconseja comenzar a la mínima dosis y aumentar a las 2 semanas si no respuesta completa; restringir la ingesta líquida nocturna desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la toma y mantener el tratamiento durante 3 meses con retirada gradual si hay respuesta positiva.

Los dispositivos de alarma son la primera opción de tratamiento en niños y familias motivadas para el control a largo plazo de los síntomas (alta calidad de la evidencia, recomendación fuerte), se recomienda valorar la respuesta a las 4 semanas y continuar si es positiva; continuar tratamiento hasta un mínimo de 2 semanas consecutivas tras conseguir el objetivo. Se debe revalorar utilidad si no hay respuesta completa a los 3 meses.

Los anticolinérgicos y tricíclicos, aunque efectivos, no constituyen tratamientos de primera elección (calidad evidencia moderada-alta, reco-

mendación fuerte); no se recomienda la combinación de ambos. Se aconseja considerar un anticolinérgico en combinación con desmopresina para niños con respuesta parcial a ésta. No se recomienda su utilización en Atención Primaria.

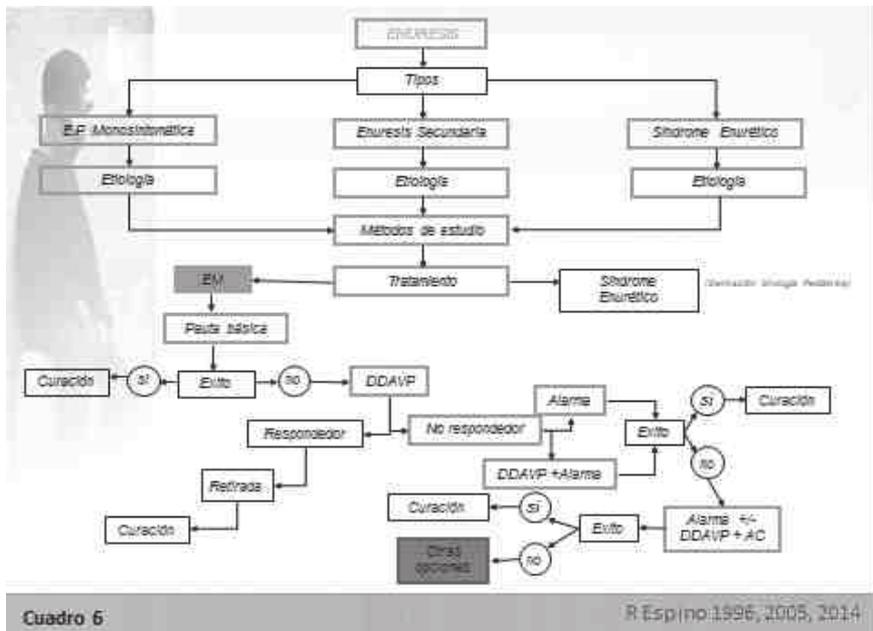
Además de los referidos, existe una amplia lista de tratamientos alternativos, que se pueden emplear siempre por expertos en su aplicación (Cuadro 4).

Tratamientos alternativos	
	<ul style="list-style-type: none">▪ Psico conductual▪ Biofeedback▪ Acupuntura▪ Dieta baja en calcio (hipercalciuria)▪ Hipnosis▪ Homeopatía▪ Electroestimulación sacra▪ Otros

Cuadro 4

Actualmente desconocemos la efectividad de otras alternativas utilizadas, como la hipnosis, acupuntura, etc. (calidad de la evidencia muy baja).

Si nos planteamos “que hay de nuevo en el tratamiento de la enuresis” podría resumir que desde la introducción de desmopresina en forma de aerosol nasal, en 1993, se produjo una importante difusión y conocimiento pero no todo enurético responde a desmopresina. En el cuadro 6 aparece el esquema de manejo general editado en 1996, 2005 y 2014, donde las variaciones han sido mínimas.



Cuadro 6

R Espino:1996, 2005, 2014

Cuadro 6

En todo este tiempo hemos aprendido:
La importancia de los primeros pasos (anamnesis, exploración, exámenes complementarios...).

- Ser pacientes y generosos con estos pacientes.
- No tener prisa y ser buenos consejeros.
- No dejar cabos sueltos.
- Ver consecuencias niño / familia.
- Sospechar lo que puede haber detrás (abuso, maltrato,..).

En un paciente con enuresis no hay nada más inseguro que asegurar una curación con una determinada pauta, por ello respecto al tratamiento es crucial:

- Ser metódicos y ordenados.
- Siempre optimistas pero sin exigencias.
- No fijar fecha de curación.
- Esperar lo inesperado.

No todo está resuelto, pero continúan dándose pequeños pasos, fruto de ello es la declaración del Día Mundial de la Enuresis (Figura 3).



Figura 3

Como conclusión, he querido destacar al hablar de la Enuresis en 2016, que nos encontramos:

- Ante un problema tan antiguo como el ser humano.
- Muy frecuente en la población infantil y no excepcional en el adulto.
- Infradiagnosticado en la práctica clínica.
- Definido en su concepto y tipos.
- De etiología muy variada y a veces múltiple.
- Que precisa tiempo y dedicación más que exámenes complementarios.
- Con opciones de tratamiento bien definidas y estandarizadas.
- Precisa desmitificación y mayor atención de los profesionales.
- Puede originar secuelas psicológicas y problemas en el entorno familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espino R, García-Tornel S, García V, Miguélez C, Garat JM, Sánchez M. “Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enuresis nocturna monosintomática en atención primaria”. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61 (5): 347-357.
2. Espino R y cols. “Libro blanco sobre enuresis nocturna primaria en España y sus Comunidades Autónomas”. Coordinado por Bernard Krief (Gabinete de Estudios Sociológicos). Ed. Línea de Comunicación; Madrid, 2007.
3. Espino R, Cormenzana M. “Enuresis nocturna: concepto y etiopatogenia”. En: *Patología funcional urológica y urodinámica pediátricas*. Ed Siglo S.L., Madrid 2008; 16: 279-294.
4. Cormenzana M, Espino R, Márquez J, Acosta L. “Enuresis infantil: la importancia de una correcta intervención”. *Rev Esp Pediatr* 2008; 64: 207-212.
5. Espino R. “Guía de enuresis nocturna en atención primaria (1ª parte)”. *Pediatr Integral*. 2008; XII (5): 501-508.
6. Espino R. “Guía de enuresis nocturna en atención primaria (2ª parte)”. *Pediatr Integral* 2008; XII (6): 589-604.
7. Espino R, Coronel C. “Aspectos endocrinológicos de la enuresis infantil”. *Vox Paediatrica* 2010; 17 (2): 45-52.
8. Espino R. “Enuresis”. En: Capítulo 57. “Tratado de Pediatría en Atención Pediátrica. 2ª edición”. Ediciones BJ, Murcia, 2010.
9. Espino R and EDANE Group. “Evaluation of the anthropometric development in children with enuresis”. *Horm Res Paediatr* 2010; 74 (suppl 3): 270.
10. Espino R, Miguélez C. “Enuresis infantil: Bases para una atención médica de calidad”. Arturo Editores SL, Madrid 2012.
11. Espino R, EDANE group. “Evaluación del desarrollo antropométrico en niños con enuresis”. *An Pediatr* 2012; 77 (3): 184-192.
12. Espino R. “Evaluación del desarrollo antropométrico en pacientes enuréticos”. En: *Memorias Académicas de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla*. Año 2014. Gráficas San Antonio SL, Sevilla, 2015; capítulo 3: 127-136

LA ESCUELA INGLESA DE ATENCIÓN PRIMARIA ENTRE LOS SIGLOS XX y XXI

Dr. D. Manuel Ortega Calvo.

Antes comenzar mi conferencia tengo que hacer un agradecimiento formal a los Excmos. Sres Académicos Numerarios: D. Pedro Sánchez Guijo , D. Carlos Martínez Manzanares y D. Manuel López López, por haber firmado el documento de mi propuesta como Académico Correspondiente Activo de esta Institución y a todos aquellos que la votaron favorablemente.

Voy a realizar algunas puntualizaciones semánticas y cronológicas al título difundido en el programa. En primer lugar no sólo vamos a hablar de Inglaterra, sino también de las otras regiones de la isla, y vamos a realizar también una excursión a Estados Unidos de América, porque la medicina norteamericana ha tenido una clara influencia en el desarrollo de la atención primaria británica.

De esta forma , el título correcto de mi conferencia sería : «Estudio de la Atención Primaria en el Reino Unido durante los siglos XIX al XXI , de las influencias recibidas dentro de la cultura anglosajona y de las enseñanzas que podamos obtener para el mundo latino y mediterráneo». Este título contiene un total de 37 palabras y es una agresión contra el dogma de la difusión que defiende un máximo de 12 a 16 palabras en el título de cualquier trabajo científico, por lo tanto decidimos difundir uno más corto. Vamos a sistematizar nuestra intervención en cuatro puntos.

1.- Definición, Raíces e Influencias.

Desde hace años se piensa que el nacimiento de la atención primaria moderna está en la Conferencia de Alma-Ata celebrada en el año 1978 y propugnada por la OMS. Sin embargo el concepto de centro de atención primaria apareció por primera vez en la literatura anglosajona en el año 1920 en el Informe Dawson¹ (Figura nº 1).

1. Starfield B, Shi L, Macinko J: Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q.* 2005;83:457-502.

En el informe Dawson se desarrollaba el concepto embrionario de Zona Básica de Salud y constituyó un impulso importante para que en el año 1948 se creara el National Health Service.

A pesar de todo ello, está claro que la concepción más moderna de atención primaria se cristalizó después de Alma-Ata con el desarrollo de las nociones de equipo de salud y de prevención eficiente²

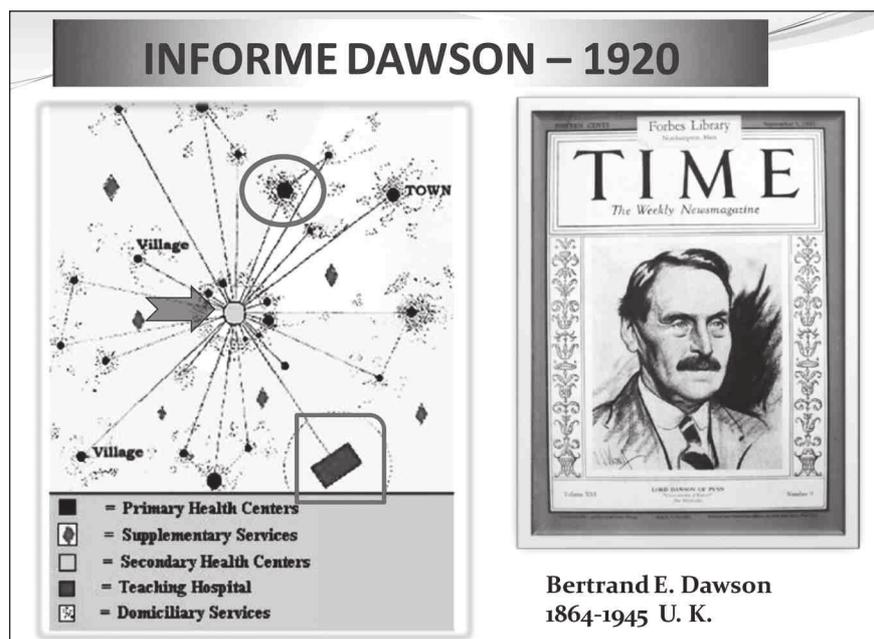


Figura nº 1. Informe Dawson 1920.

Además de esas influencias documentales para nosotros es importante también destacar el Informe Millis que aunque naciera en los Estados Unidos de América, tuvo mucha influencia en Inglaterra. El informe Millis data del año 1966 y aboga por la recertificación (“Board”) de los médicos de familia aunque tengan muchos años de ejercicio profesional.

Los investigadores que mayor influencia han tenido en el desarrollo de la Atención Primaria Inglesa durante el siglo XX han sido Archibald Cochrane y Barbara Starfield.

2. Ortega Calvo, M. Martínez Manzanares, C: Elementos de asistencia primaria: estudio metodológico. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Sevilla. 1987.

Archie Leman Cochrane nació en Escocia y tras diversas vicisitudes biográficas en la Guerra Civil Española y en la Segunda Guerra Mundial, fue el responsable de la enseñanza de la epidemiología y de la salud pública en la Universidad de Cardiff en Gales. Su obra capital es sin duda “**Efectividad y Eficiencia**” que publicó en 1972³ y que tuvo y tiene una influencia decisiva en toda la medicina universal y no sólo en la atención primaria inglesa (Fig. nº2).

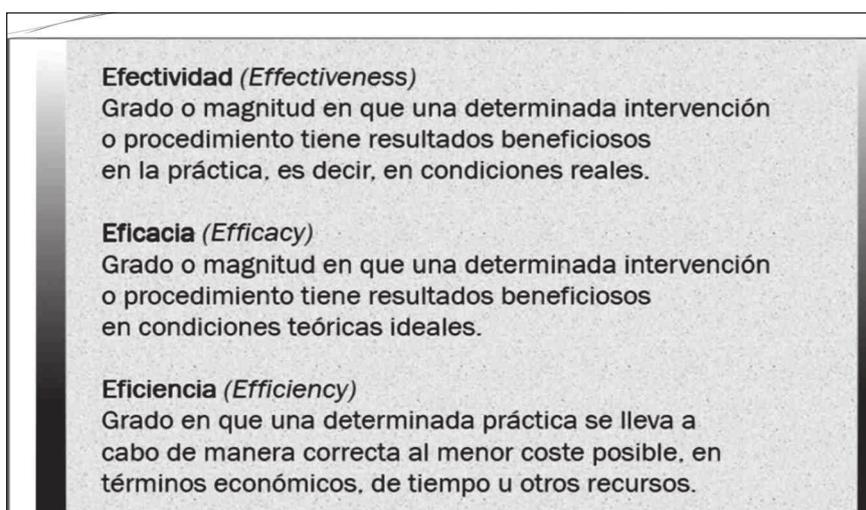


Fig. nº 2: Conceptos de Efectividad, Eficacia y Eficiencia (Cochrane 1972).

Durante toda su vida sufrió de porfiria. Al fallecer en el año 1988, donó más de 300.000 libras esterlinas al Green College de la Universidad de Oxford con la única premisa testamentaria de que fueran invertidas en la investigación biomédica con ensayos clínicos.

A pesar de ser norteamericana de origen, Bárbara Starfield puede ser considerada inglesa y quizás europea de adopción por la trascendencia que su obra investigadora ha tenido en la atención primaria de todo el continente. Pediatra de formación y profesora de salud pública de la Universidad Johns Hopkins, desarrolló herramientas muy diversas para el análisis

3. Thomas HF : Medical research in the Rhondda valleys. Postgrad Med J. 1999 May;75(883):257-9.

del trabajo específico en el nivel primario de asistencia (PCAT, CHIP y ACGs). Fue nombrada colegiada de honor por el Royal College of General Practitioners en el año 2000. Murió accidentalmente en el año 2011.

2.- Núcleo Duro de la Escuela.

Está constituido por los médicos clínicos más influyentes en la segunda mitad del siglo XX. El primero de ellos es John Fry, polaco de ascendencia judía que tuvo que emigrar al Reino Unido por la barbarie nazi y que desarrolló en diversos ámbitos la atención primaria inglesa. Fue consultor de la Organización Mundial de la Salud, trabajó para el Royal College of General Practitioners, para el General Medical Council y para las Fuerzas Armadas. Su obra fundamental fue “Primary Care” un libro en donde reunió a los autores más prestigiosos de la época⁴. Años después de su muerte, Max Blythe publicó una biografía muy interesante de este médico clínico e investigador.

David Metcalfe llegó a ser Profesor de Medicina de Familia de la Universidad de Manchester y también una de las figuras más ejemplares. En el año 1986 pronunció la conferencia “*William Pickles*” titulada “El Crisol” en donde defendía la utilidad de la consulta clínica como generadora de conocimiento. El médico debía mantener siempre una actitud humilde ante los nuevos aprendizajes. Pero la aportación fundamental a la historia de la atención primaria europea ha sido sin duda su modelo conceptual de atención primaria que para nosotros aún perdura (Figura nº 3)⁵. La descripción de las interfases con la comunidad y con la medicina hospitalaria es magistral.

3.- Enfermería de Distrito y otros Roles Sanitarios.

A pesar de que ha transcurrido más de un siglo de su muerte, la influencia de Florence Nightingale es patente aún en la Enfermería de Distrito Británica. Además de profesional de los cuidados, Nightingale fue una bioestadística eminente generando gráficos absolutamente personales. Además de sus cualidades científicas, siempre mostró una elevada personalidad espiritual⁶.

Lisbeth Hockey nació en Austria y al igual que John Fry tuvo que emigrar a las islas por la persecución nazi en los años 30. Enfermera de

4. Fry, J (editor): Primary Care. London:William Heineman Medical Books Ltd.; 1980.

5. Metcalfe D: Undergraduate teaching in primary care. En: Fry J, editor. Primary care. London:William Heineman Medical Books Ltd.; 1980. p. 408-41

6. Cohen, IB : Florence Nightingale. Investigación y Ciencia (edición española). 1984; 92:92-100.

infecciosos, matrona y enfermera de distrito, llegó a doctorarse en 1979. Fue responsable de la Unidad de Investigación en Cuidados de la Universidad de Edimburgo (Fig. nº 4). El año 2000 recibió la medalla de oro del Queen's Nursing Institute.

La historia de la enfermería de distrito británica tiene unas envidiables fuentes de investigación en dos páginas web que vamos a analizar a continuación.

La Universidad de Manchester es la sede electrónica del Centro del Reino Unido para la historia de la enfermería (Figura nº 5). Mantiene una red de investigación con varias universidades y con el Real Colegio de Enfermería. Tiene una riqueza historiográfica muy amplia tanto escrita como en registros orales.

<http://sites.nursing.manchester.ac.uk/ukchnm/>

Otra página web extraordinaria como fuente de investigación es la creada por el Queen's Nursing Research con motivo del 150 aniversario de la figura de la Enfermera de Distrito en el Reino Unido. Con una estructura cromática distinta a la anterior, está muy bien organizada, pudiéndose revisar diversos aspectos como la figura de William Rathbone VI, las casas en donde vivían las enfermeras de distrito, galerías de fotos y de vídeos que aportan una riqueza de detalles humanos absolutamente increíbles (Figura nº 6).

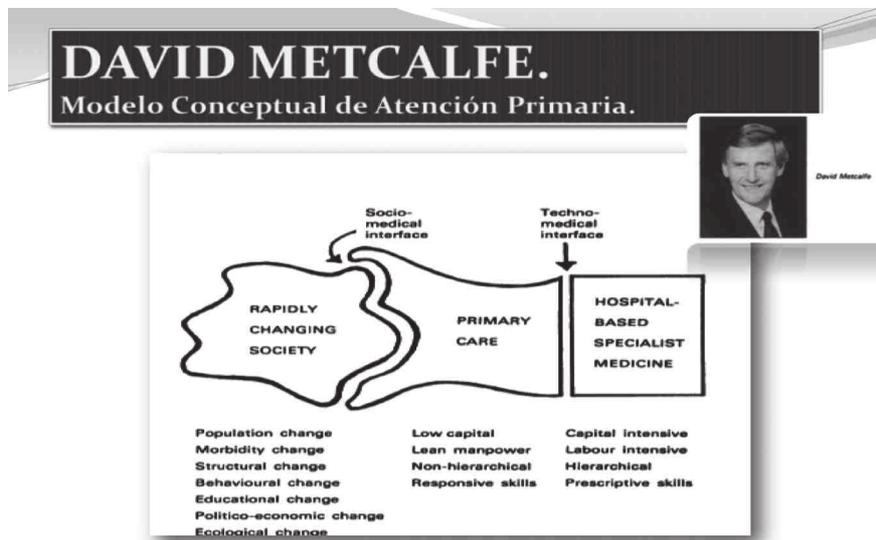


Fig nº 3: Modelo de David Metcalfe.

**Dra. Lisbeth Hockey.
(Graz 1918-2004 Edinburgh)**



Fever Nursing during the Blitz

General Nursing training at
Watford Memorial Hospital
(Hertfordshire)

Midwifery Training

District Nursing and Health
visiting.

**Director of Nurse
Research Unit . University
of Edinburgh**

PhD 1979



Fig. nº 4. Dra. Lisbeth Hockey.

*Internet como fuente
historiográfica.*



UK Centre for the History of Nursing

You are in: [Nursing, Midwifery and Social Work](#) > [UK Centre for the History of Nursing](#) > [About Us](#)

About Us

- UK CHN steering group
- Advisory Board
- News
- Contact us
- Report 2012

The UK Centre for the History of Nursing

The UK Centre for the History of Nursing is a research centre based in the School of Nursing, Midwifery and Social Work at the University of Manchester. We are the lead centre for history of nursing PhD studies in the UK.

The Centre leads UK-wide research activity through a network of universities and institutions. Projects are currently in progress at the:

School of Nursing, Midwifery and Social Work, University of Manchester
University of Kingston-upon-Thames
University of Swansea
Centre for the History of Medicine, University of Glasgow
School of Nursing, University of the West of England
Wellcome Unit for the History of Medicine, University of Oxford
University of Birmingham

The Centre links closely to the Royal College of Nursing (RCN) History of Nursing Society and Archives. The RCN has outstanding archive resources; students and researchers can

Since 2004, the UK Centre for the History of Nursing has been based in the School of Nursing, Midwifery and Social Work at the University of Manchester.

Figura nº 5. Centro Virtual para la Historia de la Enfermería en el Reino Unido.



Figura nº 6. Página Web del Queen's Nursing Institute sobre la Enfermería de Distrito.
<http://www.districtnursing150.org.uk/>

Existen otros roles sanitarios en la atención primaria inglesa, como las visitadoras de salud, las matronas o los pediatras de atención primaria que son substanciales para su funcionamiento correcto pero la premura de mi presentación esta noche me impide tratarlos con el rigor suficiente.

La epígona.

Epigonós, *ἐπίγονος*, en griego significa “el nacido después” y la Real Academia de la Lengua Española define como epígono a “aquella persona que sigue las huellas de otra, especialmente la que sigue una escuela o un estilo de una generación anterior”. Para nosotros la epígona actual de la Escuela Inglesa es la Profesora Trisha Greenhalgh que trabaja desde principios del año 2015 en la Universidad de Oxford.

Estudió primero Sociología y Ciencias Políticas para después hacerse médico. Investigadora con mucho impacto, de entre todas sus publicaciones nosotros queremos destacar su libro de texto, titulado “Atención

Primaria de Salud. Teoría y Práctica”⁷ y dentro de él el magnífico capítulo dedicado a la investigación. No deja de ser un rasgo estilístico reseñable que trate primero la investigación de tipo cualitativo y después la cuantitativa. Parece como si a la Profesora Greenhalgh le interesara más un *verbatim* o un sentimiento que lo que pueda transmitir una odds ratio bien calculada en un diseño observacional de casos y controles o una reducción absoluta de riesgo dentro de un análisis epidemiológico realizado a la luz de la medicina basada en la evidencia.

Pertenece al cuerpo docente de Green - Templeton College. Antes de pertenecer a la Universidad de Oxford, Trisha ha sido durante cinco años Decana de Impacto Científico de Queen Mary University of London. Su artículo más citado es una revisión sistemática sobre innovaciones en sistemas sanitarios⁸

Conclusiones.

Permítanme que repase algunas de las ideas que les he intentado transmitir esta noche elevándolas a la categoría de conclusión.

1^a.- Si me piden que me quede con alguna influencia, me quedo claramente con “Efectividad y Eficiencia”. Creo Cochrane ha influido, influye y seguirá influyendo mucho en las decisiones clínicas que se toman en atención primaria a la luz de sus tres conceptos fundamentales, a saber, eficacia, efectividad y eficiencia.

2^a.- Si me piden Uds. que me quede con alguno de los contenidos del núcleo duro de la Escuela, me quedo claramente con el modelo conceptual de David Metcalfe. Su sencillez, pragmatismo y elegancia, lo siguen manteniendo vigente.

3^a.- En el apartado de Enfermería de Distrito quiero destacar la página web del Instituto de Enfermería de la Reina que reúne información estratégica sobre su nacimiento y desarrollo. Es más, parece ser que la primera Escuela de Enfermería de Distrito Británica se fundó en el año 1863 en Liverpool, con lo cual puede afirmarse que el concepto moderno de atención sanitaria en la comunidad en el área de los cuidados es muy anterior al concepto puramente médico.

7. Greenhalgh, T : Primary Health Care : Theory and Practice. BMJ Books. Blackwell Publishing. 2013.

8. Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O : Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations. *Milbank Q.* 2004;82:581-629.

Con esta última afirmación, estamos transformando una conclusión en una hipótesis científica y en una pregunta de investigación, cerrando así de forma indirecta el círculo del método científico.

y 4ª.- De toda la obra , aún inacabada , de Trisha Greenhalgh , quiero quedarme en este momento con el capítulo de investigación de su libro sobre atención primaria. Sus epígrafes de investigación cualitativa, cuantitativa, lectura crítica de la información... creo que son fundamentales en la trayectoria profesional de un médico de familia. Esta mujer con su bagaje teórico-práctico está lanzando a la vieja Escuela Inglesa de Atención Primaria hacia el siglo XXI⁹

Muchas gracias.

9. Blanco Rubio C, de Francisco Montero C, González Hernández, FJ, Adrada Bautista A, Gabaldón Rodríguez I, Ortega Calvo M : Breve visión de los principales protagonistas de la Escuela Inglesa de Atención Primaria durante el último medio siglo. Rev Esp Salud Pública. 2016 ; 90 : 21 de noviembre: e1-e8. .

LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL SIGLO XXI: CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS, AVANCES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Dr. D. Juan Gálvez Acebal

“It is use from time to time to take stock, so to speak, of our knowledge of a particular disease, to see exactly where we stand in regard to it, to inquire to what conclusions the accumulated facts seem to point, and to ascertain in what direction we may look for fruitful investigations in the future.”

Sir William Osler.

Gulstonian lectures on malignant endocarditis

Aunque la historia escrita de esta enfermedad probablemente se remonta a varios siglos atrás, su estudio sistematizado se inicia con las conferencias pronunciadas por Sir William Osler en el Real Colegio de Médicos de Londres a finales del siglo XIX. En ellas describe su amplia experiencia como patólogo y clínico, resaltando la necesidad de saber dónde estamos y que sabemos de la misma, para conocer donde debemos dirigir nuestros esfuerzos como investigadores.

El estudio de la endocarditis infecciosa ha progresado notablemente desde finales del siglo XIX hasta nuestros días. Desde las descripciones clásicas de casos clínicos por un médico experto, se han incorporado diferentes avances tanto de diagnóstico microbiológicos, o de técnicas de imagen, como de tratamiento antimicrobiano y procedimientos quirúrgicos. En los últimos años, gracias a la introducción de nuevas tecnologías, ha sido posible analizar un gran número de casos recogidos en múltiples centros, en cortos periodos de tiempo, fruto del espíritu colaborador y del abordaje multidisciplinar de la enfermedad, lo que ha contribuido decisivamente a aumentar nuestro conocimiento. Sin embargo es necesario que se desarrollen ensayos clínicos, de manera que podamos entrar en una

era experimental, que nos permita aplicar nuestros conocimientos con un mayor grado de evidencia científica, sin olvidar toda la experiencia acumulada. Basados en estas ideas, un grupo de médicos que atendíamos a pacientes con endocarditis, en diferentes hospitales andaluces, fundamos en el año 2004 un grupo de estudio de infecciones cardiovasculares en el seno de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; en este grupo participan actualmente 8 hospitales con una base de datos cercana a los 2000 casos; e igualmente colaboramos con un grupo similar a nivel nacional. Fruto de ello, ha sido la producción de numerosas publicaciones científicas en revista de alto impacto, comunicaciones a congresos tanto internacionales como nacionales y tesis.

La endocarditis infecciosa en el siglo XXI muestra características clínicas y epidemiológicas muy diferentes a las que existían años atrás. Los pacientes tienen una edad más avanzada y padecen con frecuencia múltiples comorbilidades como la existencia de insuficiencia renal crónica o enfermedades hepáticas, que les confieren características propias. La lesión valvular sobre la que asienta la infección ha dejado de ser mayoritariamente reumática para predominar las lesiones degenerativas y congénitas. Como consecuencia de lo anterior la etiología en nuestros días es también distinta, siendo *Staphylococcus aureus* el microorganismo más frecuente, seguido de *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus* coagulasa negativos y *Enterococcus* spp. Estos cuatro microorganismos son los agentes etiológicos en más del 90% de los casos (Tabla 1)

Tabla 1. Etiología de las endocarditis infecciosas en función del tipo de válvula o dispositivo afectado. Cohorte del Grupo andaluz para el estudio de infecciones cardiovasculares. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. *				
Microorganismos	Tipo de endocarditis			
	Nativas (N=1349)	Protésicas precoces¹ (N=218)	Protésicas tardías (N=276)	MP/DAI³ (N=120)
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	288(21)	12(6)	45(16)	2(2)
<i>Streptococcus</i> grupo <i>bovis</i>	58(4)	0	12(4,3)	3(2,5)
<i>Enterococcus</i> sp	173(13)	29(13)	43(16)	7(6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	323(24)	22(10)	40(15)	33(28)

<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	195(34)	104(48)	64(23)	38(32)
Microorganismos	Tipo de endocarditis			
	Nativas (N=1349)	Protésicas precoces¹ (N=218)	Protésicas tardías (N=276)	MP/DAI² (N=120)
Grupo HACEK	25(1,3)	1(0,5)	10(3,6)	1(0,8)
Hongos	10(0,7)	10(4,6)	1(0,4)	1(0,8)
<i>Coxiella burnetii</i>	31(1,6)	0	12(4,3)	0
Desconocido	129(9,6)	24(11)	20(7,2)	7(5,8)

*Los valores están expresados en números absolutos y proporciones respecto al tipo de endocarditis. 1 Protésicas precoces hasta un año posterior al implante. 2 MP/DAI: Marcapasos y desfibriladores implantables

Alrededor del 30% de los pacientes presentan afectación de dispositivos protésicos tanto valvulares como de electroestimulación, ya sean marcapasos ó desfibriladores implantables. Así en los últimos años estamos asistiendo a un creciente número de casos sobre válvulas protésicas aórticas implantadas percutáneamente (TAVI) en pacientes de edad avanzada y frecuentes comorbilidades a los que no se ha podido intervenir, siendo frecuentes las complicaciones todo ello le confiere una gran dificultad diagnóstica y terapéutica así como una mortalidad elevada.

Actualmente un número importante de casos se desarrollan como consecuencia de las bacteriemias que provocan diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos, destacando las causadas por los catéteres intravenosos. Varios estudios, la mayoría de procedencia española, han puesto de manifiesto la importancia de los episodios adquiridos en relación con la atención sanitaria. El uso de drogas por vía parenteral, ha dejado de ser una circunstancia predisponente en la actualidad, a diferencia de lo ocurrido hace algunas décadas.

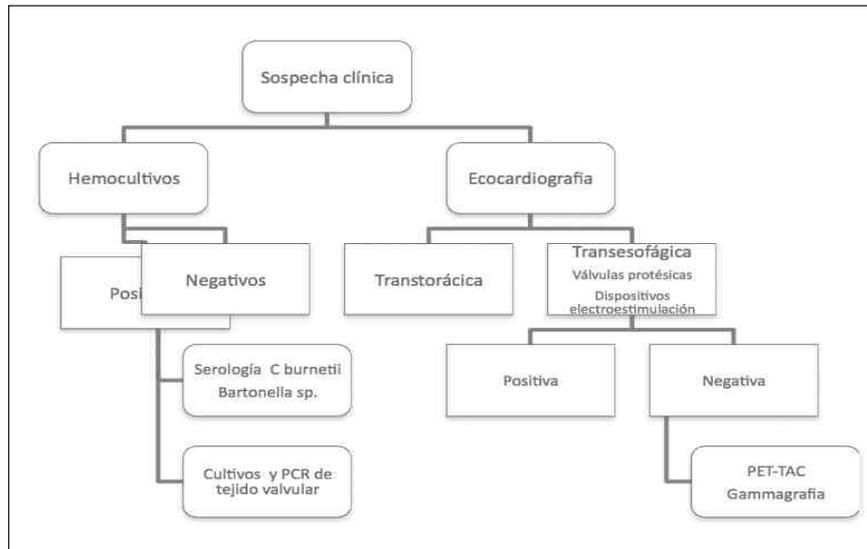
En la era preantibiótica la mortalidad era del 100%, con la introducción de estos fármacos a partir de los años 50 descendió a la mitad y una década después, con la introducción del tratamiento quirúrgico, descendió nuevamente, pero desde entonces se mantiene elevada, entre el 20% y 30% a pesar de los todos los avances. El diagnóstico continua basándose en tres aspectos fundamentales: los datos clínicos compatibles, la demostración de microorganismos en sangre mediante hemocultivos y de las lesiones endocárdicas mediante ecocardiografía. (Figura1).

Ninguna prueba complementaria sustituye a la valoración clínica cuidadosa partiendo de una anamnesis y exploración rigurosa. Igualmente nos servirá para valorar el pronóstico, ayudarnos en las decisiones diagnósticas y terapéuticas y estrechar nuestra relación con el paciente. Como dijo Gregorio Marañón “Para hacer un diagnóstico se necesita una infinita paciencia en la auscultación del paciente, y hay que aguzar la vista para ver aquellos síntomas poco llamativos, las causas ocultas de grandes defectos”, “La mejor herramienta del médico es la silla”.

Un procedimiento diagnóstico clave son los hemocultivos; la demostración de la bacteriemia constante es un criterio diagnóstico mayor permitiendo identificar el microorganismo causal y conocer su sensibilidad a los antimicrobianos. Cuando estos son negativos solo es posible diagnosticarlo mediante serología o el estudio del tejido valvular o vegetaciones extraídas durante la intervención quirúrgica, bien mediante cultivo o técnicas de diagnóstico molecular como la reacción de cadena de la polimerasa. Estas técnicas son especialmente útiles cuando el paciente ha recibido previamente antibióticos o es causada por microorganismos que no crecen en medios de cultivos habituales como *Coxiella burnetii*, *Bartonella* sp o *Tropheryma whipplei*.

La ecocardiografía constituye otro elemento diagnóstico fundamental, demostrando la presencia de vegetaciones, su localización, tipo y gravedad de las lesiones valvulares. Existen diferentes técnicas, siendo la transesofágica la que ofrece mayor sensibilidad, especialmente para detectar lesiones en dispositivos protésicos y complicaciones perianulares como abscesos, pseudoaneurismas o fistulas. Sin embargo, en alguna ocasiones no es posible detectar lesiones mediante esta técnica, por lo que en los últimos años se han desarrollado otras, como la tomografía axial computarizada (TAC) multicorte, especialmente útil en la detección de complicaciones perianulares y la tomografía con positrones (PET), con mayor sensibilidad que la ecocardiografía en la detección de lesiones que afectan a dispositivos protésicos. Igualmente la gammagrafía con leucocitos marcados resulta útil en la detección de lesiones en endocarditis protésicas precoces, adquiridas en los primeros meses de su implante, permitiendo distinguir entre los cambios debidos a la infección y los debidos al proceso inflamatorio propio de la intervención quirúrgica. Hoy día se están utilizando técnicas combinadas como el PET-angioTAC con alta sensibilidad y precisión tanto en la detección de lesiones valvulares, como sobre material protésicos y lesiones extracardiacas.

Figura 1. Proceso diagnóstico de la endocarditis infecciosa



**Tabla 2. Antibioterapia de la endocarditis infecciosa.
Pautas antibióticas más utilizadas.**

Principios - Fármacos preferentemente bactericidas, combinaciones sinérgicas
 - Dosis elevadas, en función de las características PK/PD[&]
 - Administración intravenosa
 - Duración prolongada (2-4 semanas nativas, 6 semanas protésicas)

Antibioterapia dirigida en función de la etiología

- *Staphylococcus* sp.
 - Sensibles a oxacilina: Cloxacilina sin aminoglucósidos
 - Resistentes a oxacilina:
 - CMI^{*} < 1: Vancomicina
 - CMI^{*} > 1: Daptomicina (+fosfomicina, cloxacilina)
 - En válvulas protésicas + rifampicina
- *Streptococcus grupo viridans*
 - Penicilina G Na/Ceftriaxona ± aminoglucósidos
- *Enterococcus* sp.
 - Ampicilina + aminoglucósidos
 - Ampicilina + ceftriaxona

*CMI: Concentración mínima inhibitoria. & PK/PD farmacocinética/farmacodinámica

El tratamiento de esta enfermedad continúa basándose en la administración de antimicrobianos y en la intervención quirúrgica cuando es necesaria (Tabla 2). El tratamiento antimicrobiano de esta enfermedad es complejo. Debe administrarse de manera que se consigan altas concentraciones del mismo tanto a nivel sérico como en el seno de las vegetaciones que son estructuras formadas por acúmulos de fibrina, plaquetas y microorganismos, poco vascularizadas, en las que el antimicrobiano suele penetrar por difusión aunque de forma variable en función de las características del fármaco. Por ello es necesario administrarlos en función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, en dosis elevadas, habitualmente por vía intravenosa y de forma prolongada, que puede oscilar entre 2 y 6 semanas. Desde hace décadas se utilizan pautas que asocian betalactámicos con aminoglucósidos con el fin de obtener un efecto sinérgico y bactericida rápido. Sin embargo el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos de determinados microorganismos como *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina o *Enterococcus* sp con alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos, ha obligado a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Por ello se han incorporado nuevos antimicrobianos como lipopéptidos y oxazolidinonas con actividad en cocos gram positivos, incluidos cepas multirresistentes y se han investigado nuevas combinaciones de fármacos previamente conocidos. En este sentido se han desarrollado estudios en pacientes con endocarditis por *Enterococcus faecalis* que han demostrado la utilidad de la asociación de dos betalactámicos como ampicilina y ceftriaxona, con una eficacia similar a la pauta clásica de ampicilina con aminoglucósidos aunque con menor toxicidad renal, complicación muy frecuente en pacientes de edad avanzada y múltiples enfermedades crónicas concomitantes. El papel de los nuevos antimicrobianos como daptomicina ó linezolid, entre otros, está aún por decidir, dado que apenas existen ensayos clínicos que permitan disponer de suficiente evidencia científica.

La necesidad de administrar antibioterapia intravenosa durante varias semanas ha obligado en la mayoría de los casos a prolongar la estancia hospitalaria a pesar de que en muchos casos el paciente permanece estable, por ello se han desarrollado estrategias que permiten continuar con el tratamiento intravenoso en el domicilio bajo la estrecha supervisión de personal sanitario y contacto con el hospital, hasta la finalización del mismo. Estos programas han demostrado que una vez estabilizado el paciente y resueltas las complicaciones, el tratamiento en este régimen tiene la misma eficacia y gran satisfacción por parte de los pacientes.

El otro aspecto fundamental del tratamiento de esta entidad es la cirugía. Más de la mitad de los pacientes son actualmente intervenidos quirúrgicamente. Las indicaciones principales son el desarrollo de insuficiencia cardíaca consecutiva a la lesión valvular, la persistencia de la infección a pesar del tratamiento antimicrobiano correcto, lo cual suele ser debido a la presencia de complicaciones locales como son los abscesos perivalvulares o bien que el agente etiológico sea un microorganismo de difícil tratamiento como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o los causados por hongos. Otra indicación es la prevención de embolismos, especialmente en aquellos pacientes con vegetaciones grandes que a su ingreso ya han presentado algún episodio embólico. El único ensayo clínico existente demostró la utilidad de este procedimiento cuando la intervención se llevaba a cabo en los primeros días después del diagnóstico, evitando embolismos y mejorando la supervivencia; sin embargo los resultados no son extrapolables, dado que se incluyó una población más joven y con menos comorbilidades, con endocarditis causadas por microorganismos menos virulentos (Tabla3).

Tabla 3. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa

<ul style="list-style-type: none"> • Establecer indicación <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción valvular – Infección persistente – Prevención de embolismos • Valorar operabilidad y riesgo quirúrgico <ul style="list-style-type: none"> – Comorbilidad y pronóstico – Situación clínica – Complicaciones neurológicas – Técnica: <ul style="list-style-type: none"> • Sustitución vs reparación valvular • Extracción completa de dispositivos de electroestimulación • Elegir el momento adecuado
--

En un número importante de casos, aunque existe una indicación no es posible llevar a cabo la intervención, por las condiciones críticas del

paciente y/o alto riesgo quirúrgico; existen guías de expertos y escalas de riesgo que pueden ayudarnos a tomar decisiones. Los principios del tratamiento quirúrgico son desbridar y extirpar todo el tejido infectado, reparando o sustituyendo el tejido extirpado por material protésico. En los casos de dispositivos de electroestimulación infectados es necesario retirarlos completamente mediante sistemas de extracción que evitan la necesidad de cirugía extracorpórea. Otro aspecto importante es decidir cuál es momento más adecuado para llevar a cabo la intervención, decisión que no siempre es fácil. Aunque existen algunos argumentos en contra de la cirugía precoz, como son la falta del control de la infección y la posible reinfección del material protésico implantado así como la mayor friabilidad de los tejidos que requiera nuevas intervenciones, en la mayoría de los casos los riesgos de no intervenir superan estos inconvenientes. Un reciente metaanálisis, basado en su mayoría en estudios observacionales, demostró que el tratamiento quirúrgico realizado precozmente se asocia con mejor pronóstico, especialmente en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, por lo que una vez decidida la intervención no debe demorarse. Una publicación de nuestro grupo apoya esta actitud, coincidiendo con estudios similares publicados en los últimos años.

La endocarditis infecciosa es una entidad infrecuente que a pesar de los avances de la medicina continua teniendo una elevada mortalidad y gran complejidad diagnóstica y terapéutica. Aunque existen guías de práctica clínica y escalas de riesgo que pueden ayudarnos a tomar decisiones, ninguna sustituye a la valoración cuidadosa de cada caso por equipos de clínicos expertos en centros con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1:467-70.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387: 882-93.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8:e82665.
4. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Health care-associated infective endocarditis. An undesirable effect of health care universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2009 16: 1683-1690.

5. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132:1113-26.
6. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1261-8.
7. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127:2272-84.
8. MA Gutiérrez-Martín, J Gálvez-Acebal, Araji O. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infectious Disorder and Drugs Therapy*, 2010.10: 32-46.
9. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016; 102:950-7.
10. Gálvez-Acebal J, Almendro-Delia M, Ruiz J, et al; Influence of early surgical treatment on the prognosis of left-sided infective endocarditis: A multicenter cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 :1397- 405.

ODONTOLOGÍA Y CÁNCER ORAL

Dr. D. Daniel Torres Lagares

Excelentísimo Señor Vicepresidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Dignísimas Autoridades, Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos Numerarios, Académicos Correspondientes, queridos compañeros, Señoras y señores.

Quiero que mis primeras palabras en esta pequeña alocución sean de agradecimiento para las personas que me han ayudado a llegar a este momento. Y mis primeras palabras de agradecimiento y reconocimiento deben ser para mis padres, José Torres y Eloísa Lagares, así como para mis hermanos, José Luis, Jesús y Jaime. Ahora que uno es padre, y que se enfrenta al reto de educar a sus propios hijos, reconoce en su plenitud todo el cariño, amor y buen hacer de mis padres para conmigo y con mis hermanos.

También debo agradecer el apoyo, en este momento y en tantos otros, de María Angeles Serrera, mi esposa, complementado por la ilusión y motivación que me transmiten mis hijas Marian y Belén.

Compartiendo el plano profesional y, después de tantos años (más de 20), el personal, no debo olvidar reconocer a mi maestro y mentor, el Prof. José Luis Gutiérrez. Su influencia es central en mi crecimiento tanto académico como personal, y por ello tendrá mi gratitud siempre. Al Prof. Ramón Serrera también debo agradecer sus consejos y su experiencia universitaria. Si bien fuera de mi ámbito de conocimiento, no por ello sus consejos fueron menos útiles y valiosos.

Tampoco he de olvidar a profesores y colegas del Equipo de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla, y del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Actualmente, mi vida universitaria cuenta con el apoyo de otros grandes compañeros y amigos: el Prof. Guillermo Machuca, el Prof. Juan José Segura, la Profra. María del Carmen Machuca, el Prof. Antonio Chaparro o el Prof. Eugenio Velasco se cuentan entre ellos. También quiero agradecer

a toda su Junta Directiva el apoyo recibido por el Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Sevilla.

Y finalmente, quisiera agradecer a los Académicos de Número que me propusieron y apoyaron, especialmente a los Profesores Jesús Loscertales, Ricardo Campora, Hugo Galera Davidson y José Luis Serrera, así como al Área de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas y al conjunto de toda la Academia por la aprobación de dicha propuesta, que permite que hoy este leyendo este breve discurso.

En la estructura de mi intervención podremos identificar dos secciones. Una primera en la que profundizaré en el significado de la Odontología en el siglo XXI en el marco de la Universidad y la Medicina, y una segunda, en la que explicaré al público algunos aspectos de mi trayectoria científica en la que se incluye como un hito mi inclusión como Académico Correspondiente.

La Odontología renace en 1986. No debemos olvidar que el título de Odontólogo se crea en 1901, para ser incluido en la Universidad en ese mismo año, dentro de las Facultades de Medicina. Posteriormente, el título se reformó en 1910 para dar lugar a la creación de las Escuelas de Odontología, dependientes de las Facultades de Medicina (1,2). El paso a Estomatología se produjo cuando se obligó a los aspirantes a dentistas a terminar los estudios de Medicina antes de iniciar sus estudios odontológicos (1,2).

En 1982, dentro del marco de las negociaciones entre el Gobierno Español y la Comunidad Económica Europea para el ingreso de España en el Mercado Común, se creó el protocolo para la formación universitaria de los odontólogos de acuerdo con las Directivas Europeas. En Enero de 1984 España ya es miembro de pleno derecho de la Comunidad Europea, lo que le exige regular las profesiones de acuerdo a las nuevas directivas. En 1986 se aprobó la ley en la que se regula la profesión de odontólogo y establece su formación de acuerdo a las directivas comunitarias. A partir de este momento se crearán las Facultades de Odontología (1,2).

Por tanto, no debemos olvidar que la Odontología, siendo un título independiente, se integra en la Universidad antes de su transformación en Estomatología. Y ahora vuelve como estudio de similar nivel.

Esta vuelta atrás puede parecer extraña, incluso ilógica, pero es importante, sobre todo si queremos tener un posicionamiento fundado, y poner ésta en un contexto más amplio.

La primera escuela dental fue fundada en 1840 en el Baltimore College of Dental Surgery. Le siguió el Ohio College of Dental Surgery y la Pennsylvania College of Dental Surgery en 1845 (1,2).

La primera escuela dental afiliada a una Universidad fue Harvard, en 1867, 52 años antes de la creación de la primera Escuela de Odontología en España. Posteriormente la siguió Michigan, en 1875, y Pensilvania en 1878. Creo que a todos les suenan estas Universidades como algunas de las mejores del mundo (1,2).

Entre los argumentos para realizar un sistema separado de escuelas dentales, Chapin Harris argumentó lo siguiente:

“Debemos proporcionar los servicios e instalaciones necesarios para que se pueda enseñar practicando el arte dental, formando adecuadamente para sus funciones a los estudiantes. La Odontología debe ser una cuestión de instrucción pública tanto como la Medicina o la Cirugía”.

Pese a ciertas oposiciones, varios médicos que practicaban formas limitadas de Odontología ayudaron al establecimiento de escuelas de odontología separadas y participaron en el núcleo de estas nuevas facultades. Por ejemplo, los miembros de la Facultad de Medicina de Harvard participaron en el desarrollo de la Facultad de Odontología de dicha Universidad, siendo profesores de la misma, y cediendo espacios dentro del Hospital General de Massachusetts (1,2).

Charles W. Eliot, presidente (rector) de la Universidad de Harvard, en 1878, se refirió a la práctica, realizada en algunas (pocas) Facultades de Medicina, de ofertar un curriculum que llevaba de forma conjunta al título de Medical Doctor y al de Diplomate in Dental Surgery, abogando por la finalización de la misma, argumentando que esta práctica contribuía a disminuir los estándares de ambas disciplinas (1,2).

¿Qué quiero decir con todo esto? Pues sencillamente que la Odontología ha existido como una disciplina fuera del tronco de la Medicina, pero como hemos visto íntimamente ligada a ella y apoyada por ella, de forma históricamente más potente y normal que lo contrario.

Que nombres como Morton, Wellls, Black, Angle,... que corresponden a grandes maestros en los que se ha apoyado la Estomatología y la Odontología Española, y por supuesto, son conocidos por todos los dentistas españoles, tienen algo en común, su formación y ejercicio se realizó en un sistema basado en la Odontología, cuyo nacimiento y pilares hemos revisado hace un momento.

Que este paso dado por la legislación española en 1984 implica que España tenga el modelo de curriculum dental más extendido en todo el mundo, no lo contrario. En resumen, que la recuperación del título de Odontólogo no es un paso atrás, es un paso adelante. Y créanme, la Odon-

tología actual en España es digna heredera de sus predecesores estomatólogos, y de una tradición internacional odontológica que la arropa.

No obstante, hay personas que no parecen actuar de manera coherente con el devenir de los tiempos. Ahora que la Academia utiliza con éxito el séptimo arte en la difusión de la Medicina, haciendo un símil cinematográfico, y refiriéndome a la película Los Otros, del ganador de un Oscar Alejandro Amenabar, no nos creamos el presente, preocupados por el futuro, sin saber que, al final de la película, descubriremos que somos el pasado.

Creo que esta pequeña aclaración, por parte de un odontólogo, es interesante que sea escuchada en esta docta casa, porque en el futuro llamarán a esta puerta personas que no tendrán la titulación de Medicina, pero sí la de Odontología, y es importante que sus méritos, si los hacen merecedores de entrar en esta institución, sean revisados desde un prisma sin prejuicios y desde la objetividad científica más absoluta.

Entrando en la segunda parte de mi conferencia, y dejando atrás los aspectos históricos e iniciando los científicos, cuando se me notificó el día de esta intervención, quise utilizarla para poner en valor los distintos aspectos de la actividad investigadora y clínica que puede desarrollar un odontólogo, para luego centrarme en un tema muy simbólico, en particular.

La actividad científica y asistencial que he podido desarrollar, evidentemente, se centra fundamental, aunque no exclusivamente, en la Cirugía Bucal.

Por citar algunas de nuestras líneas más actuales de la investigación que estamos desarrollando, podríamos centrarnos en la innovación sobre nuevos biomateriales así como su influencia en la regeneración ósea.

Aquí podemos ver determinadas modificaciones de la superficie de biomateriales en forma de membranas de regeneración ósea de uso intraoral en cuanto a su composición, incorporando óxido de silicio, óxido de titanio, o hidroxiapatita a superficies de PLGA, o creando microestructuras de titanio sobre discos maquinados o previamente tratados (3-5).

El estudio de dichas estructuras sobre el comportamiento celular puede ser validado en cultivos celulares, utilizando fibroblastos u osteoblastos, con tinciones como las de rodamina, JC1 o DAPI, como podemos observar en estas imágenes (3-5).

No obstante, la complejidad del tejido óseo no puede ser transferida a los estudios in vitro, y es necesaria la realización de estudios in vivo, con modelo animal. De esta forma se realizan distintos defectos óseos en cuya

regeneración se aplican estos nuevos materiales, valorando su cicatrización mediante distintas técnicas radiológicas e histológicas.

Podemos valorar la estructura ósea mediante la tinción de von Kossa, la presencia de osteoclastos con la técnica de la TRAP, o valorar la aposición ósea por unidad de tiempo con dobles marcajes como el de calceína-demeclociclina (3-5).

Estos estudios también se pueden aplicar no sólo a la regeneración de defectos óseos, sino también a la evaluación de otros procesos biológicos como puede ser la oseointegración de los implantes dentales, como podemos ver en estas imágenes de experimentación animal y de experimentación en humanos.

El hecho de que los implantes dentales tengan como misión el soporte de una prótesis dental abre la vía al estudio del comportamiento mecánico de estos dispositivos sometidos a carga, ya sea en modelos reales ya sea en modelos de elementos finitos (6).

No obstante, nuestra principal actividad investigadora está centrada en la calidad de vida del paciente. Son múltiples los ensayos clínicos en los que hemos participado y publicado en relación a la implantología, todo esto con el objetivo de crear restauraciones sanas, funcionales, estéticas y estables a largo plazo para nuestros pacientes (6).

Valgan como ejemplo un primer caso, en el que reponemos un incisivo central superior perdido por una infección por un implante inmediato, con un buen resultado estético. O este segundo caso en que, ante un edentulismo total, podemos dotar al paciente de una prótesis fija sobre implantes dentales.

También hemos realizado ensayos clínicos centrados en otras patologías de nuestra área, como pueden ser las complicaciones en la cirugía de las inclusiones dentarias o ensayos en relación al control del dolor postoperatorio o en pacientes oncológicos, por ejemplo, centrados en la prevención y tratamiento de las mucositis producidas por quimio o radioterapia (7-9).

En cuanto a la relación del dentista, del odontólogo, con el cáncer, me gustaría recordar aquí unas palabras de mi maestro y mentor, el Prof. José Luis Gutiérrez. Recuerdo en mis primeras clases de Cirugía Bucal, durante la carrera de Odontología, que al introducir los temas de oncología, nos pedía que reflexionáramos porqué la Odontología mantenía el máximo nivel de titulación académica, similar al de Medicina, o Arquitecto, o al de otras licenciaturas, y no se había creado la Odontología ligada a una titulación de rango de Diplomatura. Él se respondía a esta pregunta indicando

que las patologías y las situaciones clínicas a que el dentista debía y debe hacer frente no palidecen en complejidad a las que debe manejar cualquier rama de la Medicina. Y citaba como ejemplo el cáncer oral, y el papel que el dentista tenía en su diagnóstico, manejo y seguimiento, evidentemente desde la profesión de dentista (que no oncólogo).

Coincido plenamente en la importancia capital del cáncer como entidad crítica en el quehacer del odontólogo y que no permite resbalón alguno en su detección y manejo, sin menoscabo de otras patologías. Y coincido plenamente con el papel central del dentista en la lucha contra el cáncer oral.

Los carcinomas de cabeza y cuello suponen en su conjunto la quinta causa de cáncer en la población mundial, representando el 5% de todas las neoplasias en el varón y el 2% en la mujer, siendo la cavidad bucal la localización más frecuente de los tumores primarios malignos de cabeza y cuello.

Clásicamente el papel del dentista en relación al cáncer oral se ha circunscrito a la exploración y control de las mucosas orales para asegurar un diagnóstico lo más precoz posible. La cavidad bucal es accesible a la simple exploración visual, y esto debería ser aprovechado para que el diagnóstico tardío del cáncer no se produjera en ningún caso.

Una vez diagnosticado el cáncer oral, el dentista solía dar, de forma equivocada en nuestra opinión, un paso atrás para dejar al paciente en manos de otros especialistas (cirujanos, radioterapeutas, oncólogos, etc.) y no volvía a ver o tratar al paciente hasta que éste había superado (en el mejor de los casos) el cáncer.

Por supuesto, los tratamientos para luchar y superar el cáncer oral eran y son administrados y manejados de forma correcta por las especialidades a que nos referíamos anteriormente. También es lógico y evidente que, siendo el tratamiento del cáncer oral un tratamiento altamente agresivo (como en general lo son la mayor parte de los tratamientos oncológicos), aparezcan una alta cantidad de complicaciones y de cierta gravedad durante el transcurso de dicho tratamiento.

Los efectos tóxicos orales pueden impedir que el clínico logre administrar una terapia antineoplásica completa, requiriendo a veces una reducción de la dosis o modificaciones al programa de tratamiento, incluyendo demoras. Por tanto, estos trastornos de la dosis administrada causados por las complicaciones orales pueden afectar directamente a la supervivencia del paciente. Las complicaciones orales por la terapia del cáncer aparecen

prácticamente en todos los pacientes tratados de malignidades en cabeza y cuello y en aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia para tratar cánceres en otras áreas de la economía.

En este marco teórico iniciamos un estudio, realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío, dirigida por el Dr. José Luis Gutiérrez Pérez. En el desarrollo de dicho estudio han participado también el Dr. Jesús Núñez Aguilar (odontólogo), el Dr. Pedro Pastor, oncólogo del Hospital Virgen del Rocío, así como quien les habla.

El objetivo que el estudio se planteó fue valorar y cuantificar la forma en que mejoraba la salud oral y la calidad de vida de los pacientes afectos de cáncer oral al sustituir, durante el tratamiento oncológico, un tratamiento odontológico de soporte basado en la exodoncia como criterio principal y casi único por otros enfoques más cercanos a la odontología actual.

En este sentido debemos indicar que no se aplicaron tratamientos de alta complejidad ni costosos, y que estos enfoques no han sido desarrollados por nuestro equipo, sino que se han publicado por Kielbassa y Cols, en *Lancet Oncology*, en el año 2006.

El estudio se concibe hace algunos años como fruto de la maduración en algunas líneas del tratamiento oncológico. Anteriormente, los pacientes de cáncer eran tratados por varios Servicios de forma secuencial, sin que hubiera gran comunicación entre las distintas Unidades por las que pasaba el paciente. En un momento dado se inicia una forma de proceder mucho más colaborativa, creándose los Comités de Tumores (en nuestro caso, de Cabeza y Cuello), en los que los profesionales de los distintos Servicios se reúnen para valorar los pacientes antes y durante su tratamiento, teniendo una visión más completa del paciente y de su abordaje.

Esto, evidentemente, produjo una mejora en la atención clínica del paciente oncológico, y puso de manifiesto problemas que hasta ese momento habían pasado desapercibidos. Desde un primer momento, se evidenció que la figura del dentista debería estar presente en este tipo de Comités, no tanto para incidir en el tratamiento del cáncer, sino para mejorar la salud oral, así como el control de las complicaciones orales producidas durante el tratamiento.

La incorporación de este nuevo enfoque a los Comité de Cáncer de Cabeza y Cuello necesitaba de una serie de pasos organizativos y de gestión de recursos que demoró la puesta en marcha de este programa casi un año. Durante ese año realizamos una monitorización de datos de salud

oral y de calidad de vida de los pacientes con cáncer oral, en el momento del inicio del tratamiento oncológico, así como durante el mismo. El tratamiento odontológico se aplicó con la exodoncia como criterio principal de tratamiento, remitiendo a su dentista de cabecera para el resto de actuaciones.

Una vez realizados todos los pasos logísticos se puso en marcha un nuevo enfoque en la atención odontológica, iniciando de nuevo la medición de los primeros pacientes bajo este nuevo prisma. Como se midieron 41 pacientes en el periodo anterior, el estudio continuó hasta medir estos datos en otros 41 pacientes, pero esta vez aplicando un enfoque de tratamiento odontológico en el que la extracción dental está presente, pero no como el criterio principal de atención.

Al comparar los tratamientos realizados entre ambos grupos, se disminuyó el número de exodoncias necesarias, así como se incorporaron sesiones de raspado radicular al inicio del tratamiento oncológico en el grupo con enfoque odontológico actualizado. Se realizaron algunas obturaciones en dicho grupo, pero no fue necesario realizar ninguna endodoncia. Con estas actuaciones, por ejemplo, se consiguió que el porcentaje de pacientes con prótesis dentales que pudo mantenerla y usarla durante el tratamiento oncológico (con incidencia directa en la nutrición del paciente) fuera del 100% en el grupo experimental, mientras que en el grupo control este porcentaje fue casi tres veces menor.

Otros cambios muy evidentes y llamativos son los relativos a la calidad de vida. El porcentaje de pacientes con dolor dental durante el periodo de tratamiento se redujo a la mitad, con dolor gingival, se redujo a la cuarta parte, el sangrado gingival pasó del 82% al 12%. Los pacientes que habían masticado bien casi se triplicaron, y los que no tuvieron llagas en la boca se redujeron a la séptima parte. En resumen, los pacientes que dijeron poder comer normalmente, pasaron del 17% al 75%, y cuando se les preguntó por si había servido de algo cuidarse su boca durante este periodo, en el grupo control, sólo el 29% respondió positivamente a esta pregunta, frente al 87% del grupo experimental.

Con todo, hay otros aspectos más importantes si cabe. Con este enfoque rescatamos a los pacientes de uno de los factores de riesgo relacionados con el cáncer oral y su recidiva. Recordemos que entre éstos se encuentran el tabaco, el alcohol y la mala higiene oral. Los resultados de nuestro estudio indican que el cepillado diario alcanza, al final del tratamiento oncológico, al 90% de los pacientes en el grupo experimental, mientras que sólo el 39% de los pacientes del grupo control lo realizan.

Por tanto, hemos de concluir que los tratamientos odontológicos son de especial importancia por cuanto mejoran la preparación del paciente para soportar el tratamiento oncológico y aumentan, tanto su salud oral, como su calidad de vida, así como actúan eficazmente en la eliminación de factores de riesgo del cáncer oral.

Excelentísimas autoridades, queridos compañeros, finalizó mi intervención. Durante el primer tramo de la misma, he intentado profundizar en los principales determinantes de la situación actual de la Odontología en nuestro contexto histórico y social. Durante la segunda parte, he intentado destacar algunos de los aspectos más relevantes de las actividades investigadoras que desarrollo junto a mis maestros en el seno del equipo en el que me integro para finalmente centrarme en el importantísimo rol profesional que está llamado a desempeñar el odontólogo en la patología con más trascendencia, desde el punto de vista social y sanitario, sobre la que actúa, como es el cáncer oral.

He dicho.

Referencias.

1. Ramírez Skinner H. Historia General de la Odontología. Editorial Académica Española. Barcelona, 2014.
2. Taylor JA. History of Dentistry. Nabu Press. Nueva York, 2010.
3. Castillo-Dalí G, Castillo-Oyagüe R, Terriza A, Saffar JL, Batista-Cruzado A, Lynch CD, Sloan AJ, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Pre-prosthetic use of poly(lactic-co-glycolic acid) membranes treated with oxygen plasma and TiO₂ nanocomposite particles for guided bone regeneration processes. *J Dent.* 2016 Apr;47:71-9.
4. Castillo-Dalí G, Castillo-Oyagüe R, Terriza A, Saffar JL, Batista A, Barranco A, Cabezas-Talavera J, Lynch CD, Barouk B, Llorens A, Sloan AJ, Cayón RV, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. In vivo comparative model of oxygen plasma and nanocomposite particles on PLGA membranes for guided bone regeneration processes to be applied in pre-prosthetic surgery: a pilot study. *J Dent.* 2014 Nov;42(11):1446-57.
5. Castillo-Dalí G, Velázquez-Cayón R, Serrera-Figallo MA, Rodríguez-González-Elípe A, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Importance of Poly(lactic-co-glycolic acid) in Scaffolds for Guided Bone Regeneration: A Focused Review. *J Oral Implantol.* 2015 Aug;41(4):e152-7.
6. Montoya-Salazar V, Castillo-Oyagüe R, Torres-Sánchez C, Lynch CD, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Outcome of single immediate implants placed in

- post-extraction infected and non-infected sites, restored with cemented crowns: a 3-year prospective study. *J Dent.* 2014 Jun;42(6):645-52.
7. Torres-Lagares D, Recio-Lora C, Castillo-Dalí G, Ruiz-de-León-Hernández G, Hita-Iglesias P, Serrera-Figallo MA, Segura-Egea JJ, Gutiérrez-Pérez JL. Influence of state anxiety and trait anxiety in postoperative in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1;19(4):e403-8.
 8. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015 May 1;20(3):e378-85.
 9. Iglesias-Martín F, García-Perla-García A, Yañez-Vico R, Aced-Jiménez E, Arjona-Gerveno E, González-Padilla JD, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Comparative trial between the use of amoxicillin and amoxicillin clavulanate in the removal of third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Nov 1;19(6):e612-5.

CÁNCER DE PÁNCREAS. CAMINANDO HACIA SU DERROTA

Dr. D. Ángel Luis Nogales Muñoz

Excelentísimo Sr Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Ilustrísimos Sres. Académicos Numerarios, Sres. Académicos Correspondientes, Familiares, Amigos,

Quiero empezar agradeciendo al Profesor Cantillana las palabras que me ha dedicado en su presentación. El ha sido para mi una referencia y un ejemplo. Siempre he intentado estar a la altura de lo que el y otros que ya no están, me han enseñado.

Es para mi un verdadero privilegio poder dirigirme a Ustedes desde este estrado para hablarles del Cáncer de Páncreas, una enfermedad que aún hoy sigue derrotando a la medicina moderna.

En el páncreas asientan diversos tipos de tumores. El Adenocarcinoma Ductal del Páncreas al que me referiré en adelante representa más del 90% de todos los cánceres pancreáticos y es uno de los tumores más letales en la actualidad. Los resultados obtenidos hasta ahora son bastante desalentadores ya que su tasa de incidencia se aproxima mucho a su tasa de mortalidad.

La primera descripción de esta enfermedad aparece en un tratado sobre hallazgos de autopsias escrito por Morgagni en 1761, aunque la primera descripción histológica se debe a Da Costa en 1858.

No obstante como en el resto de los cánceres la mayoría de los conocimientos y avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad pertenecen al siglo XX.

El cáncer de páncreas a pesar de no ser uno de los tumores más frecuentes (2% de todos los tumores) es en la actualidad la 4ª causa de muerte por cáncer en los países de occidente, detrás del cáncer de pulmón, próstata o mama dependiendo del sexo y los cánceres colorectales, y esto se

debe fundamentalmente a su escasa supervivencia a los 5 años que se sitúa de por debajo del 10%.

En las últimas décadas ha habido un impresionante desarrollo científico. Se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología molecular de este y otros cánceres, ha habido enormes avances en la cirugía, las técnicas de anestesia y se han descubierto multitud de fármacos antitumorales. Es más en los últimos años estamos asistiendo a progresos importantes en la lucha contra muchos cánceres.

Sin embargo en lo que se refiere al cáncer de páncreas nos encontramos, en una situación muy parecida a la década de los sesenta si hablamos de supervivencia.

Debido a la falta de resultados, el aumento en la incidencia en los últimos años, y a los importantes avances en cuanto a resultados de los tumores que ahora se encuentran por encima, el cáncer de páncreas ira dejando atrás a otros tumores como el cáncer de colon o el de mama. En un estudio de proyección de la incidencia de los cánceres en las próximas décadas se espera que el cáncer de páncreas se convierta si no cambiamos el curso de las cosas en la segunda causa de muerte por cáncer para el año 2030.

Pero ¿que es lo que hace a este tumor una enfermedad tan letal y tan resistente a nuestra lucha?

Hay varios factores algunos de ellos bien conocidos y otros no tanto. En primer lugar se sitúa el retraso diagnóstico, en los primeros momentos de la enfermedad cuando se encuentra localizado en la glándula pancreática la ausencia de síntomas es la norma. Los síntomas aparecen muy tardíamente y a menudo cuando aparecen el cáncer se encuentra afectando a otras estructuras adyacentes dificultando o imposibilitando la posibilidad de extirpación quirúrgica. Los vasos mesentéricos arteria y vena así como el tronco celiaco se ven a menudo infiltrados en estadios precoces de la enfermedad dada la íntima relación anatómica que guardan con el páncreas.

Por otra parte mas de un 60 % de los pacientes con cáncer de páncreas tienen metástasis en el momento del diagnóstico convirtiendo lo que inicialmente podría tratarse de una enfermedad local regional en una enfermedad sistémica. Se sabe a partir de modelos experimentales de carcinogénesis que el CP adquiere muy tempranamente la capacidad de diseminación metastásica. (Se ha observado en algunos modelos animales que puede incluso preceder incluso a la observación de las células tumorales maduras) Se trata por tanto de una enfermedad sistémica prácticamente desde el principio.

La Asociación Americana del Cáncer publica un estudio de incidencia por estadios en EEUU en la que se aprecia que tan solo 10-15% de los casos de CP son diagnosticados en un estadio inicial que se considera resecables. Cuando avanza el estadio disminuye la supervivencia. Pues a pesar de ser resecables y potencialmente curables ese exiguo 15% de casos favorables tienen una supervivencia del 26% a los 5 años.

Además este tumor posee características biológicas que favorecen su rápida progresión y su resistencia a los quimioterápicos.

Por una parte posee una intensa heterogeneidad celular. Existen múltiples mutaciones genéticas (Se ha encontrado una media de 63 alteraciones genéticas diferentes) tanto en genes promotores, como en genes supresores de tumor. Estas acumulación de mutaciones (K-ras, P16, P53, DPC4)se van sucediendo secuencialmente a lo largo de la secuencia de lesiones precursoras desde PanIN 1 a 3 y desde esta hasta la aparición de un adenocarcinoma invasivo.

Por otra parte otra característica histológica de este tumor es el abundante tejido desmoplásico . Esta intensa reacción fibrosa llamado estroma forma un magma que llega a constituir el 90% del tumor. Este estroma rodea a las células epiteliales neoplásicas y le confiere al tumor mayor capacidad de proliferación a las células tumorales así como una mayor resistencia a los tratamientos quimioterápicos actuando como si de una coraza se tratara.

Como hemos visto las mejores supervivencias se obtienen en los pacientes que son diagnosticados en fases iniciales , cuando el tumor esta localizado y puede ser resecado. Y esto es así porque en la actualidad el único tratamiento con capacidad curativa es la cirugía de tal forma que resecabilidad significa potencial curación. La única opción curativa es la resección del tumor de forma radical sin márgenes microscópicos afectados y antes de que este haya lanzado metástasis.

Por desgracia la tasa de resecabilidad es muy baja, tan sólo el 20% de los pacientes cuyo cáncer se localiza en la cabeza pancreática son candidatos a cirugía, cayendo aún más en los tumores que se localizan en el cuerpo o cola pancreática hasta un 5% .

La cirugía no es fácil ni exenta de complicaciones, la localización intrincada del páncreas en el retroperitoneo, rodeado de estructuras vasculares así como la propia naturaleza de esta glándula hace difícil a menudo obtener esta radicalidad quirúrgica. Las dificultades técnicas de esta cirugía hacen que se encuentre asociada a una alta tasa de morbimortalidad.

La cirugía del páncreas como otras se la debemos a la pericia y coraje de una serie de pioneros que tuvieron el suficiente valor para fracasar en sus primeros intentos. La primera resección pancreática documentada la realizó Alessandro Codivilla en 1898 pero el paciente no superó el postoperatorio. Walter Kaussch realizó una pancreatectomía con éxito en 1909, pero no es hasta la publicación de Whipple de una serie de 4 pacientes con resecciones exitosa de la cabeza del páncreas en 1935 cuando se inicia la andadura moderna de la cirugía pancreática. A este cirujano Neoyorquino se le atribuye la paternidad de la Duodeno Pancreatectomías Cefálica (DPC) que se conoce desde entonces como intervención de Whipple.

Es fundamental ser muy exhaustivo y radical obteniendo una resección completa que incluya márgenes sin afectación neoplásica en un intento de evitar las recidivas locales. Se deben establecer los márgenes biliares, de sección pancreática y vasculares que serán estudiados de forma intraoperatoria para garantizar que no están afectados por el tumor. A veces si se encuentra afectada las estructuras venosas mesentérica y portal esta debe ser resecada siempre y cuando sea posible una reconstrucción venosa posterior. Además se debe asociar una limpieza del territorio linfático que dependerá de la localización tumoral.

Es muy importante insistir en lo exhaustiva y minuciosa que debe ser esta cirugía que suele acompañarse por esta causa de elevados tiempos quirúrgicos. A pesar de que a menudo la cirugía parece haber sido radical, en un porcentaje importante de las piezas quirúrgicas se encuentra afectación microscópica de sus bordes si se emplea un examen patológico exhaustivo. Esta dificultad para obtener una resección R0 a pesar de realizar una cirugía correcta puede ser una de las causas del número elevado de recurrencias locales tras la cirugía y del mal pronóstico de este cáncer.

También es conocida la alta tasa de complicaciones que ha acompañado históricamente a la cirugía de resección pancreática dándole una merecida mala reputación. Es una cirugía a menudo dura, prolongada en el tiempo y con un postoperatorio que puede ser largo y con complicaciones que obligan en algunas ocasiones a reintervenciones precoces y a mortalidad postoperatoria. Hace años la tasa de mortalidad era casi del 30 % pero esto ha mejorado de forma considerable en las últimas décadas, de la mano de las mejoras en la medicina peri operatoria, la anestesia y sobre todo con la experticidad de los equipos quirúrgicos. Los resultados se asocian claramente al volumen de casos manejados por el centro hospitalario y

esto se demuestra en multitud de publicaciones que relacionan los centros de alto volumen con menor tasa de morbilidad y mayores índices de supervivencia. Esta evidencia ha llevado entre otras a que las Guías de consenso recomienden que los centros que se dediquen a tratar CP deben realizar al menos 15-20 resecciones pancreáticas al año. Actualmente las tasas de complicaciones se encuentran por debajo del 30% y la mortalidad por debajo del 5% es más algunas series muy amplias esta cae al 1% muy alejada de aquel 30% de los años 50.

Una vez superados los obstáculos que la cirugía pancreática suponía se ha iniciado una enconada lucha contra la enfermedad, hemos ido aumentando nuestra agresividad quirúrgica en un intento de mejorar los resultados. Hemos ampliado la extensión de la linfadenectomía, se han asociado resecciones arteriales y venosas cuando estas estructuras se hallaban afectadas, es más se han realizado resecciones de las metástasis hepáticas cuando estaban presentes. Todo esto ha generado una cascada de publicaciones a favor o en contra y no pocas discusiones en reuniones de expertos. Pero como resumen, en el momento actual tan solo ha habido consenso que la resección venosa está recomendada cuando está infiltrada por el tumor ya que aumenta la supervivencia sin aumentar la morbilidad siempre que se realice por equipos con experiencia suficiente. El resto no han demostrado suficiente mejora en la supervivencia y si que aumentan la tasa de complicaciones por lo que sólo debe recomendarse en pacientes seleccionados y en el contexto de ensayos clínicos.

Debemos sobre todo ser sensatos, como nos recuerda la frase de un eminente cirujano Appleby en 1953 y que dijo que “La cirugía de cualquier cáncer debe ser lo suficientemente radical para no dejar ningún residuo tumoral y los resultados finales deberán ser medidos por la prolongación en la supervivencia con buena calidad que restaura.

De otro lado y en lo que respecta a otro tipo de tratamiento, la quimioterapia el panorama no es muy alentador.

El ensayo CONKO-001 realizado entre 1998 y 2004, randomizó 368 pacientes a los que se resecó el tumor, a un brazo se les administró Gemcitabina durante 6 meses tras la resección completa del tumor y al otro observación solamente, obteniendo una mejora en la supervivencia en los pacientes tratados (21% vs 10% a los 5 años). Aun siendo escaso el resultado es lo mejor que tenemos en la actualidad y gemcitabina es el tratamiento adyuvante que se recomienda en todos los pacientes. Hay otros muchos ensayos en marcha y en la actualidad estamos pendientes de los

resultados del ESPAC 4 un estudio ya cerrado que compara gemcitabina sola frente a gemcitabina más capecitabina.

En lo que se refiere a la neoadyuvancia o quimioterapia previa a la cirugía se ha empleado tanto en tumores resecables como en tumores Border-Line.

En la actualidad no existen estudios Fase III concluyentes aunque se establecen que para los tumores border-line es una práctica común el empleo de neoadyuvancia ya que se han comunicado un aumento en la tasa de resecabilidad así como de la supervivencia. Los esquemas más empleados se basan en una combinación de antineoplásicos denominada FOLFIRINOX y en una asociación de gemcitabina con nab-paclitaxel, un medicamento que reduce la producción del estroma y mejora la permeabilidad a la llegada esta a la célula tumoral.

En la actualidad se encuentra en marcha un ensayo clínico ESPAC 5 dirigido por el Prof. Neoptolemos de la Universidad de Liverpool que randomiza por una parte la cirugía de entrada frente a 3 esquemas diferentes de Neoadyuvancia realizando la intervención en los casos en los que no haya habido progresión.

Un campo de gran interés en el estudio tanto de este tumor como del resto es intentar prever como se va a comportar el tumor en el futuro si va a ser más o menos agresivo. Saber como va a responder a los tratamientos que empleemos nos ayudaría por ejemplo a no ser agresivos con pacientes que van a obtener escasos beneficios de ellos. Estos son los factores pronósticos y como el cáncer es una enfermedad en la que interactúan paciente y tumor unos factores pertenecerán a uno y el resto al otro. Sería larguísimo enumerar la cantidad de publicaciones que hay al respecto. He intentado resumir en una diapositiva los que finalmente tienen reconocido su valor en relación con la supervivencia.

Dentro de los denominaríamos factores quirúrgicos y patológicos, los márgenes de resección son considerados por muchos el factor pronóstico más importante, con una disminución de la supervivencia cuando estos se encuentran afectados. La afectación ganglionar también tiene una fuerte relación negativa con la supervivencia. Sin embargo son los factores biológicos los que han entrado con fuerza en los últimos años. Se trata de marcadores serológicos que nos hablan de la agresividad tumoral así como de la resistencia a los tratamientos conocidos.

El Ca 19.9 aunque poco específica para el diagnóstico ha mostrado su utilidad pronóstica sobre todo en los casos en los que se encuentra muy elevado asociándose a una pobre supervivencia, de igual modo puede mo-

nitorizar la respuesta al tratamiento y la detección de recaídas. SPARC es una proteína que se encuentra en el estroma del tumor, su sobreexpresión es un signo de mal pronóstico ya que lo hace mas resistente a tratamientos como la Gemcitabina. Existen mejores supervivencias si hay una baja expresión de SPARC.

La sobre expresión de Oncogenes como HIF 1 alfa (regulador de la angiogénesis) y NEDD 9 (metástasis ganglionares e indiferenciación celular) se han relacionado con peor pronóstico.

Hasta ahora este cáncer claramente nos está ganando la batalla, pero se ha creado una creciente marea tanto institucional como social, una especie de indignación, que han puesto en marcha múltiples estudios que nos hacen albergar la esperanza que haber iniciado el camino hacia su derrota.

Un importante impulso institucional parte la aprobación por parte de la Administración Obama en EEUU de “La ley para la investigación de los Cánceres Recalcitrantes de 2012” entendiéndose como tal aquellos cuya supervivencia a los 5 años se sitúa por debajo del 50%. Siendo el cáncer de páncreas el de peor supervivencia con un 7% a los 5 años se destinan importantes fondos presupuestarios tanto para la investigación básica como clínica. Esto se aprecia también en el creciente número de investigadores que se dedican a la investigación del cáncer de páncreas en los últimos años. En esta Ley además se ordena al Instituto Nacional del Cáncer de EEUU que confeccione las líneas maestras que van a definir en el futuro la investigación así como los planes estratégicos encaminados a cambiar el pronostico de estos cánceres tan mortíferos.

A instancias del NCI un panel de expertos recomiendan 4 líneas de trabajo para investigar:

Estudio a fondo de la relación tanto clínica como biológica entre el CP y la Diabetes Mellitus de reciente aparición y determinar si se trata de una población de riesgo que haya que someter a una vigilancia especial o tan sólo una consecuencia de la enfermedad.

Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que interfieran con las vías de señalización relacionadas con el oncogén K ras, principal mutación encontrada en el CP (90%) y que se relaciona con la puesta en marcha y progresión de la carcinogénesis en este tumor.

Implementación de terapias inmunológicas basadas en un conocimiento mas profundo de cómo interactúa el CP con su microambiente potencialmente inmunosupresor, como herramienta que utiliza el tumor para su progresión y desarrollo.

Desarrollo de marcadores en sangre que se empleen para el seguimiento de pacientes con alto riesgo de padecer CP (Factores genéticos o lesiones precursoras del cáncer). Estos tests serológicos deben ser sensibles y específicos pero además deberán ser coste efectivos y cómodos para los pacientes. En la actualidad el seguimiento se realiza mediante técnicas de imagen RNM, TAC y Eco endoscopia.

Es fundamental determinar que pacientes se encuentran en riesgo de padecer este tumor para saber que pacientes deben ser sometidos a vigilancia. Los mayores esfuerzos se están realizando en este sentido. Y esto se debe a dos motivos, de un lado el que hasta ahora solo 15-20% de pacientes de pacientes son diagnosticados en situación de reseccabilidad y de otro el que a pesar de tener una resección R0 estos pacientes en el mejor de los casos tienen una supervivencia a los 5 años en torno a un 25 %.

Tumores indetectables con tamaños inferiores a 1 cm ya han metastatizado a los ganglios linfáticos o a otros órganos, por lo que a pesar de ese diagnóstico tan temprano la enfermedad ya es sistémica prácticamente desde su inicio.

Urge por tanto realizar el diagnóstico en pacientes con lesiones pre-malignas, si queremos derrotar a este cáncer, antes de que adquiera este comportamiento agresivo y poder realizar cirugías preventivas que sean curativas.

Debemos dirigir nuestros esfuerzos hacia :

1. Detección y seguimiento de pacientes con antecedentes familiares de Ca de Páncreas (entre un 5-10% de los pacientes con CP tienen algún antecedente familiar) donde el riesgo relativo es del doble así como a parientes de pacientes con Cáncer Pancreático Familiar (muy infrecuente) en los que el riesgo se multiplica por 7 para los parientes de primer grado.
2. Personas portadores de mutaciones genéticas que sabemos predisponen al CP al igual que ya conocemos con otros como el cáncer de mama (La presencia de mutaciones en el gen BCRA 1 tienen entre 1- 4 veces más riesgo de padecer CP que la población general, la mutación en el gen CDKN2A da lugar al Melanoma Familiar, siendo el CP la segunda causa de muerte por cáncer en estas familias siendo el riesgo de 9-38 veces de desarrollar CP).
3. Pacientes con pancreatitis hereditarias en la que el riesgo de padecer cáncer a lo largo de su vida es del 40%.

4. Debemos redoblar nuestros esfuerzos en el diagnóstico y tratamiento de lesiones que sabemos son precursoras del cáncer de páncreas como son las Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductales, las Neoplasias Mucinosas Quísticas y las Neoplasias Pancreáticas Intraepiteliales. Estas lesiones debe ser buscadas y operadas puesto que en ellas encontraremos la oportunidad de tratar y DERROTAR al cáncer de páncreas.

Por ultimo nombrar alguna de las estrategias de tratamiento para el futuro inmediato:

-La modulación del estroma puede ser la clave en estos momentos ya que parece ser el responsable de la invulnerabilidad de este tumor. Modularlo significará eliminar las funciones que promueven el desarrollo tumoral y las que impiden una adecuada llegada de los fármacos a la célula neoplásica.

En la actualidad existe un ensayo clínico F I/II con el uso de una hialuronidasa pegylada en combinación con Gemcitabina.

-Modificar el metabolismo del tumor Tratamientos que se basan en alterar las vías metabólicas que utiliza la célula tumoral para su desarrollo y crecimiento. De alguna forma consiste en “matar de hambre” a la célula neoplásica. Para esto será necesario conocer mas exactamente las vías metabólicas del cáncer de páncreas. Impedir que la cisteína lleguen a estar disponibles para la célula tumoral induce una especie de muerte por inanición o ferroptosis.

-Modernos conceptos como la nanotecnología están permitiendo que nano partículas mucho mas pequeñas que las proteínas encargadas del transporte de los fármacos se conviertan en una especie de transportadoras que hagan más eficaces y disponibles los quimioterápicos al interior de la célula tumoral. En la actualidad se encuentran aprobados ensayos con el uso de estas nano partículas. (Nano albumina con nab-paclitaxel asociado a gemcitabina en cáncer metastásico)

Todo lo que he comentado se refleja en una febril actividad, una lucha sin cuartel contra el cáncer de páncreas. Como reflejo de esta lucha la gran cantidad de ensayos clínicos , 2272 activos en todo el mundo de los que mas de 500 se desarrollan en Europa. En los próximos años se esperan tener resultados alentadores

Concluir por tanto con algunas reflexiones:

- Está claro que el cáncer de páncreas es un tumor funesto con una alta tasa de fracasos a pesar de los ingentes esfuerzos y recursos que se han empleado contra él.
- Tenemos que reconocer que el cirujano ya no puede aportar mucho más para mejorar la supervivencia.
- Los resultados llegarán de los hallazgos que se deriven de la investigación que ahora está en marcha.

Creo que por terminar con la respuesta al título de la charla podemos decir que en estos momentos no estamos derrotando al cáncer de páncreas pero claramente estamos en el camino hacia su derrota aunque no sepamos aún a que distancia se encuentra.

Muchas Gracias a todos por su atención.

ESTADO DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO EN ESPAÑA. ESTUDIO MULTICENTRICO

Dr. D. Miguel Ángel Gómez Bravo

INTRODUCCION.

Los avances médicos surgidos durante el siglo XX junto a las mejoras en la técnica quirúrgica, anestésica y el desarrollo de fármacos inmunosupresores, han hecho posible que el trasplante de órganos se haya incorporado como la terapia de elección en diferentes patologías.

El número de TH realizados en España cada año ronda se sitúa entre los 1.200, siendo la tasa de trasplante hepático de las más altas del mundo (23,2 pmp) según datos del RETH y con ello la necesidad de recibir un nuevo trasplante hepático por fallo del primer injerto crece de forma paralela a los éxitos del trasplante de hígado y es cada día más frecuente en todo el mundo, justificado por la cada vez mayor población de pacientes que sobreviven al primer TH, la mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos disponibles y el uso de donantes marginales, que ha contribuido a que el número de pacientes reincluidos en las listas de espera y retrasplantados se esté incrementado, con la intención de conseguir que los pacientes sobrevivan por períodos más largos de tiempo, alcanzando el 8% en el análisis de los resultados del RETH desde el comienzo de la actividad de trasplante en nuestro país en 1.984 hasta la actualidad. El 0,9% de los ReTH realizados tuvieron un carácter urgente (ReTHu) y la mayoría tuvo un carácter electivo (ReTHE).

Significativamente mayor resulta la tasa de ReTH cuando analizamos de forma independiente la población pediátrica, siendo del 16,6% y se ha relacionado con la mayor dificultad técnica del procedimiento en la población de TH realizados en receptores de bajo peso.

El retrasplante hepático puede indicarse en cualquier momento después del primer TH, pero en general, se distinguen dos tipos de ReTH

según el momento de su indicación o realización, el denominado retrasplante hepático temprano, agudo o urgente (ReTHu), cuando el fracaso del injerto ocurre en los primeros días tras el primer TH y se debe a disfunción primaria (PNF), función deficiente inicial, trombosis de la arteria hepática (HAT), rechazo agudo no controlado u otras cuestiones técnicas y el retrasplante hepático electivo (ReTHE) o tardío, que suele ocurrir meses o años después del primer TH y ocurre generalmente por enfermedad recurrente, consecuencias de problemas técnicos (por lo general de origen biliar) o, menos probable, el rechazo crónico. Aunque no hay un acuerdo generalizado en la literatura en un punto de tiempo específico para delimitar el ReTH urgente del electivo, en nuestro estudio hemos seguido los criterios que establece la ONT en cuanto a la asignación de un injerto con carácter urgente y hemos definido el ReTH urgente (ReTHu), cuando el fallo del injerto hepático ocurre en los primeros 7 días tras el primer TH y el retrasplante es efectuado durante la primera semana, y los retrasplantes ocurridos a partir del día 8 día del primer TH serán considerados ReTH electivos (ReTHE).

Se espera que la necesidad de ReTHE aumente, por el incremento en el número de TH realizados/año, que hacen posible la recidiva de la enfermedad primaria o fracaso del injerto a medio y largo plazo por diferentes motivos, de forma que hay quien predijo mediante un modelo de previsión, que llegará un momento en el que el número de pacientes en espera de ReTH pueda ser mayor que el número de donantes. Esto hace que la decisión de ofrecer a un paciente que ha recibido un primer TH una segunda oportunidad se está convirtiendo en una cuestión cada vez más trascendente, ya que el retrasplante de hígado tiene importantes implicaciones financieras, éticas y de resultados, situación que se agrava especialmente en ciertos grupos de pacientes, como trasplantados con edades avanzadas o por hepatitis C.

El ReTHE es considerado por la mayoría de los cirujanos como una cirugía de alto riesgo y por lo tanto debe ser practicada por cirujanos con experiencia y en centros de referencia especializados en cirugía hepática y trasplantes; varios desafíos contribuyen a este grado de dificultad, en primer lugar, debido a la siempre presente escasez de órganos, los pacientes deben alcanzar un grado más avanzado de la enfermedad para que le sea asignado un injerto según el sistema de asignación de órganos (Meld), que junto a las comorbilidades médicas concurrentes, como la disfunción renal, coagulopatía, infección recurrente, y el uso crónico de la inmunosupresión,

incrementan la complejidad médica y técnica de estos pacientes y procedimientos. En segundo lugar, el tiempo transcurrido tras el primer TH condiciona que la anatomía esté a menudo distorsionada y la disección quirúrgica se haga difícil por la presencia de densas adherencias vasculares, que junto a la hipertensión portal presente en muchas ocasiones o sus secuelas, y/o la presencia de trombosis de la arteria hepática tardía complican aún más el procedimiento quirúrgico del ReTHe.

El grado de dificultad técnica del ReTH junto a las tasas más bajas de supervivencia comunicadas comparadas con las del primer TH y el riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria, asocian el ReTH con el doble de estancia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y está bien documentado el incremento en los costes del ReTH que ascienden al doble del primer TH, justificado por el incremento del consumo de recursos quirúrgicos, de estancias hospitalarias y de reingresos hospitalarios.

Es obvio que ante cualquier menoscabo funcional considerado definitivo del injerto hepático tras el trasplante, cabe plantearse la opción del retrasplante y es en ese momento cuando aparecen una serie de problemas prácticos y éticos notables, pues retrasplantar es utilizar un bien escaso, “el órgano”. En este contexto deben hacerse, algunas consideraciones que constituyen un círculo vicioso: el número de receptores en espera de un órgano supera ampliamente al de donantes de órganos, la mortalidad en lista de espera es elevada, es muy probable que influyan las relaciones que han establecido los equipos sanitarios con sus pacientes, o ¿por qué no asignar el órgano disponible a un paciente en busca de su primera oportunidad si sus expectativas pudieran ser mejores? y el punto que cierra el círculo está marcado por la supervivencia del segundo injerto que pudiera ser inferior a la del primero. Es por ello que la sociedad ha depositado en organismos nacionales, en las sociedades científicas y en los propios equipos de trasplante, la confianza de que un bien escaso, como son los órganos, se distribuyan de forma tal que se obtenga el máximo beneficio posible, concretando ante qué situaciones se podría acceder al retrasplante o cuales condicionarían los malos resultados del retrasplante.

¿Cuál es la supervivencia del ReTHe en España?

Actualmente en España la tasa de ReTH, definida como el número de ReTH por cada TH efectuado, según los datos de la memoria de RETH es del 8,2% en adultos (se incluyen retrasplantes urgentes y electivos). Las

diferencias observadas entre los distintos centros de trasplante según el registro RETH tal vez puedan ser explicadas por la falta de homogeneidad en los criterios de inclusión en lista de espera para ReTH. Si bien los criterios para un ReTH urgente están bien establecidos y aceptados, no ocurre lo mismo con el ReThe, de aquí la necesidad de evaluar este grupo de pacientes.

En el documento de consenso de la SETH publicado en 2008 se aconseja ofertar el ReTH ante el fallo del primer injerto hepático en aquellas indicaciones que garanticen una supervivencia del pacientes > 50% a los 5 años. Identificar la supervivencia actual del ReThe en nuestro país ha sido el objetivo principal de este estudio.

En el análisis de nuestro estudio la supervivencia global de los receptores de un ReThe fue del 67,6% , 58,4% y 53,1 % a 1, 3 y 5 años, manteniéndose en el 41,4% a los 10 años del ReThe, y coincide con algunos estudios unicéntricos nacionales o los de series internacionales de larga evolución como el de la Universidad de UCLA-California que analiza 426 pacientes retrasplantados (urgentes y electivos) en 26 años con una supervivencia global a 1,3 y 5 años del 61%, 54%, and 48% (145).

El análisis de supervivencia global del retrasplante hepático electivo de los grupos españoles muestra como el mayor descenso en la supervivencia se produce durante el primer año post-retrasplante y es en los primeros 3 meses , de aquí la importancia de identificar factores pronósticos relacionados con el receptor que pudieran ser modificables antes del procedimiento o si no es posible modificarlos, contraindicar el retrasplante hepático.

Factores del donante, receptor y quirúrgicos implicados en el pronóstico del ReThe.

Se han realizado análisis independientes en el RETH que intentan evaluar los resultados de supervivencia en cuanto al género del receptor de un TH y sus posibles **combinaciones del género entre el receptor y donante**, no hallándose diferencias significativas en las diferentes combinaciones posibles, por lo que podemos hacer la consideración de que si bien podemos afirmar que los resultados globales del ReThe en términos de supervivencia son menores que los de un primer TH, el género del receptor de un ReThe tiene influencia directa en los resultados globales de supervivencias a corto, medio y largo plazo en el ReThe, siendo menor en el género femenino. Los ReThe realizados con injertos procedentes

de donantes de género femenino, no tuvieron un impacto negativo en los resultados de supervivencia al primer año del ReThe al compararlo con los ReThe realizados con injertos de donantes varones, siendo la supervivencia al primer año del 68,1% y 67,5% respectivamente. Sin embargo coincidimos con los autores mencionados en el descenso en la supervivencia ocurrida a medio y largo plazo (3, 5 y 10 años) con el uso de injertos precedentes de donantes de género femenino frente a los de género masculino (55,6% / 60,1%, 50,7% / 54,1%, 38,8 %, 52,6%).

La edad de los receptores de un ReThe es ligeramente inferior a la del primer TH. el 61,6% de los receptores se concentran entre 40-59 años de edad y una proporción inferior al grupo de edad ≥ 60 años, condicionado por las dificultades que supone indicar el ReThe en pacientes de edades más avanzadas (comorbilidades, esperanza de vida, edad biológica,...). Por el contrario existe una mayor proporción de pacientes retrasplantados en las edades más tempranas (18-39 años), justificado por las mayor ganancia de esperanza de vida y menos comorbilidades de los pacientes más jóvenes.

Algunos estudios demuestran que la edad del receptor tiene una influencia directa en los resultados del TH como se muestra en los datos del RETH, que junto a otros autores, consideran que la edad del receptor es una variable asociada a peores resultados de supervivencia tras un primer TH y tras el ReThe.

En los datos aportados por el RETH se aprecia una influencia inversa de la edad del receptor de un primer TH y los resultados de supervivencia a partir del segundo año del trasplante, algo similar ocurre en nuestro análisis con los receptores de un ReThe, donde el grupo de receptores con edad más joven (18-39 años), es el que presenta mejores resultados de supervivencias a corto, medio y largo plazo, sin que haya diferencias significativas con los otros grupos de edad.

La edad avanzada del donante es considerada un factor de riesgo para el fallo del injerto y se ha relacionado con un mayor número de rechazos y con una mayor tasa de disfunción crónica del injerto, lo que conlleva a la pérdida del injerto y la necesidad de un retrasplante, de ahí que este criterio es considerado en muchos scores pronósticos por su influencia negativa en los resultados de un primer TH y del ReTH.

La necesidad urgente de aumentar el número de donantes de órganos ha llevado a la expansión de los criterios durante la selección de los donan-

tes, habiéndose demostrado por algunos autores menor supervivencia de injerto y receptor con el uso de injertos de edad avanzada, estableciéndose un efecto negativo con el uso de **donantes mayores de 70 años** en la supervivencia del receptor de un primer TH y del ReTH, de forma que tanto en el análisis univariante como multivariante la edad > 70 años es un factor de riesgo independiente asociado a un incremento en la tasa de pérdida del injerto, y se aprecian diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes que recibieron injertos procedentes de donantes > 70 años ($p=0,0265$) a expensas de una mayor mortalidad durante el primer año

El uso de los donantes hepáticos con criterios expandidos para un ReThe es controvertido y los efectos de estos injertos, junto a otras características del donante pueden tener influencia en los resultados del ReThe, pero no se han estudiado completamente.

La cuestión de si el envejecimiento del hígado afecta el resultado después de la exposición a una lesión como la cirugía, la preservación en frío o la lesión de reperfusión sigue sin resolverse. Sin embargo, los hígados de edad avanzada parecen ser más susceptibles a episodios de rechazo, complicaciones biliares, y trombosis arterial y, en consecuencia, la supervivencia a largo plazo se puede ver afectada.

Aspectos quirúrgicos relacionados con el ReThe.

El trasplante hepático es un procedimiento técnicamente exigente, y **el momento** de la intervención quirúrgica juega un papel importante en los resultados. La complejidad del procedimiento del ReThe se complica con frecuencia por la presencia de densas adherencias postoperatorias vascularizadas como consecuencia de las cirugías anteriores, la necesidad frecuente de realizar reconstrucciones vasculares complejas y el estado hemodinámico de los pacientes.

La pérdida de sangre intraoperatoria en la mayoría de los casos refleja una cirugía técnicamente compleja y/o el mal funcionamiento del nuevo injerto hepático. La complejidad del trasplante implica un mayor **tiempo quirúrgico** en la mayoría de los ReThe cuando los comparamos con el ReTHu o con un primer TH y que pueden tener un impacto directo en la supervivencia, cuando analizamos la supervivencia precoz (3m) de los pacientes según los tiempos quirúrgicos, se aprecia que la supervivencia global a 3 meses de los pacientes trasplantados que precisaron tiempos

quirúrgicos de < 6h fue mayor (85%) que en aquellos con tiempos quirúrgicos \geq 6 h. (69,9%), alcanzando significación estadística.

El impacto de algunos de los aspectos quirúrgicos tienen también una relación directa con el tiempo de preservación del injerto, también llamado **tiempo de isquemia fría**, de forma que en la literatura se considera un factor predictor independiente de la supervivencia en los receptores de un primer TH.

Hemos observado que la escasa proporción de pacientes que sufrieron tiempos de isquemia \geq 6 h, presentaron diferencias significativas en la mortalidad global a lo largo del tiempo de seguimiento (67,8% Vs 44,3%), a expensas de un descenso en la supervivencia durante el primer año tras el ReThe (50% Vs 71%). Por ello a la hora de planificar un ReThe debemos tener en consideración una adecuada logística del transporte del injerto, junto a las posibles dificultades quirúrgicas con las que nos podamos encontrar durante la cirugía, con objeto de disminuir el tiempo de isquemia fría.

La técnica quirúrgica planteada a la hora de realizar un ReThe no difiere de la de un primer TH, La hipertensión portal puede resultar agravada durante el procedimiento del TH y trasplante de hígado, causando edema intestinal que conduce a un aumento de la permeabilidad del intestino y la translocación bacteriana que junto a la liberación de diversos mediadores tóxicos, citoquinas, y endotoxinas en la circulación portal pueden deteriorar el estado hemodinámico de los receptores. Con el objeto de mejorar algunos aspectos hemodinámicos del receptor durante la cirugía se propone la realización de técnicas de preservación de la vena cava retro hepática (Piggy-Back) y shunts porto-cava que eviten el estasis de la sangre en el territorio de la vena cava inferior y en el territorio esplácnico y que se asocian a un menor daño del injerto por isquemia reperfusión, menores fenómenos hemorrágicos intraoperatorios y mejor supervivencia del injerto, especialmente en los injertos considerados marginales.

El trasplante hepático es el paradigma de situación prevista en la que puede llegar a necesitarse un soporte hemoterápico intensivo tanto en volumen como en perentoriedad, en pacientes que además suelen presentar trastornos de la coagulación debida a la enfermedad hepática, que determina la necesidad del trasplante. Hay estudios que han demostrado una fuerte correlación entre el **consumo de sangre intraoperatoria** en los ReThe realizados entre los 15-180 días del primer TH y la supervivencia del paciente, en comparación con los pacientes con menor agudeza de la enfermedad que se someten a un ReThe tras 2 años del primer TH.

El 89% de los procedimientos analizados en el estudio se practicaron con técnicas de preservación de vena cava, pero las dificultades técnicas para la realización de técnicas derivativas porto-sistémica han podido ser la causa de que esta se realice en escasa proporción de los procedimientos analizados. Este efecto beneficioso es más pronunciado en los receptores con alta puntuación Meld y en receptores de órganos procedentes de donantes marginales, por ello debemos recomendar la realización de estas técnicas derivativas siempre que sea posible.

La presencia de complicaciones arteriales y venosas son más frecuentes en la población de pacientes ReTHE que en la población de pacientes que reciben su primer TH, justificado por el deterioro de la estructuras vasculares y las dificultades técnicas en muchas ocasiones para la realización de las anastomosis.

Pocos estudios han reflejado la tasa de **complicaciones biliares (CB)** tras el ReTHE y su impacto en la supervivencia. La prevalencia de las CB aportadas en la literatura en el ReTHE se encuentra entre un 9% y 37% y se han implicado numerosos factores que van desde la más graves (isquemia ductal por trombosis de la arteria hepática), hasta las formas más sutiles de la lesión isquémica relacionados con la disección periductal y otros factores técnicos relacionados con la colocación del tubo en T y tipo de reconstrucción biliar. La fuga biliar y las estenosis fueron las complicaciones más frecuentes en la literatura y en nuestra serie (13% y 11,1% respectivamente) y la tasa de complicaciones biliares no difirió según la técnica de reparación utilizada. El impacto negativo de la presencia de CB tras el ReTHE en la supervivencia de paciente e injerto está demostrado, de tal forma que la tasa de supervivencia a 5 años se ve reducida a menos de la mitad.

Análisis histológico del explante en el ReTHE.

El análisis histológico del hígado procedente del explante en la serie española, permite aclarar algunas dudas en cuanto al origen del fallo del órgano implantado, y se han identificado diferentes causas, que por orden de prevalencia estuvieron implicadas en la indicación del ReTHE: la recidiva de la enfermedad primaria, colangiopatía isquémica, rechazo crónico y rechazo agudo.

La recidiva de la enfermedad primaria es la primera causa de ReTHE de la serie analizada, siendo la colangiopatía isquémica la segunda causa.

¿Los modelos predictivos MELD Y ROSEN se correlacionan con la supervivencia del ReThe en ESPAÑA?

Varios esquemas se han propuesto para aclarar qué pacientes tienen más probabilidad de beneficiarse de un ReThe y sacrificar al grupo de pacientes para quienes es realmente inútil, hasta la fecha no existe un esquema universalmente aceptado que unifiquen estas herramientas.

El modelo MELD proporciona una estimación de la supervivencia de los pacientes durante el periodo de espera de un TH y ReThe y actualmente constituye la base sobre la que se asignan los órganos en la mayoría de los grupos, Algunos estudios han sugerido que el MELD también predice la mortalidad tras el TH y el ReThe y aunque esto es controvertido, se han postulado peores resultados en los pacientes trasplantados con Meld más alto.

Generalmente los pacientes sometidos a un ReThe tienen puntuaciones de Meld más altas, habitualmente relacionado por niveles de bilirrubina y creatinina sérica más elevados, que junto a los problemas técnicos e infecciosos del ReThe hacen que la supervivencia se vea disminuida, situación que no suele ocurrir en el ReTH urgente.

El análisis del MELD de nuestros pacientes en el momento de su inclusión en la LE fue ligeramente superior en el grupo de receptores con serología VHC+.

La supervivencia temprana del ReThe es inversamente proporcional a la puntuación MELD en el momento del ReThe para puntuaciones > 20.

Teniendo en cuenta que en España los candidatos a un ReThe compiten en el mismo sistema de asignación de órganos que los receptores de un primer TH a diferencia de lo que sucede en otras indicaciones consideradas excepciones al MELD que reciben algún tipo de priorización, como es el hepatocarcinoma, ascitis refractaria, CBP, ReTH urgente..., el ReThe ha de esperar a que se incremente su puntuación MELD (deterioro de la función hepática) para que le sea asignado un injerto. En el análisis de nuestra muestra, aunque en la mayoría de los pacientes se indicó el ReThe de forma temprana y se retrasplantaron con Meld < 25, el incremento del MELD ocurrido durante su estancia en LE en un grupo de pacientes es de prever que haya influido de forma negativa en los resultados de supervivencia tras el ReThe.

Rosen con los datos de 1.356 adultos sometidos a ReTH de la UNOS entre 1990 y 1996 ha validado un modelo de fácil aplicabilidad que sirve

como complemento al juicio clínico a la hora de establecer la indicación de ReTH, y en él se confirma que el estado preoperatorio del receptor de un trasplante hepático basado en la edad, bilirrubina y creatinina sérica, es de suma importancia junto al tiempo transcurrido desde el primer TH, para la predicción de la supervivencia después del ReThe, y establece la posibilidad de predecir la supervivencia del ReTH a los 2-3 años basado en 3 grupos de riesgo (bajo, moderado y alto riesgo).

En el análisis por categorías de riesgo, coincidimos con Rosen en que el grupo de pacientes con bajo riesgo es el más numeroso (103 pacientes) y también el que presenta mejores supervivencias a corto, medio y largo plazo (73,7% a 1 año; 65,3% a 3 años; 60% a 5 años y 50% a 10 años). El grupo de riesgo moderado, con 60 pacientes presentó resultados satisfactorios a corto y medio plazo, con supervivencias de 71,7% al primer año y 59,1% a los 3 años y 54,1% a los 5 años y sin embargo la supervivencia de los pacientes ReThe con un índice de Rosen alto se encuentra muy disminuida y no parece aceptable según las recomendaciones del documento de consenso de la SETH, pues tan solo alcanza supervivencias del 43,9% el primer año, el 35,5% a los 3 y del 26,3 % a los 10 años del trasplante, encontrándose diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos las distintas categorías de riesgo en nuestro análisis .

El Trasplante hepático ortotópico se ha establecido como el tratamiento definitivo para todos los tipos de insuficiencia hepática en fase terminal y a pesar de los avances en el manejo peroperatorio y la inmunosupresión, hasta un 22% de los pacientes sufren fallo del injerto hepático después del TH en algún momento de su evolución (216) y el ReTH es la única opción para la supervivencia del paciente. En la actualidad los ReTH constituye aproximadamente el 10% del número total de los TH realizados en los Estados Unidos y el 9,2 % de los TH realizados en España, con un incremento previsible para las próximas décadas debido al mayor número de pacientes trasplantados hepáticos acumulados con sobrevida y órganos de peor calidad. Aunque el ReThe ofrece resultados excelentes en grupos seleccionados, sigue siendo polémico debido a la injusticia percibida al utilizar un recurso escaso con resultados de supervivencias inferiores en comparación con un TH primario.

La pregunta ya no es si *“deberíamos o no deberíamos retrasplantar”* a un paciente determinado, las preguntas ahora son *¿“quién”* debe ser retrasplantado?” y *¿“cuándo”* debe ser retrasplantado?”. El objetivo es evitar el trasplante “inútil” para maximizar los beneficios de un recurso escaso.

CONCLUSIONES

1. La supervivencia del ReThe en el análisis de los grupos españoles se sitúa por encima del 50% a los 5 años, cumpliendo con los criterios del documento de consenso de SETH.
2. *La recidiva de la enfermedad primaria junto a la colangiopatía isquémica suponen más del 50% de las indicaciones de ReThe, desplazando al rechazo crónico a la tercera indicación. La supervivencia en la colangiopatía isquémica y el rechazo crónico están dentro de los criterios del consenso de la SETH.*
3. *El mayor descenso en la supervivencia se produjo durante el primer año.*
4. *Respecto a los factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia del ReThe, la presencia de **disfunción renal e hipertensión arterial** en el receptor en el momento del ReThe, los injertos procedentes de **donantes mayores de 70 años**, así como **tiempos de isquemia fría > 10 h** y **tiempos quirúrgicos > 6h** se relacionan con peores supervivencias.*
5. *Al evaluar si los índices de Meld y Rosen son adecuados predictores en el ReThe, se observó que:*
 - *Puntuaciones de **MELD > 25** independientemente de la etiología que provoca la disfunción del injerto, están relacionados con peores resultados.*
 - *Los pacientes con índice de Rosen alto tienen supervivencias inferiores a los estándares aceptados.*

CLAUSURA DEL 316 CURSO ACADÉMICO

*El día 16 de diciembre tuvo lugar en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla la clausura del 316 Curso Académico en la que el **Prof. Dr. Josep Rodes-Cabau**, pronunció una conferencia titulada “Experiencia global con TAVI: ¿hacia dónde vamos?, ¿cuáles son los nuevos escenarios?”. Fue presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Carlos Infantes Alcón, el cual elabora y nos remite la siguiente reseña.*

El conferenciante, ya desde su curriculum demuestra ser una persona con una enorme inquietud en la investigación y una tenacidad adecuada para haber conseguido la posición que hoy día ostenta. Español y catalán, termina su residencia en Cataluña, pero insatisfecho con las posibilidades que se le presen-



tan, decide viajar a Canadá donde hace un entrenamiento específico, a tal nivel, que se le ofrece el trabajo continuado en aquel país, y posteriormente, conociendo su valor y su capacidad de trabajo, se le ofrece la jefatura de la unidad de tratamiento endovascular en el Centro Hospitalario de la *Universidad Laval (CHUL)* en la ciudad de Quebec (Canadá)

El profesor Joseph Rodes-Cabau nos ofreció una excelente conferencia sobre un tema de enorme actualidad, como es el implante de válvulas cardiacas, (principalmente en la actualidad, la válvula aórtica) abordando el tema desde ángulos de vista distintos: por una parte la evolución tecnológica que ha ido permitiendo disminuir el tamaño del material que

introducimos en el sistema arterial del paciente; por otra parte, al llegar a identificar los factores de máximo riesgo durante la implantación, ser capaz de discernir aquellos en los que la coborbilidad podía suponer una contraindicación en la técnica de implante, identificar las formas de solventar estos riesgos y aplicarlos a los pacientes.

Pacientes con insuficiencia respiratoria, pacientes añosos en diálisis, pacientes en insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular, son ejemplos de aquellos a los que hay que cuidar especialmente, modificar sus parámetros de base o desgraciadamente desestimarlos para una indicación de implante.

Específicamente dentro de la patología cardiovascular, la asociación de parámetros de alto riesgo en esta patología, han sido probablemente los más difíciles de tratar. Insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, situación respiratoria compleja, pacientes con estenosis aórtica severa, con bajo gradiente, han tenido una alta mortalidad, tanto en los días postoperatorios al implante como en los primeros meses desde el procedimiento.

Otro aspecto en el que incidió el conferenciante, fue en la mejoría de los procedimientos de evaluación del caso desde el punto de vista puramente técnico en relación a la medición de la zona a implantar, ángulos de abordaje para la vía retrógrada, entre las que destaca por su importancia la exactitud de los métodos de estudio y diagnóstico por imagen, muy especialmente el Angio-tac y la resonancia nuclear magnética (RNM), junto con la ecocardiografía transesofágica intraoperatoria.

Por último, como un aspecto muy alentador, hizo una descripción muy detallada de la evolución que van teniendo las prótesis a implantar, los mecanismos de transporte de esta prótesis a través de las arterias periféricas, aorta abdominal torácica y arco aórtico, así como la mejora en la durabilidad de los elementos valvulares a implantar.

El profesor Joseph Rodes-Cabau nos hizo una descripción exhaustiva de los muchos modelos que existen y están en evaluación para ofrecerse a valoración clínica, destacando básicamente dos tipos de prótesis: la autoexpandible y aquella expandida por balón intravalvular.

Finalmente hizo una detallada exposición sobre las complicaciones más importantes que pueden encontrarse con la técnica de implantación valvular, refiriéndose a los estudios Partner 1 y Oartner 2, sobre los que hizo una exhaustiva valoración tanto de los riesgos y sus complicaciones, como de las posibles soluciones o técnicas para poder evitarlos.

Valoró los resultados con el volumen importante de pacientes tratados, analizando no solamente aquellos que evolucionan tórpidamente, sino las mejorías que se encuentran, tiempo en alcanzarla y métodos para ayudar a que el éxito sea amplio y rápido.

De forma alentadora, transmitió el hecho fehaciente, constatado por distintos estudios y distintos profesionales, que prácticamente todas las válvulas que están hoy día en el mercado para ser implantada por vía transarterial, han demostrado que a los cinco años tienen un comportamiento excelente, con una muy baja alteración estructural de las mismas, lo que las pone en condiciones de comparación ventajosa con respecto a la válvula biológica normalmente implantadas por la vía tradicional, con los menores riesgos durante el implante, especialmente en pacientes con alto riesgo y con mucha comorbilidad, como antes se señaló.

La experiencia personal en la investigación en Vancouver, sobre válvulas específicamente diseñadas por ellos, fue también objeto de atención durante la última parte de su conferencia.

Terminada la conferencia, que fue muy aplaudida, se procedió a la apertura de plicas correspondientes al Concurso Científico de Premios del año 2016, después de lo cual fue clausurado el acto por el Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia, Dr. Jesús Castiñeiras Fernández.

CONFERENCIA EXTRAORDINARIA

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 MEDIANTE TERAPIA GÉNICA

Prof. Dr. Hans W. Sollinger

El día 31 de marzo de 2016 y en sesión extraordinaria, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla recibió en su sede al Prof. Dr. D. Hans W. Sollinger, el cual dictó una conferencia titulada "Tratamiento de la Diabetes Tipo 1 mediante terapia génica". El conferenciante fue presentado por el Académico de Número Ilmo. Dr. Carlos Pera Madrazo, el cual nos remite la siguiente reseña de su disertación.

En las dos últimas décadas se han hecho múltiples avances en la terapia con genes inductores de formación de insulina hepática por los hepatocitos, dando lugar a grandes esperanzas en el tratamiento de la DT1. Sin embargo, todavía quedan algunos obstáculos antes de que esto sea una realidad clínica. En primer lugar hay que optimizar la liberación de vectores que vehiculan la respuesta glucosa/producción de insulina. Normalmente el control de los niveles de glucosa se obtiene usando los promotores específicos del hígado liberados a través de vectores por vía adenoviral y minicirculos, al igual que por vía lentiviral. Últimamente ha sido necesario, no obstante, para obtener una respuesta a la glucosa de larga duración, combinar el poder de los vectores lentivirales con promotores específicos del hígado y así obtener una corrección de la diabetes sin tener que tratar episodios hipoglucémicos. Efectivamente, de ese modo se puede lograr, potencialmente, una corrección de la diabetes de por vida. Para conseguir esto es necesario añadir elementos adicionales y así lograr que se produzca la clásica respuesta niveles de glucosa/respuesta de insulina.

Aunque con la terapia génica se hayan obtenido resultados prometedores en modelos de ratas y ratones con DT1, estos modelos no son equivalentes a la diabetes humana, sobre todo cuando el sistema inmune juega un papel en la patología de la enfermedad. Por eso, con independencia de estos estudios llevados a cabo por Bosch y cols. con ratas de 50 gr de peso tratadas intraperitonealmente con 100mgrs de streptozotocina/Kg, sus resultados tendrán que ser validados en perros diabéticos, antes de iniciar ensayos clínicos.

Además, hay que confirmar que el tratamiento con este tipo de vectores lentivirales mediadores de insulina, como los utilizados en la terapia génica, son inocuos. En este sentido, sólo se tienen noticias de la transformación maligna asociada a este tipo de vectores en tres observaciones clínicas, pero empleando como vectores ganmaretrovirus de primera generación; sin embargo no se ha comunicado ningún efecto adverso en más de 2000 ensayos clínicos, cuando el vector fue lentivirus de última generación. Por ello, para mejorar la seguridad en el empleo de estos vectores virales de genes se han desarrollado varias estrategias de seguridad como el uso de genes suicidas, etc.

Finalmente, se presentó un avance de los resultados con este tipo de terapia génica en perros diabéticos, cuyos resultados son altamente prometedores. No obstante, el estudio no está concluido. Sí se confirmara en ensayos clínicos posteriores, supondría poder curar la diabetes tipo I mediante una sola inyección endovenosa en una vía periférica, sin necesidad de usar la vía portal, dada la afinidad de este tipo de genes vehiculados por el hepatocito.

CURSOS, JORNADAS Y SEMINARIOS

CURSO SOBRE CIRUGÍA LAPAROSCOPICA: “CIRUGÍA ROBÓTICA: DESARROLLO, APLICABILIDAD Y FUTURO”

Moderador: **Dr. S. Morales Conde**

Desarrollo de la Cirugía Robótica: una visión realista desde la falta de aportaciones en su desarrollo actual”. **Dr. E Espín Basany**. *Comentarios*: Prof. Dr. JL Balibrea Cantero.

“Desarrollo de la Cirugía Robótica: una visión de futuro”. **Dr. A Szold**

Comentarios: Prof. Dr. E Targarona Soler y Prof. Dr. J Padillo Ruiz

Clausura del acto: Excmo. **Dr. Jesús. Castiñeiras Fernández**, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla

III JORNADAS DE MEDICINA FETAL, GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN

Moderadora: **Dra. Victoria Rey Caballero**

Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Directora Médica de CAREMUJER.

Ponentes: **Dra. Belén López**

Jefe de la Unidad de Diagnóstico Prenatal de CAREMUJER.

Dra. Elena Carreras i Moratonas

Coordinadora Médica de Obstetricia y Medicina de la Reproducción, Hospital Vall d’Hebron. Profesora Asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona. Presidenta de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología.

Dr. José Luis Bartha

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología en Hospital Universitario La Paz de Madrid. Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid.

Contenido y comentarios

Esta mesa redonda planteó inicialmente tres cuestiones: diagnóstico prenatal en pacientes tras técnicas de reproducción asistida, prevención del parto prematuro mediante pesario cervical y presente y futuro en la terapia fetal

El aumento de la edad materna para la gestación, la aplicación, cada vez más frecuente, de técnicas de reproducción asistida para la consecución del embarazo, y la demanda social de un conocimiento cada vez más preciso de la evolución del embarazo, han producido una serie de cambios en el control de la mujer gestante. Afortunadamente, todo lo anterior ha venido acompañado de un mejor conocimiento del desarrollo y crecimiento del feto, de importantes avances tecnológicos, sobre todo en los equipos de ultrasonidos, y de la posibilidad de terapias fetales intraútero para varias patologías que antes no tenían tratamiento. Actualmente tenemos la concepción del feto como paciente. Esto requiere una atención muy especializada dentro de la Obstetricia y una capacitación mayor de los especialistas, en cuanto a fisiopatología materno-fetal, métodos diagnósticos, detección de aquellas pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones obstétricas o anomalías fetales e indicaciones de las distintas terapias fetales. En estas III Jornadas, expertos en Medicina Fetal con un alto conocimiento y experiencia nos expusieron distintos temas de actualidad en relación al manejo de algunas patologías obstétricas específicas, su diagnóstico, tratamiento y una visión futura de hacia dónde se encamina la terapia fetal.

JORNADA DE TRATAMIENTO DEL ESOFAGO DE BARRETT CON RADIOFRECUENCIA

Director de la Jornada: **Ilmo. Dr. Felipe Martínez Alcalá**

Ponentes: **Dr. José Manuel Pérez Pozo.**

Reflujo gastroesofágico. Esofagitis por reflujo. Metaplasia de Barrett. Incidencia y clínica.

Dr. Felipe Martínez-Alcalá García.

Detección del esófago de Barrett. Grupos de riesgo. Diagnóstico y seguimiento. Riesgo y detección de displasia. (NBI, Cromoendoscopia y magnificación).

Dr. Francisco Gavilán Carrasco.

Diagnóstico histológico de Barrett. Displasia y grados. ¿Todos vemos lo mismo?

Dr. Juan Carlos Hernandez Corredera

(Presidente ASENBAR).

Qué le pide un paciente de Barrett a su especialista de digestivo.

Dra. Pilar Diez Redondo.

Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett.- Radiofrecuencia.

Dra. Pilar Diez Redondo

Resección endoscópica del Barrett con neoplasia inicial.

Dr. Jesús Cañete Gómez.

Tratamiento quirúrgico. ¿Es aconsejable tras la radiofrecuencia?

Dr. Álvaro Martínez Alcalá García.

Casos Clínicos (Videos).

Dr. Felipe Martínez Alcalá

Conclusiones.

Contenido y comentarios

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es muy frecuente y su incidencia está en aumento especialmente en relación con el incremento de la obesidad en nuestro país. El esófago de Barrett es una complicación del reflujo gastroesofágico crónico, que se observa en un 10-15% de pacientes con ERGE y que comporta un riesgo potencial de desarrollo de adenocarcinoma esofágico, en presencia de displasia. Hasta hace pocos años esta metaplasia de la mucosa escamosa esofágica a mucosa columnar intestinal se consideraba irreversible y aún en nuestro entorno no está extendido el conocimiento del tratamiento mediante ablación endoscópica, único método junto a la resección quirúrgica de su desaparición y por tanto prevención del carcinoma esofagogástrico. Ya que la incidencia de pacientes con Barrett y displasia no es alta, es fundamental organizar centros de referencia para su tratamiento. El inicio de una plataforma de colaboración con diversas entidades públicas y privadas permitiría su mayor desarrollo.

El objetivo del curso ha sido informar y divulgar a médicos de familia, internistas, gastroenterólogos, anatomopatólogos, oncólogos y cirujanos de Andalucía, de la posibilidad de tratamiento endoscópico con radiofrecuencia en Sevilla.

Se analizó su incidencia, grupos de riesgo y métodos de detección, clínica, seguimiento endoscópico y tratamiento médico, ablación con radiofrecuencia y/o EMR e indicaciones quirúrgicas, con los últimos avances y sus resultados.

SEMINARIOS

MEDICINA Y CINE: “LAS FOBIAS”

Coordinadores

Prof. Dr. Guillermo Machuca Portillo

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Estomatología. Profesor Titular acreditado ANECA a Catedrático de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Dra. M^a del Carmen Montero Iruzubieta

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Oftalmología. Vice-Presidenta de la Sociedad Española de Contactología. Directora del Aula de Cine del Ateneo de Sevilla. Profesora de Cine y Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Ponentes

Ilmo. Dr. Jaime Rodríguez Sacristán.

Académico de Número de la RAMSE.

Prof^a. Dra. Olga García López.

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en psiquiatría. Psicoterapeuta. Profesora Titular con plaza vinculada al SAS (HUS Virgen del Rocío 1998-2011) de Psiquiatría de la Universidad de Sevilla. Autora de 7 capítulos de libros y más de 50 artículos nacionales e internacionales y de numerosos cursos y ponencias sobre Psiquiatría. Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla desde 2008.

Dr. Andrés Barbé Riesco (León, 1955)

Licenciado en Medicina y Cirugía. Fundador de la productora Formato en 1989, de la que es Director. Socio fundador de la Junta Directiva de AGAPI (Asociación Gallega de Productoras Independientes)

de la que ha sido Presidente. Ha sido Vocal de FAPAE (Federación Española de Productoras Audiovisuales). Es miembro del Consejo Asesor de las telecomunicaciones de la Xunta de Galicia. Es socio fundador de la Academia Gallega del Audiovisual, socio de EGEDA (Entidad de Gestión de Derechos del Audiovisual), socio fundador de Audiovisual SGR y miembro de la Academia de las Artes y de las Ciencias Cinematográficas de España. También es actualmente el Presidente del Clúster Audiovisual de Galicia. Además colabora en la Fundación Averhó para la formación en tecnologías digitales de discapacitados, con el Master de Producción Audiovisual de la Voz de Galicia-Universidad de la Coruña, con la Fundación TIC de la Diputación de Lugo y con la Facultad de Comunicación de la Universidad de Navarra. Ha producido 6 cortometrajes , 2 medio-metrajés (Godspeed y El Camino de la vida), 4 largometrajes (Divertimento, Mía Sarah (que nos ocupa), Vivir para siempre y Alexia), 2 Mini-series para TV (La Mari y Hotel Almirante- dirigida por Antonio Cuadri-) y 7 tv-movies (Vivir sin miedo, Campos de fresa, La Atlántida, Volver a casa, El Síndrome Cacareco, Maratón, La Rueda). Actualmente está produciendo la tv-movie “22 ángeles”, dirigida por Miguel Bardem.

Programa

Presentación de los ponentes.

Proyección de la película “Mía Sarah”, dirigida por Gustavo Ron (2006).

Debate:

- Las fobias y el cine. ¿Es minuciosa su representación, o está alejada de la realidad?
- ¿Qué son las fobias? ¿Qué las desencadena? ¿Qué es la agorafobia?
- ¿Son tan dificultosos de manejar los pacientes con agorafobia como se refleja en “Mía Sarah”?
- ¿Qué puede aportar el conocimiento médico a las producciones cinematográficas?

SEMINARIO MEDICINA Y CINE: “LAS HERIDAS POR ATAQUES DE ANIMALES SALVAJES”

Coordinadores

Prof. Dr. Guillermo Machuca Portillo

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Estomatología. Profesor Titular acreditado ANECA a Catedrático de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Dra. M^a del Carmen Montero Iruzubieta

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Oftalmología. Vice-Presidenta de la Sociedad Española de Contactología. Directora del Aula de Cine del Ateneo de Sevilla. Profesora de Cine y Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Ponentes

Ilmo. Dr. Jesús Loscertales Abril.

Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla. Autor de innumerables publicaciones de su especialidad en libros y revistas del más alto factor de impacto. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Cazador experimentado en Europa y África, en dónde practicó la caza de especies peligrosas (incluidos osos, elefantes, búfalos, leopardos, hipopótamos,...). En su quehacer quirúrgico destaca el haber tratado gravísimas heridas producidas por asta de toro.

D. Jesús Garrido Guisado.

Graduado en Producción Audiovisual, Cinematografía e Iluminación en Sevilla (2006), se especializa rápidamente en el diseño, manejo y gestión de los efectos especiales digitales (“digital compositor”) mediante un Máster en el Escape Studio de Londres (2010). Es un experto en todo lo relacionado con este campo, como la composición multicapa de CGI, la corrección digital del color; la composición estereoscópica en 3D, etc. Ha actuado como “senior compositor” en numerosas producciones internacionales para las mejores compañías productoras de efectos visua-

les como MPC, Modus FX y la legendaria Industrial Light & Magic. Fruto de este trabajo son los sorprendentes efectos de películas como “Warcraft” de Duncan Jones; “Chappie” de Neil Blomkamp; “Godzilla” de Gareth Edwards o “Robocop” de José Padilha. Ha participado en el diseño visual de auténticas obras maestras del arte cinematográfico como “El francotirador” de Clint Eatswood; “127 horas” de Danny Boyle y “El renacido” de Alejandro G. Iñárritu, que nos ocupa.

D. Eduardo Renshaw Arroyo.

En 1966 ingresa en la Escuela Elemental de Pilotos de Complemento (Ejército del Aire) en la Base Aérea de Armilla (Granada) y al año siguiente en la Base Aérea de Matacán (Salamanca). En 1970 entra en Iberia LAE como piloto de líneas aéreas hasta su jubilación como Comandante Piloto. Entre 1975 y 2000 caza en África en periodos de 20-30 días al año, abatiendo especies peligrosas. En Pama (Burkina Faso) fue atacado por un gran macho de león y herido de extrema gravedad, sufriendo un periplo similar al del protagonista de la película que nos ocupa. Necesitó numerosa y complicadas intervenciones de cirugía vascular y 18 meses de recuperación.

Programa

Presentación de los ponentes.

Proyección de la película -“El renacido (The Revenant)” dirigida por Alejandro González Iñárritu (2015).

Ganadora de 3 Oscar, Nominada al de los mejores Efectos Visuales; ganadora de 5 BAFTA; ganadora de 3 Globos de Oro. También obtuvo el Premio Annie a la mejor animación de personajes en una película no animada.

Debate:

- ¿Son hoy día, frecuentes las heridas por ataque de animales salvajes?
- ¿De qué manera se debería actuar durante el ataque y con posterioridad, desde el punto de vista médico?
- ¿Refleja el cine con veracidad la circunstancia de estos ataques?
- ¿Cómo consiguen reflejar en la pantalla ataques tan contundentes como el del oso de El Renacido? ¿Cómo se documentaron para conseguirlo?
- ¿Es posible, realmente, una experiencia como la del trampero Hugh Glass, varias veces llevada al cine?

MESAS REDONDAS

NUEVAS FRONTERAS

Moderador: **Ilmo. Dr. Carlos Pera Madrazo**
Académico de Número de la RAMSE.

Ponentes:

Dr. José López Miranda

Subdirector del IMIBIC. Catedrático de Medicina Interna. Universidad de Córdoba.

Ilmo. Dr. Javier Briceño Delgado

Académico de Número de la RAMSE.

Ilmo. Dr. José Peña Martínez

Académico de Número de la RAMSE.

Contenido y comentarios

Nutrigénomica de la enfermedad metabólica
Aplicaciones de la robótica en cirugía general
La inmunología en la medicina del nuevo milenio

El papel de las Academias en general no es didáctico como el del Instituto; ni el de transmitir el saber ya conocido y el posible (lo nuevo, lo que se investiga), como la Universidad; la verdadera finalidad de la Academia es la presentación en su foro de la esencia de las cosas, de lo entitativo, para llegar a un mejor conocimiento de los problemas; de ahí que hayamos buscado las fronteras en tres campos de la medicina: la nutrigénomica, la cirugía, y la inmunología. Somos conscientes que una breve exposición sólo permite llamar la atención sobre el problema; pero esto será suficiente al curioso, para que con las herramientas actuales, profundice en estos campos.

El síndrome metabólico consiste en una constelación de factores cuya base patogénica común es un síndrome de resistencia a la insulina, que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de dia-

betes tipo 2. La etiología de este síndrome es en gran medida desconocida aunque probablemente sea la consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales, entre los que destaca la dieta y sobre todo el tipo de grasa. Y en este sentido, se abordaran los principales mecanismos mediante los que los diversos nutrientes y componentes alimentarios interaccionan a nivel molecular para determinar el riesgo de desarrollarlo.

En el campo de la cirugía general la robótica permite el máximo desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva. Incrementa la seguridad y la precisión, y ofrece la posibilidad de la fusión en 3D de lo real y lo virtual. Lleva al concepto de la realidad aumentada. Es un paso más que mejorara el planteamiento de la táctica quirúrgica, y, de la precisión y destreza del cirujano; fundamentalmente en el campo de la cirugía mínimamente invasiva que es el presente.

El tercer punto hace referencia a una importante pregunta ¿Cuáles son las aportaciones previsibles de la Inmunología en el mantenimiento de la salud en este Nuevo Milenio? La respuesta es el objetivo del último punto que se abordó en esta mesa redonda.

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Moderador: **Imo. Dr. Carlos Martínez Manzanares**

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Ponentes

Dr. Manuel Ortega Calvo

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Las Palmeritas.

Dr. José Manuel Santos Lozano

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario "San Pablo".

Dr. José Lapetra Peralta

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Con dedicación exclusiva a la investigación. Grupo Al-Andaluz.

Contenido y comentarios

- Diagnóstico, control y difusión científica de las enfermedades raras en los centros de salud. El diseño observacional.
- El consumo de aceite de oliva reforzado con ácido oleanólico en pacientes prediabéticos y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Proyecto Prediabile.
- Ensayos clínico-dietéticos: proyectos Predimed y Predimed Plus
- Entre las aportaciones que la Medicina Familiar y Comunitaria hace a la clásica Medicina General están: la actuación en equipos para realizar programas de salud, tanto preventivos como asistenciales; la docencia sobre todo el personal sanitario, tanto profesionales como en formación; y la investigación clínica, que aunque con ciertas dificultades, se realiza de manera digna y eficaz.

I ENCUENTRO DE GASTROENTEROLOGÍA INFANTIL 2016

Coordinador científico y moderador: **Ilmo. Dr. Federico Argüelles Martín**
Académico de Número. Profesor Titular de pediatría. Universidad de Sevilla. Jefe sección digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.

Ponentes

Dr. Antonio Millán Jiménez

Profesor Asociado de pediatría. Universidad de Sevilla. Jefe de sección pediatría. Digestivo infantil. Hospital Universitario de Valme.

Dra. Beatriz Espín Jaime

Unidad de Gastroenterología infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Dr. Cristóbal Coronel Rodríguez

Pediatra EBAP C.S Amante Laffon, Sevilla.

Contenido y comentarios

- Importancia de la nutrición temprana: los primeros 1000 días ¿Qué hay de nuevo?

- Actitud a seguir ante el niño con diarrea crónica.
- Manejo práctico de los trastornos digestivos frecuentes
- RGE y epigastralgia: papel de los IBP en pediatría e indicaciones de pruebas complementarias

Se planteó como una actividad formativa dirigida preferentemente a pediatras generales y pediatras con especial dedicación a la atención de pacientes con enfermedades del tracto digestivo o trastornos nutricionales.

Actualmente la Pediatría se ha desarrollado notablemente gracias a la dedicación de grupos de pediatras a diferentes especialidades sin perder el nexo común de la especialidad troncal, la Pediatría.

Un porcentaje considerable de niños acude a la consulta del pediatra por padecer enfermedades del aparato digestivo o de la nutrición. Ello ha propiciado la evolución y el progreso creciente y llamativo de esta especialidad como lo demuestra la vitalidad y pujanza de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas.

Los temas a tratar se han escogido tras valorar el interés que despiertan en los pediatras de atención primaria u hospitalaria y que están permanentemente sometidos a cambios en lo que respecta a su tratamiento y métodos de diagnóstico. Son problemas del día a día que plantean retos a los pediatras; y también se tratará la repercusión que los primeros días de la vida tienen en edades posteriores. “Somos lo que comimos”, en esta frase se resume el interés que la programación nutricional de los 1000 primeros días tiene para prevenir enfermedades y lograr una mejor calidad de vida propiciando un crecimiento y desarrollo idóneos.

TRATAMIENTOS ANTIDIABETICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Ponentes

Prof. José María Cruz Fernández

Profesor Titular de Cardiología. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Director de la Cátedra de Cardiología. Fundación RAMSE. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Prof. Santiago Durán García

Catedrático de Endocrinología y Nutrición. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Director de la Cátedra de Diabetología. Fundación RAMSE. Unidad de Gestión Clínica y Unidad de Ensayos Clínicos de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Contenido y comentarios

- Seguridad cardiovascular: objetivo prioritario en el tratamiento de las personas con diabetes.
- Control glucémico vs control integral del paciente diabético.
- Nuevos fármacos independientes de la secreción de insulina: glifozinas.
- Disminución significativa y clínicamente relevante de la mortalidad cardiovascular con empaglifozina

Desde el año 2008 las agencias reguladoras de los medicamentos para su uso en personas (FDA, EMA) han marcado como requisito indispensable la realización de estudios prospectivos de seguridad cardiovascular para cualquier nuevo fármaco cuya indicación deba incluir su utilización en personas con Diabetes. En los últimos diez años hemos asistido a un desarrollo extraordinario de nuevos fármacos que se han introducido en el tratamiento de los pacientes diabéticos: los que actúan a través de la secreción de insulina endógena han alcanzado niveles de seguridad y eficacia, en las áreas relativas a control glucémico, ausencia de hipoglucemias y prevención de ganancia ponderal, pero todavía no han podido demostrar un efecto favorable en relación con el riesgo cardiovascular, principal causa de muerte de nuestros pacientes. Ejemplos de estos nuevos fármacos son las GLIPTINAS (fármacos que inhiben la degradación del Peptido Intestinal similar a Glucagon tipo 1 (GLP-1), y los Análogos y Agonistas del citado GLP-1, tanto los de administración diaria como los que se administran en una dosis semanal. En los años 2014 y 2016 estamos conociendo los resultados de los estudios prospectivos de seguridad cardiovascular que se han realizado con estos nuevos fármacos: se han publicado los resultados alcanzados con Saxagliptina (SAVOR-TIMI) y con Sitagliptina (TECOS). También los resultados obtenidos con Lixisenatide (ELIXA). En 2015 se publican los resultados con Empaglifozina (EMPA-REG) que marcan un antes y un después en relación con la seguridad cardiovascular, mostrando efectos extraordinariamente beneficiosos y significativos que pueden mo-

dificar el horizonte pronóstico en esta pandemia que afecta a toda la población mundial. También comentaremos los resultados cardiovasculares de los estudios con Liraglutide diario (LEADER), presentados en el congreso americano de Diabetes en Junio del 2016.

PRESENTE Y FUTURO DE LA CIRUGÍA LARÍNGEA

Moderador **Dr. D. Hugo Galera Ruiz**

Académico Correspondiente. Otorrinolaringólogo. Profesor Titular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Ponentes

Dr. Francisco Esteban Ortega

Otorrinolaringólogo. Catedrático y Jefe de Servicio, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Dr. Enrique Cantillo Baños

Otorrinolaringólogo, Director Médico, Hospital San Juan de Dios, Córdoba.

Dr. Isabel Vilaseca González

Otorrinolaringólogo. Jefe de Sección de Otorrinolaringología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

Contenido y comentarios

- Introducción del láser de carbónico en orl.
- Aplicaciones y ventajas del láser en cirugía laríngea.
- Cirugía oncológica con láser co2.
- Preservación de órgano en oncología laríngea
- Cirugía robótica, otras tecnologías, ...
- Aspectos de interés en fonocirugía.
- Abordaje de la parálisis recurrencial.
- Feminización de la voz.
- Manejo de la presbifonia.
- Papel del botox en los trastornos neuromusculares.

- Experiencia del hospital clínico y provincial de Barcelona en el tratamiento del cáncer laríngeo.
- Las prótesis fonatorias en el laringectomizado.
- Aplicación de terapias biológicas.
- Trasplante laríngeo ¿es viable? ¿Cómo? ¿Cuándo?.

Los avances científico-técnicos de finales del siglo XX facilitan el mejor conocimiento de la fisiología laríngea y permiten desarrollar nuevos tratamientos menos invasivos. Existen 3 pilares en cirugía de laringe en los que se apoyan estos avances: (1) la incorporación del microscopio a la cirugía laríngea, (2) la descripción de las técnicas de tiroplastia para acortar o alargar las cuerdas vocales y comprimir o expandir la endolaringe y (3) la introducción del LÁSER de carbónico que permite un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de laringe. Además, estudios multicéntricos demuestran que la acertada combinación de la radioterapia y quimioterapia en estadios avanzados del cáncer de laringe no comprometen la supervivencia del paciente, preservando la laringe y la función vocal. En el caso de estar indicada la mutilación es posible rehabilitar la voz mediante la creación de fistula esófago-traqueal con colocación de prótesis fonatoria.

Los resultados de estudios experimentales con expandidos de células madre autólogas señalan que estas podrían tener utilidad en el tratamiento y prevención de las cicatrices vocales.

Hasta la fecha el trasplante laríngeo no es realidad contrastada, produciéndose intentos en pacientes afectados de traumatismos, como el de la Clínica Cleveland en 1998 y la serie de Tintinago en Colombia, aunque esta última experiencia no está publicada.

PRESENTE Y FUTURO DE LA MEDICINA DEL TRABAJO EN EL SIGLO XXI

Moderador **Ilmo. Dr. Pedro de Castro Sánchez**
Académico de Número.

Ponentes: **Dr. José Manuel León**
Presidente de la Asociación Andaluza de Medicina y Seguridad en el Trabajo.

Ilmo. Dr. José Antonio Lorente

Catedrático de la Facultad de Medicina de Granada

Contenido y comentarios

- La medicina del trabajo está regulada por leyes y normas oficiales, locales, autonómicas, nacionales y europeas
- En toda anamnesis es vital el conocimiento de la historia clínica laboral
- Bases de la especialidad: reglamentos de los servicios médicos de empresa (1959). Ley de prevención de riesgos laborales (1995)
- Medicina laboral-medicina de precisión-y campo preventivo
- Respeto total en aspectos legales y éticos
- Necesidad de interacciones con otras especialidades

Durante el transcurso de esta mesa redonda se recordó cómo ha sido el devenir de esta especialidad, haciendo mención de aquellas situaciones que hicieron precisas y necesarias, desde siglos atrás, el desarrollo profesional del Médico del Trabajo en favor de una especial asistencia a los empleados de las muchas, variadas y diversas tareas laborales que antes y ahora se exponen a enfermedades derivadas de las múltiples actividades que desarrollan, así como de todo tipo de accidentes.

Todos conocemos como los avances científicos, basados en la investigación y la tecnología, hacen que para las distintas especialidades se utilicen, en la práctica diaria, nuevos y diferentes métodos diagnósticos, asistenciales y terapéuticos. También en la Medicina Laboral se está abierto a este tipo de desarrollo, lo cual conlleva nuevas formas de actuación.

Ya iniciado este siglo XXI, se abre un nuevo horizonte con el avance de los nuevos conocimientos al que nos hemos referido.

Esta especialidad médica, que tiene como una de sus dianas la prevención, comienza a poner en práctica y entender que no solo hay que tener en cuenta los riesgos comunes de los diversos trabajos, sino también las de cada persona en concreto con relación con su carga genética.

La llamada Medicina de Precisión alcanzará su máximo exponente, en el campo preventivo, con el uso de la genómica y de la epigenómica. Sin embargo no podemos olvidar el respeto a todos los aspectos morales y éticos al usar este tipo de información.

RELACIÓN DE LOS TRABAJOS PREMIADOS EN EL CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS AÑO 2016

DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre un tema de medicina o especialidades médicas. “Implicación de la hipoxia en el origen embrionario y perinatal del neuroblastoma”. Autores: Verónica Alonso Arroyo, Israel Fernández-Pineda, Diego Aspiazu, Rosa Cabello, Catalina Márquez, Leopoldo Martínez, Sonia Pérez-Bertólez, María Victoria Maestre, Ricardo Pardal y Francisco M. Vega.

Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla a Publicaciones Científicas, al trabajo científico de investigación básica o aplicada, publicado en los años 2014-2015. “CMV latent infection improves CD8+T response to SEB Due to expansion of polyfunctional CD57+Cells in young individuals”. Autores: Alejandra Pera Rojas, Carmen Campos, Alonso Corona, Beatriz Sánchez Correa, Raquel Tarazona, Anis Larbi y Rafael Solana.

ACCESIT en este premio. “Surgical meshes coated with mesenchymal stem cells provide an anti-inflammatory environment by a M2 macrophage polarization”. Autores: Rebeca Blázquez, Fco. Miguel Sánchez-Margallo, Verónica Álvarez, Alejandra Usón y Javier G. Casado.

Premio de la Universidad de Sevilla, sobre un tema de Cirugía o especialidades quirúrgicas. “La Traumatología en los inicios de la Real Academia de Sevilla”. Autor: José Luis Castilla Cubero.

Premio Dr. Antonio Hermosilla Molina (Ateneo), sobre “Biografía del Ilmo. Dr. D. Sebastián García Díaz. “Biografía y autobiografía del

Profesor Sebastián García Díaz”. Autores: Ángela García Ruano y Sebastián Custodio García Fernández.

Premio Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla, sobre tema de Medicina y especialidades. “Los venenos como herramienta criminal en las obras literarias de Cervantes: La influencia de Andrés Laguna y su adenda Acerca de los venenos mortíferos, Libro VI del Dioscórides”. Autores: Francisco López-Muñoz y Francisco Pérez-Fernández.

Premio Profesor Antonio Piñero Carrión, sobre “Investigación, Clínica o Tratamiento de la Patología de la Retina”. “Grosos coriorretinianos, función renal y factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos”. Autores: Antonio Manuel Garrido Hermosilla, Mariola Méndez Muros, Estanislao Gutiérrez Sánchez, Cristóbal Morales Portillo, María Jesús Díaz Granda, Eduardo Esteban González y Enrique Rodríguez de la Rúa Franch.

Premio Dr. Argüelles Terán, sobre Pediatría y sus especialidades. “Influencia del riesgo socio-familiar en el neurodesarrollo de niños con antecedentes de riesgo psico-neuro-sensorial prenatal o perinatal”. Autores: Inmaculada Ramos Sánchez, Antonia Márquez Luque, Inés María Gálvez García y Mariana Moreno Prieto.

ACCÉSIT en este premio. “Enfermedad perinatal por estreptococo del grupo B. ¿Podemos avanzar en el control de la transmisión orofaríngea durante el parto?”. Autores: Jesús Joaquín Hijona Elosegui, Antonio Luis Carballo García, María Soledad Sánchez Torices, Juan Francisco Expósito Montes y José Luis Alcázar Martínez.

DE LA FUNDACIÓN REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SEVILLA

Premio a la investigación en Cáncer de Próstata, con el patrocinio de JANSSEN-CILAG, S.A. y la Asociación Española de Urología (A.E.U.) “Papel de los ARN no codificantes de proteína en el cáncer de próstata”. Autor: Pedro Pablo Medina Vico

Premio de la Fundación Real Academia de Medicina de Sevilla, a la investigación traslacional en Traumatología y Ortopedia, con el patrocinio de la Fundación Dr. Pascual. “Mesenchymal stem cells derived exosomes for the treatment of synovitis: proof of concept in a clinically relevant animal model”. Autores: Javier García Casado, Rebeca Blázquez, Francisco Javier Vela, Verónica Álvarez, Raquel Tarazona y Francisco Miguel Sánchez-Margallo.

Premio de la Fundación Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre tema libre socio- sanitario Odontológico, con el patrocinio del Colegio Oficial de Dentista de Sevilla. “Innovación y mejora de los protocolos de tratamiento en pacientes oncológicos por parte del odontólogo: efectividad de la terapia con láser de baja energía en la mucositis oral inducida por radioterapia y quimioterapia de cabeza y cuello”. Autores: Fátima Marín Conde, Daniel Torres Lagares, Jerónimo Pachón Ibáñez y José Luis Gutiérrez Pérez.

**PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE SEVILLA, SOBRE UN TEMA DE MEDICINA O
ESPECIALIDADES MÉDICAS.**

**“IMPLICACIÓN DE LA HIPOXIA EN EL ORIGEN
EMBRIONARIO Y PERINATAL DEL NEUROBLASTOMA”**

**Dres. Verónica Alonso Arroyo, Israel Fernández-Pineda,
Diego Aspiazu, Rosa Cabello, Catalina Márquez,
Leopoldo Martínez, Sonia Pérez-Bertólez, María
Victoria Maestre, Ricardo Pardal y Francisco M. Vega.**

1. INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es un tumor del sistema nervioso simpático (SNS) que se presenta casi exclusivamente en la infancia, más frecuentemente en menores de 5 años pero puede ocurrir en niños mayores. Existe una evidencia considerable que sugiere su origen durante la vida fetal o post-natal, a partir de precursores simpaticoadrenales derivados de la cresta neural.¹

Es el tumor extracraneal sólido más frecuente de la infancia y el tumor maligno abdominal más frecuente en niños. Su incidencia estimada es de 1 por cada 7.000 recién nacidos vivos, lo que supone que en Estados Unidos se diagnostiquen aproximadamente 700 casos nuevos al año y en España aproximadamente 50 casos nuevos al año.

El neuroblastoma representa en torno al 8 % de todas las enfermedades malignas diagnosticadas en menores de 15 años de edad, pero es responsable del 15% de las muertes por cáncer infantil.²

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Hasta ahora se ha intentado buscar una relación entre el desarrollo normal del sistema nervioso periférico y el desarrollo tumoral embrionario y postnatal precoz. Algunos estudios que se han llevado a cabo ponen de manifiesto una relación entre hipoxia y desarrollo normal del sistema nervioso simpaticoadrenal, con origen en células de la cresta neural; entre hipoxia y regulación de genes en las células de la cresta neural, origen del neuroblastoma; y entre hipoxia y agresividad tumoral.

Nuestro propósito es explorar una posible relación entre eventos hipóxicos prenatales, perinatales y/o postnatales y el desarrollo de neuroblastoma en niños, cuestión que aún no ha sido examinada sistemáticamente.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Realizamos una revisión bibliográfica de las publicaciones relacionadas con nuestro objetivo. Para ello empleamos la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) con la terminología MeSH “neuroblastoma”, “hipoxia”, “cardiopatías congénitas cianóticas” y “síndrome hipoxémico crónico”.

Seleccionamos aquellos artículos que sugerían la existencia de una relación entre neuroblastoma y eventos hipóxicos, mediante ensayos experimentales o estudios observacionales (principalmente casos clínicos y estudios de casos y controles).

3.2. ESTUDIO PRELIMINAR EN CULTIVO DE CÉLULAS PROCEDENTES UNA LÍNEA DE NEUROBLASTOMA HUMANO

Realizamos un estudio en cultivo experimental de 2 grupos de células, procedentes de una línea celular de neuroblastoma humano (SK-N-SH), en condiciones de hipoxia (1% O₂, 5% CO₂, 94% N₂) o normoxia (5% CO₂, 95% aire humidificado) respectivamente. Obtenemos las siguientes combinaciones: Hipoxia- Hipoxia, Normoxia- Hipoxia, Hipoxia- Normoxia, Normoxia- Normoxia.

Posteriormente volvimos a cultivar las células pretratadas en ensayos de tumoresferas o neuroesferas para aislar las células progenitoras, en condiciones de hipoxia o normoxia; pues las células formadoras de tumoresfe-

ras poseen un fenotipo más próximo a la célula de la cresta neural que da origen al neuroblastoma. Obtenemos las siguientes combinaciones: Normoxia- Normoxia- Normoxia, Normoxia- Normoxia- Hipoxia, Normoxia- Hipoxia- Normoxia, Normoxia- Hipoxia- Hipoxia (figura 1A).

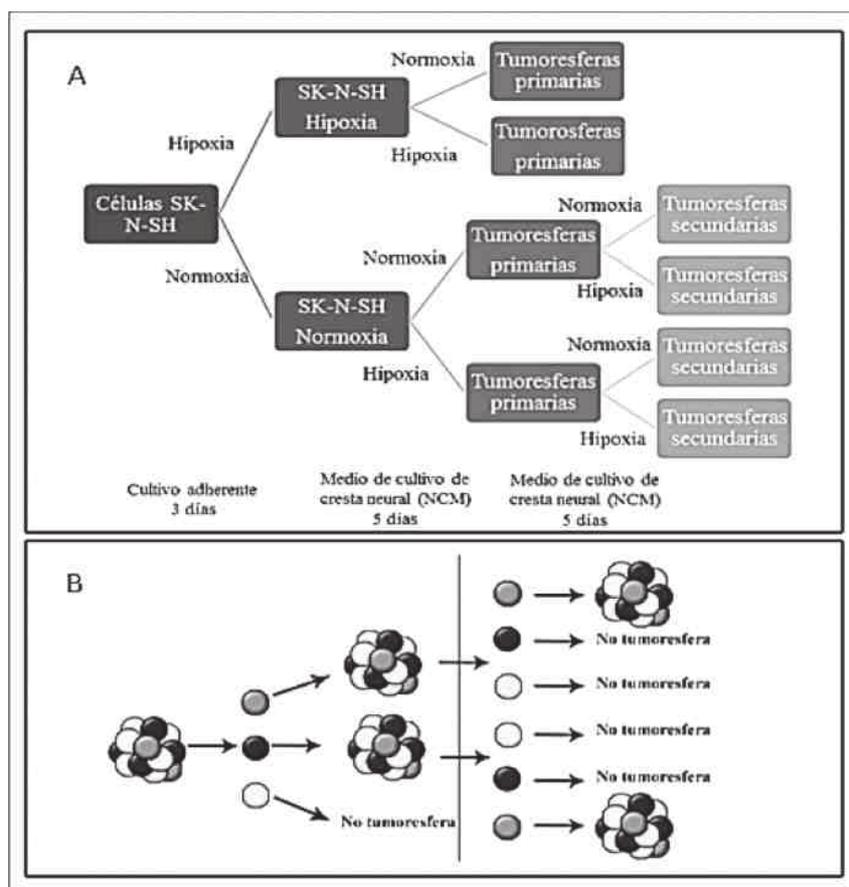


Figura 1. A) Protocolo de formación de tumoresferas a partir de la línea celular de neuroblastoma SK-N-SH. B) Ensayo de formación de esferas. Las esferas están compuestas de los diferentes tipos celulares encontrados en una muestra o tumor. Izquierda: cualquier esfera inicial es disociada en células aisladas y se observa la capacidad de estas células para crecer formando esferas. Las células más diferenciadas (representadas en amarillo) son incapaces de crecer formando esferas; mientras que las células stem-like (azul y rosa) sí crecen como esferas. Derecha: Para distinguir entre células stem-like verdaderas (rosa) y células con capacidad de auto-renovación residual (azul), se pueden hacer series adicionales de disociación y observación.

La formación de esferas es muy específica de células madre cancerígenas (CSC o *cancer stem cells*), es decir, células pluripotentes, capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas (no *stem-like*); y que además poseen la capacidad de autorrenovación produciendo más células madre (*stem-like*). **Células procedentes de tumores sólidos son capaces de crecer en suspensión en estructuras tridimensionales de forma esférica; los ensayos de formación de esferas se emplean para identificar estas células stem** en tumores sólidos, que tendrán la habilidad de autorrenovarse y formar tumoresferas (neuroesferas si se trata de células madre neurales). Como resultado, la estructura de una tumoresfera es una mezcla de CSCs y otros tipos celulares más diferenciados que existían en el cultivo o tumor inicial. En ocasiones, una célula puede parecer *stem-like* pero en realidad tratarse de una célula diferenciada que ha recuperado temporalmente o que contiene de forma residual cierta capacidad de autorrenovación. Esto significa que la célula en cuestión podría formar una esfera, haciendo que se sobreestime la cantidad de CSCs. Para abordar este aspecto, es útil repetir series de ensayos de formación de esferas.

Se piensa que a diferencia del resto de células, sólo las CSCs verdaderas continuarán dando lugar a tumoresferas (figura 1B).

Medios de cultivo empleados: Tampón fosfato salino – PBS (sin calcio ni magnesio), medio de cresta neural (NCM), medio DMEM Completo.

Basamos nuestras conclusiones en el conteo del número de neuroesferas formadas para determinar el número de células progenitoras y el tamaño de dichas neuroesferas, para estimar su potencial proliferativo en cada una de las condiciones explicadas previamente, poniendo de manifiesto las diferencias encontradas.

4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: RELACIÓN ENTRE NEUROBLASTOMA Y EVENTOS HIPÓXICOS PRENATALES, PERINATALES Y POSTNATALES

En los años 80 se había sugerido que las lesiones cardiovasculares por hipoxia crónica podrían crear un estímulo anóxico que haría que las células primitivas del sistema simpaticoadrenal, a su vez derivadas de la cresta neural, persistieran. El mecanismo sería un aumento en la proliferación celular que las convertiría en autónomas, dando lugar a la neoplasia.³

Hasta el año 2002 hay publicados 67 casos de neuroblastoma con enfermedad cardíaca congénita (tabla 4).⁴ Veintitrés de esos 67 casos (34%) tenían anomalías cianóticas. Por un lado, se han diagnosticado pacientes con enfermedad cardíaca congénita y neuroblastoma incluso a los dos días de vida, lo que hace difícil explicar el origen de este último basándose de forma aislada en la hipoxia crónica. Sin embargo, sí es posible que la hipoxia potencie el crecimiento de células derivadas de la cresta neural que pueden haberse desarrollado de forma anormal debido a una neurocristopatía. Del mismo modo, es importante destacar que los defectos del cono troncal no caracterizados por hipoxemia, tales como el tronco arterioso y el arco aórtico interrumpido, no se han descrito asociados con neuroblastoma. Por otra parte, también es cierto que la tetralogía de Fallot y la transposición de grandes vasos, ambas cardiopatías congénitas cianóticas asociadas a neuroblastoma, son formas severas relativamente comunes, pudiendo estar sobrerrepresentadas en las series de autopsias.⁵ En conclusión, el diagnóstico precoz neonatal en algunos casos hace improbable que la hipoxia crónica funcione como factor etiológico único.^{6, 7, 8}

Posteriormente, en el año 2008, Elisabeth Bluhm y cols. deciden llevar a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar los factores de riesgo del neuroblastoma prenatales, perinatales y neonatales. Para ello correlacionaron 245 casos pediátricos de neuroblastoma identificados en el Swedish Cancer Register diagnosticados entre 1973 y 1995 con el Registro de Nacimiento Sueco. Para cada caso, se seleccionaron 5 controles vivos al azar y estratificados por edad y género, empleando el registro de nacimiento. El aumento de riesgo se asoció con la anemia materna durante el embarazo, enfermedad hemolítica del recién nacido, distrés respiratorio neonatal y APGAR bajo en el primer minuto. Este aumento de riesgo estaba limitado a los pacientes diagnosticados antes del año de edad. Una vez más, parece que los marcadores de distrés prenatal, perinatal y neonatal podrían estar asociados con el neuroblastoma en la infancia pero no en diagnósticos al año de edad o más tardíos.⁹

Recientemente se ha dado a conocer en la literatura algún caso más que combina neuroblastoma congénito y enfermedad cardíaca congénita como la estenosis de la válvula pulmonar, postulándose diversas teorías para explicar el origen de esta relación. Entre ellas, vuelven a incluirse los cambios inducidos por hipoxia como posibilidad.¹⁰

4.2. ESTUDIO PRELIMINAR EN CULTIVO DE CÉLULAS PROCEDENTES UNA LÍNEA DE NEUROBLASTOMA HUMANO.

4.2.2. Cultivo celular de la línea SK- N-SH en normoxia y en hipoxia

Realizamos el cultivo celular de la línea SK-N-SH en normoxia y en hipoxia durante 3 días según el protocolo (figura 1A); y observamos al microscopio el resultado. Como muestra la figura 2, no se apreciaron grandes diferencias en el aspecto celular entre las dos condiciones de cultivo.

4.2.3. Formación de tumoresferas primarias

La figura 3A representa las imágenes al microscopio de la formación de tumoresferas primarias (formadas a partir de nuestro cultivo inicial) según el protocolo de formación de tumoresferas (figura 1A). Empleando dichas imágenes, hemos obtenido el número de tumoresferas primarias en cada una de las condiciones de cultivo y sus diámetros.

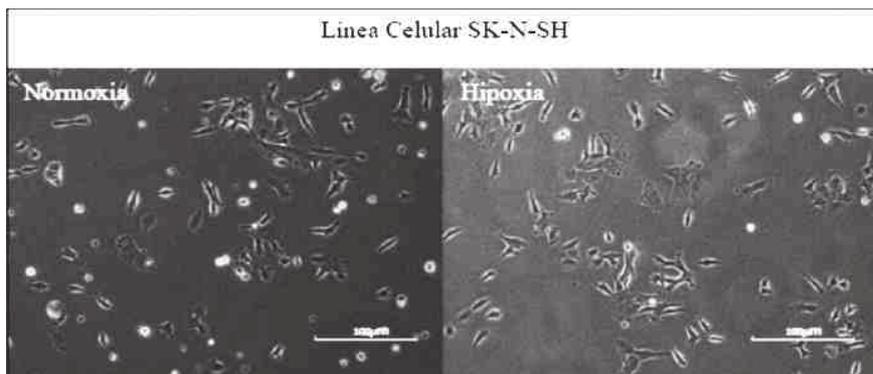


Figura 2. **Resultado del cultivo de la línea celular SK- N- SH en normoxia y en hipoxia.** No se aprecian diferencias en el aspecto de las células entre ambas imágenes.

Representamos en una gráfica de barras la eficiencia de formación de tumoresferas en tanto por ciento, es decir, el número de tumoresferas primarias formadas con respecto al número inicial de células de la línea SK- N- SH. Esto permite estimar el porcentaje de células del cultivo que poseen capacidad ítem (figura 3B).

Encontramos una disminución de la eficiencia en aquellas células cultivadas en normoxia y posteriormente en hipoxia. Esta eficiencia es aún menor en las células cultivadas siempre en hipoxia.

En un diagrama de cajas, representamos los diámetros de las tumoresferas primarias para estimar el potencial proliferativo. Vemos que esta medida es mayor en las tumoresferas primarias obtenidas a partir del cultivo sólo en hipoxia (figura 3C).

Realizamos el experimento una segunda vez, obteniendo nuevos datos y sus gráficas correspondientes. Los datos de eficiencia de crecimiento eran similares al experimento previo (figura 4A), sin embargo, los resultados en cuanto a los diámetros eran más variables (figura 4B).

Por último realizamos dos gráficas más con los datos de ambos experimentos para tener una representación más real (Figuras 4C y 4D).

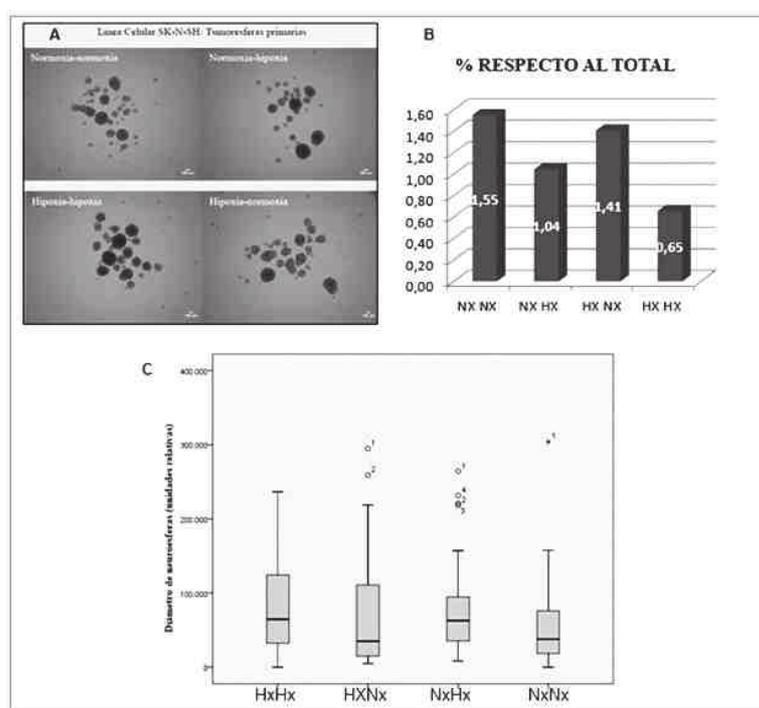


Figura 3. **A) Tumoresferas primarias de la línea celular SK-N-SH obtenidas en normoxia o hipoxia. B) Eficiencia de crecimiento de tumoresferas primarias de la línea celular SK-N-SH.** Existe una disminución de la eficiencia de crecimiento en aquellas células cultivadas en normoxia y posteriormente en hipoxia. Esta eficiencia es aún menor en las células cultivadas siempre en hipoxia. NH, normoxia; HX, hipoxia. **C) Diámetros de las tumoresferas primarias (eje de ordenadas) en cada una de las condiciones de cultivo (eje de abscisas).** El diámetro de las tumoresferas primarias es mayor en aquellas obtenidas a partir del cultivo sólo en hipoxia. NH, normoxia; HX, hipoxia.

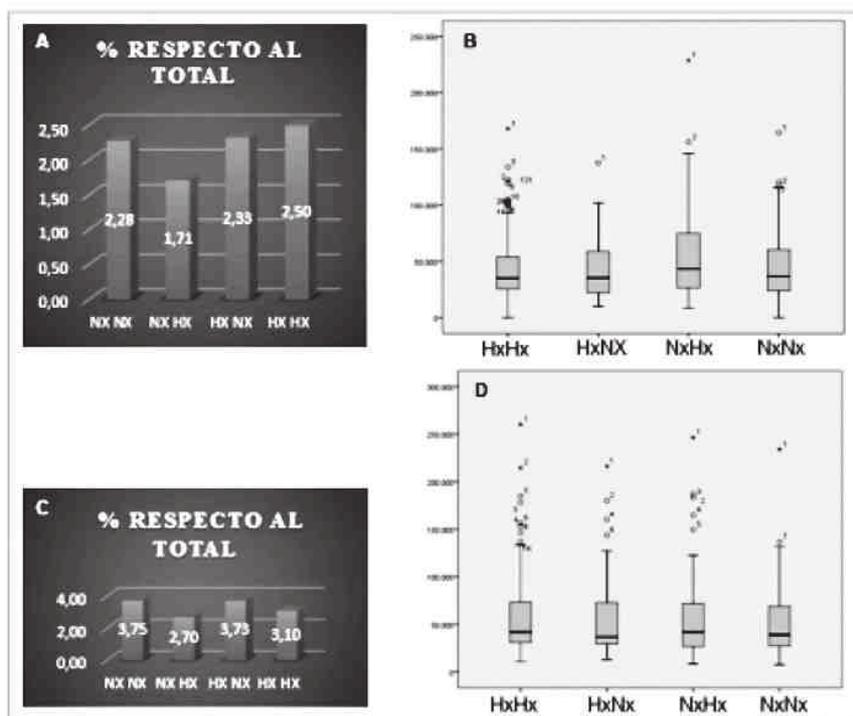


Figura 4. **A) Eficiencia de crecimiento de tumoresferas primarias de la línea celular SK-N-SH.** Existe una disminución de la eficiencia de crecimiento en aquellas células cultivadas en normoxia y posteriormente en hipoxia. NH, normoxia; HX, hipoxia. **B) Diámetros de las tumoresferas primarias (eje de ordenadas) en cada una de las condiciones de cultivo (eje de abscisas).** El diámetro de las tumoresferas primarias es mayor en aquellas obtenidas a partir del cultivo sólo en hipoxia. NH, normoxia; HX, hipoxia. **C) Eficiencia de crecimiento de tumoresferas primarias de la línea celular SK-N-SH (se tienen en cuenta los dos ensayos de crecimiento de tumoresferas primarias expuestos previamente).** La exposición a hipoxia disminuye la eficiencia de crecimiento. NH, normoxia; HX, hipoxia. **D) Diámetros de las tumoresferas primarias (eje de ordenadas) en cada una de las condiciones de cultivo (eje de abscisas).** La hipoxia favorece un mayor diámetro en las tumoresferas primarias obtenidas a partir de células de la línea SK-N-SH previamente cultivadas en normoxia. Esto no sucede a partir de células previamente cultivadas en hipoxia. Se han tenido en cuenta los dos ensayos de crecimiento de tumoresferas primarias expuestos previamente. NH, normoxia; HX, hipoxia.

4.2.3 Formación de tumoresferas secundarias:

Tras la disociación de las tumoresferas primarias, procedemos a la formación de tumoresferas secundarias según el protocolo (figura 1). Obtenemos una base de datos que contiene el número de células y sus diámetros en

las distintas condiciones de cultivo. A partir de dicha base de datos, construimos una gráfica de barras que represente la eficiencia de crecimiento y un diagrama de cajas para estimar la capacidad proliferativa (figura 5). Como vemos en la figura 5B, las tumoresferas secundarias obtenidas del cultivo en normoxia, destacan por una mayor renovación celular con respecto a las primarias. Por otro lado, la exposición a hipoxia disminuye la eficiencia, que es aún menor en los cultivos que han sido expuestos siempre a hipoxia. En la figura 5C, parece que una vez más, la hipoxia proporciona una mayor capacidad proliferativa.

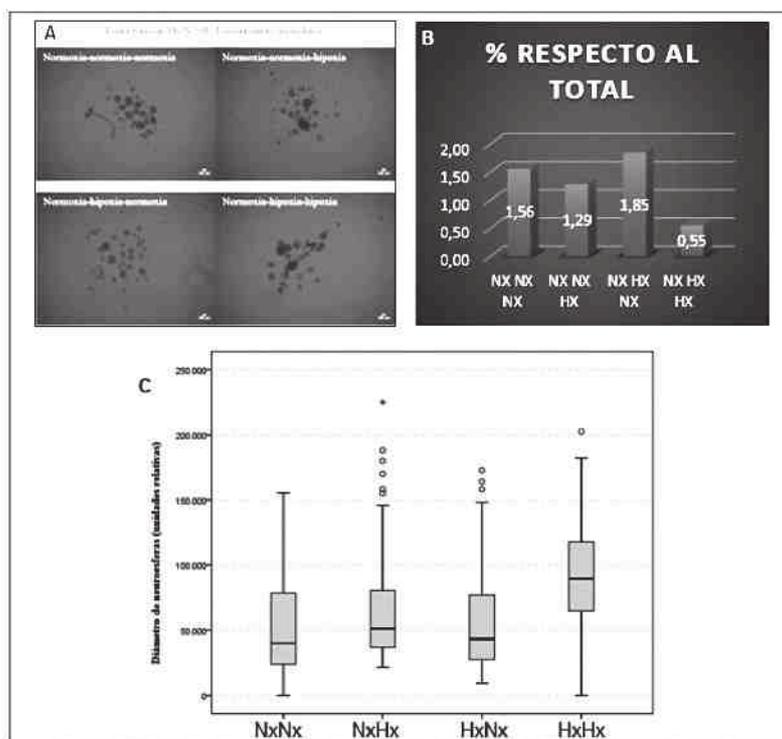


Figura 5. A) Tumoresferas secundarias obtenidas a partir de la disociación de tumoresferas primarias de la línea SK- N- SH y nuevo cultivo en hipoxia o normoxia. B) Eficiencia de crecimiento de tumoresferas secundarias de la línea celular SK- N-SH. La hipoxia disminuye la eficiencia de crecimiento celular. NH, normoxia; HX, hipoxia. C) Diámetros de las tumoresferas secundarias (eje de ordenadas) en cada una de las condiciones de cultivo (eje de abscisas). NH, normoxia; HX, hipoxia.

5. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En cuanto al origen del neuroblastoma en la literatura, no está claro si esta transformación maligna representa la transformación celular de una forma madura a otra embrionaria o la persistencia postnatal de células embrionarias, ya que no hay evidencia de una “enfermedad latente” previa a este tipo de tumores. A pesar de esto, parece que un número substancial de tumores malignos de la infancia entre los que se encuentra el neuroblastoma, tienen un origen prenatal.

Existe un número reducido de artículos que pongan de manifiesto una posible asociación entre neuroblastoma y eventos hipóxicos prenatales, perinatales y postnatales. Sin embargo, de conformidad con los datos de los que disponemos, parece que esta asociación no es sólo una coincidencia. Existen casos clínicos publicados que relacionan la hipoxia crónica y el neuroblastoma, resaltando sus autores la improbabilidad de que la hipoxia crónica funcione como factor etiológico único; debido a la precocidad de algunos de los diagnósticos en el periodo neonatal. No obstante, no se aporta información sobre la presencia o ausencia de eventos hipóxicos previos a los acontecidos tras el nacimiento; en este caso, y teniendo en cuenta la etapa embrionaria, sí podríamos hablar de hipoxia crónica, aunque no se trate de hipoxia crónica únicamente peri o postnatal.

También existe evidencia sobre una posible relación entre el neuroblastoma y algunos marcadores de distrés prenatal, perinatal y neonatal en pacientes menores de un año; todos ellos suponen eventos hipóxicos. Se desconoce la causa por la cual algunas de estas condiciones como anemia materna durante el embarazo, enfermedad hemolítica del recién nacido, distrés respiratorio neonatal y test de APGAR bajo en el primer minuto, aparentemente son factores de riesgo de neuroblastoma; mientras que condiciones maternas como trastornos hemorrágicos, hemorragia de origen placentario e hipertensión del embarazo entre otras, no lo son. Cabe destacar que estos factores de riesgo no se asociaron con los casos más agresivos y resistentes al tratamiento en pacientes de 1 año de edad o mayores. A su vez, existen limitaciones en este tipo de estudios, pues el pequeño número de casos incluidos en contraposición a las comparaciones múltiples analizadas hace que algunas de las asociaciones pudieran ser debidas al azar. Otra limitación incluiría la dificultad para

determinar el momento específico de los eventos hipóxicos sucedidos durante la edad gestacional.

Enlazando las ideas del párrafo anterior con la información encontrada acerca de la hipoxia crónica; la anemia materna junto al distrés respiratorio neonatal podría causar una disminución en la capacidad transportadora de oxígeno de los hematíes durante la gestación y el periodo perinatal, interfiriendo en la maduración de los tejidos derivados de la cresta neural.

Respecto a las patologías que conllevan hipoxemia, incluyéndose el síndrome hipoxémico crónico, parece que los artículos revisados coinciden en el tipo de enfermedad asociada a neuroblastoma; se trata de las cardiopatías congénitas cianóticas. El origen exacto de esta asociación todavía es desconocido y serían útiles tanto estudios patológicos como embriológicos para definir dicha relación.

5.2. ESTUDIO PRELIMINAR EN CULTIVO DE CÉLULAS PROCEDENTES UNA LÍNEA DE NEUROBLASTOMA HUMANO

Con los ensayos preliminares realizados en nuestro laboratorio no se puede afirmar nada con rotundidad, pero parece que la exposición a hipoxia podría inducir cambios en las células de neuroblastoma, incluido en la supervivencia de células formadoras de tumoresferas, con un fenotipo indiferenciado típico de las células de la cresta neural, origen del neuroblastoma.

Los diámetros máximos de las tumoresferas encontrados, representados por la amplitud de la línea de dispersión en los diagramas de cajas, podrían deberse al hecho de haber considerado como tumoresferas únicas a la asociación de varias.

Centrándonos en la eficiencia de crecimiento de las tumoresferas secundarias (Figura 13), deducimos que hay un menor número de células formadoras de estas esferas en la condición de hipoxia continua, si se hace una comparación con el control en normoxia. Esto podría explicarse por un efecto de toxicidad provocado por la hipoxia sostenida sobre las células indiferenciadas formadoras de tumoresferas; pero parece que las que consiguen sobrevivir proliferan más, puesto que originan tumoresferas de diámetros mayores (Figura 14).

El ensayo de formación de tumoresferas a priori nos parece un buen estudio preliminar ya que está en consonancia con el modelo embrionario de tumorogénesis presentado en el apartado de antecedentes, que desarrolla la idea de que no todas las células embrionarias precancerígenas son iguales

al nacimiento; y que únicamente un escaso número de ellas sufrirán cambios tras determinadas exposiciones ambientales desconocidas. Conviene puntualizar que los datos empleados y los resultados obtenidos todavía son insuficientes. Sería útil la realización de más ensayos para llegar a análisis estadísticos concluyentes y ampliar conocimientos mediante estudios de marcadores celulares como los HIFs para entender mejor el desarrollo de esta patología.

Finalmente, cabe destacar una vez más la extremada heterogeneidad de este tumor; lo que significa que como hemos visto, la hipoxia podría estar relacionada con algunas pero no necesariamente con todas las variedades de neuroblastoma.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Álvarez, M, Muriel Ramos, M. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integral* 2012; XVI (7): 515-524.
2. Young JL, Jr, Ries LG, Silverberg E, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598- 602.
3. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Peripheral neuroblastic tumors and congenital heart disease. Possible role of hypoxic states in tumor induction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; 7:109–16.
4. R Holzer, R Franklin. Congenital heart disease and neuroblastoma: just coincidence? *Arch Dis Child*. Jul 2002; 87(1): 61–64.
5. Beckwith, J. B. & Perrin, E. V. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am. J. Pathol.* 1963; 43: 1089-1104.
6. McElhinney DB, Reddy VM, Feuerstein BG, et al. Intraoperative discovery of neuroblastoma in an infant with pulmonary atresia. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1827–9.
7. Fischer HP, Pascu F, Madu B, et al. Metastatic congenital bilateral neuroblastoma associated with hypoplastic left heart syndrome [in German]. *Med Welt* 1983;34:1401–6.
8. Wells HG. Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch Pathol* 1940; 30:535–601.
9. Bluhm E, McNeil DE, Cnattingius S, Gridley G, El Ghormli L, Fraumeni JF Jr. *Int J Cancer*. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. 2008 Dec 15;123(12):2885-90
10. Therese Mary William Ibrahim, Gusztav Belteki, Martin Richardson, Wilf Kellsall. Congenital Neuroblastoma and Congenital Heart Disease. *American Journal of Cancer Case Reports*. 2014; 2:5-9.

**PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA A PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS, AL TRABAJO CIENTÍFICO
DE INVESTIGACIÓN BÁSICA O APLICADA,
PUBLICADO EN LOS AÑOS 2014-2015.**

**CMV LATENT INFECTION IMPROVES CD8+T RESPONSE TO
SEB DUE TO EXPANSION OF POLYFUNCTIONAL CD57+CELLS
IN YOUNG INDIVIDUALS**

**Dres. Alejandra Pera Rojas, Carmen Campos,
Alonso Corona, Beatriz Sánchez Correa,
Raquel Tarazona, Anis Larbi y Rafael Solana.**

*Instituto Maimónides de Investigación
Biomédica de Córdoba (IMIBIC)*

La infección crónica por Citomegalovirus (CMV) ha sido considerada como uno de los factores principales implicados en la inmunosenescencia. Tras la primo-infección durante la niñez/pubertad el virus es neutralizado por el sistema inmune, pero persiste en el huésped de forma latente. Se ha observado que la infección por CMV tiene un efecto perjudicial sobre la eficacia de la vacunación en el anciano. Sugiriendo que la reactivación del CMV causa un estado de infección crónica asintomática que da lugar a una disfunción de la respuesta inmune en el anciano. La seropositividad a CMV se asocia a un mayor riesgo de muerte y de padecer enfermedades cardiovasculares, así como con el desarrollo de un “Perfil de Riesgo Inmunológico” (IRP).

También se ha observado que en ratones ancianos el CMV perjudica la capacidad de combatir nuevas infecciones y/o tumores. No obstante, en ratones jóvenes, la infección por CMV contribuye a la protección contra la infección por otros patógenos no relacionados, fenómeno denominado inmunidad heteróloga. Estos resultados aparentemente contradictorios resaltan la necesidad de analizar en profundidad como el CMV afecta a la respuesta inmune no sólo en individuos ancianos, sino también en jóvenes.

Las células T polifuncionales (capaces de realizar varias funciones a la vez) producen mayores cantidades de citoquinas que las células monofuncionales. Un mayor número de células polifuncionales se correlaciona con una mejor prognosis durante la infección y respuesta a la vacunación. Por lo tanto, la eficiencia de la respuesta de las células T se asocia con calidad entendida como polifuncionalidad, de la respuesta T, en vez de la cantidad (porcentaje de células T).

El trabajo aquí presentado analiza el efecto de la infección latente por CMV sobre las células T CD8+ en individuos jóvenes. Para ello evaluamos diferentes funciones de las células T CD8+ -degranulación (CD107a) y producción de citoquinas (IFN-gamma y TNF-alfa)- frente a un antígeno bacteriano (Staphylococcal Enterotoxin B, SEB), en individuos jóvenes y de mediana edad estratificados por CMV.

Los resultados del estudio mostraron como la seropositividad a CMV se asocia a un mayor número de células T CD8+ polifuncionales. Además, este aumento de la respuesta se asoció con la expansión de células T CD8+CD57+ que son más polifuncionales que las células T CD8+ que carecen de dicho marcador. En los individuos de mediana edad CMV-seropositivos se observó una mayor respuesta a SEB, concretamente, una mayor producción de TNF-alfa o TNF-alfa+IFN-gamma; mientras que el número de células polifuncionales (IFN-gamma/TNF-alfa/CD107a) no cambia con la edad.

Por tanto, nuestros resultados se alejan de la visión tradicional de estas células (CD8+CD57+) como terminalmente diferenciadas y senescentes o disfuncionales. Además, estos datos indican que el principal factor en la expansión de este subtipo celular, altamente funcional, es el CMV; mientras que la edad y otros factores juegan un papel meramente acumulativo.

Aunque la infección por CMV es considerada por la mayoría de los autores como un agente negativo para respuesta inmune en el anciano, sin embargo, nuestros resultados demuestran que la seropositividad a CMV se asocia a un mayor porcentaje de células T CD8+ polifuncionales en individuos jóvenes y de mediana edad. Este aumento de la polifuncionalidad que podría conferir una ventaja inmunológica frente a otros patógenos, es debido a una expansión de células T CD8+ que expresan el marcador CD57 y es independiente de la edad.

Por otro lado, el aumento de la respuesta de las células T CD8+ a SEB en individuos de mediana edad sugiere que la edad contribuye al estado inflamatorio encontrado en el individuo anciano. Concretamente, la edad

se asocia a un aumento del porcentaje de células productoras de citoquinas pro-inflamatorias. Estos resultados subrayan la necesidad de más estudios basados en el análisis de los efectos de la infección por CMV en respuesta a la vacunación y otras infecciones.

En conclusión, el CMV se asocia a mayor riesgo de muerte y alteraciones en la respuesta frente a nuevas infecciones y/o cáncer en el anciano, pero no en individuos jóvenes. Las células T CD8+CD57+, consideradas tradicionalmente como terminalmente diferenciadas y senescentes, se expanden fundamentalmente con la infección por CMV. Diversos autores han descrito una asociación de dichas células a enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, envejecimiento y trasplantes. Sin embargo, son altamente polifuncionales y parecen tener un papel relevante en la lucha contra infecciones víricas. Además, se ha descrito en algunos tipos de cáncer que estas células se asocian con mejor pronóstico. Por último, en individuos jóvenes se ha demostrado que la infección por CMV mejora la respuesta frente a otros virus, inmunidad heteróloga; mientras que es la edad la que disminuye la respuesta inmune frente a nuevos patógenos.

Todos estos datos ponen de manifiesto que los efectos de la infección por CMV sobre el sistema inmune han de ser estudiados con mayor detenimiento, siendo fundamental la inclusión de serología para CMV y tener en cuenta la edad en cualquier estudio sobre la respuesta inmune, ya que este virus parece tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales que varían con la edad del individuo.

**ACCÉSIT AL PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA A PUBLICACIONES CIENTÍFICAS,
AL TRABAJO CIENTÍFICO DE INVESTIGACIÓN BÁSICA O
APLICADA, PUBLICADO EN LOS AÑOS 2014-2015**

**SURGICAL MESHES COATED WITH MESENCHYMAL STEM
CELLS PROVIDE AN ANTI-INFLAMMATORY ENVIRONMENT
BY A M2 MACROPHAGE POLARIZATION**

**Dres. Rebeca Blázquez, Fco. Miguel Sánchez-Margallo,
Verónica Álvarez, Alejandra Usón
y Javier G. Casado.**

INTRODUCCIÓN

Las mallas quirúrgicas son unos dispositivos diseñados para su implantación permanente en el organismo en situaciones en las que es necesario reforzar defectos de los tejidos blandos y para dar soporte a órganos prolapsados. Sin embargo, la implantación de estas mallas quirúrgicas se asocia de manera frecuente al desarrollo de una reacción a cuerpo extraño que conlleva la formación de tejido de granulación y la encapsulación del implante, lo que impide la integración funcional del mismo en el tejido adyacente del paciente, ocasionando graves molestias y dolor agudo que a menudo llevan a la retirada definitiva del material. Además de los inconvenientes causados al paciente, estos fracasos suponen un gran gasto económico en intervenciones y reintervenciones que no consiguen la solución al problema médico inicial.

Por otro lado, la actividad inmunomoduladora de las células madre mesenquimales (MSCs) ha sido ampliamente estudiada y ya se está aplicando con fines clínicos. Esta actividad está basada en gran parte en la inhibición tanto de la proliferación de células T y B como de la maduración de células dendríticas, y en la secreción de una amplia variedad de citoquinas y factores de crecimiento. Los macrófagos también han sido propues-

tos como una de las células efectoras a través de la cual las MSCs ejercen su efecto terapéutico en la inflamación, ya que éstas inducen un cambio fenotípico en los macrófagos hacia un perfil anti-inflamatorio. Dado que los macrófagos son los principales responsables del desarrollo de la respuesta a cuerpo extraño, nuestra hipótesis se basó en que el uso combinado de MSCs y mallas quirúrgicas podría ayudar a disminuir la respuesta inflamatoria secundaria a la implantación del material.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro primer objetivo en el desarrollo de este trabajo se centró en la factibilidad de este material combinado. Para ello, nos centramos en mejorar la adhesión de MSCs a la malla quirúrgica con diferentes sustancias, como la gelatina o la poli-L-lisina. La tasa de adhesión celular alcanzada con cada uno de estos tratamientos se determinó mediante observación microscópica y ensayos de viabilidad con CCK-8. Además, se estudió si estas mallas recubiertas con MSCs podrían ser aptas para la congelación-descongelación, con el fin de posibilitar una posterior aplicación clínica fácilmente abordable. Para ello, las mallas recubiertas se congelaron durante 15, 30 y 45 días. Tras su descongelación, las mallas recubiertas se mantuvieron en cultivo durante 1 y 7 días y se determinó la viabilidad celular mediante marcaje con azul de tripano y recuento en un contador automático.

A continuación, se llevaron a cabo estudios *in vitro* para analizar la capacidad inmunomoduladora de las mallas recubiertas. Estos ensayos se realizaron con linfocitos de sangre periférica (PBLs), los cuales fueron estimulados previamente y cultivados en presencia de las mallas recubiertas con MSCs. Se utilizaron como controles PBLs sin estimular (control negativo) y PBLs estimulados sin mallas (control positivo). Tras 6 días de cultivo, se estudió la proliferación linfocitaria mediante marcaje previo de los PBLs con CFSE y análisis por citometría de flujo, así como la producción linfocitaria de IFN- γ , utilizando también anticuerpos anti-CD4 y anti-CD8 para identificar las subpoblaciones linfocitarias y realizando un análisis mediante citometría de flujo.

La segunda parte de los ensayos *in vitro* se centró en el efecto inmunomodulador de las mallas recubiertas en relación con la polarización de macrófagos. Para ello, se realizó un ensayo con la línea celular promonocítica U937, las cuales se diferenciaron y estimularon para expresar un fenotipo M1 con PMA y LPS y se cocultivaron con las mallas recubiertas

o sin recubrir. Como control negativo se utilizaron células de la línea U937 sin diferenciar. Tras tres días, las U937 se analizaron por citometría utilizando CD86 como marcador del fenotipo M1 y CD206 como marcador del fenotipo M2.

Por último, se realizó un ensayo *in vivo* en modelo murino. Los 32 ratones ICR de entre 3 y 5 meses utilizados para este ensayo se dividieron en dos grupos. En uno de ellos se implantaron mallas convencionales y en el otro, mallas recubiertas con MSCs. La implantación de las mallas se realizó en el espacio subcutáneo abdominal, utilizando protocolos anestésicos y analgésicos adecuados. Los resultados de este ensayo se analizaron 7 y 30 días tras la implantación de las mallas. Se estudiaron aspectos relacionados con la seguridad de la implantación de las mallas, mediante resonancia magnética, observación del lugar de implantación con un sistema de óptica laparoscópica y determinación de diversos parámetros hematológicos. Para estudiar el potencial terapéutico de las mallas recubiertas, éstas fueron recuperadas para la realización de ensayos de qRT-PCR, histología y citometría de flujo.

RESULTADOS

Los resultados de los primeros experimentos mostraron que el tratamiento con poli-L-lisina de las mallas quirúrgicas da lugar a una tasa de adhesión celular superior a las mallas sin tratar (Figura 1). Además, la

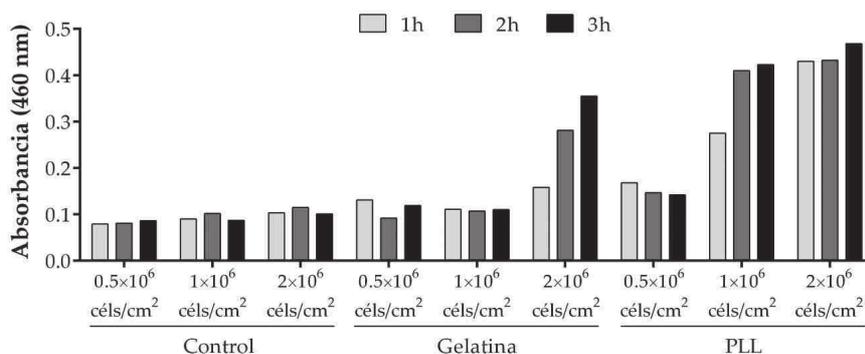


Figura 1. Adhesión celular a las mallas quirúrgicas con los diferentes tratamientos, dosis celulares y tiempos de incubación. Con el fin de mejorar la adhesión de las MSCs a las mallas, estas se trataron con gelatina o PLL antes de su cultivo con las células. Asimismo, se incluyeron mallas no tratadas como control. Para el recubrimiento con MSCs, se probaron varias dosis celulares y tiempos de incubación. El gráfico representa la adhesión celular cuantificada mediante CCK-8.

congelación de las mallas recubiertas durante los diferentes tiempos ensayados no afectó a la viabilidad celular (Figura 2), sugiriendo que este material biocompatible podría ser fácilmente trasladado a la práctica clínica sin necesidad de una preparación y manipulación laboriosa por parte del personal clínico.

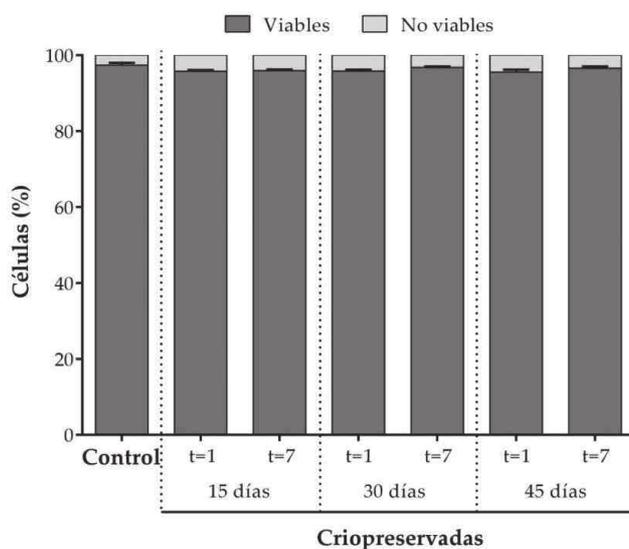


Figura 2. Viabilidad celular tras la criopreservación de las mallas recubiertas con MSCs. Las mallas recubiertas con MSCs se congelaron en un medio comercial. Después de 15, 30 y 45 días, se descongelaron y cultivaron durante 1 o 7 días (t=1 y t=7, respectivamente). La viabilidad celular se calculó mediante la técnica de tinción por exclusión de azul de tripano en un contador automático. Como control, se utilizaron mallas recubiertas con MSCs sin congelar.

Los ensayos *in vitro* mostraron que las mallas recubiertas fueron capaces de disminuir la tasa de proliferación de los linfocitos, en comparación con los PBLs estimulados sin mallas, alcanzando valores cercanos a los del control negativo (PBLs sin estimular) (Figura 3A). Además, los niveles de IFN- γ fueron significativamente inferiores en los linfocitos T CD8+ cultivados en presencia de mallas recubiertas, en comparación con el control positivo (Figura 3B). Finalmente, los ensayos con la línea U937 mostraron que las mallas recubiertas disminuyeron de manera significativa el porcentaje de células que expresaban CD86 (marcador de fenotipo

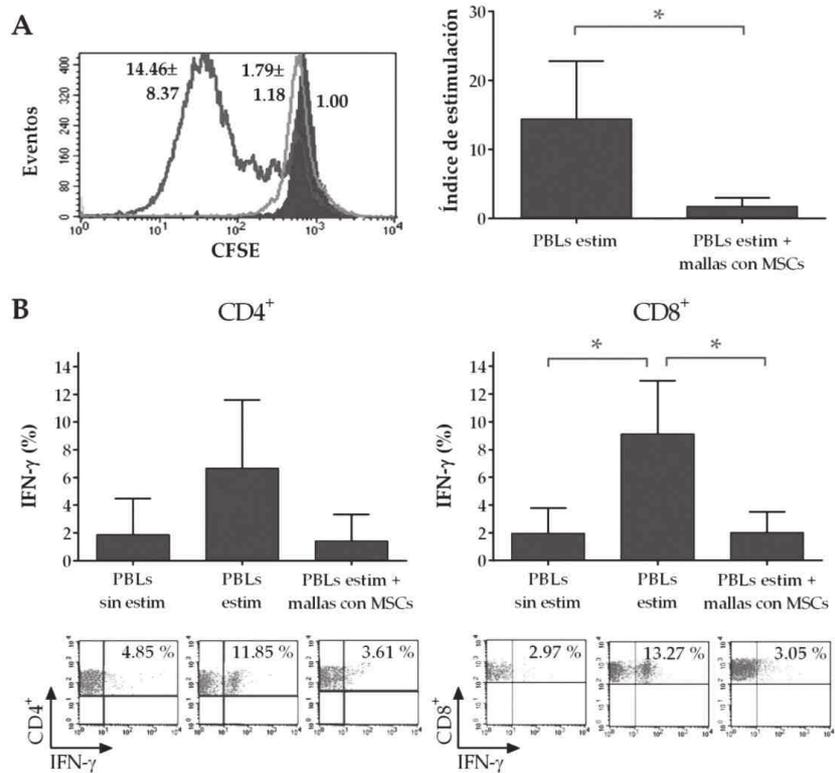


Figura 3. Capacidad de proliferación y producción de IFN- γ en PBLs estimulados *in vitro* y cultivados en presencia de mallas recubiertas con MSCs. Para la determinación de la actividad proliferativa, los PBLs marcados con CFSE estimulados *in vitro* se cultivaron durante 6 días con mallas recubiertas con MSCs. Como controles, se utilizaron PBLs sin estimular y PBLs estimulados, ambos sin mallas quirúrgicas. El histograma (A, izquierda) representa la intensidad de fluorescencia del CFSE para los PBLs no estimulados (relleno negro), PBLs estimulados (línea gris) y PBLs estimulados en presencia de mallas recubiertas (línea negra). También se muestran los índices de estimulación de cada condición, calculados como la frecuencia de células con baja expresión de CFSE de cada condición divididas entre la frecuencia de células con baja expresión de CFSE en el control negativo (células no estimuladas). En el gráfico (A, derecha) los valores representan la media \pm SD de 3 experimentos independientes. Los resultados se analizaron mediante la prueba t de Student, comparando los índices de estimulación del control positivo (PBLs estimulados) y de los PBLs estimulados cultivados en presencia de mallas recubiertas (* $p \leq 0.05$). Para la determinación de IFN- γ , los PBLs se cultivaron en las mismas condiciones que en el ensayo de proliferación. Tras 6 días, el contenido de IFN- γ intracelular se determinó por citometría de flujo. Los gráficos (B) representan la media \pm SD de 3 experimentos independientes, tanto para la subpoblación CD4⁺ como para la CD8⁺. Los resultados se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney, comparando cada condición con el control positivo (* $p \leq 0.05$). Debajo, se muestran los gráficos de puntos representativos para cada condición. El valor indicado en estos gráficos representa el porcentaje de células positivas para IFN- γ .

M1) y aumentaron el porcentaje de células CD206+ (marcador de fenotipo M2), en comparación con las células U937 cultivadas con las mallas sin recubrir (Figura 4).

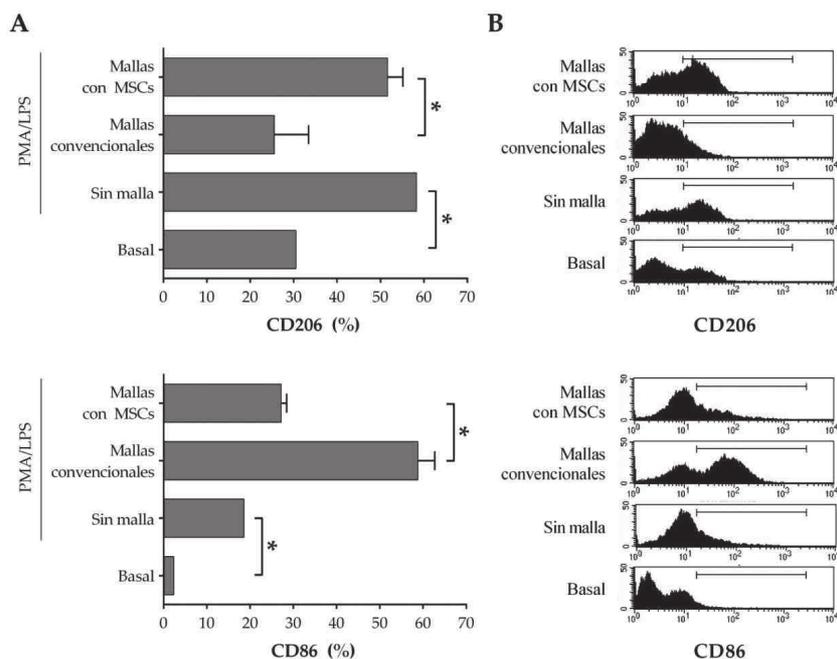


Figura 4. Polarización fenotípica de las células U937 diferenciadas a macrófagos y cultivadas en presencia de mallas recubiertas con MSCs. Las U937 fueron diferenciadas y activadas *in vitro* con PMA y LPS, y cultivadas en presencia de mallas recubiertas con MSCs y mallas convencionales (control positivo). Como control negativo, se utilizaron U937 sin diferenciar ni activar (basal); como control de la estimulación, U937 diferenciadas y activadas, sin mallas. El fenotipo se determinó tras 6 días de cultivo mediante citometría de flujo, usando CD86 como marcador de fenotipo M1 y CD206 como marcador de fenotipo M2. Los gráficos (A) representan la media \pm SD de 3 experimentos independientes. Los resultados se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney comparando el grupo en cocultivo con mallas convencionales con el grupo en el que se incluyeron mallas recubiertas con MSCs. También se realizó una comparación entre el grupo basal y el control de la estimulación (* $p \leq 0.05$). A la derecha (B) se muestran los histogramas representativos de cada condición.

Los ensayos *in vivo* evidenciaron la seguridad de la implantación de mallas recubiertas, ya que no se observó ningún efecto adverso y los parámetros hematológicos estudiados no mostraron diferencias entre ambos grupos. El estudio de polarización de macrófagos mediante citometría de

flujo evidenció que, 7 días después de la implantación, existía un mayor porcentaje de macrófagos M2, así como un porcentaje menor de M1, en la población celular adyacente a las mallas recubiertas con MSCs, en comparación con las mallas convencionales (Figura 5). Por último, el análisis

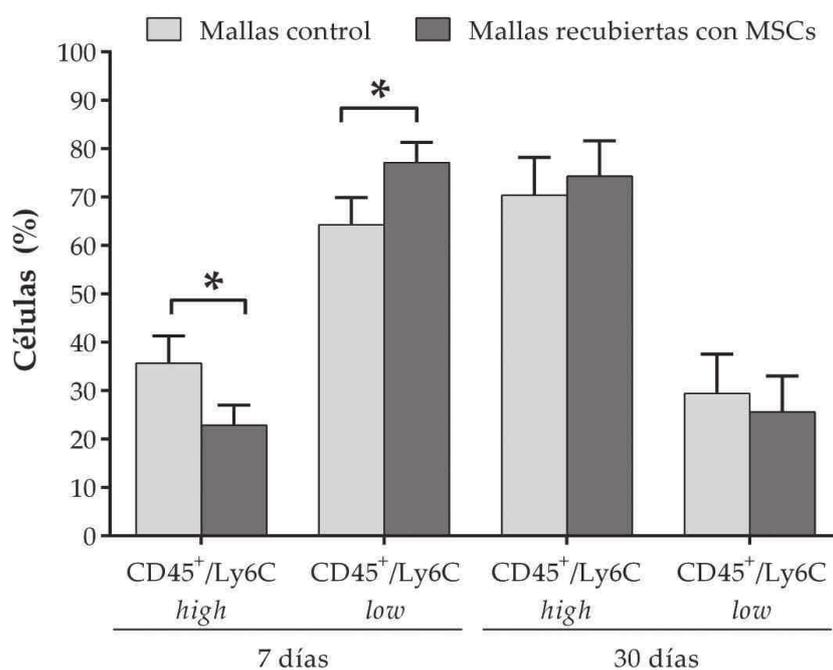


Figura 5. Fenotipo de los macrófagos en el lugar de implantación de las mallas. Tras la retirada de las mallas a los días 7 y 30 después de su implantación, las células se despegaron de las mismas mediante una solución de tripsina para su análisis por citometría de flujo utilizando los marcadores CD45 y Ly6C. El gráfico representa la coexpresión de ambos marcadores, distinguiéndose dos poblaciones: CD45⁺/Ly6C *high* (macrófagos con fenotipo M1) y CD45⁺/Ly6C *low* (macrófagos con fenotipo M2). Los valores representan la media \pm SD de 3 experimentos independientes. Los resultados se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney, comparando cada subpoblación entre los animales con mallas convencionales y aquellos en los que se implantaron mallas recubiertas con MSCs (* $p \leq 0.05$).

por qRT-PCR del perfil de citoquinas inflamatorias en el lugar de implantación también mostró diferencias significativas entre ambos grupos, encontrándose niveles más elevados de MIP-1 α , IL-1b, IL-4, IL-13 y Arg-1, así como niveles inferiores de MCP-1 y FGF-1, en aquellos animales en los que se implantaron mallas recubiertas (Figura 6). Estos cambios son

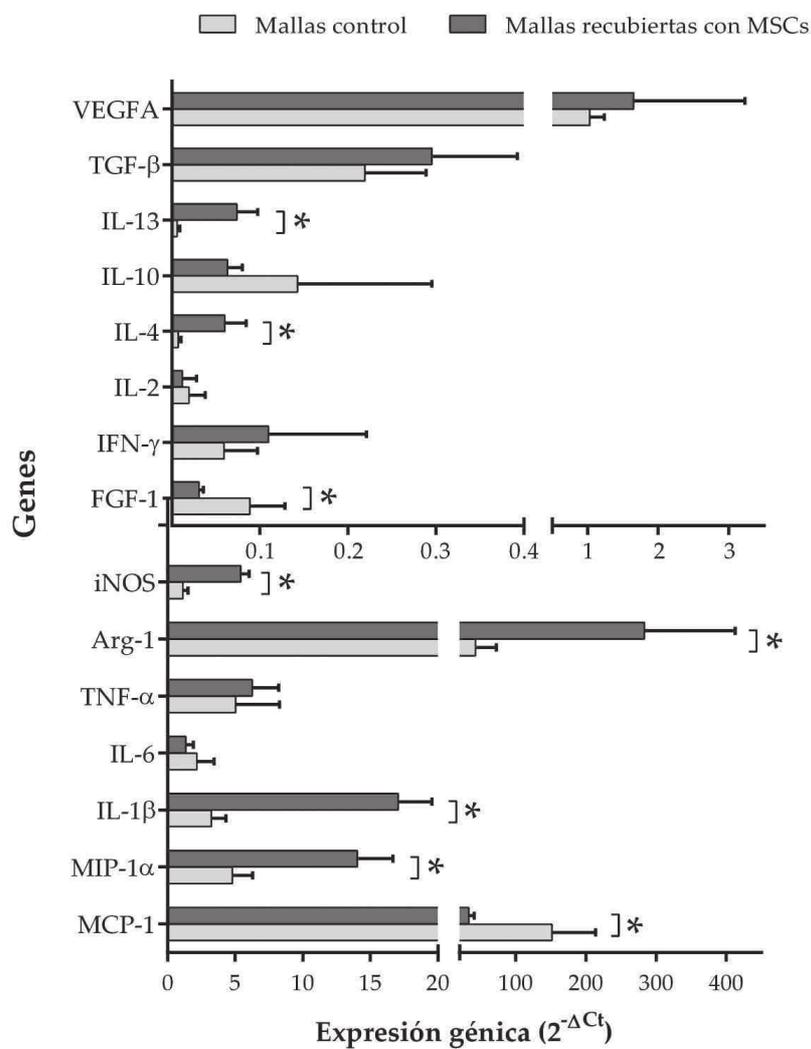


Figura 6. Expresión génica de factores solubles relacionados con la inflamación en las células adheridas a las mallas tras su implantación. Siete días tras la implantación de las mallas, estas fueron retiradas. Se aisló el ARN total de las células adheridas a las mismas y se realizó una qRT-PCR de un panel de genes relacionados con la inflamación. Los productos de qRT-PCR se cuantificaron mediante la expresión $2^{-\Delta C_t}$ utilizando GADPH como gen de referencia. El gráfico representa la media \pm SD de 3 experimentos independientes. Los resultados se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney, comparando la expresión de cada gen entre los animales con mallas convencionales y aquellos en los que se implantaron mallas recubiertas ($* p \leq 0.05$).

compatibles con la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2 en el lugar de implantación de las mallas recubiertas con MSCs.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este trabajo muestra que las MSCs pueden combinarse de manera fácil y sencilla con las mallas quirúrgicas, obteniendo un producto terapéutico aplicable a la práctica clínica, y que ha demostrado poseer actividad inmunomoduladora *in vitro*. Además, la implantación *in vivo* de las mismas cumplió satisfactoriamente los aspectos de seguridad y, lo que es más importante, promovió la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2. Esta polarización está asociada con un ambiente anti-inflamatorio que ayudaría a modular los primeros pasos de la reacción inflamatoria comúnmente asociada a la implantación de las mallas quirúrgicas.

PREMIO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, SOBRE UN TEMA DE CIRUGÍA O ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS

LA TRAUMATOLOGÍA EN LOS INICIOS DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA

Dr. D. José Luis Castilla Cubero.

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Intentar hablar del origen de la traumatología, es como intentar hablar del origen del hombre, ya que la traumatología nace con las primeras lesiones que sufre el ser humano.

Se han encontrado cráneos prehistóricos, en los cuales se observa que sufrieron, en su día una craneotomía, y que dicho acto no llevó a la muerte del sujeto, porque hay señales de generación ósea en los bordes.

El pueblo shohón, unos indios norteamericanos, utilizaban tiras de cuero recién curtidos, y mojados en agua, que se ajustaban a la superficie de la parte afecta y al secarse, realizaban la misma función que un yeso.

En el papiro Edwing Smith que data de 3000 a 2500 a.C. nos habla de las fracturas del hueso temporal, así como las de los huesos propios de la nariz, y de las fracturas de la mandíbula.

En el periodo comprendido entre el 700 y 600 a.C. es la India la que contribuye de manera importante al desarrollo de la traumatología. Se puede considerar a Susruta, padre de la cirugía india, y fue quien estableció unos métodos para la reducción de las luxaciones de mandíbula, hombro y codo que no difieren mucho de los actuales.

Para la inmovilización de las fracturas, utilizaba unas férulas hechas de bambú e hilos, modelo que utilizaría posteriormente el ejército inglés con la denominación de “férula de junco privilegiada de Duncan”.

En Europa la medicina como ciencia nace en el siglo V antes de Cristo, en Grecia con la figura de Hipócrates. El desarrollo de la cirugía y más

concretamente de la traumatología, se basa en el saber sobre anatomía, para poder diagnosticar y tratar de forma correcta las fracturas y luxaciones. Era tal el conocimiento y desarrollo de las técnicas para el tratamiento de las enfermedades y traumatismos del aparato locomotor que sus técnicas han permanecido vigentes durante 2000 años, e incluso algunos métodos continúan vigentes hoy en día, como es el caso de la reducción de la luxación de hombro, conocido actualmente como el método de Hipócrates.

Herederos de la tradición hipocrática, nos encontramos con Claudio Galeno (130-200 a.C.), quien en su obra “De Locis Affectis”, relata con detalle la clínica y tratamiento aplicado al escritor griego Pausanias, quien refería tener adormecidos los tres últimos dedos de su mano izquierda.

No se producen grandes cambios ni aportaciones a la medicina hipocrática hasta la llegada de Oribasio de Pérgamo (320-400 a.C.), médico personal de Juliano el Apóstata, el cual escribió un tratado muy importante sobre las fracturas. Además aprovechó su relación con el emperador, para conseguir que los médicos que quisieran ejercer, pasaran un examen para obtener una licencia. Posteriormente destacó la figura de Pablo de Egina quien diseñó un nuevo método de laminectomía para las fracturas vertebrales con afectación raquídea.

El periodo comprendido entre el año 600 y 1200, corresponde al periodo de esplendor de la cultura árabe. Dicha cultura se basó en los textos de Hipócrates y de Pablo de Egina, así como de la influencia de la medicina que venía de la India, destacando las figuras de Avicena y Abulcasis.

El siglo XIII supondría un gran avance en la traumatología, gracias a la figura de Rolando de Parma, quien escribió su “Chirurgia” en el año 1210 en donde el planteamiento de las fracturas vertebrales que realiza, va a estar vigente hasta el siglo XX, destacando la rapidez en la actuación sobre las fracturas como hecho importante, que va a determinar la evolución de la lesión.

Ya en el siglo XIV nos encontramos con dos hechos importantes: por un lado Guy de Chauliac (1300-1368), cirujano, en su obra “Chirurgia Magna”, libro V, aplica por primera vez el uso de poleas y pesos para las tracciones de las fracturas femorales.

En este mismo siglo en la batalla de Crecy en 1346, utiliza el ejército inglés por primera vez las armas de fuego, por lo que la aparición del cañón implicaría un mayor número de heridas y heridas de mayor gravedad, lo que supondría un motor para el desarrollo de todas las técnicas quirúrgicas y traumatológicas.

Ya en el renacimiento destaca la figura de Ambrosio de Paré (1517-1590) quien describió por primera vez las fracturas de cuello de húmero y los desprendimientos epifisarios en niños, así como las ligaduras vasculares en las amputaciones. Posteriormente aparece William Clowes (1540-1604) autor del primer libro sobre las armas de fuego destacando la importancia de la eliminación de los tejidos desvitalizados.

La traumatología como tal, puede decirse que nace en el siglo XVIII, en parte gracias al desarrollo de los estudios anatómicos, que facilitarían el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, y también por el creciente interés de los cirujanos de la época, sobre este campo, lo que impulsaría a la creación de los primeros grandes tratados en esta materia. Destacar la escuela inglesa, en donde brillaron con luz propia Percival Pott (1713-1788) cirujano que a raíz de un accidente de caballo que le provocó una fractura de tobillo, se dedicó al estudio de las mismas, lo que llevó a la reducción de las amputaciones en las fracturas abiertas de tobillo, que era el tratamiento habitual de la época.

John Hunter (1728-1793) hizo observaciones sobre las pseudoartrosis de las fracturas no consolidadas y realizó experimentos sobre la reparación de las fracturas.

Importante también la contribución de la escuela francesa, destacar entre ellos J.L. Petit (1674-1750), cirujano que inventó el torniquete, y mejoró la técnica de la incisión de las partes blandas, lo que supuso un gran avance en las amputaciones, sobre todo en las heridas producidas en el campo de batalla. Respecto a las amputaciones destacar la labor de otros dos médicos franceses P. J. Boucher (1715-1793) y T. Bordenave, quienes consiguieron reducir el número de amputaciones inmediatas.

Los conocimientos anatómicos también mejoraron las técnicas de las desarticulaciones, destacar a H.F. Le Dran (1685-1770) quien describió la técnica de desarticulación del húmero, y a Chopart (1743-1795) quien inventó la técnica de la desarticulación parcial del pie.

A nivel nacional, el auge que vivió la traumatología fue consecuencia directa del desarrollo que se produjo en los conocimientos anatómicos, que no se desarrollaron plenamente hasta la segunda mitad del siglo. Era imposible un avance de las técnicas, sin un perfecto conocimiento de la morfología del cuerpo humano.

Se ha dicho que las disecciones comenzaron en Madrid en 1703 en el Hospital General, aunque es cierto que la Regia Sociedad de Sevilla, ya había empezado con la práctica anatómica, prácticamente desde su fundación.

Destaca el apoyo a los estudios anatómicos del médico de la reina Isabel de Farnesio, el Dr. José Cervi, procedente de Parma, Pueden citarse los cirujanos franceses, Florencio Kelli, Blas Beaumont y Guillaume Jacobe, médicos extranjeros contratados por la Sociedad de Sevilla.

También contribuyeron de manera muy importante en esta tarea de conocimiento, las enseñanzas, que de forma reglada, se realizaron en los Reales Colegios de Cirugía de Cádiz y posteriormente de Barcelona, sobre 1747 y 1748. Contaron con la presencia de dos figuras sobresaliente de la Anatomía Ilustrada como fueron: Pedro Virgili y Antonio Gimbernat.

Destacar también la importancia que tuvo para el desarrollo de la traumatología, la labor que se realizó tanto en el ejército como en la armada, ya que debido a las necesidades de estos cuerpos, fomentaría el estudio e investigación de las nuevas técnicas. Por ello, no era infrecuente que los mejores cirujanos del reino, pertenecieron a estas instituciones militares.

NACIMIENTO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SEVILLA Y SU ACTIVIDAD CIENTÍFICA: LAS DISERTACIONES CIENTÍFICAS.

Las academias médicas, nacieron como consecuencia de la inquietud científica, de algunos médicos de la época. A finales del S. XVII nos encontramos con dos tipos de médicos, los galénicos y los revalidados. Los galénicos eran aquellos que obtenían el título en la Universidad, mientras que los revalidados pasaban mucho tiempo de práctica en hospitales o con un médico con experiencia, para obtener su título, a base de realizar una reválida.

La medicina enseñada en las universidades por aquel entonces, estaba basada en una serie de dogmas de carácter tradicional, que se aprendían los estudiantes, sin tener nada de práctica clínica. Debido a este estancamiento de la Universidad, surgen al margen de ella un grupo de médicos de talante abierto y renovador, principalmente revalidados, que se reunían en unas especies de “Tertulias Literarias”, varias veces a la semana para discutir sobre temas médicos. Sería de estas reuniones donde nacerían las Academias españolas.

En el año 1693, un joven catedrático de la facultad de medicina de Sevilla, D. Juan Muñoz y Peralta, disconforme con la doctrina seguida en la universidad, decide renunciar a su plaza, y fundar la “Veneranda Tertulia Hispalense”.

Estas reuniones molestaron y fueron combatidas por los galénicos, que empezaron por atacar a los médicos revalidados, por medio del insulto y la difamación. A pesar de estos ataques, D. Juan Muñoz y Peralta, con otros destacados profesionales, fundaron la que se conoce con el nombre de “Veneranda Tertulia Hispalense”. Cuando se obtiene el reconocimiento real, pasa a denominarse “Regia Sociedad de Medicina y demás ciencias, de Sevilla”

A pesar de los intentos de los dogmáticos, que deseaban acabar con esta tertulia, el 25 de mayo de 1700 llegó la Cédula de Real Consejo aprobando la constitución de dicha Sociedad, y se aprobaron las primeras ordenanzas.

La muerte de Carlos II el 1 de noviembre de 1700 supondría un importante hecho para la continuación de la Sociedad, ya que llegado Felipe V a la corona, despachó la cédula, por la cual el Rey decide proteger a la Sociedad. Ello suponía el silencio entre los médicos galenistas e incluso multa de mil ducados a quien protestara y fuera en contra de dicha real decisión.

Los actos literarios eran uno de los fines primordiales de la Academia. Ya desde las primeras reuniones en la Tertulia, quedaron establecidas las normas de estos actos, que suponían la expresión del trabajo de cada socio. Las disertaciones eran recogidas y posteriormente publicadas en las Memorias de la Academia.

Las intervenciones duraban una media hora, para posteriormente iniciarse un tiempo de preguntas y dudas, conocidas con el nombre de “réplicas”, a las cuales debía responder el ponente del acto.

Estas reuniones de carácter científico, se realizaban todos los jueves del año. Los actos literarios tenían un carácter público, para que se fueran conociendo las nuevas tendencias del quehacer médico. Una vez terminada la sesión, se desalojaba la sala y los socios se reunían para debatir asuntos internos de la Academia.

Los socios gozaban de absoluta libertad a la hora de exponer las disertaciones, aunque se preferían aquellas que estuvieran basadas en las doctrinas modernas, reflejo del carácter reformista de los socios. Se pedía a los autores estuvieran escritas en castellano, y solo excepcionalmente se permitía en latín. De igual modo se solicitaba a los socios que hacían las réplicas, las realizaran de forma clara y concisa.

A pesar de las muchas dificultades a las que se enfrentó la Academia, tanto de tipo económico como de infraestructuras, los actos literarios nunca fueron suspendidos.

OBJETIVOS

Como ya hemos dicho en la introducción, la traumatología nace con el origen del ser humano y ha ido creciendo y desarrollándose desde los principios de la humanidad, pero no fue hasta el siglo XVIII, cuando realmente, se constituyó como ciencia y rama de la cirugía. Este periodo coincide con el nacimiento de la Academia de Medicina de Sevilla, por lo tanto, imaginamos que la traumatología formó parte de las actividades científicas de la Real Academia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se ha realizado en diferentes fases. Empezamos con una primera fase de documentación, en donde se estudió el periodo en el cual se centraba el trabajo, y todos aquellos aspectos que nos podían ser importantes para entender mejor la época y a los cirujanos del siglo XVIII. Visitamos la biblioteca del Departamento de Historia de la Medicina de la Universidad de Valladolid, ya que el catedrático de dicho departamento es un experto en el Siglo de la Ilustración.

Una vez revisadas varias fuentes bibliográficas, nos venimos a Sevilla, donde nos estuvimos documentando en la biblioteca de la Facultad de Medicina y en la biblioteca del departamento de Historia de la Medicina de dicha facultad. Posteriormente pasamos a la biblioteca de la Real Academia, en donde obtuvimos nuevos datos sobre el siglo XVIII y los orígenes de la Academia.

Una vez concluida la fase de documentación, nos centramos en la obtención de las fuentes. Para ello fuimos solicitando en la biblioteca de la Real Academia, todas las disertaciones del siglo XVIII anteriores a las Memorias, y por lo tanto no publicadas, y entre éstas seleccionamos aquellas que versaban sobre aspectos traumatológicos. Posteriormente revisamos las Memorias de la Academia, hasta completar el siglo XVIII, y nuevamente escogimos los textos quirúrgicos que hablaban de aspectos relacionados con la traumatología. Una vez escogidos los textos, se les realizó las necesarias fotografías.

Una vez recogidas las fuentes de este trabajo, estas fotografías digitales eran clasificadas en carpetas, y ordenadas de forma cronológica. Posteriormente se procedía a su transcripción al castellano actual, para facilitar la lectura. Estas transcripciones constituyen el desarrollo de este trabajo. La versión se ha hecho lo más literal posible, de tal manera que aquel término

que no tenía una traslación actual, se ha puesto tal cual, y aquellos que no se han podido leer, bien por manchas o defectos en el papel original, han sido sustituidos por el signo de (). Una vez que se terminó con el proceso de transcripción, hemos procedido a su análisis para poder obtener las conclusiones.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Hemos encontrado 15 disertaciones correspondientes del siglo XVIII, que trataban sobre temas traumatológicos y fracturas, aunque pensamos que algunas más se pueden haber perdido

Estas 15 disertaciones científicas han sido escritas por 10 autores en total, Antonio de Espinosa autor de dos disertaciones, Bartolomé Calero y Torres quien escribió otras dos disertaciones, José Ramos también autor de dos disertaciones, Miguel Ruiz Tornero, quien contribuyó con otras dos, Francisco Victorino Gómez con otras dos disertaciones y Juan Herrera, Francisco Pizarra, José de Lemos, Manuel José Jiménez y Juan Sixto Rodríguez, todos con una disertación.

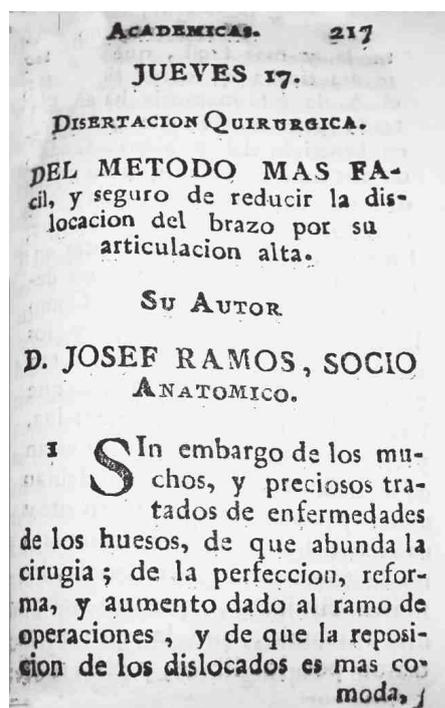
Llama la atención que el primer texto aparece en 1754, coincidiendo con lo afirmado en la introducción, en donde se decía que hasta que no se desarrolló la anatomía la traumatología no pudo avanzar de forma importante, y ello no fue posible hasta mediado el siglo XVIII, aunque ya en las primeras Ordenanzas se decretaba la práctica anatómica

Puede decirse que en el segundo medio siglo se practicaron numerosas disecciones anatómicas, realizadas por destacados anatomistas franceses. El hecho de que no se haya encontrado ninguna disertación anterior no quiere tampoco decir que no las hubiera, sino como ya hemos comentado anteriormente, no se han conservado, pero sí podemos asegurar, que la cantidad de disertaciones sobre temas traumatológicos, serían mucho menor en esos primeros 50 años y probablemente por eso no se haya conservado ninguna.

Hemos comentado la importancia de los anatomistas, y en la introducción, también se dijo que los Reales Colegios de Cirugía del Ejército y de la Armada, primero en Cádiz y más tarde en Barcelona, contribuyeron de manera notable al desarrollo y auge de este campo de la cirugía, de ahí que no hay que sorprenderse encontrar entre los autores de las disertaciones a anatomistas y miembros del ejército, como fueron: Bartolomé Calero y Torres miembro de la armada, José de Lemos miembro de la ca-

ballería, Juan Sixto Rodríguez, también perteneciente a la armada, y José Ramos que era anatomista, el resto de autores eran cirujanos miembros de la Academia.

Hay tres grandes temas que interesaban más a estos autores, dada su repetición, por un lado las fracturas, las luxaciones y las inflamaciones de los huesos.



Portada de las memorias de "Del método más fácil y seguro de reducir la dislocación del brazo por su articulación alta".

lomé Calero y Torres, Miguel Ruiz Tornero y Francisco Victorino Gómez. Dedicar dos disertaciones a hablar de las contusiones, una a hablar de las enfermedades de la rótula y sobre la corrosión de los huesos, una a técnicas de amputaciones, y otra a las complicaciones de las grandes fracturas como son la gangrena y las convulsiones.

Sobre las fracturas, dedican dos disertaciones a fracturas del cráneo, y una a las fracturas del fémur, y resulta llamativo que las tres fueran escritas por cirujanos militares, por un lado Bartolomé calero y Torres escribió sobre las fracturas del cráneo, de igual manera que José de Lemos y Juan Sixto Rodríguez lo hizo sobre las fracturas de fémur, seguramente debido a la experiencia que por su formación militar tenían sobre este asunto.

Sobre las luxaciones dedican también tres disertaciones, dos generales, una que habla de las luxaciones óseas de manera general y otra sobre las luxaciones musculares y una particular sobre las luxaciones del húmero.

El tercer gran tema de interés son las inflamaciones de los huesos, a las que también dedican tres disertaciones, escritas por Bartolomé Calero y Torres, Miguel Ruiz Tornero y Francisco Victorino Gómez.

**PREMIO DR. ANTONIO HERMOSILLA MOLINA
(ATENEIO), SOBRE “BIOGRAFÍA DEL ILMO. DR.
D. SEBASTIÁN GARCÍA DÍAZ.**

**BIOGRAFÍA Y AUTOBIOGRAFÍA
DEL PROFESOR SEBASTIÁN GARCÍA DÍAZ”.**

**Dra. Ángela García Ruano y
Dr. Sebastián Custodio García Fernández**

RESUMEN

Preámbulo

Una biografía, consideramos, debe trascender sobre la mera descripción curricular de los hechos y trabajos realizados por una persona; debe ofrecer también un retrato de la persona, de su carácter, rasgos, aficiones, y de cómo han ido éstos evolucionando a lo largo de los años. Esa es, al menos, nuestra concepción de una biografía en profundidad.

En el caso de Don Sebastián García Díaz, este propósito chocaba con un enorme escollo; era una persona muy reservada. Esta reserva hubiera hecho enormemente difícil, sino imposible, la realización de una biografía en profundidad del Profesor García Díaz, especialmente, por el agravante de que, muchos de sus papeles personales y escritos se perdieron tras su muerte. Afortunadamente, en los últimos años de su vida, aceptó ser el objeto de un estudio biográfico sobre su persona, realizado por dos estudiantes de Medicina.

Como si presintiera su fin cercano, no solo contestó a las preguntas de los estudiantes, sino que lo hizo grabando todas sus respuestas en cintas. Y ante ellas, y por primera vez en su vida revela no sólo hechos no conocidos ni siquiera por sus familiares más allegados, sino experiencias, sentimientos, recuerdos y vivencias. Representan estas cintas, junto a sus escritos, su último legado; y son absolutamente inéditas. Están transcritas en el presente

trabajo, según las palabras del profesor, casi en su totalidad. Y es por ello, que el título, además de la palabra biografía contiene la de autobiografía. El empleo de estas transcripciones en nuestro trabajo, le da un toque más personal y tierno; a la vez que permite reconocer al Profesor -a quienes tuvimos la fortuna de enriquecernos con su presencia- en su lenguaje, sus giros y sus expresiones. Aquellos capítulos de los que no nos habla él mismo, como lo es el de su actividad cofrade o académica, han sido completados, en la medida de lo posible, también empleando sus propias palabras, con fragmentos de sus escritos y de sus conferencias en estos dos entornos.

Introducción

Con todo el material que conseguimos reunir, lo hemos vertebrado siguiendo un orden cronológico en gran medida. Así, las primeras partes constituyen su infancia, adolescencia y juventud, en los entornos en que se desarrolló, tanto a nivel de Sevilla, como en Paymogo y Gilena. También ha podido tener un cierto hilo cronológico su periodo formativo primero en Sevilla en la etapa universitaria, posteriormente en Madrid durante el posgrado y las oposiciones, y finalmente como catedrático en primer lugar en Zaragoza, para terminar regresando a Sevilla. Se puede decir que fue en Sevilla, donde cristalizó de forma completa su personalidad, enormemente diversa y plena en matices. Para tratar de cubrirlos de la mejor manera, hemos añadido los epígrafes de su vida en las Academias, tanto la de Medicina como la de Buenas Letras; y de su implicación con Sevilla, centrándonos especialmente en su labor como cofrade. Concluiremos con un capítulo que resume los últimos años de su vida y su muerte.

Con todo ello, hemos procurado mostrar una imagen lo más completa posible, de este sevillano singular y notorio que fue Don Sebastián García Díaz. Nos ha facilitado la tarea el hecho de que fue, desde su adolescencia y juventud, persona de amores firmes, constantes y profundos: su familia, sus amigos del alma, su ciudad, su profesión y la docencia. A los que amó y se entregó con todas sus fuerzas.

Vida personal

Sebastián García Díaz nace en Sevilla el 18 de abril de 1924, en el seno de una familia sevillana también; en el contexto de un barrio popular —como él decía con orgullo— como lo es el barrio de San Román. Pocos años más tarde su familia se trasladó a la calle Jerónimo Hernández en el

cercano barrio de San Juan de la Palma, del centro de Sevilla, enclave en el que están afincados la mayor parte de los recuerdos de la infancia del Profesor García Díaz.

Destaca el plano de formación religiosa durante su infancia, primero en el Colegio de las Carmelitas y después en el de los Hermanos Maristas, que tuvo gran importancia para él. La contraposición a este plano de religiosidad era la vida de barrio, como él mismo cuenta con *“este aire picaresco, ligeramente tunantuelo que hacía la convivencia con los chavales un tanto desgarrados del barrio”*. Y todo ello “coloreado” por la participación en valores estéticos, que el Profesor García Díaz profusamente describe en su autobiografía, analizando su entorno. Así, en esta etapa inicial de su vida se pueden encontrar también las raíces de otro rasgo que definió marcadamente su personalidad, que fue su sevillanismo.

Además de la profunda influencia que tuvo Sevilla, su barrio, hubo también dos entornos a los que dedicó tiempo de forma regular, y que produjeron una honda impresión en su carácter. De un lado, conoció la *“soledad introspectiva arropada por el contacto con la naturaleza que embriaga todos los sentidos”* en el entorno de la finca de su abuelo en Paymogo (Huelva). Del otro lado, en el pueblo de Gilena, fue monaguillo de niño y de adolescente, tuvo contacto con un amplio grupo de jóvenes de su edad, de ambos sexos, con los que aprendió los rudimentos de una convivencia y las bases de relaciones interpersonales, bien abrigado también por un entorno familiar, amplio y numeroso, distinto al de su casa de Sevilla, menos rígido y más liberal. Estos entornos fueron una característica de su periodo vacacional, a los que acudió con regularidad, año tras año, durante casi toda su juventud.

Con respecto a su familia, tuvo una relación estrecha con todos ellos. Eran una familia numerosa, sin grandes diferencias de edad entre los cinco hermanos, lo que favorecía un trato cercano, a más de la pequeñez de la casa en que vivían. Si bien, como en todas las familias numerosas, había preferencias, cercanías, mejor entendimiento entre algunos, en el caso del Profesor García Díaz, su afinidad era especial para con su hermana Maravillas, con la que le gustaba conversar y discutir de libros o filosofía.

Referente a sus padres, tenía una consideración diferente para ambos, pero sin preferencias. Hacia su padre sentía una profunda admiración; su padre fue siempre para él su Gran Maestro, de él aprendió la templanza, la fe en los hombres, la sobriedad y la elegancia en el sufrimiento; en definitiva le enseñó cómo debía ser un hombre liberal y digno. Hacia su madre

sentía un profundo cariño impregnado de ternura, que ella correspondía con esa “bien administrada preferencia” por su hijo mayor.

Sin embargo, el pensamiento liberal de su padre en el convulso momento político que le tocó vivir al Profesor García Díaz durante su infancia y juventud fue un importante condicionante para él. Como chico “rojo” y pobre, se vio obligado a luchar más duro y sacar lo mejor de sí mismo en el terreno en el que podía, que era el del estudio.

Vida profesional

Su vocación médica se basó en una ambición o sueño de la infancia, la de ser Catedrático de Cirugía, por la profunda impresión que de niño le había causado la figura de Don Antonio Cortés Lladó. Así, al terminar los estudios de bachillerato y el Examen de Estado, comienza otro capítulo de la vida del Profesor García Díaz, no ya como niño, sino como joven; como joven estudiante de Medicina.

Se consideraba afortunado por haber podido cursar los estudios de Medicina en una Facultad como lo es la de Sevilla, con sede en el edificio histórico y noble del Hospital de las Cinco Llagas; y con maestros de los que pudo aprender no sólo ciencia médica sino también el valor del pensamiento crítico y valores humanos como Don José María Cañadas Bueno, Don José Sopeña, Don Antonio Cortés Lladó y Don Juan Andreu Urra.

El Profesor García Díaz fue un alumno brillante y activo; siendo interno por oposición (primero de materias médicas y después de una quirúrgica) y obteniendo uno de los Premios Extraordinarios de Licenciatura como colofón a sus estudios.

Ya al finalizar la carrera, en el verano de 1948, comienza su ejercicio profesional, aún en Sevilla, mientras se plantea el siguiente paso. Su ambición de ser Catedrático de Cirugía le conduciría a Madrid para seguir formándose.

El viaje a Madrid del Profesor, y su estancia allí durante una serie de años, constituyen una segunda etapa de su biografía en el ámbito profesional. Se trata de una etapa muy prolífica, rica en experiencias y conocimiento de personal. Tiene que subsistir en condiciones precarias y acepta varios empleos como crítico de libros de medicina, redactando biografías y como médico de la residencia donde se aloja, a la par que sigue formándose en el servicio de Don Alfonso de la Fuente Chaos. Bajo su protección concluye su Tesis Doctoral y se presenta a las oposiciones a Adjunto, que logra sacar.

Y de esta forma, pasaron unos años de trabajo intenso, hasta que, en el año 1957 se convocaron las oposiciones a Cátedra de Cirugía, que supondrían la culminación de sus aspiraciones profesionales de la infancia.

De esta manera el Profesor García Díaz obtuvo su plaza, y se convirtió en el catedrático más joven de España hasta este momento. La plaza inicialmente le llevó a Zaragoza, donde permaneció durante un año, hasta que tuvo la oportunidad de dirigirse a su ansiado destino final, la ciudad de Sevilla, en el año 1959.

Este capítulo final en que culmina su vida profesional, su regreso a Sevilla como Catedrático de Cirugía, le permite hacer realidad sus ambiciones, sus sueños, sus anhelos y muchos de los proyectos largamente acariciados. En esta etapa se dedica a transmitir conocimientos, al par que crea una Escuela, encargada de formar a las generaciones, tanto de estudiantes como de postgraduados. Investiga, innova, desarrolla campos de la Cirugía. Organiza su Servicio en secciones con especialistas en Neurocirugía, Cirugía Vascular, Urología, Cirugía Torácica... etc, con entidad propia cada una de ellas aunque todas aunadas bajo su figura de catedrático. Muchos de los especialistas que se formaron en aquella época con el Profesor García Díaz en el Hospital de las Cinco Llagas se quedaron después en Sevilla y otros salieron de su entorno para distribuirse por toda la geografía española.

En el momento de la inauguración del Hospital Universitario Virgen Macarena el Profesor García Díaz, ostentaba el cargo de Decano de la Facultad de Medicina. Estuvo en el cargo hasta el año 1977, por lo que hubo de vivir los años duros de asentamiento en el nuevo hospital y de agitación social inmediatamente posteriores a la dictadura. Posteriormente, abandonó la Junta Directiva de la Facultad, pero mantuvo tanto su cargo de Jefe de Servicio de Cirugía como la Cátedra; y continuó ejerciendo en ellos con un ritmo más sosegado, pero siempre con ilusión, hasta sus últimos días.

Académico y escritor

El Profesor García Díaz, fue durante toda su vida una amante de la cultura, las artes, y muy especialmente las letras. Desde niño, comenzando con esa actividad espontánea de la “Academia de los jueves”, donde un grupo de adolescentes se dedicaban a descubrir a los revolucionarios Lorca, Alberti y Unamuno; más tarde con el ciclo de conferencias para-culturales que organizó en Madrid alrededor de la figura del médico. Esta faceta, como tantas

otras de su biografía, se acrecentó, y fructificó con su regreso a Sevilla, ya en sus años maduros. Como tal, amante de las artes y las letras, fue miembro de número y participante activo de dos academias sevillanas: la Real Academia de Medicina de Sevilla y la Real Academia de Buenas Letras de Sevilla. Su ambición en este periodo era transmitir este amor por la cultura a sus estudiantes, sus “Jóvenes Maestros”, como él los llamaba. Es por ello, que fue un conferenciante asiduo en diversos entornos, habitualmente relacionados con la vida universitaria y la ciudad de Sevilla, como los colegios mayores y residencias universitarias, o el Ateneo de Sevilla. Entre sus temas más favoritos encontramos la ciudad Sevilla (recorrida con los cinco sentidos), la sociedad actual y el papel del hombre en la misma, el médico/cirujano y su tiempo, la universidad, el erotismo -curiosamente este tema siempre le produjo gran interés como se aprecia a lo largo de la autobiografía, quizás condicionado por la época de represión que le tocó vivir- y por supuesto el tema del dolor y la muerte, que tanto le fascinaba. Sobre estos temas, además de conferencias escribió libros de ensayo como: “La Cirugía, la Universidad y el Cirujano” (1958) o “La muerte. Ensayos en clave andaluza” (1981).

En 1966 entra a formar parte de la Real Academia Sevillana de Buenas Letras, donde estaban sus buenos amigos, entre los que destacan Florentino Pérez-Embid, Rafael Manzano Martos y Francisco Morales Padrón. Asimismo, en 1975 entra en la Real Academia de Medicina de Sevilla, “esta Regia Sociedad tan rancia y tan prestigiada”, en la cual coincidía con sus colegas de profesión.

Es preciso, asimismo, mencionar que su actividad cultural en torno a las letras, sobrepasó el ámbito de las dos academias: formó parte también de la Asociación de Médicos Escritores, tanto a nivel nacional como regional, llegando a ser Director Regional de la misma; y fue su responsabilidad la organización del IV Congreso de Médico Escritores, que tuvo sede en Sevilla en 1979.

Sevillano y cofrade

Uno de los grandes amores de Sebastián García Díaz fue su ciudad; Sevilla. Un amor que comenzó desde su infancia, y que, no solo le duró toda la vida, sino que, con el paso de los años, se fue haciendo más hondo, más rico en matices, más visceral, más completo. Prueba de ello es el hecho de que solo abandonó su querida ciudad por el imperativo de formarse y alcanzar la meta profesional que fue otro de sus sueños y ambiciones de toda la vida -ser Catedrático de Cirugía- mas, en cuanto lo hubo consegui-

do, a la primera oportunidad, retornó a Sevilla, y es en esta ciudad donde se realizó completamente. En estrecha relación con su ciudad, encontramos su actividad como cofrade. Éste fue un modo de expresar una faceta de su religiosidad, íntimamente ligado a su carácter y personalidad de sevillano, y, por tanto, especialmente acorde con sus valores complementarios de belleza y criterio estético. Inició esa andadura desde muy joven; y como en tantas otras cosas, fue a su vuelta a Sevilla cuando más ahondó en ella.

Como una tradición familiar de su rama paterna, perteneció a la Hermandad del Valle desde el 13 de abril de 1930, y sólo a esa Hermandad. Al retornar a Sevilla, vuelve a su Hermandad del Valle; y comienza a tener un papel más destacado, a asumir responsabilidades, que culminan con su elección como Hermano Mayor. En aquella época, la Hermandad se ubicaba en la Iglesia del Santo Ángel; y una de sus primeras grandes empresas como Hermano Mayor, fue conseguir el traslado de la Hermandad a un templo emblemático de Sevilla, la Iglesia de la Anunciación (iglesia de la antigua Universidad), que hubo de ser restaurada, con la colaboración de sus amigos del alma, Florentino Pérez-Embid como Director General de Bellas Artes y Rafael Manzano Martos, arquitecto y restaurador.

Y, no contento con ello, se impuso otra tarea que le era muy querida, y que habla profundamente de su espiritualidad: el Sermón de las Siete Palabras. En su Pregón de Semana Santa, realizado en 1962, ya se refiere a las Siete Palabras como *“una tradición lastimosamente perdida”*; once años más tarde, en cuanto tuvo la oportunidad, lo reavivó, de manera que en el año 1971 se reinstaura la tradición, inaugurada por el propio Profesor García Díaz a cargo de la Primera Palabra.

El acto tuvo una repercusión e impacto importante en la Sevilla de aquel tiempo, y la tradición ha perdurado hasta nuestros días. Posteriormente reivindicó su afición mariana en mayo de 1972, dando el Pregón de Glorias ante la Virgen de las Aguas en la Iglesia del Divino Pastor. Años más tarde, en 1982, volvería a participar en ejercicio de la Siete Palabras analizando esta ocasión la Séptima Palabra de Cristo en la Cruz.

Tras concluir su periodo de Hermano Mayor en la Hermandad del Valle, fue nombrado Hermano Mayor Honorario de la misma y Medalla de Oro. Siguió implicado en las actividades de la Hermandad, en las que introdujo a sus hijos, incluida la salida procesional, que siguió haciendo hasta que por motivo de su enfermedad, se vio imposibilitado. Pero, no por ello dejó de participar: acompañaba a la Virgen del Valle en largos tramos de su recorrido.

Últimos años y muerte

En sus últimos años en Sevilla, cambia de domicilio y sale de un barrio nuevo y elegante –Los Remedios– para ubicarse en uno que todavía conserva ese sabor tradicional de la Sevilla de sus años jóvenes: el Barrio de Santa Cruz. Y la casa en que habita, también sigue los criterios tradicionales de la arquitectura sevillana, con su patio interior donde florece un recoleto jardín, al son de una fuente y con su querida biblioteca, “el palomar”, su despacho intimista.

Ya tenía el Profesor Sebastián García Díaz, su vida montada, a su gusto, y funcionando adecuadamente en el registro profesional, docente y cultural; se había integrado como sevillano en todas las actividades que tenían atractivo para él. Llegada esa época, por los años 70, comienza un cambio en sus actividades, gradual y progresivo, condicionado por varios factores de importancia, especialmente su estado de salud. Empieza a tener, tras un largo periodo libre de enfermedades, un cuadro de hepatitis; y poco tiempo después una úlcera duodenal que le lleva en dos ocasiones a someterse a cirugía. Es durante las intervenciones cuando se descubre una cirrosis hepática macronodular, secuela de la antigua hepatitis, y que le obliga a cambiar su régimen de vida. A partir de ese momento, disciplinado y metódico como era, se impone una serie de cambios en su vida, entre ellos, reduce su ritmo de trabajo de una manera organizada; hace un régimen estricto de comida; suprime el alcohol salvo una sola copa de vino en las comidas; y se controla regularmente la función hepática. Había pasado una larga serie de años con un ritmo de trabajo feroz, renunciando a muchas cosas que le eran queridas o gratas; y en esta etapa pudo ya retomar alguna de sus aficiones, y a otras dedicarles más tiempo. Sus amigos recuerdan que le gustaba estar en casa, en la calle Cruces, y al atardecer, cuidar de las plantas que tenía en el patio interior de la misma. Allí, o en su despacho de “el palomar”, recibía a los más íntimos, siempre dispuesto a un rato de amigable y tranquila charla.

En esta etapa, retoma también con más intensidad su afición a la escritura, y publica el libro “La muerte, ensayos en clave andaluza”. Multiplica sus conferencias, al par que intensifica su actividad en las dos Academias.

Durante la década de los 80, tiene además la oportunidad de disfrutar en otro de los ámbitos de su vida, la vida familiar. Asiste a la boda del mayor de sus hijos, y en el año 85, al nacimiento de su primera nieta, de la cual es padrino. Empieza a disfrutar de su papel de abuelo.

En septiembre de 1987 empieza a encontrarse peor, más débil, adelgazado y con un tinte subictérico en las conjuntivas, se somete a un chequeo, pensando en una de sus crisis de insuficiencia hepática, condicionada

por su cirrosis de larga evolución; pero la realidad es otra. Padece un hepatocarcinoma difuso, que abarca todo el hígado, inoperable e inaccesible siquiera a la posibilidad de un trasplante, de pronóstico infausto y rápidamente mortal. De hecho, sólo sobrevivió mes y medio tras el diagnóstico. Fallece el 14 de octubre de ese mismo año. Pero lo hace de la forma en que él siempre quiso: en su casa, rodeado de sus seres queridos, con el auxilio espiritual de las monjitas, sin padecer dolores; de una manera dulce se fue apagando poco a poco con la mirada posada en el cuadro de “su virgen”, hasta caer en un coma del que ya no saldría.

**PREMIO REAL E ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE MÉDICOS DE SEVILLA, SOBRE TEMA DE
MEDICINA Y ESPECIALIDADES.**

**LOS VENENOS COMO HERRAMIENTA CRIMINAL
EN LAS OBRAS LITERARIAS DE CERVANTES: LA
INFLUENCIA DE ANDRÉS LAGUNA Y SU ADENDA
ACERCA DE LOS VENENOS MORTÍFEROS,
LIBRO VI DEL DIOSCÓRIDES.**

**Dres. Francisco López-Muñoz y
Francisco Pérez-Fernández.**

El recurso a los venenos como elemento discursivo y contextual en las obras literarias ha constituido una herramienta habitual a lo largo de la historia de la literatura, y el Siglo de Oro español no supone, en modo alguno, una excepción. En este marco, la obra cervantina puede considerarse un ejemplo ilustrativo, sobre todo las cuatro *Novelas Ejemplares* (1613) de ambientación sevillana (*Rinconete y Cortadillo*, *El celoso extremeño*, *La española inglesa*, *El coloquio de los perros*), donde se recurre reiteradamente al ardid de las sustancias tóxicas, generalmente en el marco de tramas con connotaciones mágicas y amorosas.

En la España renacentista, incluso en su fase más tardía, pervivieron creencias y conductas propias de épocas previas, enmarcadas en la irracionalidad de la magia, la hechicería y la brujería, y proliferaron personajes vinculados a estas prácticas, asociados en el sentir popular a mujeres de las minorías religiosas de la época, básicamente judías y moriscas, dedicadas a la elaboración de los denominados hechizos, encantamientos o filtros de amor. En este contexto también se manejaron, al margen de la medicina tradicional y ortodoxa, y muchas veces en el entorno del reino del hampa, con objetivos extraterapéuticos, una gran cantidad de sustancias dotadas de propiedades tóxicas, la mayor parte de las cuales formaban parte del arsenal terapéutico

de la medicina durante la Edad Media y el Renacimiento. Tal es el caso de los venenos en el ámbito de las prácticas de hechicería, o de ciertas sustancias recreativas y adictivas en el caso de la brujería, como, por ejemplo, los famosos “ungüentos de brujas”. Estas prácticas llegaron a formar parte inseparable de la imaginación colectiva europea durante el siglo XVI, como quedó plasmado en las obras literarias de un gran número de autores, incluido el propio Miguel de Cervantes (1547-1616). De hecho, Cervantes recurre sistemáticamente a personajes marginales en su producción literaria, tal vez en un afán de ejercer una aguda y sagaz crítica a una sociedad que, siendo el epicentro del mundo, comenzaba a hacer aguas. De esta forma, sus *Novelas Ejemplares* se encuentran plagadas de comadres, alcahuetas, hechiceras (y brujas en menor medida), personajes muchas veces de procedencia morisca o judía y muy vinculados, en esa España tardorrenacentista, al ejercicio heterodoxo y vulgar de la medicina.

La mayor parte de las sustancias venenosas y los agentes tóxicos conocidos hasta el Renacimiento, procedentes en exclusividad de la misma naturaleza, fundamentalmente del reino vegetal, se venían utilizando simultáneamente como remedios terapéuticos desde tiempos remotos. Desde la vertiente académica, aunque se continuó bebiendo en las fuentes clásicas (*Theriaka* y *Alexipharmaká*, de Nicandro de Colofón, siglo II a.C., o la *Historia Natural*, 77, de Plinio, 23-79) o de algunos autores del Occidente cristiano bajomedieval (*De venenis* y *De arte cognoscendi venena*, de Arnau de Vilanova, ca. 1238-1311, o *De Venenis*, 1316, de Pietro d'Abano, ca. 1250-1316), durante el periodo cervantino también vieron la luz otras aportaciones científicas de gran relevancia en el campo de la toxicología, como la del médico sevillano Nicolás Monardes (1494-1588), a quien hay que atribuir un destacadísimo papel en la difusión de los remedios terapéuticos y de las sustancias venenosas durante el Renacimiento, y en concreto de los nuevos agentes procedentes del Nuevo Mundo. La obra científica cumbre de Monardes, que tuvo una enorme difusión en su época, fue la *Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales que sirven en Medicina* (1574). En este tratado, Monardes escribe un amplio prólogo sobre los conocimientos de la época en relación a los venenos y sus tipos, así como sobre los contravenenos y antidotos disponibles en su momento. Para Monardes, el detallado conocimiento clínico de la acción de los diversos venenos sobre el organismo debía constituir un elemento crucial para cualquier médico que en ese entonces pretendiera tener una clientela de un alto rango social, debido al gran uso que en esa época adquirieron los envenenamientos como instrumento criminal.

Pero, sin lugar a dudas, el texto de referencia en el campo de la terapéutica y la toxicología durante la época cervantina fue el *Dioscórides*, denominación popular y vulgarizada del tratado *Sobre la Materia Médica*, principal obra científica del médico griego Pedacio Dioscórides Anazarbeo (Anazarba, ca. 40 – ca. 90). En total, el texto, distribuido en 5 partes o “Libros”, describe las propiedades medicinales (y/o tóxicas) de unas 600 plantas, unos 90 minerales y alrededor de 30 sustancias de origen animal. La enorme importancia de esta obra se puede extrapolar de su gran pervivencia histórica, que alcanzó hasta el siglo XVIII. De hecho, desde el siglo XV se sucedieron de forma ininterrumpida las traducciones latinas de esta obra. Sin embargo, las más relevantes versiones comentadas del *Dioscórides* fueron las del médico de Siena, Pietro Andrea Mattioli (1501-1577), que alcanzó las 17 ediciones hasta el siglo XVIII, y la del segoviano Andrés Laguna (1499-1560), que fue reimpresa en 22 ocasiones. Ésta fue inicialmente publicada en Lyon, en 1554, con el título *Annotaciones in Dioscoridem Anazarbeum*, aunque su reimpresión en Amberes en 1555 (*Pedacio Dioscorides Anazarbeo, acerca de la materia medicinal, y de los venenos mortíferos*) constituye la versión primigenia fundamental de esta obra, primera realizada en lengua castellana. Laguna, además, incorporó un sexto libro a este tratado, titulado *Acerca de los venenos mortíferos y de las fieras que arrojan de sí ponzoña*. En total, consta de 69 capítulos, algunos muy breves (de varias líneas), en los que se describen los diferentes venenos conocidos, tanto de procedencia animal (cantáridas, orugas, buprestes, salamandras), incluido un amplio capítulo sobre la mordedura de perros rabiosos, como vegetal (cólchico, solano, acónito, cicuta, mandrágora, beleño, opio, etc.) o mineral (yeso, albayalde, azogue), además de otros más anecdóticos, desde el punto de vista actual, como la sangre de toro fresca o la leche cuajada. Asimismo trata ampliamente sobre los remedios útiles para cada tipo de intoxicación, describiendo también los antídotos universales (desde la triaca, al polvo de esmeraldas o unicornio, la piedra bezoar o la tierra de Lemnia) y la forma de tratar los envenenamientos.

La elaboración y distribución de venenos en la época cervantina estuvo en manos, excluyendo las propias de la profesión médica, de personas de grupos sociales marginales vinculados a la práctica de las “artes mágicas y oscuras”, en el marco del ejercicio de la hechicería, muchas veces relacionadas con la denominada “magia amatoria” (hechiceras, brujas, adivinos, saludadores, sanadores, remendadoras, desaojaderas, conjuradores,

nigrománticos, ensalmadores, santiguadores, etc.). Del mismo modo, hay que hacer constar que todos estos sujetos, incluyendo, por supuesto, brujas y hechiceras, y sobre todo en las grandes ciudades como Sevilla, donde se ambienta, como hemos comentado, un gran número de novelas cervantinas, estaban muy vinculadas al mundo de la germanía y del hampa (el reino de Monipodio en *Rinconete y Cortadillo*). El término “germanía” deriva de la acepción “Hermandad”, pues el mundo de la delincuencia urbana, durante este Siglo de Oro”, estaba organizado mediante una serie de normas internas que regulaban las actividades de todos sus miembros (desde una jerga propia a los ascensos en la organización, e incluso un sistema de impuestos, el “almojarifazgo de ladrones”): coimas, cotarreras, rufianes, pegoles, jorgolinos, mandiles, abispones, postas, birlos, bravos, jaques o jayanes. Entre las múltiples actividades de estas asociaciones delictivas, además del robo, del control de las casas de juego y de los ajustes de cuentas por encargo, se encontraba todo el submundo de la prostitución. Los burdeles eran regidos por las denominadas “madres”, que, en muchas ocasiones, ejercían también el oficio de brujas. De hecho, estas mancebías, denominadas también, curiosamente, “boticas”, no sólo ofrecían el servicio de las meretrices o servían para su hospedaje, sino que se prestaban como centros de distribución de pócimas, filtros y venenos, debido a la gran demanda de estos preparados, sobre todo por parte de mujeres.

En España, por su propia idiosincrasia cultural y política, las prácticas de hechicería se circunscribían a ciertos subgrupos de sujetos, fundamentalmente mujeres pertenecientes a minorías religiosas, como judías y moriscas. Estas hechiceras se dedicaban a elaborar remedios y curas (relacionados con la salud o con el amor), aunque ejercían también como comadronas o curanderas, y realizaban sus actividades en medios urbanos del ámbito peninsular más meridional, a diferencia de las brujas, que solían ser gentes de ascendencia cristiana y vinculadas al medio rural, generalmente del Norte del país, como Galicia, el País Vasco o Navarra. En cualquier caso, en relación a las hechiceras, curanderas o comadronas (además de las brujas), existía, en la época cervantina, un fuerte componente folklórico y misógino, amparado en la retórica de la mujer como ser débil, pecaminoso y tendente a la locura, tan habitual entre los teólogos, que es perfectamente rastreable en la literatura de este periodo, en la cual se ofrecen los relatos de hechiceras (casi siempre mujeres), ya sean reales o ficticias, desde una óptica negativa, saturada de tópicos, escasamente realista y pocas veces cifrada en hechos reales. De hecho, las hechiceras,

habitualmente mujeres jóvenes, siempre estaban sometidas a la sospecha de embelesar lujuriosamente a los hombres mediante su poder maléfico.

Desde la perspectiva toxicológica, muchos de los remedios terapéuticos utilizados por los físicos de la época también eran empleados, al margen de la medicina, por parte de hechiceras en la elaboración de venenos y diversos filtros y pócimas, dado su carácter tóxico a dosis más elevadas. Tal es el caso de muchas plantas de la familia de las solanáceas, como el eléboro (*Helleborus niger* o *Veratrum album*), el beleño (*Hyoscyamus albus* o *niger*), la belladona (*Atropa belladonna*), la mandrágora (*Mandragora officinarum*), o el estramonio (*Datura estramonio*). Tampoco hay que olvidar al opio (*Papaver somniferum*), prototipo de agente analgésico y sedante, ampliamente utilizado también con fines ilícitos y criminales durante el periodo moderno.

La dificultad para determinar los auténticos conocimientos de Cervantes en materia médica, en general, y terapéutica/toxicológica, en particular, ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios. Hay que tener presente, en este sentido, que Cervantes era partícipe, como hijo de cirujano-sangrador (Rodrigo de Cervantes, 1509-1585), hermano de enfermera (Andrea de Cervantes, ca. 1545-1609) y bisnieto de bachiller médico (Juan Díaz de Torreblanca (n.d.-1512), de ciertos conocimientos del arte de la medicina, conocimientos que pudo haber transfundido a sus creaciones literarias. Además, los médicos también se encontraban entre sus amistades más íntimas. Por otra parte, en su biblioteca particular se han identificado varios tratados de materia médica muy conocidos en su época, entre los que se encuentra un ejemplar del *Dioscórides* comentado e ilustrado por Andrés Laguna, posiblemente herencia paterna, por lo que debía corresponder a la edición salmantina de 1563, o una de sus reimpresiones de 1566 o 1570, ya que Rodrigo de Cervantes falleció en 1585.

Así pues, nosotros planteamos que el conocimiento de las plantas y de otros recursos terapéuticos y tóxicos obtenidos de ellas que exhibe Cervantes posiblemente proceda de la lectura y de la consulta de obras técnicas, como la famosa edición del *Dioscórides* editada por Laguna. En este sentido, Cervantes era muy aficionado a mencionar, comentar e incluso criticar en sus obras literarias muchos de los libros y manuscritos de los que disponía en su biblioteca particular, y, siguiendo esta línea argumentaria, el *Dioscórides* es la única obra de carácter científico-médico que cita el novelista en toda su producción literaria, en concreto en *El Ingenioso Hidalgo Don Quijote de La Mancha* (1605): “Con todo respondió Don Quijote,

tomara yo ahora más aína un quartal de pan o una hogaza y dos cabezas de sardinas arenques, que cuantas yerbas describe Dioscórides, aunque fuera el ilustrado por el Doctor Laguna” (I-XVIII). Por otro lado, hay que tener presente que Laguna redactó sus comentarios al *Dioscórides* mediante un discurso universal en lengua castellana, de forma que pudiesen ser utilizados y entendidos, además de por los profesionales de la medicina de la época, por personas legas en materia terapéutica, ya que evitó recurrir a la tecnificación del lenguaje vulgar. La lectura de otros textos farmacológicos, aunque probable, es ciertamente más difícil de demostrar, como por ejemplo el *Tratado de las drogas y medicinas de las Indias Orientales* (1578), de Cristóbal de Acosta (1515-1594), o la obra de Monardes, a pesar de que Cervantes cita en sus obras plantas y remedios descritos por el médico sevillano y que no se recogen, o muy someramente, en la obra de Laguna, como la planta del tabaco o las piedras bezoares. En cualquier caso, Cervantes se trasladó a la capital hispalense en 1587 en comisión como recaudador de trigo para la Armada Invencible, fecha en la que aún vivía Monardes, cuyo prestigio como médico (y el de su obra científica) eran muy elevados, y estuvo viviendo en Andalucía hasta 1603. Curiosamente, Cervantes estuvo preso en 1597 en la Cárcel Real de Sevilla, ubicada al final de la calle de la Sierpe (mencionada en la comedia *El rufián dichoso*, 1615), justo en la misma calle donde Monardes poseía un jardín botánico, en el que aclimató y cultivó, por primera vez en Europa, muchas plantas traídas del Nuevo Mundo, incluido el tabaco, y donde también tenía su sede la Casa de Fernando Díaz, impresor de la edición completa de la *Historia Medicinal* de 1580.

Siguiendo los planteamientos de Esteva de Sagrera, Cervantes pudo haber conocido las virtudes de numerosas plantas disponibles en los herbolarios de su época para el abordaje, popular y económico, de diferentes patologías, sin necesidad de la asistencia especializada de galenos y boticarios. Nuestro grupo ha encontrado en los textos cervantinos 10 plantas mencionadas por sus hipotéticas propiedades terapéuticas o nocivas para la salud, de las que 5 son mencionadas en relación estrictamente a sus propiedades venenosas o como antídoto. Pero, además, Cervantes conocía los diferentes preparados de botica y la farmacopea de la época, basada, fundamentalmente, en la aplicación de aceites, ungüentos, bálsamos, conservas, raíces, cortezas y jarabes. Muchos de estos preparados, algunos de carácter ficticio y otros de uso real, quedan reflejados en las obras del literato alcalaíno. A título de ejemplo, baste mencionar el famoso bálsamo

de Fierabrás, tan reiterado en *El Quijote*, los polvos de ruibarbo (raíz de *Rheum officinale* –ruibarbo chino- o *Rumex alpinus* –ruibarbo de los monjes-), uno de los agentes terapéuticos purgantes más empleados en la época renacentista, el ungüento blanco o el aceite de Aparicio.

Finalmente, en sus *Noveles Ejemplares*, Cervantes describe los efectos tóxicos de diferentes preparados elaborados al margen de la medicina convencional por parte de brujas y hechiceras, en algunos casos en relación a sus connotaciones mágicas, como es el caso de los filtros de amor en *El licenciado Vidriera*, bien como sustancias de abuso para uso recreacional en *El coloquio de los perros* (ungüentos de brujas), o como herramientas puramente delictivas en el caso del opio en *El celoso extremeño* o las pócimas venenosas en *La española inglesa*. Sin embargo, de una detallada lectura médica de las obras cervantinas se puede colegir que, en relación con los venenos y los tóxicos, Cervantes suele evitar mencionar específicamente el nombre de estos preparados. Esto posiblemente no se deba a la ignorancia del autor, que como hemos comentado no era ajeno a la materia médica y terapéutica, sino, como postulan varios autores, a un exceso de celo frente a las autoridades de la Inquisición, debido al controvertido y desprestigiado uso extraterapéutico de estas sustancias, muy criticado por las autoridades eclesiásticas. No debemos olvidar, en este sentido, la especial vulnerabilidad del literato, que, cuestionado como cristiano viejo, debía dejar inmaculada de forma permanente su limpieza de sangre. Por este motivo, Cervantes se limita a glosar las propiedades de los preparados herbales utilizados a nivel popular, sin incidir en su hipotética composición.

En líneas generales, Cervantes recurre con asiduidad en sus obras al término genérico “veneno” (y sus sinónimos), aunque generalmente lo suele hacer de forma simbólica o metafórica. A título de ejemplo, esta acepción es empleada 7 veces en *El Quijote* y sólo una de ellas como referencia explícita al papel de estas sustancias: “Lo que suelen hacer algunas mujercillas simples y algunos embusteros bellacos, es algunas mixturas y venenos con que vuelven locos a los hombres...” (I-XXII). Los agentes tóxicos mencionados por Cervantes en sus obras literarias en sentido genérico como elementos venenosos son la adelfa, el beleño, el tártago y el mercurio. La adelfa, popularmente conocida como “baladre”, ha formado parte, junto con hortensias y cactus, de la despensa de hechiceras, las cuales utilizaban sus propiedades tóxicas para cocinar sus mágicas pócimas, especialmente las de aojamiento o mal de ojo. Cervantes destaca el carácter ponzoñoso y amargo de la adelfa en *La*

Galatea (1585) (“composición venenosa / con jugo de adelfa amarga”) y en *El Quijote* (“... y tan amargo que en su comparación son dulces las tueras y sabrosas las adelfas”, II-XXXIX). Curiosamente, estos pasajes están redactados siguiendo un estilo muy parecido al de las anotaciones de Andrés Laguna, quien comenta que “a causa de su notable amargor, solemos rogar a Dios, que a la hembra desamorada, a adelfa le sepa el agua”. El beleño (“hierba loca” o “flor de la muerte”) también se venía utilizando, desde la Edad Media, como integrante de las pócimas de hechiceros y brujas por sus efectos alucinógenos o sedantes. Precisamente, el beleño es citado metafóricamente por Cervantes en *La Galatea* recordando sus efectos hipnóticos: “Tu has quitado las fuerzas al beleño, / con que el amor ingrato / adormecía a mi virtud doliente”. De las flores de esta planta, denominada hyoscyamo por Laguna, dice el *Dioscórides* que “engendran sueños muy graves”. También se menciona incidentalmente en *El Quijote* el tártago (*Euphorbia lathyris*), planta herbácea anual de la familia de las *Euforbiáceas* conocida vulgarmente como ruibarbo de los labradores: “... cada vez que veía levantar las vejigas en el aire y caer sobre las ancas de su rucio, eran para él tártagos y sustos de muerte...” (II-XI). Esta planta es considerada en la actualidad como tóxica, pero era muy empleada en el siglo XVI por su doble mecanismo de acción, purgante y emético, a pesar de la fatiga que ocasionaba a los que ingerían estas semillas. Finalmente, también se refiere Cervantes en sus obras al mercurio, **único tóxico de origen mineral citado por el literato, y conocido** en aquella época como azogue, haciendo alusión, en sentido figurado y metafórico, a uno de los síntomas de la intoxicación mercurial; el temblor. En relación a las propiedades tóxicas del mercurio, comenta Laguna en su *Dioscórides*: “es tan dañoso a los nervios el vapor que de sus minas expira, que por gallardo y robusto que sea el obrero, si trabaja cuatro años en ellas, al cabo de ellos, le tiemblan las manos y la cabeza y no es más de provecho”.

Del mismo modo, en los textos cervantinos podemos encontrar referencias a ciertos antídotos, también desde una perspectiva alegórica o poética, como es el caso de la verbena o las piedras bezoares, respectivamente. En su comedia teatral *Pedro de Urdemalas* (1615), Cervantes se refiere a la verbena, planta a la que se adjudicaban propiedades mágicas, incluso durante la época del barroco temprano: “Aquí verás la verbena, / de raras virtudes llena”. La verbena es una planta vulgarmente conocida en aquella época como “hierba sagrada”, por su uso, en forma de ramilletes, en ceremonias religio-

sas de la Antigüedad, o “hierba de los hechizos” (“herba dos ensalmos” en Galicia), lo que remarca su carácter mágico. Laguna comenta que “llámanla hierba sagrada por ser útil para purgar la casa de adversidades, colgándose de ella”, y entre sus diversos usos, la cita antídoto contra los venenos. Por su parte, la piedra bezoar, junto al cuerno de unicornio, fue considerada desde la Edad Media como un antídoto insuperable, mucho más eficaz que cualquier otro remedio, simple o compuesto, perdurando esta idea durante todo el Renacimiento, época en la que su uso se vio reforzado por el descubrimiento de estas piedras en la fauna del Nuevo Mundo, concretamente en la vicuña. En sus comentarios al *Dioscórides*, Laguna cita que “hacen mención los árabes de una fuerte piedra llamada en árabe Bezahar, que quiere decir contra tósigo: la cual celebran por admirable contra todo género de veneno, contra la mordedura de fieras emponzoñadas y finalmente contra la pestilencia”. Al igual que el cuerno de unicornio, las piedras bezoares eran consideradas un bien de lujo y su precio era muy elevado, al tratarse de un producto exótico. Precisamente en este sentido las menciona Cervantes en su comedia *La entretenida* (1615), cuando Muñoz da instrucciones a Cardenio para que éste de pábulo a su personalidad fingida de influyente indiano: “Mas no dejes de traer / algunas piedras bezares, / y algunas sartas de perlas, / y papagayos que hablen”.

El ambiente de la hechicería que refleja Cervantes en sus novelas muestra los estrechos vínculos existentes entre este colectivo, integrado por mujeres de religión no católica, y el mundo de los venenos y los envenenamientos. Como expertas conocedoras de todo tipo de hierbas y plantas, las hechiceras siempre aparecen como responsables de la confección o del suministro de agentes tóxicos. Esta relación es clara, en palabras del propio Cervantes, en el caso de *El licenciado Vidriera*, pues el “veneficio” (remedio maléfico elaborado por hechiceras) que generó su trastorno mental fue encargado a una hechicera morisca. La procedencia no está tan clara en la novela *El celoso extremeño*, pues el “botecico de unguento” tóxico que Loaysa facilita a Leonora es gestionado por los amigos del virote. Sin embargo, es llamativa la intermediación de la dueña Marialonso, una vieja de actitudes celestinescas, que al conducir a los amantes a su aposento, les “echa la bendición con una risa falsa de demonio”. Por último, en *La española inglesa*, el literato no aporta datos sobre la procedencia del tósigo con el que se envenena a Isabela, pero no deja de llamar la atención la adscripción religiosa protestante de la camarera real envenenadora.

Los fines criminales también son completamente distintos en estas novelas ejemplares. En *La española inglesa* nos encontramos frente a una intoxicación aguda con fines puramente homicidas, fundamentados en el despecho vengativo de una madre, mientras que en *El celoso extremeño* se narra una intoxicación crónica, con dosis bajas del veneno administrado por vía tópica, con objeto de dejar indefensa a la víctima y enmascarar el fin último del delito, que en esta novela es un adulterio. En cualquier caso, las motivaciones que conducen a la aplicación de los venenos están siempre vinculadas al amor, o más certeramente, al desamor. Otros preparados de naturaleza tóxica (y sus antídotos) son mencionados por Cervantes en sus *Novelas Ejemplares*, más relacionados con la tradición mágica generada en torno a las hechiceras y brujas que con sus usos delictivos y criminales. Tal es el caso de los filtros de amor en *El licenciado Vidriera* y los ungüentos de brujas en *El coloquio de los perros*, que, a tenor de los efectos descritos, podrían corresponder al estramonio o la mandrágora en el primer caso, y al beleño o el solano en el segundo. Dado que, en *El coloquio de los perros* no se trata de un envenenamiento intencional, sino de un trastorno por abuso de sustancias, su análisis escapa a los objetivos del presente trabajo. El caso de la novela *El licenciado Vidriera* es más complejo, pues recoge la tradición de elaborar, con remedios herbales, filtros de amor capaces de modificar el sentimiento y la voluntad del consumidor, por parte, en este caso, de una hechicera de ascendencia morisca, en el marco del acervo popular relacionado con la magia amatoria, si bien en la época de Cervantes ya se sabía de la ineficacia de estos preparados en la modificación del libre albedrío, y del alto riesgo de intoxicaciones con su consumo. Aunque los efectos que el estramonio (“higuera del infierno”, “higuera loca”, “berenjena del diablo”, “flor de trompeta” o “hierba de los brujos”) o la mandrágora (“berenjenilla” o “manzana de Satán”), posibles ingredientes del “veneficio” administrado, causaron en el licenciado Tomás Rodaja no fueron expresamente buscados, bien es cierto que la intencionalidad era manifestamente perversa, en tanto se pretendía quebrar el juicio de un sujeto. Sin embargo, el derrote de la trama no progresa por esta vía, sino por las consecuencias de un imprevisto accidente, por lo que esta trama tampoco se ajusta exactamente al concepto de envenenamiento criminal.

Por tanto, a continuación nos ocuparemos de las sustancias y los preparados dotados de propiedades tóxicas y empleados como venenos, al margen de sus hipotéticas indicaciones clínicas, a nivel criminal, en las

obras de Cervantes. También se comentarán los antídotos y contravenenos citados por el literato alcaláino. Para ello recurriremos a dos novelas ejemplares cervantinas, ambas ambientadas en la ciudad hispalense, en las que se refiere el uso de estos agentes con dichos fines: *La española inglesa* y *El celoso extremeño*. La trascendencia literaria de estos preparados, elaborados por personas no cultivadas y ajenas a la materia médica, es tal, que constituyen una parte de gran relevancia en el discurso narrativo de dichas *Novelas Ejemplares*.

El prototipo de agente narcótico y sedante, el opio, no es citado expresamente en ninguna de las obras cervantinas, pero existe una curiosa cita en la novela ejemplar *El celoso extremeño*, cuando la joven esposa Leonora aplica un preparado narcótico (del que no se desvela su composición) a su anciano marido Carrizales: "... los polvos, o un unguento, de tal virtud que, untados los pulsos y las sienes con él, causaba un sueño profundo, sin que de él se pudiese despertar en dos días... y asimismo le untó las ventanas de las narices... Poco espacio tardó el alopiado unguento en dar manifiestas señales de su virtud, porque luego comenzó a dar el viejo tan grandes ronquidos... El unguento con que estaba untado su señor tenía tal virtud que, fuera de quitar la vida, ponía a un hombre como muerto". En este pasaje, Cervantes utiliza un adjetivo italianizado ("alopiado") para dar cuenta de que el unguento aplicado por la esposa está elaborado con opio. Esta acepción deriva del término "*aloppiato*", que se venía utilizando en Italia desde el siglo XIV para designar aquellas bebidas que contenían derivados opiáceos. Hay que tener presente, en este sentido, que Cervantes recurrió al uso frecuente de italianismos en sus obras, dado su periplo italiano durante su juventud, entre 1569 y 1575. En este punto, es preciso resaltar que la descripción de los efectos del unguento "alopiado" concuerda en gran medida con las descripciones efectuadas por Laguna en su *Dioscórides*. En relación con el papaver hortense, sobre todo la variedad llamada *pithitis* o *nigrum papaver*, Laguna anota que: "dada una onza de simiente a un hombre de complexión delicada, le hará dormir *in aeternum*... La lecheriza de la simiente... hace dormir gravísimamente... Es tan grande la frialdad del opio que quita el sentido a las partes, y así adormenta... En suma, el opio, enemigo del cuerpo humano, es un veneno sabroso, que de nuestro calor natural no puede ser, sino difícilmente, alterado". Cervantes no sólo elude dar datos concretos sobre la composición de la untura, debido posiblemente, como hemos comentado, a la precaución que le causaba los efectos censores y punitivos del Tribunal del Santo Oficio, sino que tampoco co-

menta la procedencia del mirífico unto, aunque la elaboración de este tipo de preparados durante la España Áurea, al margen de sus usos médicos y confección en las boticas, solía recaer en manos de herbolarias y sanadoras, mujeres próximas al ámbito de la hechicería y brujería, e incluso con actividades muchas veces compartidas.

En el marco literario de las intoxicaciones de base amatoria, Cervantes recurre al empleo de los venenos con fines homicidas y criminales en la novela ejemplar *La española inglesa*. En la trama narrativa, la camarera de la reina de Inglaterra, evidentemente protestante, por despecho, decide envenenar a Isabela al haber despreciado los amores de su hijo, el conde Arnesto: “Y fue su determinación matar con tósigo a Isabela;... aquella misma tarde atosigó a Isabela en una conserva que le dio, forzándola que la tomase por ser buena contra las ansias de corazón que sentía... a Isabela se le comenzó a hinchar la lengua y la garganta, y a ponérsele denegridos los labios, y a enronquecérsele la voz, turbársele los ojos y apretársele el pecho: todas conocidas señales de haberle dado veneno”. Nótese que el veneno fue administrado en una “conserva”, es decir en un medicamento de consistencia blanda, integrado por una sustancia vegetal y azúcar, de forma que el principio activo terapéutico se conservaba y se facilitaba su administración.

Cervantes, en esta obra, utiliza la acepción “tósigo”, que procede del término latino “toxicum” y es referida en el *Dioscórides* como un veneno que inflama la lengua y los labios e induce la locura. Precisamente, Laguna describe en su Libro VI, de forma muy parecida a como lo hace Cervantes, los efectos tóxicos inducidos por el beleño: “a los que tragaron el hyoscyamo blanco sobreviene gran relajación de junturas, apostémaseles la lengua, hínchaseles la boca, inflámaseles y paréceles turbios los ojos, estréchaseles el aliento, acúdeles sordedad con váguidos de cabeza, y una comezón de las encías, y en todo el cuerpo. Además de esto, embótaseles el sentido, les viene borrachez...”. Sin embargo, otras sustancias tóxicas también podrían ocasionar la sintomatología descrita por Cervantes. Curiosamente, en el capítulo destinado al “toxico”, veneno que “inflama la lengua y los labios”, Laguna discute la naturaleza de esta sustancia mencionada por Dioscórides y de la que comenta que usaban los bárbaros para emponzoñar sus saetas. Por este motivo, postula la posibilidad del eléboro negro (“hierba de los ballesteros”) o del “napelo” (acónito), también usado por los árabes para este menester, ambos causantes de síntomas parecidos. Del mismo modo, debido a su sinoni-

mia, Laguna asocia el “toxico” a los “taxicos”, es decir aquellos venenos elaborados con el “zumo del texo” (*Taxus baccata*), del que comenta que comido “es veneno que muy presto despacha”. Hoy se conocen los efectos tóxicos paralizantes del sistema nervioso central de la taxina, un potente alcaloide obtenido de estos árboles del género *Taxus* (de estas plantas se han obtenido, además, modernos agentes antineoplásicos, conocidos como taxanos o taxoides, como el paclitaxel y el docetaxel). Al hilo de los efectos secundarios de estos agentes, no deja de ser curiosa otra de las consecuencias del envenenamiento narrado por Cervantes: “Isabela no perdió la vida, que el quedar con ella la naturaleza lo conmutó en dejarla sin cejas, pestañas y sin cabello; el rostro hinchado, la tez perdida, los cueros levantados y los ojos lagrimosos”. Precisamente uno de los secundarismos más frecuentes de los taxanos (cuya incidencia es superior al 10%) es la inducción de alopecia, debido a su mecanismo de acción antitumoral.

En el caso del envenenamiento criminal de la novela ejemplar *La española inglesa*, Cervantes también hace mención a algunos remedios terapéuticos supuestamente útiles, procedentes de la medicina medieval aunque aún vigentes en la mentalidad renacentista, para el tratamiento de dicho envenenamiento. Así, Cervantes relata que, a Isabela, la reina “hizo dar cantidad de polvos de unicornio, con muchos otros antídotos que los grandes príncipes suelen tener prevenidos para semejantes necesidades”. Este pasaje también hace pensar en una supuesta lectura por parte del escritor de la obra de Laguna. Según el físico segoviano, “de todas las medicinas preservativas contra pestilencia y veneno, al cuerno de unicornio se da la gloria primera... Mas esta cura sólo se puede administrar a Pontífices y Emperadores, pues dos dramas de esmeraldas perfectas valen poco menos que dos ciudades”.

Podemos finalmente concluir que Miguel de Cervantes demuestra en sus obras tener ciertos conocimientos de medicina, posiblemente procedentes de su entorno familiar y de amistades, así como de la lectura y manejo de diversos tratados de esta materia, algunos de los cuales integraban su biblioteca particular, como el *Dioscórides* comentado por Andrés Laguna, único libro de carácter médico que cita Cervantes en toda su producción literaria (*El Quijote*). Nosotros planteamos la hipótesis de que, aunque los textos cervantinos no son, en modo alguno, tratados científicos, sino meras creaciones literarias, esta obra pudo servir de fuente documental, además de para los pasajes de tinte farmacológico de las obras cervantinas, para

sus referencias sobre los venenos y otros aspectos relativos a la toxicología, como los antidotos. Además, el hecho de que Cervantes empleara textos técnicos para dotar a sus obras de mayor rigor, más que mermar la creatividad artística del Príncipe de las Letras, supone un toque más de genialidad, al saber integrar diversos conocimientos dispersos, en este caso los de naturaleza científica, para engendrar una obra sin precedentes en la historia de la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esteva de Sagrera J. La farmacia en el Quijote. OFFARM 2005; 24: 104-116.
2. Laguna A. Pedacio Dioscórides Anazarbeo, acerca de la materia medicinal, y de los venenos mortíferos. Salamanca: Mathias Gast; 1563.
3. Lara Alberola E. Hechiceras y brujas: algunos encantos cervantinos. An Cervantinos 2008; 40: 145-179.
4. López-Muñoz F, Alamo C. El *Dioscórides* de Andrés Laguna en los textos de Cervantes: De la materia medicinal al universo literario. An Cervantinos 2007; 39: 193-217.
5. López-Muñoz F, Alamo C, García-García G. "Than all the herbs described by Dioscorides...": The trace of Andrés Laguna in the works of Cervantes. Pharm Hist 2007; 49: 87-108.
6. López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. Psychotropic drugs in the Cervantine texts. J R Soc Med 2008; 101: 226-234.
7. Molho M. El sagaz perturbador del género humano: Brujas, perros embrujados y otras demonomanías cervantinas. Bull Cervantes Soc Am 1992; 12: 21-32.
8. Perry ME. Hampa y sociedad en la Sevilla del siglo de Oro. Sevilla: Ensenada3, S.L.; 2012.
9. Rey A. Andalucía en las Novelas ejemplares de Cervantes: una reflexión sobre el espacio novelesco cervantino. An Cervantinos 2009; 41: 189-215.
10. Simó L. Los "tósigos de amor" en las novelas de Cervantes. Espéculo Rev Estud Lit Univ Complutense Madrid 2005. Disponible en: <http://www.ucm.es/info/especulo/numero29/tosigos.html>.

**PREMIO PROFESOR ANTONIO PIÑERO CARRIÓN,
SOBRE “INVESTIGACIÓN, CLÍNICA O
TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA DE LA
RETINA”**

**GROSORES CORIORRETINIANOS, FUNCIÓN RENAL
Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES DIABÉTICOS**

**Dres. Antonio Manuel Garrido Hermosilla, Mariola Méndez
Muros, Estanislao Gutiérrez Sánchez, Cristóbal Morales Portillo,
María Jesús Díaz Granda, Eduardo Esteban González y Enrique
Rodríguez de la Rúa Franch.**

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad progresiva, compleja y con múltiples anormalidades fisiopatológicas, que a largo plazo se asocia a complicaciones macro y microvasculares (nefropatía, retinopatía y/o neuropatía), las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. El incremento de la prevalencia en todo el mundo está generando una gran preocupación clínica y sociosanitaria, entre otras razones por su elevado coste económico y el número de muertes prematuras que provoca. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de DM (tipos 1 y 2) en mayores de 18 años es de un 13,8%, siendo más frecuente la DM2 con hasta un 90% de los casos¹.

En el estudio UKPDS² se observó que el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares se reducía un 37% en 10 años por cada punto de descenso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) e igualmente otro 37% por cada 10 mmHg de descenso de la presión arterial sistólica. Por lo tanto,

el correcto control de ambos factores resulta necesario para la prevención y ralentización en la evolución de las complicaciones microvasculares. En este sentido, existe una asociación causal entre el control glucémico y el desarrollo y progresión de la microangiopatía diabética. La severidad de la hiperglucemia se correlaciona con la gravedad de las complicaciones. Las evidencias de ausencia de desarrollo de retinopatía en pacientes con HbA1c por debajo del 7% determinan dicho valor como referencia de un control metabólico satisfactorio. No obstante, éste debe individualizarse en función de la esperanza de vida y la presencia de complicaciones vasculares e hipoglucemias, situaciones que permiten validar un objetivo de control menos intenso.

Por otra parte, la DM representa la principal causa de enfermedad renal crónica en países desarrollados. Los diabéticos tienen una prevalencia 3 veces mayor de enfermedad renal crónica comparados con los no diabéticos. La historia natural de la nefropatía diabética se caracteriza por cambios en la excreción urinaria de albúmina, pasando por 3 fases: normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria.

La proporción de pacientes con DM2 que desarrollan microalbuminuria es de aproximadamente un 25% a los 10 años del diagnóstico. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos realizados con el objetivo de evaluar el impacto del cribado de la microalbuminuria en población diabética. No obstante, algunas guías de práctica clínica sí recomiendan el cribado sobre la base de que la presencia de microalbuminuria incrementa la mortalidad total, la morbimortalidad cardiovascular y la aparición de enfermedad renal terminal, y del beneficio de intervenciones en este grupo de riesgo, como por ejemplo, el tratamiento antihipertensivo más estricto y el control glucémico.

En el ámbito ocular, la reciente aparición de la tomografía de coherencia óptica con tecnología swept-source (SS-OCT en inglés), ha puesto de manifiesto nuevos hallazgos diagnósticos en diversas patologías coriorretinianas, entre ellas la coriorretinopatía diabética que aquí nos ocupa. La SS-OCT minimiza la dispersión creada por el epitelio pigmentario retiniano gracias a un láser de longitud de onda más larga (1050 nm). De esta forma, se pueden visualizar con enorme precisión las capas oculares externas a la retina, fundamentalmente la coroides. Su alta velocidad de barrido (100000 A-scans/segundo) permite obtener B-scans más detallados (resolución máxima de 1 μm) y con mayor rapidez que los equipos con tecnología de dominio spectral (SD-OCT por sus siglas inglesas).

Gracias a estos avances, se ha logrado segmentar la retina con una correlación histopatológica prácticamente total, además de identificar las

distintas capas de la coroides (interna o coriocapilar, formada por capilares; media o de Haller, con vasos de mediano calibre; y externa o de Sattler, constituida por los grandes vasos coroides), e incluso penetrar más allá de la interfase corio-escleral.

Este estudio tiene como objetivo examinar la relación de los grosores coriorretinianos de pacientes diabéticos respecto a sus características demográficas, oculares y analíticas, con especial interés en los parámetros de función renal y riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio observacional transversal en el que se han incluido 42 ojos de 21 pacientes vistos en consultas de Oftalmología entre el 13 de julio y el 20 de septiembre de 2016. Dichos pacientes fueron derivados desde el Servicio de Endocrinología para control periódico del fondo de ojo. Todos los actos médicos se efectuaron con base a la Declaración de Helsinki.

Los criterios de selección fueron:

- Pacientes diabéticos que no hubiesen recibido tratamiento mediante fotocoagulación retiniana con láser de argón, inyección intravítrea de fármacos antiangiogénicos o vitrectomía vía pars plana.
- Defecto refractivo miópico o hipermetrópico menor de 6 dioptrías.
- Longitud axial ocular entre 21 y 26 mm.
- Medios oculares transparentes para capturar imágenes de aceptable calidad.
- Fijación ocular normal.
- Ausencia de patología coriorretiniana distinta a la retinopatía diabética (degeneración macular asociada a la edad, trombosis venosa retiniana, etc.).

En base a estos criterios, se excluyó 1 ojo de los 42 incluidos, al presentar la paciente una ambliopía profunda en el ojo izquierdo que imposibilitaba la fijación ocular durante la captura de imágenes. Su ojo adelfo sí cumplía los requisitos previamente descritos.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Demográficas: sexo; edad; tipo y años de evolución de diabetes; historia y años de evolución de hipertensión arterial (HTA) y disli-

pemia (DLP); hábito tabáquico actual o pasado; e historia previa de cardiopatía isquémica (CI) y/o accidente vascular cerebral (AVC).

- Oculares: gravedad de la retinopatía diabética (RD), a partir de retinografías de 7 campos tomadas con el equipo Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania); grosor retiniano (**fig. 1A**) en subcampo macular central (GMC), así como grosores coroides (**fig. 1B**) en subcampos central (GCC), nasal interno (GCNI), superior interno (GCSI), temporal interno (GCTI) e inferior interno (GCII), -expresados en μm -, a partir de mapas generados automáticamente, -según rejilla protocolizada del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-, por el equipo de SS-OCT Triton (Topcon Corporation Ltd., Tokio, Japón); presencia de edema macular quístico (EMQ) en el corte tomográfico foveal horizontal de 7 x 7 mm (**fig. 1**); y longitud axial (LA) ocular (en mm) medida mediante biómetro ultrasónico de contacto OcuScan RxP (Alcon-Laboratories Inc., Fort Worth, Texas, Estados Unidos).
- Analíticas (\pm 2 meses desde las pruebas de imagen oculares): HbA1c (expresada en porcentaje); tensiones arteriales puntuales sistólica (TAS – mmHg) y diastólica (TAD – mmHg); colesterol total (CT – mg/dl); colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad por sus siglas en inglés – mg/dl); colesterol HDL (siglas inglesas de lipoproteínas de alta densidad – mg/dl); triglicéridos (TG – mg/dl); microalbuminuria (MA – mg/l); cociente microalbúmina / creatinina (MA / CR – mg/g); filtrado glomerular (FG) estimado mediante las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); e índice de masa corporal (IMC – kg/m^2).

El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante el software IBM SPSS versión 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos), a partir de hojas de cálculo elaboradas con Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos).

Se determinaron la media y la desviación estándar (DE) para variables numéricas, mientras que los porcentajes fueron utilizados para variables cualitativas.

Para medir la asociación lineal entre pares de variables numéricas se calculó el coeficiente de correlación entre rangos de Spearman. El test de Durbin-Watson confirmó la ausencia de autocorrelación entre las observaciones adyacentes, por lo que el análisis se realizó con 41 ojos.

Por su parte, para el análisis bivariante entre variables cuantitativas y cualitativas con distribución normal (test de Shapiro-Wilk), se emplearon la prueba t de Student para comparar 2 muestras independientes y el análisis de la varianza o ANOVA para más de 2. En caso de distribución no normal, se utilizaron los tests no paramétricos de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis, respectivamente.

El nivel de significación determinado para detectar diferencias correspondió a un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

a) Variables demográficas (n = 21)

La edad media de los pacientes estudiados fue de $49,76 \pm 17,61$ años (máximo 74 y mínimo 18 años), siendo el 52,4% de ellos varones. La mayoría de los pacientes presentaban DM tipo 2 (66,7%), siendo el tiempo de evolución medio de la enfermedad de $12,14 \pm 10,08$ años. Los pacientes con hipertensión arterial en tratamiento representaron el 61,9% de la muestra, con una evolución media de $7,05 \pm 7,08$ años. Asimismo, un 76,2% tomaba medicación para la dislipemia, con una media de $4,67 \pm 4,80$ años de evolución. En cuanto al hábito tabáquico, los fumadores representaron el 28,6%, frente a un 23,8% de exfumadores de más de 1 año. Por último, casi un tercio de los pacientes estudiados (28,6%) había sufrido un episodio isquémico cardíaco y/o cerebral.

b) Variables oculares (n = 41)

La longitud axial ocular media fue de $23,14 \pm 1,14$ mm. Aproximadamente la mitad de los pacientes (51,2%) no presentaban RD, frente a un 34,2% con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve y un 14,6% con RDNP moderada. En 5 ojos (12,2%) se constató la existencia de edema macular quístico en la OCT. El GMC medio fue de $246,4 \pm 30,39$ μm . A nivel coroideo, el GCC medio fue de $262,90 \pm 77,25$ μm , mientras que el grosor medio en los subcampos paracentrales internos se distribuyó en orden creciente del siguiente modo: GCNI ($245,56 \pm 77,95$ μm), GCII ($255,00 \pm 80,99$ μm), GCTI ($256,40 \pm 74,96$ μm) y GCSI ($273,00 \pm 76,15$ μm).

c) Variables analíticas (n = 21)

La HbA1c media fue de $8,19 \pm 1,37\%$. En cuanto a las mediciones puntuales de tensión arterial, la media fue de $128,33 \pm 19,47$ mmHg para

la TAS y de $76,52 \pm 11,48$ mmHg para la TAD. Por su parte, los valores medios de lípidos fueron: CT $161,05 \pm 41,99$ mg/dl; LDL $87,05 \pm 36,75$ mg/dl; HDL $43,14 \pm 11,39$ mg/dl; y TG $158,86 \pm 114,96$ mg/dl. Con respecto a los promedios de las variables de función renal, la MA fue de $36,85 \pm 67,76$ mg/l y el cociente MA/CR se situó en $37,92 \pm 74,27$ mg/g, mientras que el FG estimado según las formulas CKD-EPI y MDRD-4 correspondió a $98,43 \pm 22,33$ y $101,90 \pm 28,75$ ml/min/1,73 m², respectivamente. Por último, el IMC medio fue de $30,45 \pm 6,12$ kg/m².

2. ANÁLISIS BIVARIANTE RESPECTO A LOS GROSORES CORIORRETINIANOS

a) Variables demográficas (n = 41)

Cuantitativas:

La edad de los sujetos de estudio mostró correlación negativa estadísticamente significativa con respecto a los grosores coroides central, superior interno, temporal interno e inferior interno. Ocurrió lo mismo en el caso de los años de evolución de la hipertensión arterial, pero únicamente con respecto a los grosores coroides temporal e inferior internos. Los años de evolución de la diabetes no mostraron correlación estadísticamente significativa con los grosores coriorretinianos. Sí lo hicieron los años de evolución de la dislipemia con respecto al grosor coroidal temporal interno, siendo la correlación de tipo negativo.

Cualitativas:

Por sexo, existieron diferencias estadísticamente significativas en GMC y GCNI, mientras que por tipo de diabetes las hubo en GCC y GCTI. También se hallaron diferencias en GCTI y GCII entre pacientes con y sin hipertensión arterial. En cambio, entre pacientes con y sin dislipemia, éstas se encontraron en GCC, GCSI, GCTI y GCII. En cuanto al hábito tabáquico, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en todos los grosores coroides, no así en GMC. Tampoco se encontraron diferencias en ningún grosor coriorretiniano según la presencia o ausencia de antecedentes personales de patología isquémica cardíaca y/o cerebral.

b) Variables oculares (n = 41)

Cuantitativas:

La longitud axial ocular mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con GCC, GCNI y GCII.

Cualitativas:

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ojos derechos e izquierdos para ningún grosor coriorretiniano. En el caso del grado de retinopatía diabética, sólo GCTI mostró diferencias entre grupos. También se hallaron diferencias en GMC entre sujetos con y sin edema macular quístico, hecho que no ocurrió con los grosores coroideos.

c) Variables analíticas cuantitativas (n = 41)

De los parámetros de función renal, únicamente la microalbuminuria se correlacionó de forma positiva y estadísticamente significativa con todos los grosores coriorretinianos (**tabla 1**). Igualmente ocurrió con la hemoglobina glicosilada. Las tensiones arteriales puntuales sistólica y diastólica no se correlacionaron con los grosores coriorretinianos, salvo el GCII con la TAS, que presentó una correlación negativa. En cuanto al perfil lipídico, CT y LDL se correlacionaron positivamente con todos los grosores coroideos, no así con el grosor macular central. Tampoco existió correlación estadísticamente significativa de HDL, TG e IMC con ningún grosor coriorretiniano (**tabla 2**).

DISCUSIÓN

En cuanto a las relaciones entre los espesores retinianos con diferentes variables poblacionales, el estudio de Schuster et al. (2015)³ constató que el sexo del paciente sí influenciaba el grosor retiniano medido mediante SD-OCT, pero no ocurría lo mismo con diversos factores de riesgo cardiovascular (IMC, presión arterial media, perfil lipídico y HbA1c), concluyendo que las mediciones de espesores retinianos no eran predictoras del estado cardiovascular sistémico. Como se ha podido comprobar anteriormente, nuestros resultados son muy similares a los de Schuster et al., ya que también existieron diferencias por sexo en el grosor macular central (GMC) y, en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el GMC únicamente se correlacionó con la HbA1c.

Con respecto a los grosores coroideos, se ha visto cómo el control de la HbA1c se correlaciona directamente con el espesor coroideo, no así los niveles de glucemia. En nuestro caso, la HbA1c se ha correlacionado positivamente con todos los grosores coroideos cuantificados.

Se sabe asimismo que la hipertensión arterial afecta a la coroides. Un estudio de Akay et al. (2016)⁴ encontró una reducción estadísticamente significativa del espesor coroideo en pacientes hipertensos, algo que

nosotros únicamente hemos hallado entre el grosor coroideo inferior interno y la tensión arterial sistólica.

La hipercolesterolemia se ha relacionado con un incremento en el espesor coroideo subfoveal (1000 μm nasales y superiores), con apoyo de modelos animales que demuestran los cambios ateroscleróticos en la coroides en presencia de altos niveles de colesterol sérico⁵. Estos resultados son acordes a los obtenidos en nuestro estudio para colesterol total y LDL. También unos niveles bajos de triglicéridos podrían estar relacionados con una coroides más gruesa, aunque en nuestro trabajo no se ha hallado correlación.

Otro estudio de 2013⁶ reportó una reducción estadísticamente significativa en el espesor coroideo después de hemodiálisis en pacientes no diabéticos, argumentando que la ultrafiltración induce una hipovolemia e incrementa la presión oncótica del plasma, lo que causaría una disminución de la presión intraocular y del grosor coroideo.

Es por todos conocido que la coroides constituye la mayor fuente de aporte de oxígeno y nutrientes a la retina externa, por lo que su alteración podría desempeñar un papel preponderante en la isquemia retiniana presente en la diabetes. En este sentido, las comparaciones de grosores coroideos entre pacientes diabéticos con retinopatía y/o edema macular revelan una tendencia hacia el adelgazamiento⁷, algo que no hemos podido constatar en nuestro estudio. También se han hallado reducciones de los espesores coroideos en pacientes diabéticos tratados con láser de argón o inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos, algo lógico por otra parte, ya que causarían una reducción de la permeabilidad vascular.

La disminución del grosor coroideo según la edad y longitud axial ocular del paciente es algo que también hemos podido constatar, tal como se recoge en otros estudios⁷.

El equipo de SS-OCT con el que se han realizado las mediciones coriorretinianas presenta como ventaja fundamental la generación de mapas automáticos de espesores según la rejilla protocolizada del ETDRS, frente a las mediciones manuales de grosores retinianos y coroideos con notables diferencias intra e interobservador de hasta 32 μm ⁸.

Es importante considerar también las variaciones circadianas del espesor coroideo. Se ha visto que éste disminuye progresivamente desde las 9:00 am a las 17:00 pm, con amplitudes diurnas (diferencia entre el grosor coroideo máximo y el mínimo) de hasta 67 μm ⁹. En nuestro caso, las mediciones siempre se efectuaron dentro de la misma franja horaria, entre las 10:00 am y las 13:00 pm.

En lo referente a la función renal, teniendo en cuenta la creciente incidencia de diabetes mellitus (DM) y nefropatía diabética a nivel mundial, la detección de esta última en etapas precoces resulta de vital importancia, con objeto de instaurar las terapias oportunas y prevenir su evolución hacia la enfermedad renal terminal (ERT).

Ahí es donde los biomarcadores urinarios juegan un rol importante, entre los cuales la microalbuminuria (MA) es el mejor conocido. Representa al mismo tiempo un marcador de la disfunción endotelial generalizada presente en la DM, conectando la afectación renal con el compromiso cardiovascular y cerebral. Se ha demostrado que la MA refleja no sólo el daño glomerular sino también la existencia de lesiones tubulares renales. En la actualidad, se están estudiando otros biomarcadores urinarios (transferina, ceruloplasmina...) que podrían preceder a la instauración de albuminuria en algunos pacientes. Por su parte, la disminución del filtrado glomerular (FG) normalmente ocurre después del desarrollo de MA, pero hay situaciones en las que incluso la normoalbuminuria se acompaña de reducción del FG.

La MA tiene una evolución variable, pudiendo regresar a valores normales, progresar a macroalbuminuria o permanecer estable sin cambios. Lo que sí se ha constatado es que representa un elemento predictivo del riesgo cardiovascular y del futuro desarrollo de ERT en pacientes diabéticos¹⁰. En nuestro estudio encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre todos los grosores coriorretinianos cuantificados mediante SS-OCT y la MA. Por tanto, éstos podrían utilizarse en el futuro como predictores del estado renal y cardiovascular global en pacientes diabéticos. No obstante, nuestro trabajo tiene como principales limitaciones su reducido tamaño muestral y su carácter transversal. Se necesitarían pues nuevos estudios con una muestra poblacional mayor y un seguimiento a largo plazo para confirmar los resultados aquí expuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. "Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study". *Diabetología*. 2012; 55 (1): 88-93.
2. "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38". UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317 (7160): 703-13.
3. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. "Associations of macular thick-

- ness in spectral-domain OCT with ocular and systemic cardiovascular parameters – the MIPH Eye & Health Study”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253 (1): 121-5.
4. Akay F, Gündoğan FC, Yolcu U, Toyran S, Tunç E, Uzun S. “Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study”. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26 (5): 436-41.
 5. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. “Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography”. *Retina*. 2013; 33 (2): 423-8.
 6. Ulaş F, Doğan Ü, Keleş A, Ertılav M, Tekçe H, Celebi S. “Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients”. *Int Ophthalmol*. 2013; 33 (5): 533-9.
 7. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. “Diabetic choroidopathy: a review of the current literature”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254 (8): 1453-61.
 8. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. “Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography”. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (5): 2267-71.
 9. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. “Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography”. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (1): 261-6.
 10. McKenna K, Thompson C. “Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus”. *Scott Med J*. 1997; 42 (4): 99-104.

FIGURAS Y TABLAS

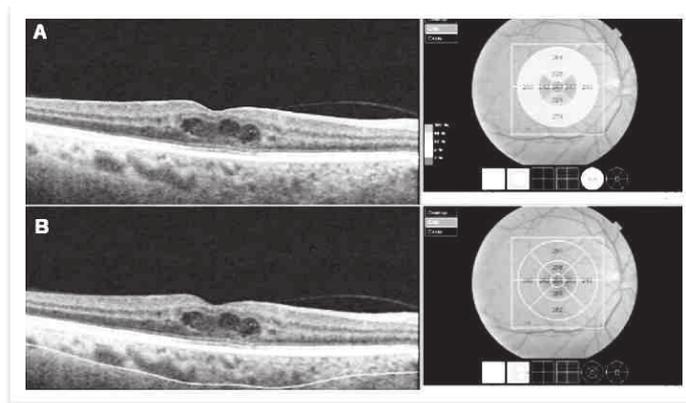


Figura 1. Imágenes de SS-OCT mostrando los mapas de espesores retinianos (A) y coroideos (B) generados a partir de la segmentación automática de capas. Se observa la existencia de quistes intrarretinianos en la región macular.

Rho de Spearman		MA	MA/CR	FG CKD-EPI	FG MDRD-4
GMC	Coeficiente correlación	0,428	0,226	-0,139	-0,148
	p	0,005	0,156	0,385	0,357
GCC	Coeficiente correlación	0,394	0,181	0,104	0,018
	p	0,011	0,258	0,517	0,912
GCNI	Coeficiente correlación	0,324	0,145	0,091	0,031
	p	0,039	0,364	0,570	0,846
GCSI	Coeficiente correlación	0,389	0,231	0,024	-0,092
	p	0,012	0,147	0,884	0,567
GCTI	Coeficiente correlación	0,359	0,145	0,131	0,013
	p	0,021	0,365	0,415	0,937
GCH	Coeficiente correlación	0,351	0,114	0,276	0,194
	p	0,025	0,477	0,081	0,224

Tabla 1. Correlación de los grosores coriorretinianos con las variables de función renal.

Rho de Spearman		GMC	GCC	GCNI	GCSI	GCTI	GCII
HBA1C	Coeficiente correlación	0,336	0,412	0,374	0,432	0,441	0,359
	p	0,031	0,007	0,016	0,005	0,004	0,021
TAS	Coeficiente correlación	-0,143	-0,202	-0,184	-0,057	-0,306	-0,343
	p	0,374	0,205	0,250	0,724	0,052	0,028
TAD	Coeficiente correlación	-0,093	0,038	0,094	0,097	-0,042	-0,024
	p	0,562	0,816	0,558	0,545	0,792	0,881
CT	Coeficiente correlación	-0,130	0,363	0,373	0,363	0,360	0,421
	p	0,420	0,020	0,016	0,020	0,021	0,006
LDL	Coeficiente correlación	-0,089	0,429	0,483	0,349	0,386	0,483
	p	0,581	0,005	0,001	0,025	0,013	0,001
HDL	Coeficiente correlación	-0,049	-0,223	-0,290	-0,125	-0,184	-0,262
	p	0,762	0,161	0,066	0,436	0,250	0,099
TG	Coeficiente correlación	0,133	0,193	0,204	0,162	0,181	0,189
	p	0,406	0,227	0,201	0,310	0,259	0,237
IMC	Coeficiente correlación	-0,072	0,122	0,094	0,122	0,031	0,080
	p	0,655	0,447	0,557	0,448	0,848	0,619

Tabla 2. Correlación de los grosores coriorretinianos con las variables analíticas cuantitativas de riesgo cardiovascular.

**PREMIO DR. ARGÜELLES TERÁN,
SOBRE PEDIATRÍA Y SUS ESPECIALIDADES**

**INFLUENCIA DEL RIESGO SOCIO-FAMILIAR EN EL
NEURODESARROLLO DE NIÑOS CON ANTECEDENTES
DE RIESGO PSICO-NEURO-SENSORIAL PRENATAL O
PERINATAL**

**Dras. Inmaculada Ramos Sánchez,
Antonia Márquez Luque, Inés María
Gálvez García y Mariana Moreno Prieto**

INTRODUCCIÓN

Se considera recién nacido de Riesgo Neurológico (RN_g) aquel niño que, por sus antecedentes prenatales, perinatales o postnatales, tiene más posibilidades de presentar en los primeros años de la vida problemas del Desarrollo, ya sean cognitivos, motores, sensoriales o de conducta y pudiendo ser estos transitorios o definitivos. ^{1,2} *(Usaremos el término “niño” indistintamente para niño o niña, con objeto de hacer mas dinámica esta publicación).*

En los primeros años de vida el Sistema Nervioso Central es especialmente sensible a los agentes externos y el Desarrollo bio-psico-social del niño está directamente ligado a la influencia del entorno. Por ello una situación de Riesgo Socio-Familiar (RSF) es de mal pronóstico respecto a la evolución, especialmente si se trata de una población ya vulnerable por ser de RN_g ya que a la vez implica una menor aparición de factores protectores.

Dentro del concepto actual de Atención Temprana (AT), adquieren especial importancia los Programas de detección de los recién nacidos con

factores de Riesgo Psico-Neuro-Sensorial y su Seguimiento Neuroevolutivo, con objeto de una pronta identificación de los signos de alerta o de los Trastornos del Desarrollo y su precoz intervención, dirigida al niño, familia y entorno.^{3,4,5}

Es importante profundizar en la asociación del RNg y RSF. Esto solo es posible mediante Programas de Seguimiento protocolizados con funciones asistenciales, docentes y de investigación.

CRITERIOS DE RIESGO PSICO-NEURO-SENSORIAL PRE-, PERINATAL ^{1,6,7,8}

Para la selección del recién nacido de RNg, se siguen los publicados en el Libro Blanco de la Atención Temprana del Grupo de Atención Temprana de España (GAT) y en el Proceso Asistencial de Recién nacidos de riesgo de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Los criterios se mencionan en la Tabla 1.

Tabla 1. CRITERIOS DE RIESGO PSICO-NEURO-SENSORIAL	
Recién nacido con peso < P10 para su edad gestacional o peso < a 1500 gramos o edad gestacional < a 32 semanas.	APGAR <3 al minuto o <7 a los 5 minutos.
Recién nacido con ventilación mecánica durante más de 24 horas.	Hiperbilirrubinemia que precise exanguinotransfusión.
Convulsiones neonatales.	Sepsis, meningitis o encefalitis neonatal.
Disfunción neurológica persistente (más de 7 días).	Daño cerebral evidenciado por ECO o TAC.
Malformaciones del SNC.	Neuro-Metabolopatías.
Cromosomopatías y otros Síndromes Dismórficos.	Hijo de madre con patología mental y/o infecciones y/o drogas que puedan afectar al feto.
Recién nacido con hermano con patología neurológica no aclarada o con riesgo de recurrencia.	Gemelo, si el hermano presenta riesgo neurológico.
Siempre que el pediatra lo considere oportuno.	

CRITERIOS DE RIESGO SOCIO-FAMILIAR ^{1,7,9}

El Riesgo Socio Familiar (RSF) hay que valorarlo en todo momento, pues es probablemente la variable de riesgo que más afecta a la mortalidad perinatal aguda y también a la morbilidad perinatal a largo plazo. El riesgo ambiental puede estar presente en los periodos pre-periconcepcional, gestacional, perinatal o ir presentándose a lo largo de diferentes etapas del Desarrollo. Los problemas biológicos precoces hacen al niño más vulnerable a un entorno adverso. Los criterios de RSF se mencionan en la Tabla 2.

Acusada deprivación económica	Embarazo accidental traumatizante
Convivencia conflictiva en el núcleo familiar	Padres con bajo CI/Entorno no estimulante
Enfermedades graves/éxitus	Alcoholismo/drogadicción
Prostitución	Delincuencia/encarcelamiento
Madres adolescentes	Sospecha de malos tratos
Niños acogidos en hogares infantiles	Familias que no cumplimentan los controles de salud repetidamente

Un entorno familiar vulnerable, donde exista un bajo estatus socio-económico, patologías mentales familiares, abuso de sustancias o violencia doméstica, genera una falta de atención al niño, retraso en el lenguaje, problemas de aprendizaje y trastornos del comportamiento a causa de un déficit en su estimulación o modelos de crianza inadecuados en los primeros años de vida. ¹⁰

La interacción con los cuidadores es crucial para asegurar el desarrollo psicosocial adecuado de los niños y modelos disruptivos se asocian con la desventaja social y cognitiva.

Otro aspecto importante es la promoción de la autonomía y la conducta exploratoria en el entorno familiar, que juega un rol muy importante en la primera infancia en todas las áreas del Desarrollo (motor, lenguaje y cognitivo).¹⁰ Varios estudios llevados a cabo han demostrado que estos niños de RSF pueden manifestar posteriormente desórdenes emocionales, fracaso escolar y problemas de conducta.¹¹

PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO NEUROMADURATIVO

Los programas de Seguimiento Neuromadurativo para niños de riesgo se definen según Blackman como “un proceso de control continuo y valoración individual de aquellos niños que suponemos pueden manifestar problemas en su desarrollo”.¹² Tienen como objetivos primordiales la detección y el diagnóstico precoz de los signos de alerta y de los Trastornos del Desarrollo en los primeros años de vida. A su vez, se enfocan en la prevención e intervención en situaciones de riesgo del desarrollo y derivación precoz a aquellos niños con trastornos en el Neurodesarrollo a un programa individualizado de Intervención Temprana para lograr una atención integral al niño y la familia.^{5,6,9}

Los equipos de Seguimiento Madurativo deben tener una constante labor docente, que amplíe y divulgue el conocimiento del desarrollo psicomotor de los niños de riesgo y posibilite las medidas adecuadas para una prevención, diagnóstico y tratamiento precoces. En este apartado es de gran valor la actividad docente realizada en “Escuela de padres”, donde se incluyan pautas de crianza centradas en el Neurodesarrollo y se procura que los padres tengan una información precoz, veraz y adaptada para lograr la comprensión de los problemas de su hijo y a establecer una relación terapéutica.¹²

Los equipos de Seguimiento Neuromadurativo necesitan una Coordinación protocolizada Interdisciplinaria (entre los profesionales que participan directamente en la atención al niño y a la familia) e Interniveles (entre los diferentes niveles asistenciales: Salud, Asuntos Sociales y Educación).⁹

Los controles se llevan a cabo en edades significativas del proceso evolutivo, siendo los mínimos: 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses y a partir de esta edad cada 6 meses o al año hasta los 6 años. El número de controles se intensifica en función del tipo de RNg y cuando por la exploración neurológica, psicológica o problemática socio-familiar se considere oportuno o ante la demanda familiar.¹³ El seguimiento psico-neuroevolutivo de los niños de RNg se lleva a cabo hasta la edad escolar (5-7 años) cuando el niño se encuentre escolarizado y bien atendido por los profesionales que precise en todas las áreas.

Durante el primer año se van a diagnosticar los déficits más severos: Malformaciones cerebrales, Parálisis cerebral, Retraso psicomotor global moderado/grave y Déficits sensoriales. A lo largo del segundo año, pueden detectarse trastornos leves del desarrollo psicomotor/lenguaje/comunica-

ción, incluso algunos tipos de Parálisis cerebral leves. Entre los 2 y los 4 años, se van a poner de manifiesto los trastornos y retrasos del lenguaje, los trastornos motores finos, trastornos en la comunicación y alteraciones de la conducta. A partir de los 5 años se pueden observar las torpezas motoras finas, los trastornos del aprendizaje y situaciones límites respecto al desarrollo cognitivo. Las secuelas van aumentando en número, a lo largo de los años y aunque disminuyendo en severidad, es importante detectarlas precozmente, para poder intervenir precozmente.¹⁴

Cuando el Desarrollo Psicomotor del niño presenta signos de alerta y/o trastornos, se requiere la asistencia a Centros de Atención e Intervención Temprana que cuentan con psicólogos, fisioterapeutas y logopedas, donde los niños y sus familias reciben una atención global e interdisciplinar para alcanzar el máximo de sus capacidades. La atención al entorno desde estos Centros es imprescindible en AT.⁴

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio comprende una serie de interrelaciones de varios factores:

- Resaltar la importancia del Seguimiento Neuroevolutivo de niños de RNg por presentar una probabilidad mayor de Trastornos del Desarrollo.
- Valorar la coexistencia de factores RNg y factores de RSF, ya que su asociación puede condicionar el desarrollo del niño en sus primeros años de vida.
- Estudiar la influencia del RSF como posible factor de peor pronóstico en el Desarrollo Psicomotor/ Cognitivo, Personal y Social de niños con RNg y la importancia de intervenir precozmente en el entorno y en la familia del niño.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes atendidos en la Unidad de Seguimiento Madurativo y Neurodesarrollo del Hospital Universitario Virgen Macarena en el periodo entre 2009-2010 hasta su alta en 2014-2015 (al cumplir los 5-6 años de edad), derivados desde el Servicio de Neonatología por presentar RNg. Se procedió a la recogida de datos de 231 historias clínicas informatizadas, entre los meses de Enero a Junio de 2016, a las que se accedió de manera responsable con la autorización del

Comité Ético. Se excluyeron 37 historias clínicas por estar incompletas o por abandono del seguimiento del paciente. Se ha trabajado con un tamaño muestral de 194 niños. En cada caso se valoró individualmente el riesgo neurológico y el riesgo socio-familiar en periodo pre-perinatal y posteriormente la influencia de ambos en el neurodesarrollo.

Se realizó un análisis estadístico utilizando el programa IBM SPSS versión 23. Se determinó la media y la desviación estándar de las variables numéricas y los porcentajes para las variables cualitativas. Se realizaron comparaciones entre los grupos utilizando t de student para estimar la normalidad de los datos paramétricos (test de Shapiro-Wilk) o el test de Mann-Whitney para los datos no normalizados. Para el estudio de la asociación entre variables numéricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para estudiar la relación entre variables cualitativas, se aplicó el test de la Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas).

RESULTADOS

De los 194 pacientes, la distribución fue: niños (57,7 %) y niñas (42,3 %). En 66 casos el embarazo fue gemelar (33,5 % de la muestra). De ellos, 51 niños fueron por embarazo bigemelar y 15 fueron trigemelar. Un 13,4% de los embarazos fueron tras fecundación in vitro (FIV). Un alto porcentaje de los niños nacieron mediante cesárea (69,6 %), frente a un menor porcentaje de partos eutócicos (17,5 %) e instrumentados (9,3 %). Se obtuvo una media de edad gestacional de 34,07 semanas de gestación (valor mínimo 26 y máximo de 42 semanas, DE 3,9), y una media de peso de 1.983 gramos (valor mínimo 630 y máximo de 4775 gramos, DE 809,01)

Un total de 174 niños presentaron solo criterios de riesgo Neurológico (89,7 %) y en 20 niños se asoció el RNg al RSF (10,3 %). En la tabla 3 se muestran los principales factores de riesgo neurosensorial encontrados en la muestra. Según la asociación de factores de RNg, 114 niños (61 %) presentaron un solo factor de riesgo, 32 niños (17,1 %) presentaron dos factores, 26 niños (13,9 %) tres factores, 6 niños (el 3,2 %) cuatro factores, 4 niños (el 2,1 %) cinco factores y 2 niños (el 1,1 %) seis factores.

Los casos de Síndromes dismórficos/ Malformaciones mayores extra SNC comprenden: 2 Síndromes Down, 1 Síndrome de Maullido de gato, 1 Síndrome de Townes-Brockes, 1 Anoftalmia bilateral, 1 Tetralogía de Fallot.

En cuanto a los RSF, los cinco criterios más frecuentes encontrados en la muestra fueron: enfermedades graves/éxitus de los padres (8,2 %), convivencia conflictiva en el núcleo familiar (5,2 %), padres con bajo CI / entorno no estimulante (4,6 %), acusada deprivación económica (4,6 %) y alcoholismo o drogadicción (3,6 %).

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO NEUROLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Recién nacido con peso < p10 para su edad gestacional o peso a 1500 gramos o edad gestacional < 32 semanas.	115	59,3 %
Recién nacido con ventilación mecánica > 24 horas	42	21,6 %
Sepsis , meningitis o encefalitis neonatal	42	21,6 %
Daño cerebral evidenciado por ECO o TAC	34	17,5 %
APGAR <3 al minuto ó < 7 a los 5 minutos	27	13,9 %
Siempre que el Neonatólogo lo creyera oportuno por otros Riesgos Neurológicos	24	12,4 %
Disfunción neurológica persistente > 7 días	15	7,7 %
Hijo de madre con patología mental y/o infecciones y/o drogas que pueden afectar al feto	11	5,7 %
Convulsiones neonatales	10	5,2 %
Gemelo, si el hermano presenta riesgo neurológico	8	4,1 %

Malformaciones del SNC	7	3,6 %
Cromosomopatías y otros síndromes dismórficos	6	3 %
Hiperbilirrubinemia que precise exanguinotransfusión	2	1 %
RN con hermano con patología neurológica no aclarada o con riesgo de recurrencia	1	0,5 %
Neuro-metabolopatías	0	0,0 %

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO SOCIO-FAMILIAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Enfermedades graves /Éxitus	16	8,2 %
Convivencia conflictiva en el núcleo familiar	10	5,2 %
Padres con bajo CI/ Entorno no estimulante	9	4,6 %
Acusada deprivación económica	9	4,6 %
Alcoholismo /Drogadicción	7	3,6 %
Embarazo accidental traumatizante	5	2,6 %
Niños en acogimiento	4	2,1 %
Delincuencia /Encarcelamiento	3	1,5 %
Sospecha de malos tratos	2	1 %
Madres adolescentes	1	0,5 %
Prostitución	0	0%

En la tabla 4 se muestran los principales factores de riesgo socio-familiar encontrados. Según la asociación de factores de RSF, 10 niños (el 89,7 %) de este grupo presentaron un solo factor de riesgo, 3 niños (el 1,5 %) seis factores y 1 niño (el 0,5 %) presentó dos, tres, cuatro, cinco, siete, ocho y nueve factores.

En el análisis del riesgo socio-familiar y del riesgo neurológico en el neurodesarrollo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la influencia de la edad gestacional y el peso al nacimiento en los dos grupos de riesgo.

Se valoró la presencia de Trastornos del Desarrollo Motor en ambos grupos en tres edades del niño: Encontrando que en el primer año de vida 9,8% del grupo de RNg y un 10% en el grupo de RNg y RSF presentaron trastornos en el desarrollo motor ($p = 0,974$). Entre los 2-4 años, el porcentaje de alteraciones motoras se duplicó en el grupo de RNg (20,7%), y se triplicó en el grupo de RNg +RSF (35%) a expensas de la presencia de un ritmo lento de adquisiciones motoras y/o torpeza motora tanto fina como gruesa ($p = 0,331$). A los 5-6 años, disminuyeron estos porcentajes tanto en el grupo de RNg (14,4 %), en el de ambos riesgos RSF y RNg ($p = 0,503$). El tipo de alteraciones motoras encontradas fueron: parálisis cerebral, torpeza motora fina, torpeza motora gruesa, hipotonía, retraso motor.

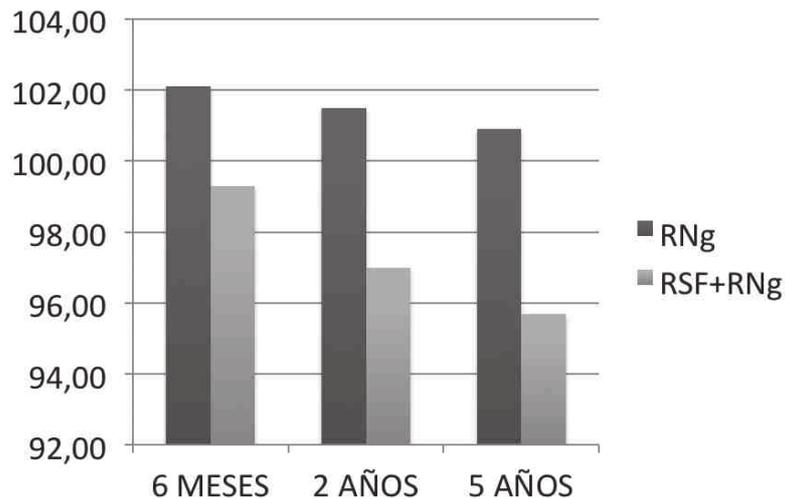
Los valores del Cociente de Desarrollo (CD) por la Escala de Brunet-Lezine, presentaron unas cifras medias en ambos grupos dentro de la normalidad; sin embargo, estas cifras fueron disminuyendo ligeramente con la edad y fueron inferiores en los que se les asoció el RNg y el RSF, con significación estadística en los CD a los 2 años ($p=0,004$)

De la muestra global de 194 niños, se observaron los siguientes trastornos sensoriales: 4 niños con trastornos de audición y 24 trastornos visuales (de los cuales fueron problemas importantes 9 con estrabismo y 3 niños con ceguera). No se halló significación estadística entre ambos grupos de riesgo y los trastornos sensoriales.

En cuanto a alteraciones del lenguaje, en las evaluaciones entre los 2 y 4 años aumentaron de manera notable en los dos grupos: 28,2 % para el RNg y 30 % para RSF Y RNg. Las principales alteraciones del lenguaje encontradas fueron dislalias evolutivas, TEL mixto y TEL expresivo.

El mayor porcentaje de alteraciones en el comportamiento se dieron entre los 2 y 4 años, siendo más prevalentes en el grupo de RNg y RSF

Figura 1. Cociente de desarrollo



(25 %) frente a un 12,1 % en el grupo de riesgo RNg. A los 5 años, disminuyeron en ambos grupos, un 9,8 % en el Grupo de RNg y un 15 % en el grupo con ambos riesgos RNg y RSF. Las alteraciones del comportamiento encontradas fueron inquietud psicomotora, impulsividad e hiperactividad, baja tolerancia a la frustración, dificultad en la atención sostenida, negativismo y rabietas frecuentes. Al realizar el estudio estadístico sobre las Alteraciones del comportamiento detectadas en ambos grupos de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: en el primer año de vida $p=0,203$, entre los 2-4 años $p=0,156$ ni entre los 5-6 años $p=0,700$.

Un total de 56 acudieron a Atención/Intervención Temprana (A/IT) de los cuales 49 (28,2%) correspondieron al grupo de RNg y 7 (35%) al grupo de RNg y RSF. No se halló significación estadística al comparar ambos grupos ($p=0,523$). La media de la edad de inicio de A/IT fue de 24 meses con una desviación estándar de 14,6.

DISCUSIÓN

- El porcentaje de Recién Nacidos de Riesgo Neurológico derivados desde la Unidad Neonatal a la Unidad de Seguimiento y Neurodesarrollo se mantiene en los últimos 20 años (2%-5%). Consideramos que esto es debido

al aumento de nacimiento de niños Pretérmino, a las técnicas de reproducción asistida, a las actividades en prevención primaria y a la calidad asistencial de las Unidades de Neonatología relacionada con la supervivencia ante nuevas patologías a la vez que se erradican otras.¹⁵ En la población de RNg estudiada hay un predominio de hombres sobre mujeres, un alto porcentaje de embarazos gemelares, partos mediante cesárea y embarazos tras técnicas de reproducción asistida al igual que en otros estudios y publicaciones.¹² También acorde a otros trabajos de nuestro grupo el criterio de RNg mas frecuente ha sido el de recién nacido con peso < p10 para su edad gestacional, o peso <1500 gramos o edad gestacional < 32 semanas.^{12,16}

- En diferentes publicaciones sobre cortes transversales de los niños en Seguimiento se asocia el RSF al RNg en un 20%.¹² En nuestra muestra aparece el RSF asociado al RNg en una menor proporción de la esperada, al ser muy estrictos en los criterios de selección y además contemplar solo riesgos altos. Es muy importante tener en cuenta también que en la población de RSF es donde más se da el abandono de los controles y tratamientos y en este estudio solo se han tenido en cuenta los que han cumplido todos los requisitos, a diferencia de los estudios transversales. Ampliando los factores de RSF ya publicados teniendo en cuenta los cambios en la población en los últimos años (ej. migración), la muestra habría sido mayor y opinamos que habría habido significación.

De acuerdo a la bibliografía el RSF se relaciona con la aparición de mas alteraciones y en este estudio se demuestra que la influencia de RSF afecta a la evolución de aquellos niños que ya presentan RNg, aunque no de forma significativa estadísticamente, como iremos detallando posteriormente. En general las alteraciones son mas frecuentes en el grupo de RSF asociado al RNg y aparecen a menor edad.

La falta de significación estadística se puede deber a causas *extrínsecas* al Programa de Seguimiento, como la diferencia de criterios socio-familiares respecto a lo que se considere dentro de la normalidad o trastorno y la importancia de esto para la detección de los signos de alarma y los cambios en el núcleo familiar y demográficos en la población de riesgo. O causas *intrínsecas* como el hecho de que todos los niños recién nacidos de RNg, con y sin RSF, acceden por igual y directamente al Programa de Seguimiento, a que en todas las evaluaciones y controles se indican pautas de prevención y actividades de estimulación en función del momento evolutivo del niño y su entorno, al contacto de la Unidad de Seguimiento y Neurodesarrollo con la U. Trabajo Social y a que la detección y tratamien-

tos precoces permite una intervención precoz también sobre el entorno.

El impacto del RSF en la neuromaduración de los niños es bien conocido, pues aquellos que crecen en ambientes con mayor vulnerabilidad se encuentran en mayor riesgo de presentar un bajo bienestar psicológico, desarrollo emocional y cognitivo.¹¹

- En relación a los niños con Parálisis Cerebral la prevalencia en la serie ha sido de un 3,6 %, muy superior a la prevalencia de la población global, que es de 0,2 % (2 por 1000 nacidos), al ser niños de riesgo neurológico (debido a Encefalopatía hipóxico-isquémica en niños a término y a Hemorragia peri-intraventricular en los niños grandes pretérminos).^{3,17}

- Los resultados de los Cocientes de Desarrollo en el grupo de RSF son más bajos en relación al grupo de RNg a los 6 meses, 2 años y 5 años, aumentando la diferencia con la edad del niño. Este hecho podría ser debido a la suma de múltiples factores que confluyen en los niños con RSF: bajo nivel cognitivo de los padres, con bajo nivel de escolarización, ambiente poco estimulante, entre otros.

En el trabajo de Gwynne et al, se analizó la asociación del estatus socio-económico y ambiente familiar con el desarrollo neurológico del niño evaluado a los 18 meses y se obtuvo que el principal factor que afecta al desarrollo cognitivo del niño a esa edad, es el entorno familiar (y en especial la “estimulación de la autonomía”).¹¹ Estos mismos autores han observado que al reducir el Estatus socio-económico se asocia con un menor volumen de materia gris en varias áreas cerebrales. Estos resultados, obtenidos en niños sanos de los países desarrollados, sugieren que la estructura del cerebro puede estar afectada por las condiciones ambientales desfavorables incluso cuando estos no llegan a la privación extrema y el estrés.¹¹

La ausencia de RSF es un factor protector para ofrecer al niño un entorno estimulante y apropiado a su desarrollo evolutivo, en el que se le faciliten los medios para desarrollar sus capacidades. Aquellos niños que exploran más el espacio y los objetos, se les presentan situaciones de resolución de tareas, se estimula su capacidad de atención e imitación y en general su entorno familiar es más estable y sin estrés, obtienen mejor puntuación en las pruebas realizadas.

- En la serie hemos recogido tres casos de niños con Epilepsia, dos eran secundarias a daño cerebral perinatal y en un caso era idiopática. Según la literatura¹⁸, la incidencia de Epilepsia en España en una población infantil es muy variada, alrededor de 5 / 1000, sin embargo, en nuestra serie, al ser niños de RNg, tenemos una incidencia de 1,5 %.

- Trastornos auditivos: En la serie se ha detectado un niño con Hipoacusia neurosensorial bilateral secundaria a un Síndrome de Townes-Brocks, siendo la prevalencia de hipoacusia profunda bilateral en una población normal de 1/1000 recién nacidos y aumenta a 3/1000 en población de riesgo psico-neuro-sensorial. Es de gran importancia la realización de un cribado auditivo ampliado a los niños de dicho riesgo^{4,19}

- Trastornos visuales: El grupo de niños de riesgo neurológico tienen a su vez un riesgo elevado de riesgo sensorial visual (Gran pretérmino, ventilación asistida prolongada, hipoxia-isquemia, sepsis, meningoencefalitis, ..). En nuestra serie 3 niños presentaron ceguera por diferentes causas: 1 cortical en el contexto de una

- Los resultados de este estudio muestran más trastornos del lenguaje en el primer año de vida, en el grupo de niños que tienen asociado el RSF al RNg (5 %), que en aquellos niños que solo tienen RNg (2,3 %). A partir de los 2 años se igualan ambos grupos. Con independencia del área de la comunicación y conociendo al lenguaje, es en una primera etapa cuando es más relevante el núcleo familiar frente a otras socializaciones (familia extensa, guardería, etc.) y una mayor riqueza de vocabulario, estimulación del lenguaje oral y la preocupación por el lenguaje del niño que son más frecuentes en familias sin RSF, lo que explica esta situación.¹¹

- Aunque en algunos casos su aparición es más temprana, la mayor frecuencia de las alteraciones del sueño la encontramos alrededor de los 2 años : en el grupo de RNg con RSF (29.3%) y en el grupo de RNg (19.8%). La buena evolución opinamos que está ligada a la labor de prevención y de pautas dadas al respecto, en la Unidad de Seguimiento y Neurodesarrollo. El sueño es importante tenerlo en cuenta siempre en el Programa de Seguimiento por su incidencia sobre la regulación de la actividad y del comportamiento del niño e incluso sobre el desarrollo de funciones específicas como la memoria y la atención.²⁰

- Las alteraciones del comportamiento especialmente el negativismo, la no tolerancia a las frustraciones y las dificultades para regular la actividad (inquietud psicomotora con o sin déficit de atención) aparecen con mucha más frecuencia en el grupo de RNg con RSF respecto al de solo RNg . El alto RSF implica casi siempre disrupción familiar, lo que incide en situaciones de mayor riesgo de trastornos del comportamiento.

- Los problemas en el aprendizaje a los 5-6 años se han valorado en base a los informes de los profesores tutores y especialistas (Profesor de Pedagogía Terapéutica y Profesor de Audición y Lenguaje) a partir de los

5 años. No aparecen diferencias entre los casos con RSF y sin RSF. Esto es lógico si recordamos que el Desarrollo Psicomotor/Cognitivo presenta diferencias pero sin significación entre ambos grupos. Sería interesante evaluar en etapas posteriores, por la mayor frecuencia en el grupo con RSF de alteraciones como la inquietud, las dificultades de atención sostenida y la conducta disruptiva que influyen en el aprendizaje escolar.

- Atención/Intervención Temprana (A/IT) Un aspecto muy interesante es que el RSF afecta negativamente a la asistencia al tratamiento. A veces ni siquiera acuden y con frecuencia hay abandono. Hemos encontrado situaciones derivadas de una economía tan baja que no les permite el transporte, usuales cambios de domicilio y de cuidadores, una situación familiar tan conflictiva en la que no se considera lo más importante el desarrollo del niño, factores socio-culturales por los que no es significativo el trastorno diagnosticado, etc.

La A/IT mediante un equipo interdisciplinar que atienda al niño, familia y entorno es esencial para el futuro de los niños con trastornos en el Desarrollo y se le debe prestar especial atención a las familias con RSF. Con independencia de ello, a todos los niños atendidos en la Unidad de Seguimiento Neuromadurativo ya se le dan pautas de estimulación para cada área del Desarrollo Psicomotor y orientaciones sobre todos los aspectos de su Desarrollo global según su momento evolutivo y situación personal, familiar y social.

CONCLUSIONES

1-- Los niños de nuestra serie, al ser una población con antecedentes de Riesgo Psico-Neuro-Sensorial, presentan un alto porcentaje de Trastornos del Desarrollo y más patología como Parálisis Cerebral, Hipoacusia neurosensorial, Ceguera y Epilepsia.

Los Programas de Seguimiento de los recién nacidos de Riesgo Psico-Neuro-Sensorial adquieren especial relevancia en Atención Temprana ya que tras la detección de los factores de riesgo, es un Seguimiento continuado lo que permitirá la detección precoz de los signos de alarma y de los Trastornos del Desarrollo y por tanto una Intervención Temprana.

2-- A pesar de todos los factores protectores que supone un Programa de Seguimiento del Neurodesarrollo de niños de Riesgo Neurológico, cuando se suma el Riesgo Socio-Familiar aparecen con más frecuencia:

Un Cociente de Desarrollo Psicomotor/Cognitivo más bajo, con una mayor diferencia a la edad de 5-6 años. Los trastornos motores, es-

pecialmente en el ritmo de las adquisiciones y en la motricidad fina entre los 2-4 años. Alteraciones en el desarrollo del lenguaje en el periodo de 0 a 2 años, sin implicación de la capacidad comunicativa. Trastornos conductuales, salvo los trastornos de la conducta alimentaria que se presentan mas en niños con solo RNg. Los trastornos relacionados con la regulación de la actividad e inquietud psicomotora, con o sin compromiso de la atención

3-- Evaluar en todo momento el entorno y la dinámica familiar, detectar sus posibles riesgos y establecer precozmente una intervención integral dirigida al niño, a la familia y al entorno minimiza la influencia adversa del Riesgo Socio-Familiar.

4-- En la prevención de los Trastornos del Desarrollo, la detección de los signos de alarma, el proceso diagnóstico y el tratamiento participan Pediatría de Atención Primaria y Especializada y otras Especialidades implicadas en la atención al niño de riesgo, siempre en contacto con las Unidades de Trabajo Social. Es imprescindible la coordinación interprofesional y entre los ámbitos sanitarios, sociales y educativos.

5-- El acceso protocolizado, inmediato y por igual de todos los recién nacidos de RNg a Programas de Seguimiento con una atención integral al desarrollo global del niño y a la familia, es un factor protector.

6-- Dada la relevancia de la asociación del Riesgo Socio-Familiar al Riesgo Neurológico Pre-, Perinatal, estos estudios son necesarios como base de una adecuada planificación asistencial integral dirigida al niño, la familia y el entorno en los niveles sanitarios, sociales y educativos.

7-- Un gran aporte del estudio realizado es plantear nuevos e importantes retos:

- Es oportuno revisar los criterios de Riesgo Psico-Neuro-Sensorial publicados y seguidos en Unidades especializadas y valorar las derivaciones a Seguimiento realizadas con otros criterios. Los cambios en la morbilidad y mortalidad neonatal y los avances en la asistencia en las Unidades de Neonatología, aconsejan estudiar la posibilidad de delimitar los criterios actuales o incluir otros nuevos.
- Es conveniente revisar los criterios de Riesgo Socio-Familiar publicados y seguidos actualmente. Con los cambios en las características de la población en los últimos años, aparecen nuevos riesgos que no están contemplados. Algunos de los criterios actuales pueden aunar distintos factores con relevancia por sí mismos y con incidencia diferente en el desarrollo del niño.

- Es de gran interés desde las Unidades de Trabajo Social, considerar la elaboración de protocolos específicos sobre el Riesgo Socio-Familiar en una población de Riesgo Neurológico.

Todo esto solo es posible mediante Programas de Seguimiento del Neurodesarrollo que en la continuidad asistencial valoren el Desarrollo global del niño, enlazándolo con los factores de RNg y de RSF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos Sánchez I. Márquez Luque A. Recién nacido de riesgo neurológico. *Vox Paediatrica*. 2000; 8 (2): 5-10.
2. Poo P, Campistol J, Iriondo M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol*. 2000; 31: 645-652.
3. Iriondo M, Argüelles Póo P, Ibáñez M. Seguimiento del recién nacido de riesgo. *Rev Anales de Pediatría*. 2006; 4 (6): 344-353.
4. Valdivieso, MJ Torres, et al. Programas de seguimiento para neonatos de alto riesgo. *Protocolos Asociación Española de Pediatría*. 2008; 33: 278-281.
5. Sección de Perinatología de la Asociación Española de Pediatría. Atención neonatal. Recomendaciones y bases para una adecuada asistencia. *An Esp Pediatr* 1988; 28: 335-344.
6. Ramos I, Marquez A. Seguimiento psico-neuroevolutivo de recién nacidos de riesgo. *Vox Paediatr* 1999; 1:91-7.
7. Grupo de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana Documentos 55/2000. Madrid. Ed. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía. 2000.
8. Proceso Asistencial Integrado sobre Seguimiento del Recién Nacido de Riesgo. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2009.
9. Márquez Luque A. Ramos Sánchez I. Seguimiento de los niños de Alto Riesgo Psico-Neuro-Sensorial. *Minusval*. 2003; 3: 24-9.
10. Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, Tognin V, Bin M, Ferluga V, et al. The Complex Interaction between Home Environment, Socioeconomic Status, Maternal IQ and Early Child Neurocognitive Development: A Multivariate Analysis of Data Collected in a Newborn Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015; 10 (5).
11. Gwynne K, Blick Bijou A, M Duffy G. Pilot evaluation of an early intervention programme for children at risk. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2009; 45: 118-124.
12. Ramos Sánchez I. Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica*. 2007; 15 (1): 36-43.
13. Poo Arguelles MP, Poch Olivé ML, Robles Vizcaíno MC. Atención temprana: recurso y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo.

14. Ruiz Extremera A., Robles C.: "Niños de riesgo. Programas de Atención Temprana." Ed. Norma-Capitel. Madrid. 2004
15. Ramos Sánchez I, Poch Olivé María L. Detección y valoración diagnóstica en atención temprana. *Pediatr Integral* 2009;12: 37-40.
16. Moreno M, Ramos I., Merón de Cote P., Márquez A., Alonso I., Campo A. Desarrollo neurosensorial de recién nacidos menores de 1500 grs hasta los 5 años. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87 (Supl 1):107-108.
17. Cancho Candela R, Fernández Alonso JE, Lanza Fernández E, Lozano Domínguez MA, Andrés de Llano J, Folgado Toranzo I. Estimación de la prevalencia de parálisis cerebral en la comunidad de Castilla y León mediante el registro de minusvalías. *Anales de Pediatría*. 2006;65(2):97-100.
18. Poo Argüelles P, Parálisis cerebral infantil. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP*. 2008.
19. Trinidad G, Jáudenes Cc. *Sordera Infantil. Del diagnóstico precoz a la inclusión educativa. Guía práctica para el abordaje interdisciplinar*. 2ª ed. ed. Madrid: Confederación Española de Familias de Personas Sordas-FIAPAS; 2012.
20. Pascual M, Estivill Eduard, Albares J. Trastornos del sueño en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2007; 5 (5): 302-7.

ACCESIT AL PREMIO DR. ARGÜELLES TERÁN, SOBRE PEDIATRÍA Y SUS ESPECIALIDADES

ENFERMEDAD PERINATAL POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B.

¿PODEMOS AVANZAR EN EL CONTROL DE LA TRANSMISIÓN OROFARÍNGEA DURANTE EL PARTO?

**Dres. Jesús Joaquín Hijona Elósegui, Antonio Luis Carballo
García, María Soledad Sánchez Torices, Juan Francisco Expósito
Montes y José Luis Alcázar Martínez.**

1.- INTRODUCCIÓN

El estreptococo del grupo B (EGB-SGB) o *Streptococcus agalactiae* es un microorganismo grampositivo esencialmente patógeno en recién nacidos y adultos afectos por algún tipo de patología inmunológica de base^{1,2}. Beta-hemolítico, catalasa y oxidasa negativo y anaerobio facultativo, forma parte de la microbiota intestinal del ser humano, si bien su aislamiento en el tracto urogenital no es infrecuente.

Su presencia en el tracto genital inferior de la mujer gestante implica un aumento de riesgo de corioamnionitis, parto pretérmino, endometritis postparto, infección neonatal, bajo peso al nacer y muerte fetal intrauterina³⁻¹⁰. Por ello existen en el momento actual recomendaciones específicas para el cribado y tratamiento de la colonización materna por EGB, recogidas en el “*Documento de Consenso para Prevención de la Infección Perinatal por Estreptococo del Grupo B*”. En dicho documento, publicado en 2012, participaron las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología, Neonatología, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Quimioterapia y Medicina Familiar y Comunitaria¹³.

La transmisión de EGB desde la madre al recién nacido sucede principalmente en las primeras horas del parto, o tras la rotura de las

membranas. Para la identificación de aquellas gestantes portadoras del EGB en el momento del parto se recomienda la toma de una muestra vaginal y anorrectal para su posterior cultivo y análisis microbiológico en la 35^a a 37^a semana de gestación¹⁰⁻¹⁶. Existe un test rápido de detección de EGB en el momento del parto mediante reacción en cadena de la polimerasa¹⁷, pero su uso se encuentra muy restringido en el momento actual¹⁰.

En cuanto al tratamiento antibiótico de la colonización, su aplicación durante el parto ha demostrado disminuir drásticamente el riesgo de infección neonatal²⁰, pero no se recomienda realizar una antibioterapia universal, dadas posibles consecuencias adversas a medio y largo plazo de una profilaxis antibiótica inadecuada (aparición de resistencias bacterianas a los antimicrobianos y aumento en la incidencia y/o severidad de los agentes patógenos neonatales distintos al EGB^{10, 21,22,23}).

2.- PLANTEAMIENTO

El cribado microbiológico materno universal y la profilaxis antibiótica intraparto siguen siendo los pilares sobre los que asienta nuestra actual estrategia para la prevención de la enfermedad materna y perinatal por EGB^{10,24}; su generalización se ha traducido en una reducción sustancial de la carga de la enfermedad en nuestro medio, pero aun así no podemos obviar que a día de hoy hasta el 6% de las portadoras de EGB no se detectan en el cultivo microbiológico reglado realizado a la 35^a-37^a semana de gestación y que entre el 3 y el 8% de los recién nacidos no reciben una adecuada profilaxis antibiótica intraparto frente al estreptococo^{10,13,16}.

En los párrafos que siguen planteamos una nueva hipótesis de trabajo relacionada con la prevención primaria de la infección neonatal por EGB: la administración vaginal de sustancias antisépticas activas frente a EGB e inocuas para el neonato en las horas previas al parto.

3.- OBJETIVOS

El objetivo principal es establecer la eficacia, seguridad y durabilidad de una pauta de antiséptica de decualinio administrada por vía vaginal en las horas previas al parto de mujeres colonizadas por EGB en su tracto genital. Con la finalidad de disminuir la colonización materna por EGB y con ello la transmisión materno-neonatal del mismo.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Para tratar de responder a los objetivos planteados se planteó un ensayo observacional longitudinal prospectivo basado en la realización de tres determinaciones de EGB separadas en el tiempo a un mismo grupo de gestantes (test repetidos a una cohorte de embarazadas). Entre las dos primeras determinaciones se introdujo una intervención consistente en la administración de un antiséptico vaginal capaz de modificar el resultado de las demás determinaciones realizadas, lo que podría inferir un cierto efecto terapéutico del mismo en lo que respecta a la colonización materna por EGB.

También se realizó una determinación de EGB en la orofaringe de los recién nacidos de estas mujeres en los minutos inmediatamente posteriores al parto, con la finalidad de tratar de establecer la tasa de transmisión materno-fetal.

Se recogieron aquellas variables que podrían actuar como elementos modificadores y de confusión en el efecto final “colonización por EGB”.

Se consideró como población de estudio a todas aquellas gestantes a término presumiblemente portadoras de EGB en su tracto rectovaginal en el momento del parto y que iban a ser sometidas a una inducción programada del mismo mediante la administración de oxitocina.

Se escogió este tipo de pacientes porque el parto es un fenómeno impredecible y nuestra intervención precisaba ser evaluada en condiciones lo más próximas posibles al mismo. La inducción oxitócica es un proceso que dura a lo sumo 18 horas y en él no se introducen posibles variables de confusión añadidas a la propia asistencia a la dilatación y el parto, como por ejemplo la administración vaginal de ciertas sustancias orientadas a madurar el cuello uterino o el número total de exploraciones vaginales a las que la paciente es sometida desde el inicio de parto hasta la expulsión del feto, por ejemplo.

Por último, conviene señalar que las condiciones idóneas de estudio se producían en la situación de parto estimulado y programado, porque cuando se inicia la dilatación en el contexto del parto también se instaura una terapia materna de profilaxis antibiótica que podría resultar una fuente de sesgo (la ausencia de EGB podría ser consecuencia del antibiótico y no del decualinio). Iguales condiciones de aplican a aquellas en aquellos casos de rotura prematura de membranas, donde se inicia la profilaxis antibiótica conforme se realiza el diagnóstico.

Se consideraron criterios de exclusión:

- Embarazos complicados por una rotura prematura de membranas, o por oligoamnios en cuya etiología no pudiera descartarse tal situación. Ello evitaría sesgos o factores de confusión asociados a la antibioterapia, a una posible colonización neonatal anteparto por EGB por vía ascendente a través del tracto genital o bien a un efecto de “lavado” de la hidrorrea sobre el tracto genital.

- Embarazos afectos por una metrorragia anteparto (por motivos análogos a los referidos para la hidrorrea).
- Embarazadas con enfermedades o terapias que pudieran provocar una inmunosupresión o modificar el ciclo biológico del EGB.
- Embarazadas sometidas a cesárea. En estos casos, no se produce paso del recién nacido por el canal del parto y por tanto no se puede valorar la eficacia de decualinio en la prevención de la transmisión materno-neonatal.
- Aquellos casos en los que las observaciones realizadas fueran incompletas o deficientes.

Las variables observadas fueron:

1. Aislamientos de colonias de EGB en los cultivos realizados en el medio de Granada procedentes de muestras de exudado vaginal y orofaríngeo neonatal.
2. Tiempo materno de exposición a decualinio, procesos patológicos en la gestación hasta el momento del parto (recogiendo tipo, terapia y momento en relación con el parto y grado de control del proceso), así como cualquier tratamiento, hábito o actuación que pudiera modificar el estado de colonización vaginal materna por EGB.

El procedimiento seguido para la toma y procesamiento de muestras fue el recomendado en el manual de extracción y transporte de exudados para la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía²⁵.

La intervención introducida consistió en la administración de una dosis única de 10 miligramos de cloruro de decualinio en forma de comprimido vaginal el día previo a la inducción electiva de parto.

El cloruro de decualinio es un agente antiinfeccioso y antiséptico derivado del amonio cuaternario de contrastada actividad antimicrobiana frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas,

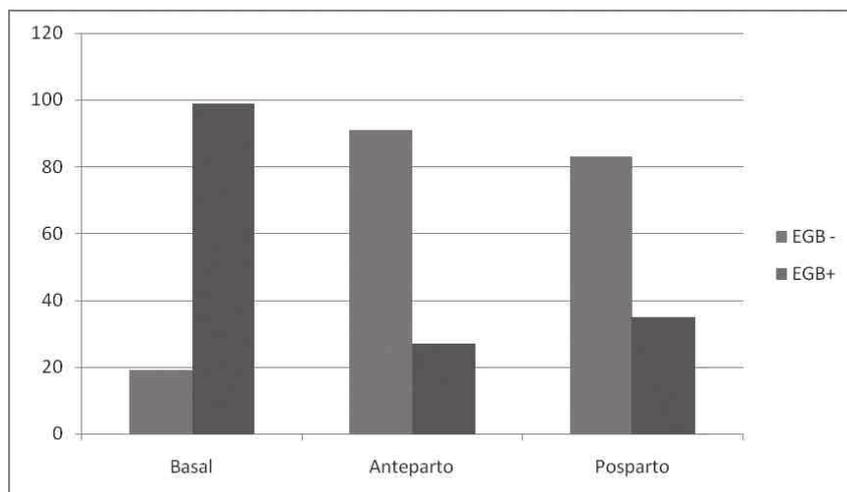
levaduras y protozoos²⁷. Es un tensioactivo de rápida acción bactericida y fungicida que actúa aumentando la permeabilidad de membrana de las células bacterianas y disminuyendo al mismo tiempo la actividad enzimática del microorganismo²⁷. Por estudios in vitro se ha podido establecer que su acción bactericida se produce entre 30 y 60 minutos después de la administración, con la ventaja añadida de que hasta el momento no se han descrito fenómenos de resistencia bacteriana²⁷. La administración vaginal de comprimidos de cloruro de decualinio ejerce un efecto farmacodinámico exclusivamente local. Su tolerabilidad es muy buena, con una tasa de reacciones adversas inferior al 10% en ficha técnica y una experiencia de uso post-comercialización de más de 7,5 millones de pacientes, entre los que se ha encontrado una tasa de acontecimientos adversos inferior a 11 por millón de pacientes tratados²⁷. Su uso está aprobado durante el embarazo y hasta el momento no se han descrito efectos adversos sobre la gestación, el feto ni el recién nacido, con más de 2 millones de embarazadas tratadas hasta el momento²⁷. Los comprimidos empleados contenían, aparte de 10 miligramos de cloruro de decualinio, lactulosa, celulosa y estearato de magnesio entre los excipientes. Todos ellos son considerados seguros en uso durante la gestación.

Toda la fase de diseño y ejecución de la investigación, así como el posterior análisis estadístico fueron controlados por parte de un especialista en metodología y análisis estadístico desvinculado del grupo de trabajo. Asimismo, todo el proceso gozó de la correspondiente aprobación por parte del Comité de Ética en la Investigación de nuestro Centro. Los autores de la presente investigación no presentan conflicto de interés alguno. Aunque en el diseño se introduce la administración de un preparado farmacológico específico para el que sólo existe una marca comercializada en nuestro país, la realización de todo el proyecto fue acometida de un modo independiente y desvinculada de cualquier interés comercial, corriendo la financiación del mismo a cargo de la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario.

5.- RESULTADOS

La tasa de aceptación para el estudio propuesto fue muy alta (de 131 propuestas hubo sólo 2 rechazos a participar). Se obtuvo con ello una cohorte de 118 pacientes (11 fueron rechazadas en base a los criterios de exclusión), en la que se el primer exudado vaginal fue positivo para EGB en 99 casos (83,89 %).

Los resultados obtenidos en lo que respecta a la colonización vaginal materna por EGB pueden ser sintetizados en las siguientes gráficas:



Por situación basal se entiende al estado de colonización por EGB antes de la administración de decualinio. El estado anteparto es el existente antes de la inducción oxitócica de parto, horas después de la administración de decualinio. El estado posparto es el correspondiente a la ausencia o presencia de EGB en vagina 48 horas después de haberse producido la expulsión fetal (entre 51 y 64 horas después de haberse administrado decualinio). En el eje de ordenadas se referencia en número de gestantes con y sin aislamiento de EGB en cada uno de los momentos referidos.

En lo que respecta a la colonización perinatal orofaríngea por EGB, no se produjeron aislamientos, si bien en todos los casos se había practicado una completa profilaxis antibiótica sistémica intraparto con penicilina. El tiempo medio transcurrido entre la expulsión fetal y el momento de la toma del exudado faríngeo fue de 1,7 minutos, con una mediana de 2 minutos y un rango de 1-5 minutos. El tiempo medio de exposición a decualinio



(considerando como tal el tiempo que la mujer tardó en expulsar el comprimido vaginal administrado) fue de 10,71 horas, con un rango de 5-19 horas y una mediana de 8. El 75 % de las mujeres tardaron más de 10 horas en expulsar el comprimido y sólo 7 (el 5,93% de la serie) presentaron un tiempo de exposición inferior a 6 horas. En cuanto al grupo de factores que podrán haber actuado como elementos confusores, su frecuencia de presentación en la serie fue baja: 4 casos con relaciones sexuales en el periodo entre exudados, 2 casos de diarrea y 1 caso de tratamiento tópico vaginal por candidiasis intercurrente. Estas 7 exposiciones a variables confusoras se produjeron en 5 pacientes de las que 4 resultaron no portadoras de EGB en el primer exudado vaginal realizado durante la investigación (el previo al tratamiento con decualinio). La influencia de estos casos en los resultados obtenidos puede, por tanto, considerarse mínima.

Por último, y en lo relativo a la tolerabilidad de la intervención realizada, cabe señalar que en los 118 casos estudiados sólo se encontraron 2 posibles efectos secundarios asociados al tratamiento instaurado, consistentes en la sensación subjetiva de irritación vulvovaginal. Uno de ellos, considerados como “moderadamente sintomático” por las propia paciente (que presentaba de modo simultáneo una candidiasis vaginal concurrente). El otro, percibido como “*escasamente*” sintomático desapareció espontáneamente en las horas siguientes a la expulsión del comprimido vaginal. Ambos se resolvieron espontáneamente, no precisando terapia adicional alguna. El 94,06% de las participantes (111 de las 118) consideraban la terapia introducida como una intervención “*poco o nada molesta*” y sólo una voluntaria de las 118 (0,84%) la consideró “*muy desagradable*”. No se encontraron produjeron efectos adversos neonatales ni puerperales.

6.- DISCUSIÓN

Las últimas encuestas de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia estiman que hasta un 20% de los recién nacidos en nuestro país no reciben una adecuada profilaxis periparto frente al EGB¹⁴.

El objetivo esencial en la prevención de la infección perinatal por EGB es eliminar, o al menos reducir, la transmisión materno/neonatal de estreptococo. Para ello es esencial realizar un adecuado cribado y tratamiento (cuando proceda) de la colonización materna por EGB. Aun así, no existen estrategias perfectas, pues incluso con una implementación óptima del screening universal y de la profilaxis antibiótica intraparto en las

mujeres colonizadas, algunos casos de infección neonatal siguen presentándose⁹⁻¹³. Además, la antibioterapia intraparto no influye apenas en la enfermedad perinatal mediada por EGB de inicio tardío^{8,10,13}. En base a estos argumentos se ha planteado la posibilidad de ensayar nuevas estrategias no antibióticas en la prevención de la infección por EGB.

Nuestra línea de trabajo está orientada a limitar las tasas de transferencia materno-fetal de EGB mediante la aplicación de antisépticos vaginales que disminuyan el porcentaje de mujeres colonizadas por dicho germen. Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos no existen experiencias previas al respecto con decualinio, si bien existen algunas series con alentadores resultados en las que se han empleado duchas vaginales, geles y bastoncillos impregnados en clorhexidina con igual finalidad²⁸⁻³².

Consideramos nuestra intervención como una medida potencialmente superior a la clorhexidina dada la mayor actividad biológica del decualinio frente al EGB y su comodidad de uso (comprimidos vaginales en lugar de duchas o pincelaciones vaginales con bastoncillos impregnados en antiséptico).

En las últimas décadas varios han sido los autores que han empleado preparados con clorhexidina para uso tópico con la finalidad de disminuir la transferencia materno fetal por EGB (y otros gérmenes) y consiguientemente la tasa global de infección perinatal³³⁻³⁹. La mayoría han demostrado disminuir la tasa de transferencia materno-fetal de EGB entre un 30 y algo más del 80%³³⁻³⁹, pero los frecuentes secundarismos maternos y la escasa repercusión del efecto obtenido en términos de disminución en la tasa de infección perinatal por EGB han hecho que a día de hoy, según la última revisión Cochrane, “su uso no pueda ser recomendado sistemáticamente como una estrategia universal para la prevención de la infección temprana por EGB”⁴⁰.

Los datos obtenidos en nuestra serie han encontrado una tasa de reducción del 61,01% en el estado de colonización materna por EGB previamente al parto, con la administración de una sola dosis de decualinio en comprimidos vaginales de acción antiséptica. Se calcula que la tasa espontánea aclaramiento de EGB a lo largo de 5 semanas es del 7,6 %¹³, por lo que parece poco probable que los resultados obtenidos en nuestra serie puedan ser justificados por azar.

Estos resultados resultan enormemente alentadores, si bien hemos de tener en cuenta algunas consideraciones con respecto al diseño y ejecución de la investigación realizada:

1.- La administración de decualinio a gestantes voluntarias portadoras de EGB fue realizada en unas condiciones muy particulares: con un parto inminente que permitía obtener un máximo efecto antiséptico con escasas posibilidades de recolonización por EGB y administrando el preparado en unas condiciones presumiblemente distintas a las que se producirían en caso de autoadministración, o incluso cuando el fármaco fuera administrado por profesionales sin adiestramiento previo.

2.- La inducción oxiócica de parto con bolsa íntegra implica unas condiciones clínicas probablemente no extrapolables a las existentes cuando existe una hidrorrea, cuando se practican repetidos tactos vaginales o cuando se administran otros fármacos por vía vaginal para acelerar el proceso de parto, por ejemplo.

3.- La administración de una sola dosis de 10 mg de decualinio en forma de comprimido vaginal no es una pauta universalmente aceptada. Hasta el momento el uso de decualinio se ha limitado al tratamiento de diversas vaginitis (siempre sintomáticas), para las que se aconseja un esquema de tratamiento basado en la administración de al menos 60 mg de decualinio, repartidos en un mínimo 6 dosis.

4.-El efecto antiséptico del decualinio se limita al canal vaginal. Desconocemos cuántas pacientes y con qué rapidez se recolonizan por EGB una vez que se ha producido el “aclaramiento vaginal” secundario al uso de decualinio en dosis única. Según los datos obtenidos en nuestra serie, en 48 horas la tasa de mujeres colonizadas por EGB aumentó en algo más de un 6%. Aunque estos datos hacen sugerir una rápida recolonización por EGB con la pauta antiséptica ensayada en dosis única, no podemos considerar las condiciones vaginales del puerperio inmediato como equiparables a las que se producen durante las últimas semanas de la gestación y por lo tanto no parece razonable realizar extrapolaciones al respecto para el parto.

5.- El efecto de la antibioterapia sistémica intraparto puede sesgar los resultados obtenidos en relación con la colonización materna y orofaríngea por EGB. Los resultados obtenidos en el primer exudado vaginal post-decualinio no se ven influenciados por la administración sistémica de antibióticos y por lo tanto cabe pensar que dependen casi en exclusiva de la intervención introducida (la administración de un comprimido vaginal de 10 miligramos de cloruro de decualinio). No ocurre así con el 2º exudado vaginal post-decualinio (el tomado en el posparto). En él influyen, no sólo la administración de decualinio, sino los propios factores locales asociados al parto y puerperio y en especial la profilaxis antibiótica materna realizada frente a EGB.

Resulta sorprendente que a pesar de haber utilizado en las 48 horas previas a esta tercera determinación de EGB un antiséptico y al menos dos dosis de antibiótico endovenoso eficaz frente a estreptococo, la tasa de mujeres colonizadas se vea incrementada con respecto a la existente en los días previos. El hecho de que el EGB pertenezca a la microbiota, que el antibiótico y el antiséptico no sean sustancias selectivas por EGB y que las condiciones locales de la vagina se vean modificadas de un modo muy importante durante el parto podría justificar en parte estos resultados.

6.- La ausencia de colonizaciones neonatales por estreptococo hace imposible valorar la posible influencia del decualinio en relación con la prevención de la infección perinatal EGB. Aun así parece lógico suponer que la ausencia de estreptococo en faringe neonatal debe llevar apareada una menor probabilidad de infección perinatal por dicho germen.

7.- El hecho de no poder objetivar un determinado microorganismo en una muestra biológica no demuestra que éste no se encuentre allí presente; aun así este posible sesgo es igual de probable en cualquier muestreo. Por lo tanto, hemos de asumir como altamente representativas del estado real de colonización por EGB los resultados obtenidos del análisis microbiológico de cada una de las muestras estudiadas.

8.- Cabe la posibilidad de que existan casos de rotura prematura de membranas amnióticas no diagnosticados por su ausencia de sintomatología y que puedan suponer una fuente de sesgo

9.- Una de las incógnitas por resolver es la relevancia real de la contaminación perinatal por EGB. Es muy probable que buena parte de estas colonizaciones sean transitorias e irrelevantes. Aun así esto no resta gravedad al proceso, en tanto que las potenciales repercusiones de una infección adquirida por EGB durante la fase perinatal son de una magnitud extraordinaria^{1,10,13}. No todos los recién nacidos colonizados por EGB desarrollan la infección pero parece lógico pensar que la colonización neonatal por EGB pudiera ser un marcador subrogado de la infección perinatal por EGB.

10.- Desconocemos con exactitud el periodo de tiempo que media entre la administración de decualinio y su efecto antimicrobiano. Por estudios *in vitro*²⁷ se ha podido establecer que su acción bactericida se produce entre 30 y 60 minutos. Los datos de nuestra serie concuerdan con un efecto terapéutico antiestreptocócico cuando median al menos 5 horas entre la administración y la determinación de EGB, pero es necesario realizar ensayos adicionales con la finalidad de establecer su eficacia clínica en contextos clínicos distintos al nuestro. Si se confirmara un efecto tan rápido podría

ensayarse, por ejemplo, su aplicación en partos de inicio espontáneo una vez instaurada la dinámica uterina.

11.- Por el momento carecemos de bibliografía con la que comparar nuestros resultados. Nuestra serie, por otra parte, es limitada. En el momento actual mantenemos la recogida de datos con la finalidad de mejorar el poder estadístico de nuestro proyecto.

Nuestros resultados hacen albergar, por tanto, un razonable optimismo en relación con la escasamente explorada posibilidad de actuar sobre el canal materno del parto con fármacos antisépticos, con la finalidad de limitar la transmisión materno-neonatal de EGB. La información obtenida de nuestra serie, aún inconclusa, deberá ser explorada en proyectos posteriores y con contextos clínicos diferentes al propuesto. Sólo así podremos alcanzar a entender la verdadera viabilidad de asociar al actual programa de prevención de la infección perinatal por EGB, nuevas estrategias de prevención que redunden en un menor riesgo materno y perinatal. Hasta que así sea solo cabe insistir en la conveniencia de universalizar y optimizar nuestro actual método de cribado y tratamiento de la colonización materna vaginorectal por EGB.

7.- CONCLUSIONES

La administración de un solo comprimido vaginal de 10 mg de decualinio el día previo al parto podría reducir hasta en un 61,01% en el estado de colonización materna por EGB, sin provocar efectos adversos maternos ni perinatales. Aunque estos resultados resultan enormemente alentadores, son necesarios ensayos adicionales para establecer la eficacia, tolerabilidad, seguridad y duración del efecto antiestreptocócico de esta y otras pautas antisépticas en lo que respecta a la prevención de la infección perinatal por EGB.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A et al. Ante e intrapartim SGB screening and antibiotic prophylaxis: a European Consensus Conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 2):766-82.
2. Nan C, Dangor Z, Cutland CL et al. Maternal group B Streptococcus-related stillbirth: a systematic review. *BJOG.* 2015;;122:1437-45.
3. American Academy of Pediatrics. Pickering LK, ed. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

4. Money D, Allen VM. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:939-51.
5. Dadvand P, Basagana X, Figueras F et al. Climate and group B streptococci colonization during pregnancy: present implications and future concerns. *BJOG* 2011;118:1396-400.
6. Edwards MS, Baker CJ. 2001. Group B streptococcal infections. pp. 1091-1156. In: Remington J.S., Klein J.O. (ed.). *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant*. 5th ed. WB Saunders Co., Philadelphia.
7. Seyyed EZ, Toossi E, Jalalvand A, Sajadi M. Group B Streptococci investigation in preterm labors. *Med Arh.* 2013;67:124-5.
8. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol.* 2013;121:570-7
9. Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S et al. Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:427-433.
10. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent et al. Vaginal Study Group. 1996. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1354-1360.
11. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1-36.
12. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B-Barcelona 1994-2001-Relación con las políticas profilácticas. *Enf Infec Microbiol Clin.* 2003; 21: 174-179.
13. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(5):482-6.
14. Prevención de la infección perinatal por Estreptococo del Grupo B. Recomendaciones españolas revisadas (2012). Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología Sociedad Española de Neonatología Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Sociedad Española de Quimioterapia Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Disponible en www.sego.es/protocolos.
15. Kwatra G, Madhi SA, Cutland CL et al. Evaluation of Trans-Vag broth, colistin-nalidixic agar, and CHROMagar StrepB for detection of group B Streptococcus in vaginal and rectal swabs from pregnant women in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2515-9.
16. El Aila NA, Tency I, Claeys G et al. Genotyping of Streptococcus agalactiae (group B streptococci) isolated from vaginal and rectal swabs of women at 35-37 weeks of pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2009;9:153.
17. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofs RL, Oostvogel PM et al. Tim-

- ing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:174-83.
18. Money D, Dobson S, Cole L et al. An evaluation of a rapid real time polymerase chain reaction assay for detection of group B streptococcus as part of a neonatal group B streptococcus prevention strategy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:770–5.
 19. Poncelet-Jasserand E, Forges F, Varlet Monet al. Reduction of the use of antimicrobial drugs following the rapid detection of *Streptococcus agalactiae* in the vagina at delivery by real-time PCR assay. *BJOG.* 2013;120:1098-108.
 20. El Helali N, Giovangrandi Y, Guyot K et al. Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol* 2012;119:822–9.
 21. Smaill FM. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000115.
 22. Decheva A, Zlatkov V, Pandev K et al. Screening study on pregnant women and neonatal infection with streptococcus agalactiae (group B streptococci). *Akush Ginekol (Sofia).* 2013;52:4-7.
 23. Capanna F, Emonet SP, Cherkaoui A et al. Antibiotic resistance patterns among group B *Streptococcus* isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:13778.
 24. Cape A, Tuomala RE, Taylor Cet al. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2013;121:812-8.
 25. Kolkman DG, Rijnders ME, Wouters MG et al. Implementation of a cost-effective strategy to prevent neonatal early-onset group B haemolytic streptococcus disease in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:155.
 26. Aznar J. Manual de obtención y manejo de muestras para el laboratorio clínico. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía 2009. Disponible en www.servicioandaluzdesalud.es/documentos.
 27. Paccione KA, Wiesenfeld HC. Guideline adherence for intrapartum group B streptococci prophylaxis in penicillin-allergic patients. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:917304.
 28. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293:469-84.
 29. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, et al. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ* 1997;315:216-9.
 30. Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B et al. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B *Streptococcus*, at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:84--8.
 31. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004(3):CD003520.

32. Bakr AF, Karkour T. Effect of predelivery vaginal antiseptics on maternal and neonatal morbidity and mortality in Egypt. *J Women's Health* 2005;14:496--501.
33. Cutland CL, Madhi SA, Zell ER, et al. Chlorhexidine maternal-vaginal and neonate body wipes in sepsis and vertical transmission of pathogenic bacteria in South Africa: a randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;9705:1909-1916.
34. Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:84-8.
35. Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Barbara G, Rossi T, Benassi G, Benassi L. Lavage of the birth canal with chlorhexidine: a new valid method for the prevention of perinatal infections. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2000;71 :567-71.
36. Stray-Pedersen, Bergan T, Hafstad A, Normann E, Grøgaard J, Vangdal M. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;12:245-51.
37. Adriaanse AH, Kollée LA, Muyltjens HL, Nijhuis JG, de Haan AF, Eskes TK. Randomized study of vaginal chlorhexidine disinfection during labor to prevent vertical transmission of group B streptococci. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 61:135-41.
38. Dykes AK, Christensen KK, Christensen P, Kahlmeter G. Chlorhexidine for prevention of neonatal colonization with group B streptococci. II. Chlorhexidine concentrations and recovery of group B streptococci following vaginal washing in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983;16:167-72.
39. Christensen KK, Christensen P, Dykes AK, Kahlmeter G. Chlorhexidine for prevention of neonatal colonization with group B streptococci. III. Effect of vaginal washing with chlorhexidine before rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985;19:231-6.
40. Ohlsson A, Shah VS, Stade BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 14;(12):CD003520.

PREMIO A LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA, CON EL PATROCINIO DE JANSSEN-CILAG, S.A. Y LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA (A.E.U.)

PAPEL DE LOS ARN NO CODIFICANTES DE PROTEÍNA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. D. Pedro Pablo Medina Vico

El **cáncer de próstata** es el segundo más frecuente entre los hombres, con aproximadamente 680.000 nuevos casos al año en el mundo. En España se diagnostican unos 20.000 casos anuales, lo que representa el 16,6% de los tumores entre los hombres. Comparada con el resto de países desarrollados, la incidencia en España, se puede considerar baja (tasa ajustada mundial en 2002: 36 nuevos casos/100.000 habitantes/año), pero aumenta progresivamente desde principios de los años 90. Así, el cáncer de próstata es ya el segundo tumor en frecuencia entre los hombres, tras el cáncer de pulmón.

En general el cáncer de próstata, se puede considerar un tumor propio de edades avanzadas. Aunque ya hay un número significativo de casos a partir de los 50 años. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 60 y los 80 años, con un máximo entre los 70 y los 75.

Desde de la introducción de la prueba del antígeno prostático específico (PSA), la detección de cáncer de próstata aumentó drásticamente con un pico a principios de 1990. Hoy en día, aproximadamente el 85% de los hombres con diagnóstico reciente de cáncer de próstata se presentan con tumores en estadios tempranos localizados. A pesar de la mejora significativa en la detección temprana, debido a las pruebas de rutina de PSA, existen autores que debaten sobre sus beneficios porque no hay consenso en cuanto a si se reduce efectivamente el riesgo de muerte por enfermedad (Schroder et al., 2014). Alteraciones en los niveles de PSA no indican necesariamente desarrollo de cáncer ya que pueden fluctuar de-

bido a, por ejemplo, infecciones, inflamación, o la hiperplasia prostática benigna, dando como resultado altas tasas de falsos positivos. Por otra parte, la mala correlación entre los niveles de PSA y estado de la enfermedad conduce a diagnósticos erróneos y quizás a un tratamiento excesivo y/o innecesario.

Debido a la heterogeneidad molecular del cáncer de próstata, la identificación de marcadores moleculares fiables de enfermedad que puedan ser utilizados rutinariamente actualmente supone un desafío. Más allá de proteínas y ARN mensajeros (ARNm), que han demostrado utilidad en varios escenarios clínicos, existe un creciente interés en la utilidad potencial de los microARNs (miARN) como biomarcadores de cáncer de próstata (Fabris et al., 2016).

Los MicroARNs (miARNs), pertenecen a este ARN no codificante de proteínas y su estudio ha revolucionado la biología molecular actual. Los microRNAs son moléculas reguladoras de la expresión de génica que colaboran para determinar cuándo o donde los genes se traducen a proteína. Como su nombre indica estas moléculas están compuestas por ácidos nucleicos (ARN) y no por proteína, en contraste con los reguladores de la expresión génica previamente conocidos. Debido a su pequeño tamaño y su naturaleza peculiar, los microARNs fueron descubiertos en humanos hace sólo una década, una vez secuenciado ya el genoma humano. Los microARNs (miARNs) son una clase de moléculas de ARN pequeñas que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Descubiertas inicialmente en el gusano *C. elegans* (Lee et al., 1993; Wightman et al., 1993), se consideraron una peculiaridad de los nematodos hasta que se observó que algunos de ellos estaba filogenéticamente conservados en una amplia variedad de organismos, incluyendo humanos (Kato and Slack, 2008; Pasquinelli et al., 2000; Reinhart et al., 2000). Hoy en día se está observando progresivamente el importante valor que desempeñan los microARNs como reguladores de la expresión génica. A nivel celular los microARNs son importantes en el mantenimiento de la identidad celular (Stadler and Ruohola-Baker, 2008; Stefani and Slack, 2008). Anormales niveles de los microARNs a menudo resultan en una pérdida de la diferenciación celular, un proceso común en el desarrollo tumoral. Por lo tanto, como cabría de esperar, disfunciones en la vía de los miARNs afectan a muchos procesos celulares que están rutinariamente alterados en cáncer como proliferación, diferenciación, apoptosis, metástasis (Tavazoie et al., 2008) y mantenimiento de los telómeros (Benetti et al., 2008) (Sinkkonen et al., 2008).

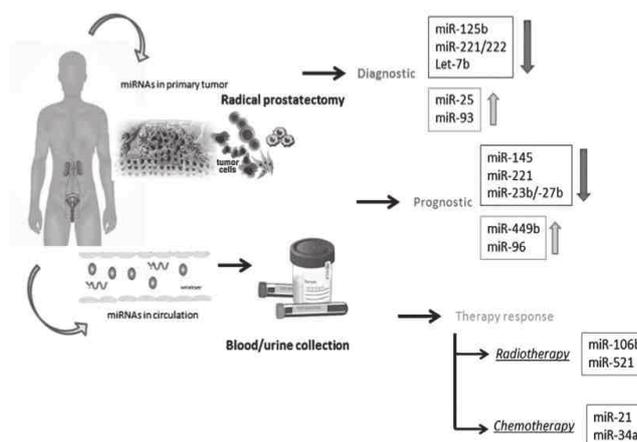


Figura (Fabris et al., 2016): Esquema que representa la posible utilidad de los microRNAs en cáncer de próstata y su papel como herramientas de pronóstico o de diagnóstico o como marcadores para la respuesta al tratamiento según el compendio de las investigaciones desarrolladas hasta la fecha

El posible uso de miARNs en la clínica como factores de diagnóstico o pronóstico para el cáncer de próstata se basa en un creciente número de investigaciones a lo largo de la última década. Actualmente se está tratando de caracterizar los perfiles de miARN dentro de los diferentes subtipos de tumores de próstata, y todavía hay resultados controvertidos que retrasan la traslación de estas investigaciones a la clínica. Varios miARNs se han encontrado desregulado por diferentes grupos de investigación utilizando diferentes metodologías, lo cual ofrece resultados alentadores sobre el uso potencial de miARNs en el diagnóstico, el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata. Por otra parte, los miARNs no sólo representan unos prometedores biomarcadores para enfermedades urológicas, si no una oportunidad terapéutica, mediante el uso de los antagomirs capaces de inhibir específicamente microARNs que pudieran establecer un papel oncogénico.

Como se muestra en la figura, actualmente existe un consenso con respecto a los miARNs potenciales que podrían ser utilizados en la práctica clínica. Así se ha encontrado que muestras con un perfil de bajos niveles

de miR-125b, Mir-221/222 y let-7b y altos niveles de miR-25 y miR-93 son marcadores diagnóstico (Martens-Uzunova et al., 2012). Así mismo, muestras que contengan perfiles de bajos niveles de expresión de miR-145, MiR-221 y miR-23b/27b y altos de miR_229b y miR-96 denotan un peor pronóstico (Fabris et al., 2016). Por otra parte, los niveles de miR-106b, miR-521 y miR-21 y miR-34a parecen tener un valor de respuesta al tratamiento.

De cualquier forma, aunque todos estos prometedores datos, auguran una utilidad clínica de los miARNs como marcadores y dianas terapéuticas para el cáncer de próstata, sin embargo, todavía es necesario un mayor desarrollo de las investigaciones y la tecnología para que sean una realidad en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benetti, R., Gonzalo, S., Jaco, I., Munoz, P., Gonzalez, S., Schoeftner, S., Murchison, E., Andl, T., Chen, T., Klatt, P., *et al.* (2008). A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases. *Nat Struct Mol Biol* *15*, 268-279.
2. Fabris, L., Ceder, Y., Chinnaiyan, A.M., Jenster, G.W., Sorensen, K.D., Tomlins, S., Visakorpi, T., and Calin, G.A. (2016). The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. *European urology* *70*, 312-322.
3. Kato, M., and Slack, F.J. (2008). microRNAs: small molecules with big roles - C. elegans to human cancer. *Biol Cell* *100*, 71-81.
4. Lee, R.C., Feinbaum, R.L., and Ambros, V. (1993). The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* *75*, 843-854.
5. Martens-Uzunova, E.S., Jalava, S.E., Dits, N.F., van Leenders, G.J., Moller, S., Trapman, J., Bangma, C.H., Litman, T., Visakorpi, T., and Jenster, G. (2012). Diagnostic and prognostic signatures from the small non-coding RNA transcriptome in prostate cancer. *Oncogene* *31*, 978-991.
6. Pasquinelli, A.E., Reinhart, B.J., Slack, F., Martindale, M.Q., Kuroda, M.I., Maller, B., Hayward, D.C., Ball, E.E., Degnan, B., Muller, P., *et al.* (2000). Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature* *408*, 86-89.
7. Reinhart, B.J., Slack, F.J., Basson, M., Pasquinelli, A.E., Bettinger, J.C., Rougvie, A.E., Horvitz, H.R., and Ruvkun, G. (2000). The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* *403*, 901-906.
8. Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Maattanen, L., Lilja, H., *et al.* (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* *384*, 2027-2035.

9. Sinkkonen, L., Hugenschmidt, T., Berninger, P., Gaidatzis, D., Mohn, F., Artus-Revel, C.G., Zavolan, M., Svoboda, P., and Filipowicz, W. (2008). MicroRNAs control de novo DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol* *15*, 259-267.
10. Stadler, B.M., and Ruohola-Baker, H. (2008). Small RNAs: keeping stem cells in line. *Cell* *132*, 563-566.
11. Stefani, G., and Slack, F.J. (2008). Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* *9*, 219-230.
12. Tavazoie, S.F., Alarcon, C., Oskarsson, T., Padua, D., Wang, Q., Bos, P.D., Gerald, W.L., and Massague, J. (2008). Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* *451*, 147-152.
13. Wightman, B., Ha, I., and Ruvkun, G. (1993). Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* *75*, 855-862.

**REMIO A LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
EN TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA, CON EL
PATROCINIO DE LA FUNDACIÓN DR. PASCUAL.**

**MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED EXOSOMES
FOR THE TREATMENT OF SYNOVITIS: PROOF OF
CONCEPT IN A CLINICALLY RELEVANT ANIMAL MODEL**

**Dres. D. Javier García Casado, Dña. Rebeca Blázquez,
D. Francisco Javier Vela, Dña. Verónica Álvarez,
Dña. Raquel Tarazona y D. Francisco Miguel Sánchez-Margallo**

1.- INTRODUCTION

Osteoarticular disorders are the major cause of disability in western countries causing pain, discomfort, disability and affecting the quality of life of millions of people. Osteoarticular disorders are usually linked to joint inflammation and accompanied by redness, swelling and pain. This local inflammation is provoked by different causes such as trauma, injuries, microorganism infections or autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis. The inflammation of the synovium around a joint, also called synovitis, is frequently observed in the early phase of osteoarthritis and in clinically active rheumatoid arthritis patients. One of the consequences of persistent synovitis is the cartilage matrix degradation and alterations in chondrocyte function. Moreover, synovitis causes hypoxia and acidity in synovial fluid and subchondral bone and enhances angiogenesis.

The treatments to reduce pain and swelling for transient synovitis includes anti-inflammatory agents such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or corticosteroids. Non-pharmacological treatments such as hip aspiration as well as rest, ice, compression and elevation are extremely helpful and effective in the treatment of synovitis. Additionally, intra-synovial injections of biologically-based therapies such as platelet rich plasma and autologous conditioned serum have been found to be very effective.

Local or systemic administration of mesenchymal stem cell-based therapies has recently emerged as a promising therapeutic approach for the treatment of inflammatory-related diseases. In the case of synovitis, the therapeutic use of mesenchymal stem cells (MSCs) has also been evaluated in veterinary medicine, specifically in horses with intra-articular injections of xenogeneic, allogeneic and autologous MSCs. Nowadays, exosomes derived from MSCs (hereinafter referred Exo-MSCs) have become a promising tool for the treatment of inflammatory-related diseases. Their therapeutic effect is thought to be mediated by their immunomodulatory potential, angiogenic activity, anti-apoptotic effect as well as proliferative stimulation.

In the last five years, the therapeutic potential of Exo-MSCs has been demonstrated in disease-specific animal models. Very promising results have been obtained in small animal models for the treatment of cardiovascular diseases, renal fibrosis, wound healing, necrotizing enterocolitis, acute lung injury and post-ischemic neurological impairment. At the present, only a few studies have evaluated their therapeutic effect in large animal models.

In summary, although the therapeutic effect of MSCs in osteoarticular diseases is widely accepted, the hypothetical beneficial effect of exo-MSCs in joint inflammation has not been evaluated. This paper aimed to evaluate the immunomodulatory effect of exo-MSCs in a clinically relevant animal model of antigen-induced synovitis. The analysis of leukocytes, lymphocytes and inflammatory cytokines in synovial fluid revealed a potential therapeutic effect of exo-MSCs in the setting of inflammatory and osteoarticular disorders.

2.-MATERIAL AND METHODS

2.1 Animals and ethical issues

Eight Large White pigs were housed in the animal facility at the Minimally Invasive Surgery Centre and used for all experimental procedures. Animals aged 3 months and weighed 25-35 kg at the beginning of the study were used. All experimental protocols were approved by the Committee on the Ethics of Animal Experiments of Minimally Invasive Surgery Centre.

2.2 Immunization protocol and antigen-induced synovitis

For animal immunizations, a solution with 20 mg/ml of BSA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was prepared and passed through a 0.2 µm sterilized microfilter. An equal volume of Freund Complete Adjuvant (FCA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was mixed with the BSA so-

lution and emulsified. The immunization was performed by subcutaneous injections of this emulsion on days 0, 14 and 21. The exosomes were used at the concentration of 500 µg protein/injection.

2.3 Anesthetics procedures

Every procedure was performed under anesthesia. For blood sampling and subcutaneous BSA injections, anesthesia was induced by intramuscular injection of 10 mg/kg ketamine hydrochloride and 0.02 mg/kg dexmedetomidine hydrochloride. The animals were recovered with 0.02 mg/kg atipamezole hydrochloride. According to ethical and animal welfare concerns, all the animals received analgesic treatment with a solution of buprenorphine hydrochloride at 0.3 mg/ml and 0.03 ml/kg for 7 days after intra-articular injection.

2.4 Quantification of anti-BSA antibodies by ELISA

In order to quantify the anti-BSA IgG titers on immunized animals, an ELISA test was performed on plasma samples at days 0, 7, 14, 21 and 28. Plasma samples were diluted on PBS at 1/200 and 100µl of this dilution was added to each well. Absorbance was measured at 450nm on a Synergy Mx spectrophotometer (BioTech Industries, Newton, NC, USA).

2.5 Isolation and expansion of porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells

Bone marrow-derived mesenchymal stem cells were harvested from the iliac crest from anesthetized Large White pigs. The porcine mesenchymal stem cells were phenotypically and functionally characterized by flow cytometry and in vitro differentiation assays. Additionally, the differentiation of in vitro expanded cells was performed according to standardized protocols.

2.6 Isolation, purification and characterization of mesenchymal stem cell-derived exosomes

The mesenchymal stem cells-derived exosomes (exo-MSCs) were obtained from porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells cultured in 175cm² flasks. When cells reached a confluence of 80%, culture medium (DMEM containing 10% FBS) was replaced by exosome isolation medium (DMEM containing 1% insulin-transferrin-selenium). The supernatants were collected every 3-4 days. To eliminate death cells and debris, the supernatants were centrifuged at 1000 x g for 10 min and 5000 x g for 20 min at 4°C. About 15 mL of these supernatants were ultra-filtered

through 3kDa MWCO Amicon® Ultra devices (Merck-Millipore, MA, USA). Samples were spun at 4,000 x g for 60 min and 200 -300 µL of concentrated supernatant was collected and stored at -20°C. The mean size of isolated vesicles ranged from 150 nm to 200 nm (data not shown). These exo-MSCS were slowly thawed prior to intra-articular injections and used at the concentration of 500 µg protein/injection.

2.7 Hematological analysis and phenotypic characterization of synovial fluid lymphocytes

Synovial leukocytes were isolated from carpal joints just before intra-articular injections (at day 28) and at day 7 after intra-articular injections (at day 35). A total of 0.5 ml of SF was aspirated and leukocytes were counted in an automatic hematology analyzer (Mindray BC-5300 Vet, Hamburg, Germany). The leukocytes were then isolated by centrifugation at 900 x g for 5 min and used for flow cytometry analysis or quantitative RT-PCR.

For flow cytometry, synovial leukocytes were stained with fluorescent-labeled monoclonal antibodies against porcine CD3, CD4, CD8α and CD16 (AbD Serotec, Kidlington, United Kingdom). Cells were primarily selected using forward and side scatter characteristics and fluorescence was analyzed using CellQuest software (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Isotype-matched negative control antibodies were used in all the experiments.

2.8 Quantitative RT-PCR

Total RNA was isolated from synovial fluid samples. The cDNA was synthesized from 1 µg of total RNA in a reverse transcription reaction for 1 h at 37°C using Superscript III reverse transcriptase (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). The sequences of the PCR primers were designed with the NCBI Primer-BLAST tool (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primerblast/). For transcriptional analysis, the RT-PCR products were quantified by the fluorescent method using the $2^{-\Delta C_t}$ expression. All samples were analyzed separately and normalized using β-2 microglobulin as housekeeping control gene.

2.9 Pressure platform gait analysis

A 174.5cm x 36.9cm pressure platform (PP) (Walkway™; Tekscan, South Boston, MA, USA), composed by individual sensors with a density of 1.4 sensor/cm² and 9152 sensors in total, was used for the biomechanical evaluation. The sensors of the PP walkway were calibrated according to the manufacturer's specifications. Seven days after intra-articular injections of BSA co-administered with PBS or exosomes, different kinetic

parameters such as stance time, swing time, stride time, vertical maximum force and impulse, were monitored in the animal model.

2.10 Statistical analysis

Data were statistically analyzed using the t-student test. The p-values ≤ 0.05 were considered statistically significant. All the statistical determinations were made using SPSS-21 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

3.-RESULTS

3.1 Animal model of antigen-induced synovitis and exosome-based therapy

An antigen-induced synovitis model was used to evaluate the therapeutic effect of exosome-based therapy. In our large animal model of synovitis, the immunization protocol required successive subcutaneous immunization with an emulsion of BSA and FCA. During the immunization protocol, peripheral blood samples were weekly collected and plasma samples were assayed to evaluate the anti-BSA antibodies by ELISA tests. At day 28, the BSA was intra-articularly injected to trigger an antigen-induced inflammation. At this day, the BSA was simultaneously co-administered with PBS or exo-MSCs. Finally, the analyses of synovial fluid samples (white blood cell counts, differential cell counting, flow cytometry and gene expression of inflammatory cytokines) was performed at day 35 together with the evaluation of kinetic parameters. The immunization protocol as well as the monitoring of antigen-induced synovitis model is summarized in the figure 1.

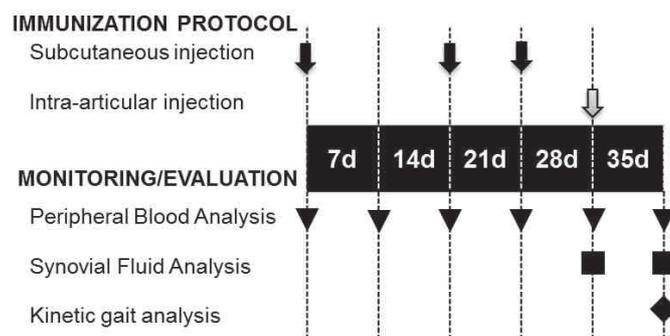


Figure 1. Temporal scheme of the immunization protocol and monitoring. Subcutaneous BSA injections (black arrows), intra-articular injections of BSA or BSA co-administered with exo-MSCs (grey arrow), blood sampling (triangles), synovial fluid sampling (squares) and kinetic gait analysis (rhombus) are shown.

Our results demonstrated that the BSA-immunization protocol triggered a humoral response against BSA in this animal model, which is prerequisite to generate an antigen-induced synovitis. The anti-BSA IgG antibody titers were detected in all of the four animals and antibody concentrations significantly increased showing a maximum level at day 28 (Figure 2).

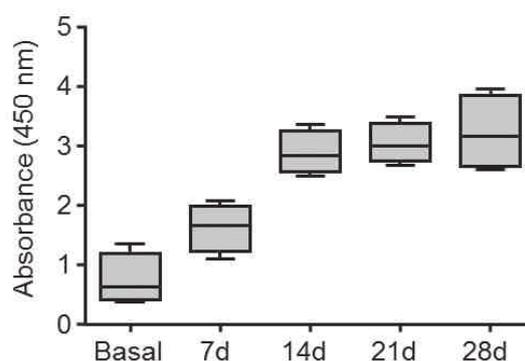


Figure 2. Humoral response in the antigen-induced animal model of synovitis. Plasma samples were weekly collected and anti-BSA IgG levels were quantified by ELISA immunoassay. In the graphic, black arrows indicate the subcutaneous BSA injections and the grey arrow indicates the intra-articular injection of BSA co-administered with PBS or exo-MSCs. The lower boundary of the box indicates the 25th percentile and the upper boundary the 75th percentile. Bars above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles. The line within the box marks the median (n=4).

3.2 Synovial fluid leukocytes and differential counts

On day 28, the BSA-immunized animals were anesthetized and a synovial fluid sample was aspirated to be used as basal reference for leukocyte counts. Once aspirated, the animals received an intra-articular injection of BSA to trigger a local inflammatory response. The BSA was co-administered with PBS (control joint) or with exo-MSCs. At day 7 after intra-articular injections, the synovial fluid was aspirated and analyzed by an automated hematological analyzer. As shown in Table I, those animals which received an intra-articular injection of BSA showed a significant increase in terms of White Blood Cell counts when compared basal samples. However, no differences were found between those joints where BSA was co-administered with PBS ($2.348 \pm 1.460 \times 10^3/\mu\text{l}$) and those where BSA was co-administered with exo-MSCs ($3.030 \pm 2.330 \times 10^3/\mu\text{l}$). **Interestingly**, the differential cell counting revealed a statistically significant decrease of lymphocytes when BSA stimulation was counteracted by exo-MSCs.

		<u>Basal</u>	<u>BSA</u>	<u>BSA+exo-MSCs</u>	
Synovial fluid	Leukocyte distribution	White Blood Cells (x10 ³ /μL)	0.753±1.123	2.348±1.460*	3.030±2.360*
		Neutrophils (x10 ³ /μL)	ND	0.608±0.076	1.776±1.783
		Lymphocytes (x10 ³ /μL)	ND	2.371±0.370	0.992±0.600*
		Monocytes (x10 ³ /μL)	ND	0.039±0.067	0.209±0.182
		Eosinophils (x10 ³ /μL)	ND	0.202±0.041	0.287±0.423
		Basophils (x10 ³ /μL)	ND	0.150±0.064	0.049±0.050
	FACS analysis	CD4+ CD8α- T cells (x10 ³ /μL)	ND	0.171±0.144	0.114±0.112
		CD4- CD8α+ T cells (x10 ³ /μL)	ND	0.476±0.390	0.339±0.291
		CD16+/CD8α- cells (x10 ³ /μL)	ND	0.072±0.045	0.379±0.565
		CD16+/CD8α+ cells (x10 ³ /μL)	ND	0.151±0.102	0.140±0.091

Table I. White blood cell counts, leukocyte distribution and lymphocyte subsets on synovial fluids from antigen-induced synovitis animal model. Synovial fluid samples were collected at day 28 and just before intra-articular injections (Basal) and seven days after intra-articular injections of BSA co-administered with PBS or exo-MSCs. Synovial leukocytes were analyzed by automated hematological analyzer. To identify the lymphocyte subsets, synovial fluid lymphocytes were isolated and analyzed by flow cytometry. Values represent the mean ± SD. *Statistically significant differences in a paired t-test when compared to basal level ($p \leq 0.05$). *Statistically significant differences in a paired t-test when compared BSA and BSA+exo-MSCs ($p \leq 0.05$).

Additionally, the synovial fluids were centrifuged and synovial leukocytes were processed for flow cytometry analysis. The analysis of synovial lymphocytes was performed on CD4+ CD8α- T cells, CD4- CD8α+ T cells, CD16+/CD8α- cells and CD16+/CD8α+ cells. Our results did not show any significant difference when compared BSA co-administered with PBS and BSA co-administered with exo-MSCs (Table I).

3.3 Inflammatory cytokines in synovial fluid

Once evaluated the changes in the leukocyte counts as well as in the synovial lymphocytes, we aimed to evaluate the inflammatory environment by quantifying inflammatory cytokines by quantitative RT-PCR. Porcine-specific primers were designed to amplify IL-1β, IL-4, IL-6, IL-

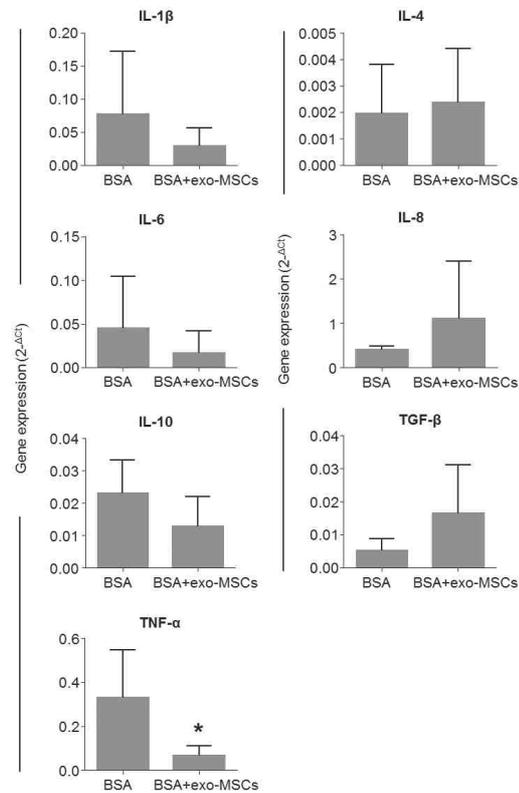


Figure 3. Gene expression of cytokines in synovial fluid. Synovial fluid samples were collected seven days after intra-articular injections and total RNA was isolated. The qRT-PCR products were quantified by the $2^{-\Delta C_t}$ method using β -2 microglobulin as a housekeeping gene. Graph represents the mean \pm SD of three independently performed experiments (n=4). *Statistically significant difference in a paired t-test ($p \leq 0.05$).

8, IL-10, TNF α and TGF- β . As shown in figure 3, the $2^{-\Delta C_t}$ values were compared between synovial fluids were BSA was co-administered with PBS and synovial fluids were BSA was co-administered with exo-MSCs. No differences were found in 7 out of 8 cytokines, however, a significant decrease ($p=0.05$) was found for TNF- α when BSA was co-administered with exo-MSCs.

3.4 Kinetic gait parameters on animal model

The kinetic parameters were evaluated in a gait analysis system. This analysis allowed us the capture of kinetic, timing and physical measure-

ments. Different kinetic parameters such as stance time, swing time, stride time, vertical maximum force and impulse were compared. As shown in figure 4, a non-statistically significant trend to increase the impulse was found in those joints where BSA was co-administered with exo-MSCs.

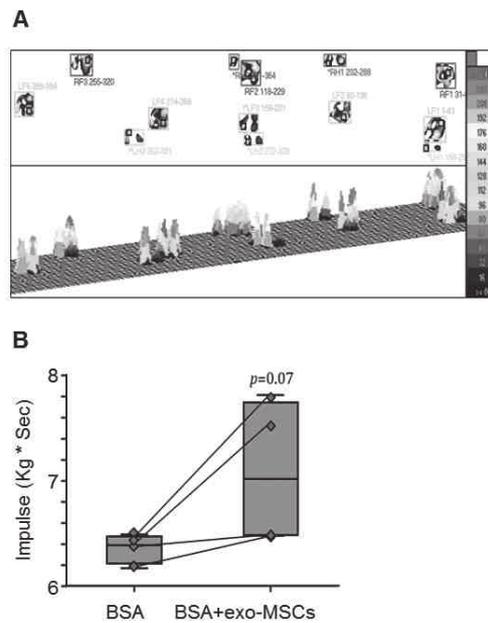


Figure 4. Pressure platform gait analysis. Seven days after intra-articular injections of BSA or BSA co-administered with exo-MSCs, a pressure platform gait analysis was performed to evaluate plantar pressure distributions A) A representative image of the gait analysis (LF: left forelimb; LH: left hind limb; RF: right forelimb; RH: right hind limb) is represented. The legend on the right shows the equivalence between numeric and colorimetric values. B) Impulses in forelimbs with intra-articular BSA co-administered with PBS or exo-MSCs (n=4). The lower boundary of the box indicates the 25th percentile and the upper boundary the 75th percentile. Bars above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles. The line within the box marks the median. Measurements compared in a paired t-test.

DISCUSSION

The aim of this work was to evaluate the anti-inflammatory effect of exo-MSCs in a large animal model of synovitis. In this sense, our first sets of experiments were conducted to create an antigen-induced synovitis in a porcine model. This animal model has been immunologically characterized and our experience has demonstrated that it is particularly attractive in

preclinical settings, especially to evaluate the safety, feasibility and dosage pattern of new therapies for synovitis.

In our antigen-induced synovitis model, a subcutaneous pre-sensitization with BSA was required before the intra-articular injection of BSA. This pre-sensitization induced a potent humoral response which was found to be as effective as previously described antigen-induced synovitis in rabbits and dogs. These BSA-presensitized animals received an intra-articular injection of BSA which triggered a local inflammatory response with a significant increase of White Blood Cells (WBCs) in synovial fluid. It is important to note that, the WBC count is one the most frequent test in the analysis of synovial fluid. In this sense, human synovial fluids with less than 200 cells/ μl are classified as “normal” and those with less than 2000 cells/ μl are classified as “non-inflammatory”. In our antigen-induced synovitis model, those animals which received an intra-articular injection of BSA showed a WBC infiltration that can be classified as “inflammatory synovial fluid”.

Once demonstrated that intra-articular BSA triggered a local inflammatory reaction, we aimed to counteract this reaction by an intra-articular administration of exo-MSCs. As shown in the results section, no differences were found in terms of WBCs when exo-MSCs were co-administered with BSA. However, the differential cell count of leukocytes showed statistically significant differences in the lymphocyte counts being lower in those joints where BSA was co-administered with exo-MSCs. Based on that, here we assume that exo-MSCs efficiently counteracted the antigen-driven T cell response and point out that these exosomes may represent a therapeutic strategy for the treatment of T cell-mediated diseases such as rheumatoid arthritis. These *in vivo* results are in agreement with *in vitro* results using stimulated T cells co-cultured with human exosomes from adipose-derived stem cells. In these studies, the effect of exo-MSCs on proliferative, differentiation and functional behavior of T cells was significantly modified by exosomes.

Additionally, here we hypothesized that exosomes may also inhibit or decrease the production of pro-inflammatory cytokines. In order to evaluate the inflammatory reaction after intra-articular BSA injections, a qRT-PCR analysis was performed for several cytokines (IL-1 β , IL-4, TGF- β , IL-8, IL-10, TNF- α and IL-6). This analysis revealed significant differences in IL-1 β , IL-8 and TNF- α after intra-articular injections of BSA (co-administered with PBS or with exo-MSCs). The IL-1 β is a critical me-

diator of osteoarthritis and the intra-articular injection of this recombinant cytokine have been used to induce a transient inflammatory response in an experimentally induced synovitis. In the case of IL-8, this chemokine participates to the inflammatory process in the early synovitis of Rheumatoid Arthritis, and similarly to IL-1 β , the the intra-articular administration has been also used to induce acute synovitis in rabbits. Finally, the level of TNF- α in synovia has been correlated with pain and disease progression (1) and anti-TNF- α agents have been widely used for the treatment of active rheumatoid arthritis (2,3) were subsequently treated with one or more of the anti-TNF α agents. \nRESULTS: After the first six months of anti-TNF α therapy, 29% of the patients showed a good and 47% a moderate European League Against Rheumatism (EULAR).

Based on the above-described relations between IL-1 β , IL-8, TNF- α and synovitis progression, we aimed to quantify their gene expression in synovial fluids when exo-MSCs were co-administered in the joints. Uniquely, the TNF- α level was found to be statistically decreased by the co-administration of exo-MSCs. Here we suggest that this result is very relevant considering that TNF- α is a therapeutic target for the treatment of inflammatory diseases (4). Indeed, targeted treatments against synovitis and rheumatoid arthritis have been efficiently developed against this cytokine (5).

Although this paper has not been focused on the biological mechanisms which promote the decrease of TNF- α in the synovitis model, the bibliography has several references that support the association between exo-MSCs and TNF- α . As an example, recent studies have demonstrated that exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells reduced the TNF- α release from CD3/CD28-stimulated PBLs (6), moreover, exosomes from bone marrow-derived mesenchymal stem cells also suppressed the secretion of TNF- α from T cells (7). More recently, the immunomodulatory effect of these exosomes against TNF- α transcription was *in vivo* demonstrated in an experimental colitis model. In this animal model, the intravenous injection of exosomes from bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduced the TNF- α in injured colon (8). Altogether, these *in vitro* and *in vivo* studies are in agreement with our results and support the immunomodulatory effect of these exosomes in the animal model.

Finally, this paper aimed to evaluate the therapeutic effect of exo-MSCs in a functional kinetic assessment. Apart from the analysis of sy-

novial leukocyte subsets and inflammatory cytokines in the animal model, different kinetic parameters such as stance time, swing time, stride time, vertical maximum force and impulse, were monitored in the animal model by pressure platform gait analysis (9). The quadruped gait analysis demonstrated that exo-MSCs co-administered with the BSA had a non-significant, but a trend for then improvement of the impulse. This trend may indicate a pain reduction linked to the anti-inflammatory effect of exo-MSCs. Finally, it is important to note that the absence of statistical differences would not necessarily imply that the kinetic was unaffected; since the pressure gait was performed under analgesia due to ethical consideration and animal welfare guidelines.

In conclusion, to our knowledge, this is the first report describing the use of exo-MSCs for the treatment of synovitis in a large animal model. The decrease of synovial lymphocytes, the downregulation of TNF- α transcripts as well as the trend to improve the impulse in exosome-treated joints, point out that exosomes may represent a promising therapeutic option for the treatment of synovitis.

REFERENCES

1. Santos Savio A, et al. *BMC Musculoskelet Disord* (2015) 16:51. doi:10.1186/s12891-015-0516-3
2. Bazzani C, et al. *Autoimmun Rev* (2009) 8:260–265. doi:10.1016/j.autrev.2008.11.001
3. Reid A, et al. *BMC Musculoskelet Disord* (2011) 12:11. doi:10.1186/1471-2474-12-11
4. Esposito E, Cuzzocrea S. *Curr Med Chem* (2009) 16:3152–3167.
5. Boissier M-C, et al. *J Autoimmun* (2012) 39:222–228. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.021
6. Liu M, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (2015) 95:2630–2633.
7. Chen W, et al. *Immunol Res* (2016) 64:831–840. doi:10.1007/s12026-016-8798-6
8. Yang J, et al. *PloS One* (2015) 10:e0140551. doi:10.1371/journal.pone.0140551
9. Lascelles BDX, et al. *Am J Vet Res* (2006) 67:277–282. doi:10.2460/ajvr.67.2.277

ACTIVIDADES ADMINISTRATIVAS Y ACTOS INTERNOS DE ORGANIZACIÓN MEJORAS ESTRUCTURALES

Se citan aquellas actividades administrativas y actos internos de organización imprescindibles para el gobierno interno de la Academia y su proyección a la sociedad. En este sentido se destaca que en el curso del año Académico 2016 se han celebrado cuatro Plenos ordinarios, dos plenos extraordinarios, ocho Juntas de Gobierno, seis reuniones de las distintas Secciones, siete reuniones de la Comisión de Peritaje y cinco reuniones de la Comisión de Actividades Científicas, esta última creada en el presente año.

Se describen a continuación las actividades de la Comisión de peritaje y las que hacen referencia a la Comisión de Actividades Científicas.

Comisión de peritaje:

Siete ha sido las reuniones de la Comisión de Peritaje integrada por los Académicos de Número Dres.: Alfonso Galnares Ysern, Pedro Sánchez Guijo y Ignacio Gómez de Terreros, con trece solicitudes de peritaciones llevadas a efecto por los Académicos de Número y Correspondientes a los que la Comisión agradece su estrecha colaboración.

Solicitudes de peritaciones, encuadradas por especialidades:

- Cuatro de ginecología y obstetricia, cumplimentadas por los Dres. *Rey Caballero, Poblador Torres, Garrido Teruel y Jiménez Caraballo.*
- Tres de oncología, cumplimentadas por el Dr. Murillo Capitán.
- Dos de neurocirugía, cumplimentadas por el Dr. Murga Sierra.
- Una de medicina legal, cumplimentada por el Dr. Galnares Ysern.
- Una de psiquiatría, cumplimentada por la Dra. García López.
- Una de reumatología, cumplimentada por el Dr. Sánchez Bursón
- Una de traumatología, cumplimentadas por el Dr. Sáenz López de Rueda.

Comisión de Actividades Científicas.

Creada en el pleno ordinario del 5 de abril, presidida por el Vicepresidente Dr. José Luis Serrera Contreras e integrada por los Drs. José Antonio Durán Quintana, Ignacio Gómez de Terreros, Carlos Infantes Alcón, Manuel López López Joaquín Nuñez Fuster, Jose M^a Rubio Rubio, Pedro Sanchez Guijo y Dña Cristina Chinchilla Tristán como secretaria. Ante el proyecto temático elegido se incorporan los Dres Miguel Ángel Muniain Ezcurra y Carlos Martínez Manzanares.

Cinco han sido las reuniones mantenidas hasta la fecha, planificándose para el Año Académico 2017 el abordaje en profundidad de la problemática de “Los mayores” a través de cinco sesiones, tres de las cuales de carácter científico, se celebrarán en la Academia (“Biología del envejecimiento”, “La asistencia sanitaria a los mayores en el S. XXI”, “Prevenir es mejor que curar. Envejecimiento activo”) y dos de más carácter social a ser posible en la sede de la Fundación Cajasol (“Envejecimiento y sociedad. Problemas éticos y legales”, “Psicología del mayor”), con especial invitación a los miembros de Cursos de Temas Sevillanos, Centro de Orientación familiar de Sevilla entre otros. Se acordó diseñar un cartel conjunto informativo de las cinco actividades que otorgue una línea de continuidad a su desarrollo en el intervalo del 9 de marzo al 18 de mayo.

Como paso previo al desarrollo de las mencionadas actividades científicas, igualmente se acordó que nuestro Académico de Número Dr. Martínez Manzanares ante la celebración el día 1 de octubre del “día de las personas mayores de edad” remitiera escritos a los editores del Grupo JOLY y del ABC, para que la Academia se hiciera presente en dicho día. Fue llevado a efecto y la información llegó a todas las provincias.

Convocatoria de las plazas. Pendiente de su publicación en el BOJA, se aprobó la convocatoria de plazas de Académico de Número en las especialidades de Obstetricia-Ginecología y Endocrinología-Nutrición,

Titularidad del edificio de la calle Argote de Molina: En el último trimestre del año 2015, el Dr. Joaquín Nuñez Fuster, académico de número y vicesecretario, fue encargado de iniciar los trámites para resolver el asunto de la titularidad de los edificios que actualmente ocupa la Academia de Medicina. Después de laboriosas gestiones, en el mes de diciembre de 2016, se otorgó escritura de declaración de obra nueva referida al edificio sede de la Academia en la calle Argote de Molina nº 7, para su posterior inscripción en el Registro de la Propiedad nº 17 de Sevilla, quedando como

titular registral de la finca la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. En la consecución de este logro es de justicia destacar el servicio que desinteresadamente ha prestado a la Institución la letrada, con ejercicio en Sevilla, Dña. Ana María Carrasco Martín.

Mejoras estructurales: Bajo la supervisión del Académico Conservador Dr. José Rojas Rodríguez se han llevado a cabo

- Instalación de dos desfibriladores subvencionado por la Fundación Cajazol, impartándose dos cursos de formación, cuyos discentes han sido diez Académicos de Número, un Académico Correspondiente, dos secretarias y dos becarios de la vecina Academia de Bellas Artes.
- Subvención e Instalación de climatización por la empresa AZVI.
- Ampliación y reforzamiento de las medidas de seguridad: entre otras, nuevas cámaras de seguridad, consolidación de puertas y ventanas y presencia de guarda de seguridad en todos los eventos.
- Cambio de instalación eléctrica en edificio c/ Abades e instalación de bombillas LED en ambos edificios subvencionado por Laboratorios ROVI.

APERTURA SOCIAL DE LA ACADEMIA

CONVENIOS Y ENCUENTROS INSTITUCIONALES

Convenios. Se ha procedido a la firma de los siguientes convenios:

- Protocolo de intenciones entre la Consejería de Salud y las Reales Academias de Medicina y Cirugía de Sevilla y de Andalucía Oriental.
- Con la Fundación Cajazol.
- Con los Laboratorios Rovi.

Encuentros institucionales. Se han mantenido encuentros institucionales con:

- Alcalde de Sevilla, Excmo. Sr. D. Juan Espadas Cejas. 17/2/16
- Consejero de Salud, Excmo. Sr. D. Aquilino Alonso Miranda. 16/11/16
- Consejero de Justicia, Excmo. Sr. D. Emilio de Llera Suárez-Bárcena. 24/6/16
- *Excmo. y Rvdmo. Sr. D. Juan José Asenjo Pelegrina, Arzobispo de Sevilla.* 14/6/16
- Representación de la Academia por el Secretario General en el acto solemne de apertura del curso de las Reales Academias del Instituto de España, que presidió su Majestad el Rey. 6/10/16

Solicitud de informe: Por la Consejería de Salud se nos remitió para informe, *“el borrador del proyecto de Decreto por el que se regula la publicidad relacionada con la salud de Andalucía y el procedimiento de autorización de publicidad de productos sanitarios”*, el cual fue debidamente cumplimentado.

CONFERENCIAS EN LA SEDE DE LA ACADEMIA

El 9 de junio, el Dr. Juan Manuel Flores Cordero, Teniente Alcalde Delegado de Bienestar Social y Empleo del Ayuntamiento de Sevilla, impartió la conferencia titulada *“Sevilla: Ciudad Saludable. La Administración Local y las políticas de Salud y Bienestar Social”*, fue presentado por

el Alcalde de Sevilla, Excmo. Sr. D. Juan Espadas Cejas, clausurando el acto nuestro Presidente Dr. Jesús Castiñeiras Fernández.

- El 29 de septiembre con la conferencia de D. Antonio Somé Carrillo titulada *“Como alcanzar el éxito”*, presentado por el Académico de Número Dr. Felipe Martínez Alcalá.
- El 23 de noviembre con la conferencia impartida por D. Antonio Pulido Gutiérrez, titulada *“Transformación y perspectivas del Sistema Financiero Español”*, presentado por nuestro Presidente Dr. Castiñeiras.



D. Antonio Pulido, flanqueado por el director de la Real Academia de Buenas Letras y por el presidente de la Real Academia de Medicina

RESEÑAS DE LAS CONFERENCIAS FACILITADAS POR LOS CONFERENCIANTES

SEVILLA, CIUDAD SALUDABLE

Ilmo. Sr. D. Juan Manuel Flores Cordero

Teniente Alcalde Delegado de Bienestar Social y Empleo
del Ayuntamiento de Sevilla

Presentó al conferenciante el Sr. Alcalde de Sevilla, Excmo. Sr. D. Juan Espadas Cejas, quien destacó el gran servicio que, a lo largo de la historia, la Academia de Medicina aportó a Sevilla, una ciudad que en la actualidad sostiene una gran infraestructura para ser considerada ciudad saludable; cita en este sentido la existencia de sus nueve hospitales, numerosos centros de atención primaria y, de forma destacada, elementos fundamentales en la innovación y el desarrollo en materia de salud: Instituto de biomedicina de Sevilla, (IBIS), Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Plataforma de Genómica y Bioinformática de Andalucía (GBPA), al tiempo que pone de relieve la importancia de Sevilla como ciudad de investigación biomédica y ciencias de la salud dentro de Andalucía y de España, reconocida internacionalmente y abierta al futuro. Por eso merece la pena que las administraciones públicas sigan apostando por este sector y aporten fondos, entre otras razones porque la ciencia es una apuesta rentable tanto social como económicamente.

El Sr. Flores Cordero, inicia su conferencia explicando cómo la Delegación de Bienestar Social, es la responsable del trabajo encomendado al Ayuntamiento de Sevilla en beneficio de la salud de los ciudadanos. Comenta que la salud pública tiene no solo una evidente repercusión sobre la calidad de vida de los ciudadanos sino que también es importante para el equilibrio medioambiental; económico y social de la ciudad. Son retos destacados para la salud pública el aumento de las desigualdades y de la pobreza, el envejecimiento, las enfermedades crónicas, la siniestralidad, la nutrición,

las llamadas epidemias cotidianas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades de transmisión sexual, entre otras.

Dice el Sr. Flores que se han realizado importantes número de acciones relativas a la salubridad pública recogidos en un llamado “Plan local de salud pública” de carácter multisectorial con la participación de diversos profesionales relacionadlos con la salud y con el desarrollo de una adecuada cartera de servicios.

Para conocer dónde y cómo actuar, existe en el Ayuntamiento un observatorio de salud que, entre otros muchos datos, recoge las principales causas de morbimortalidad, con información detallada sobre estos temas, especificando edad, causas, distribución por distritos, etc... sin que falte la colaboración con el Servicio Andaluz de Salud. Sabemos que el 60% de los fallecimientos se corresponden con enfermedades cardiocirculatorias y tumores. En este sentido, Sevilla está por encima de la media nacional en mortalidad precoz por cáncer; en mortalidad por diabetes, aumentan en los hombres y disminuyen en las mujeres, con lo cual la evolución del total queda estacionaria.

También se ha estudiado la relación entre las desigualdades económicas y la salud, elaborado para ello un llamado “Índice sintético de nivel socioeconómico”, con diversas y significativas variables de estudio.

Así mismo se ha estudiado especialmente la población escolarizada infantil de 6 a 12 años de edad, con especial atención a patologías como la obesidad, los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo; a partir de aquí, sabemos que el 21% de los niños entre 6 y 12 años de Sevilla, son obesos (más que en otras ciudades andaluzas). Se ha estudiado la percepción de riesgo entre los jóvenes universitarios, para programar, entre otros, una mayor educación vial tendente a la prevención de los accidentes por tráfico. También se ha estudiado la influencia de los hábitos alimenticios (incluido el consumo de alcohol) y el ejercicio físico de los padres en los hijos adolescentes de la ciudad.

Todos estos datos son fundamentales para programar una adecuada cartera de servicios dirigidos a diversos colectivos como son los económicamente desfavorecidos grupos con patologías relevantes como enfermedades cardiovasculares, tumorales, enfermedades transmisibles con especial atención a enfermedades de transmisión sexual, drogadicción, prevención de la obesidad y otras patologías asociadas, así como a la salud medioambiental. Especial importancia tienen los servicios a la población universitaria (alumnos y profesores) dirigidos a la prevención de la enfer-

medad y promoción de la salud. Importante es también la implantación de menús saludables en los comedores escolares y universitarios.

En general se presta especial atención a los jóvenes y a la formación de los docentes y de las familias mediante talleres donde se exponen temas relacionados con la alimentación y hábitos y estilos de vida saludables, entre ellos la prevención de la drogadicción. Importante también es la actuación sobre personas mayores, cada vez más abundantes por la mayor esperanza de vida. Consecuentemente, se desarrollan políticas específicas para este sector de la población: se trata de mejorar la calidad de vida (vida a los años) y aumentar la esperanza de vida (años a la vida, previniendo la enfermedad y promocionando la salud mediante talleres en los que se exponen temas relacionados con la alimentación, medio ambiente, ejercicios, salud mental y riesgos medicamentosos, entre otros.

El trabajo con los jóvenes busca educar para la salud tratando temas como la compatibilidad de la diversión con la prevención de enfermedades, las derivadas del consumo de alcohol, la prevención de enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados. La información, formación, asesoramiento y orientación se hace de forma individual y grupal, dando a conocer entre otras materias, técnicas de resolución de conflictos y llevando a cabo educación en igualdad para evitar la violencia de género.

Existen programas dirigidos a las zonas más deprimidas de nuestra ciudad en colaboración con servicios sociales y secciones proveedoras de empleo: alimentación, higiene personal, hábitos saludables, propiciar la asistencia al colegio de los niños y a los dispositivos de salud. Un programa especial va dirigido a la prevención de las enfermedades bucodentales en los niños.

Competencia del ayuntamiento es el control sanitario de edificios y de las viviendas en particular. En este campo ha adquirido especial importancia la prevención de la legionelosis en las instalaciones donde se hace más frecuente la presencia de estos gérmenes.

Otras actuaciones van dirigidas a la higiene de las instalaciones donde se realizan tatuajes y otras actuaciones sobre la piel.

Importante es el trabajo de la Delegación con el colectivo de drogadictos a los que asisten en distintas fases de rehabilitación y a veces asociada a la prostitución.

Advierte el conferenciante que la delegación de Bienestar Social trabaja en colaboración con otros sectores sanitarios, buscando como objetivo último alcanzar la meta de una ciudad saludable, con ciudadanos con el mayor nivel

de salud, conscientes de que los ámbitos locales –pueblos y ciudades- son importantísimos en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad; sin perder de vista que las diferencias en salud se asocian a diferencias de rentas y de educación. Por eso para mejorar la salud, no sólo hay que mejorar el urbanismo y la calidad de la vivienda; también hay que mejorar la renta y la educación de os ciudadanos. En este sentido, se ha establecido un acuerdo con la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía buscando una atención integral al ciudadano que multiplique su bienestar, sabiendo de antemano que el adecuado desarrollo de las ciudades ha influido notoriamente y positivamente en la salud y bienestar de las personas propiciado por el hecho de que en los últimos decenios han emigrado del campo a la ciudad (cerca del 75 % de la población mundial vive en las ciudades). No todo es bueno en la vida de las ciudades: sabemos que la ciudad nos enferma por múltiples causas, entre las que se encuentra el sedentarismo, la contaminación, la falta de zonas verdes, el diseño inadecuado de la ciudad, el modelo de movilidad, etc.

Termina su conferencia el Sr. Flores Cordero diciendo que, si la ciudad nos enferma, hay que reinventar la ciudad con cambios urbanísticos, que obviamente cambian a lo largo del tiempo, según las necesidades que se planteen. Objetivos actuales son intervenir sobre las desigualdades sociales, propiciar la movilidad adecuada y la práctica del ejercicio; la prevención de los accidentes, ampliar y favorecer la convivencia; mejora del medio ambiente, reducir la contaminación, procurar el aumento y cuidado de parques y fuentes públicas; instalar un mobiliario urbano adaptado a toda la población, parques infantiles, potenciar las viviendas saludables así como el acceso a espacios sin barreras para los mayores e impedidos.

CÓMO ALCANZAR EL ÉXITO

Sr. D. Antonio Somé Carrillo

Actual CEO de Persán

El conferenciante fue presentado por el Dr. Felipe Martínez Alcalá, numerario de la Corporación dando a conocer que D. Antonio Somé Carrillo, actual CEO (Chief Executive Officer) de Persán, forma parte de la compañía sevillana desde hace 23 años. Es Ingeniero Industrial por la Universidad de Sevilla y realizó sus estudios de postgrado en la Escuela de Negocios del IESE en Madrid.

Persán, de sobras conocida en Sevilla, pertenece a la familia Moya-Yoldi. El pasado año cumplió 75 años de vida con el orgullo de haberse convertido en una empresa bandera.

Actualmente, es líder nacional en la fabricación de detergentes y suavizantes – con un 35% y 50% de cuota de mercado respectivamente– y líder consolidado en Europa. Ha multiplicado varias veces su tamaño, pasando de los seis mil millones de pesetas de facturación (36 millones de euros) a los 380 millones de 2015, y cuenta con una plantilla de ochocientas personas.

El pasado mes de agosto, el CEO reveló que la clave del éxito de Persán consiste en la creación de un modelo sostenible a largo plazo: *un sistema de gestión a través del cual la empresa satisface las necesidades y expectativas de todos sus colaboradores, que se pueden agrupar en clientes, proveedores, empleados, sociedad y capital*. En ese orden de prioridad. Todo lo que se incorpore al negocio debe pasar por dicho filtro, para saber si es necesario o no. *Si algo no puede satisfacer a todos los componentes, debe priorizarse por el cliente*.

Según explica, de dicho modelo se desprenden grandes similitudes con el sector sanitario. Así, por ejemplo, en el caso de un único hospital de una comarca, su horario sería susceptible de este análisis: abrir los domingos podría ser una desventaja para los trabajadores, pero sin duda es un valor añadido, en este caso necesario, para los clientes (pacientes). Incluso siendo más caro, sería positivo para el negocio a largo plazo.

Esa es la estructura general de su modelo de gestión pero, para conseguir destacar en un sector y que ese éxito se mantenga en el tiempo, destaca las siguientes claves:

La primera: tecnología y personas

En palabras de Antonio Somé: *Nosotros, al definir una empresa, decimos siempre que se compone principalmente de **tecnología y personas***. Todas las compañías tienen ambas cosas; lo fundamental es analizar cuáles son las óptimas para cada empresa, pues la base de su desempeño.

Generalmente, la tecnología se puede comprar y está al alcance de todos mediante los sistemas de financiación adecuados. Lo importante es acertar en la selección de la misma.

Por otro lado, las **personas**, comenta, son el mayor activo de esta compañía. *Son las que constituyen el alma de la misma y las que hacen posible su progreso*.

Nosotros el perfil de las personas lo asimilamos a un iceberg. La parte visible, es el perfil objetivo, aquello que podemos ver y comprobar. Sus conocimientos técnicos.

En cambio, la parte sumergida, que es mucho mayor, es difícil de ver. Contiene las competencias de la persona. Hablamos de la pasión, del compromiso, de la lealtad, de motor personal, la capacidad de trabajar en equipo, el liderazgo, la honradez, etcétera. Nos gusta que les brillen los ojos. Por ello, en Persán, empleamos muchos recursos en identificar este perfil subjetivo de personas, pues es la parte fundamental.

La segunda clave: entender el porqué

Hoy en día todas las empresas pueden acceder a la misma tecnología, a las mismas agencias de consultoría, a los mismos medios *¿Por qué unas triunfan y otras no? ¿Qué las hace diferentes? ¿Qué más hay en juego?*

Todas saben QUÉ hacen, sólo unas cuantas saben CÓMO lo hacen y muy pocas saben POR QUÉ hacen lo que hacen. *No me refiero a ganar dinero, ese es solo el resultado, siempre lo es. Me refiero al propósito o creencia, a saber por qué existe la organización o compañía.*

Los líderes inspiradores, las empresas inspiradoras, tratan de comunicar por qué hacen las cosas; cuál es su propósito. Y si la gente lo hace suyo el resultado es imbatible, realmente excepcional. El equipo dará sangre, sudor y lágrimas. PASIÓN. Buen ejemplo de ello es la compañía Apple, la gran diferencia de su éxito está ahí.

Nosotros en Persán trabajamos por y para crear detergentes que faciliten la vida de nuestros consumidores. Para que encuentren en nosotros su solución para todo tipo de ropa.

Y por último la tercera clave: jugar diferente

¿Cómo garantizamos el futuro de una compañía? Consiguiendo que su equipo trabaje de forma diferente: rompiendo paradigmas, compartiendo un sueño y cambiando las reglas.

Según define, un paradigma es un modelo mental que establece cómo hacer las cosas. Permiten el desarrollo, pero al mismo tiempo lo condicionan. Durante su hegemonía son dominadores y se apoyan unos en otros para no ser vencidos.

Todo gran avance de la humanidad ha ido precedido de un cambio de paradigma. No obstante, sólo se vencen cuando hay una gran necesidad

y/o una altísima motivación. Son difíciles de romper, pues nos resistimos al cambio poniendo mil trabas.

Compartir un sueño, pero compartirlo de VERDAD. Quererlo, anhelarlo, desearlo... En el mundo no hay nada más fuerte que eso para conseguir el objetivo. Así es como los hermanos Wright vencieron a poderosos competidores en la carrera aeronáutica, contando con su motivación como único recurso.

Por último, destaca la importancia de jugar diferente:

Tenemos que encontrar la forma de jugar diferente ante nuestros grandes competidores. Ofreciendo productos a medida, diferentes, un nivel de servicio personalizado, siendo rápidos y flexibles, etc.

Por ello, el CEO invita a hacer una reflexión en cada trabajo y empresa:

- ¿Dónde estoy a nivel tecnológico y de capital humano?
- ¿Por qué hago o hacemos lo que hacemos?
- ¿Estoy garantizando el futuro? ¿Estoy dispuesto a romper los paradigmas que no me dejan crecer? ¿Juego diferente?

ACTIVIDADES ACOGIDAS EN LA ACADEMIA

La Academia en el año 2016 ha sido sede de relevantes eventos, con destacada participación de expertos nacionales e internacionales:

- Promovido por el Dr. Castiñeiras Fernández, el 18 y 19 de febrero tuvieron lugar las **III Jornadas Médico Quirúrgicas en Cáncer de Próstata**.
- El 30 de abril las **VIII Jornadas Porto-Barcelona-Sevilla** del Grupo de Cirugía de Tobillo y Pie de la Sociedad Española.
- El 30 de mayo las **II Jornadas Andaluzas por el Futuro del Sistema Nacional de Salud**.
- El 1 de junio la **clausura el Curso de Temas Sevillanos**, con la conferencia de nuestro Académico de Número Dr. José Luis Serrera Contreras titulada “Sevilla vista por los viajeros románticos del siglo XIX”.
- El 23 de junio tuvo lugar un entrañable acto organizado conjuntamente por nuestra Real Academia y el Real e Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla para la **presentación del libro “Una Institu-**

ción histórica ante la democratización del conocimiento” obra de nuestro ex presidente Dr. Hugo Galera Davidson, interviniendo en el acto los Académicos de Numero Drs. Loscertales Abril y Serrera Contreras y por la Editorial Almuzara D. Manuel Pimentel Siles, cerrándose el acto por los presidentes Dres. Juan Bautista Alcañíz Folch y Jesús Castiñeiras Fernández.

- El 11 de noviembre promovido por nuestro Académico de Número Dr. Infante Alcón, **sesión de los cirujanos cardiovasculares españoles miembros del denominado club de los viejos amigos. “The old friends Club”** con la intervención del eminente cirujano cardiovascular Dr. Alejandro Aris, sobre “La Medicina en la Pintura II parte” y el Prof. Rafael Manzano, catedrático de arquitectura y conservador de los Reales Alcázares sevillanos entre 1970 y 1991 y artífice del diseño de este Salón de Actos, presentado por nuestro Académico Correspondiente Dr. Ramiro Rivera.
- El 30 de noviembre **presentación del libro “Ácido hialurónico manual de rellenos estéticos-tercio facial inferior”** cuyos autores son los Dres. Hernández-Pacheco y Ruiz de León.
- El 15 de diciembre **Reunión TAVI (implante valvular aórtico transcatéter)**, cuya presentación estuvo a cargo del Director de la Unidad Intercentros del Área del Corazón de Sevilla Dr. Hidalgo.

NOMINACIÓN VIARIA

Rotulación de una calle de Sevilla con el nombre de “Doctor Felipe Martínez”.

El 30 de Septiembre el Excmo. Ayuntamiento de Sevilla en sesión plenaria acordó la nominación “*Doctor Felipe Martínez*” de una calle de la ciudad, al que fue miembro numerario de esta corporación y persona de larga trayectoria profesional, Dr. Felipe Martínez Pérez. El acto de la rotulación fue presidido por el Alcalde de Sevilla y se llevó a cabo el pasado día 13 de diciembre. La Academia estuvo representada por el Vicepresidente Dr. José Luis Serrera Contreras, acompañado de numerosos miembros de nuestra corporación, familiares y amigos.

NOMBRAMIENTOS Y DISTINCIONES A NUESTROS ACADÉMICOS

Nombramientos realizados por la Academia:

- Académicos de Honor de los doctores *D. Manuel Cruz Hernández* (recepción celebrada el pasado 30 de octubre) y *D. Pedro Brugada i Tarradellas*, acordado en el *Pleno extraordinario del 20 de junio* con acto de recepción previsto el próximo 21 de mayo de 2017.
- Académico de Erudición al *Excmo. y Rvdmo. Sr. D. Juan José Asenjo Pelegrina, Arzobispo de Sevilla* en Pleno extraordinario del 29 de noviembre.
- Académicos Correspondientes electos a los Dres:
 - D. Alberto Manuel Rodríguez Benot
 - D. Pastora Gallego García de Vinuesa
 - D. José López Miranda
 - D. M^a José Carbonero Celis
 - D. Rafael Balongo García
 - D. Francisco Esteban Ortega
 - D. M^a José Requena Tapia.

Nombramientos fuera del ámbito de la Academia

- Federico Argüelles Arias. Presidente de la Fundación Española de Aparato Digestivo.
- Ignacio Gómez de Terreros, Académico numerario. Por la Consejería de Igualdad y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía *vocal del Consejo Andaluz de Asuntos de Menores*. El Gobierno Andaluz en el 2001 le confió su puesta en marcha, desempeñando la presidencia hasta el 8 de febrero del 2016 tras solicitud de relevo, con el ofrecimiento de continuidad como vocal.

Distinciones. En el presente año Académico han recibido distinciones los miembros de nuestra corporación que se citan a continuación, Dres.:

- **José M^a Montaña Ramonet.** Medalla de Honor del Instituto de Academia de Andalucía 2017. .

- **Benito Valdés Castrillón.** *Hijo Adoptivo de la ciudad de Sevilla.*
- **Hugo Galera Davidson.** Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio.
- **Jesús Loscertales Abril.** *Medalla de Colegiado de Honor* por el Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla.
- **Ignacio Gómez de Terreros.** *Premio Pediatra Ejemplar 2016* por la Asociación Española de Pediatría.
- **Javier Briceño Delgado.** *Premio Aberrees de Oro Ciudad de Córdoba en Ciencias Médicas 2016.*
- Ángel Salvatierra Velázquez. *Hijo predilecto de Andalucía.*
- **Miguel Rufo Campos.** *Médico Ilustre en la modalidad de Medicina Especializada* por el Colegio de Médicos de Sevilla.
- **Manuel Nieto Barrera.** *Premio Nacional de Epilepsia* a la trayectoria científica concedido por la Sociedad Española de Epilepsia.
- **José del Pozo Machuca.** La Sociedad de Pediatría Extra hospitalaria acuerda que su anual actividad formativa iniciada en 1983, pase a denominarse “*Curso de formación continuada José del Pozo Machuca*”.

LIBROS Y CONFERENCIAS DE NUESTROS ACADÉMICOS

Presentaciones de libros

- El 2 de febrero en el Ateneo de Sevilla “El largo camino de la historia del Cáncer”, cuyo autor es el Académico Correspondiente Dr. José Andrés Moreno Nogueira, presidente del Comité Técnico de la Asociación Española contra el Cáncer.
- El 7 de abril en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos “El dolor duele”, cuyo autor es el Académico de Número Dr. José Antonio Durán Quintana.
- El 14 de diciembre en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos “Dame la mano. Ayudando a los niños con cáncer y sus familias”, cuya autora es la Académica Correspondiente Dra. Ana María Álvarez Silban.

Conferencias

- El 16 de marzo en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos organizado por la Dirección General de Cultura y Asociación Perpetua Socorro, Conferencia del Académico de Número Dr. Serrera Contreras titulada “*Los judíos en Sefaradí (España) a lo largo de los tiempos*”, presentado por el Secretario General de la Academia Dr. Gómez de Terreros.
- El 19 de junio formando parte de la actividad “Mirar un cuadro” que organiza el Museo de Bellas Artes y la Asociación de Amigos del Museo de BBAA de Sevilla, nuestro Académico de Número y Doctor en Historia del Arte Dr. Joaquín Nuñez Fuster impartió la conferencia “*La apoteosis de San Hermenegildo, pintura de Francisco Herrera el Viejo*”.
- El 1 de Octubre dentro del curso de Temas Sevillanos nuestro Académico de Número Dr. José Luis Serrera Contreras impartió la Lección titulada “*El Rey Don Pedro I y Sevilla*” en el Salón de Acto del Real Circulo de Labradores.

COLABORACIONES

EL SALUDADOR (O DADOR DE SALUD)

Dr. D. Juan Manuel Vázquez Lasa (*)
Académico correspondiente de la RAMSE

Resumen:

Evolución de la figura del saludador y del tratamiento de la rabia en los siglos XVII-XIX. Antecedentes, contratación y como el pensamiento científico los acaba desmontando de forma oficial.

1 Antecedentes históricos y aceptación popular

El saludador, a lo largo de los siglos XVII, XVIII y XIX, es un individuo al que se le atribuyen poderes curativos mediante la saliva, el aliento o el simple contacto táctil (LORENZO CARRASCO, 1996). En este tiempo también se conoce con este nombre a quien bendice anualmente los campos y ganados, haciendo creer a las gentes que de este modo se protegen de los peligros y de los desastres naturales (MOLLER RECONDO, 2003). Su presencia en la sociedad de esta época se impone por la incultura de amplios sectores de la población y la facilidad con que se acepta la intromisión de lo demoníaco o lo divino en la vida cotidiana (S. GRANJEL, 1978). El diccionario de la Real Academia Española, en la segunda acepción de su edición vigente, señala que con el nombre de saludador se denomina al embaucador que se dedica a curar o evitar la rabia u otros males, con el aliento, la saliva y ciertos conjuros y fórmulas¹.

* Académico correspondiente. jm.vazquezlasa@gmail.com

1.- Son personas que tienen la gracia particular, o don de Dios, para curar las mordeduras de los perros rabiosos; también para evitar el daño en las gentes y en los ganados; nacen señaladas por una rueda de Santa Catalina en el paladar (ROJO VEGA, 1993). Las primeras

La documentación manejada en este trabajo señala que su actividad principal se concreta en la rabia, patología tal vez tan vieja como la propia humanidad (REVUELTA GONZÁLEZ, 1949). La palabra rabia es un vocablo en lengua sánscrita de tres mil años antes de Jesucristo, en la cual *rabhas* significa agredir². En el ámbito temporal de este trabajo, cuando un perro rabioso muerde a una persona sus posibilidades de supervivencia son mínimas (ROJO VEGA, 1993). La única esperanza para el mordido se halla en lo extraordinario, maravilloso y paranormal o, lo que es lo mismo, en los saludadores.

La Iglesia considera estas prácticas como herejías porque tiene su propio ritual y mantiene con celo la exclusividad de su acción, tal y como sucede en Sangüesa donde se da una doble utilización de remedios (LABEAGA MENDIOLA, 1993): conjuros de los eclesiásticos y conjuros de los seglares, ambos pagados por el municipio. No es extraña esta mezcla, ya que la propia autoridad eclesiástica, según las Constituciones Sinodales del Obispado de 1541, examina a estos saludadores, con una prueba para el ejercicio de su profesión, y les concede una especie de título o licencia eclesiástica. En Herce (La Rioja) en un contrato de 1693, se dirá que el saludador es aprobado, como se verá más adelante. Su ejercicio se regula ante posibles abusos de modo claro:

«Por experiencia vemos que hacen gran daño a la República Cristiana los ensalmadores, saludadores y bendecidores, por lo que comúnmente los que usan semejantes abusos quieren aplicar sus falsas palabras por vía de medicina, que ni son ciertas ni aprobadas según nuestra Santa Fe Católica... mandamos no permitan ninguna persona sin licencia nuestra, saludadores ni bendecidores no aprobados y mandamos los castiguen con todo rigor conforme a su delito».

noticias sobre saludadores aparecen en los tratados anti-supersticiosos del catedrático de filosofía Pedro Ciruelo (CIRUELO, 1530) y del franciscano Fray Martín de Castañeta (MURO ABAD, 1994). Son de extracción humilde y, según la creencia popular, reciben sus poderes sobrenaturales desde el mismo momento de su concepción (ALLEGRA, 1982). Para tener la gracia de poder curar la rabia, un individuo debe ser el séptimo hijo de una familia compuesta exclusivamente por varones, nacer en la noche de Navidad o de Viernes Santo y poseer una cruz en la bóveda palatina, lo que confiere a su saliva poder terapéutico. La curación a través de la saliva se basa en que utilizan el mismo vehículo que trasmite la enfermedad: la saliva.

2.- La primera descripción de la enfermedad se remonta al siglo XXIII antes de Jesucristo, en el código Eshuma en Babilonia, donde se establece la relación entre la rabia humana y la debida a mordeduras de los animales (especialmente perros). Hacia el año 550 a.C., Aristóteles, en sus escritos, habla sobre la rabia y su transmisión por medio de las mordeduras de animales rabiosos.

2 Contratos del saludador con los Ayuntamientos.

Tanto el miedo a ser mordido por un perro rabioso como la aceptación popular del saludador y su actividad se puntualizan en la contratación de sus servicios por parte de los municipios a lo largo y ancho de toda la geografía peninsular.

Comunidad Valenciana:

1417, Elche (Alicante), los procuradores del *Consell*, dan licencia para que cualquier persona que encuentre perros sin atar dentro de los poblados de los cristianos y de los moros, los pueda matar sin pena alguna, debido a que algunos perros rabiosos, antes de morir, han mordido a otros perros. (AVILA ALEXANDRE, 2001)

1487, Villarreal (Castellón), el concejo paga veinte sueldos a un saludador «porque Nuestro Señor nos guarde de mal de rabia, aires corruptos y otros males». (DOÑATE SEBASTIÁ, 1981)

1612, Alicante, el presupuesto municipal todavía contempla el pago de diez libras a un saludador, y ya en pleno siglo XVIII, se retribuyen intermitentemente los servicios de una saludadora por su habilidad en enfrentarse a la rabia producida por las mordeduras de los perros. (PERDIGUERO GIL & BERNABEU MESTRE, 1995)

Andalucía:

s. XVIII, Écija (Sevilla), se referencia el saludador en el catastro de la Ensenada. (MORENO MENGÍBAR, 1986)

Castilla y León:

s. XVIII, Frómista (Palencia), también se referencia el saludador en el catastro de la Ensenada. (REVUELTA GONZÁLEZ, 1949)

s. XVIII, Burón (León), según las ordenanzas municipales, el saludador no debe salir del término del concejo en el plazo de un año y ha de estar dispuesto en todo momento para atender a las reses enfermas. (RUBIO GAGO & VALDERAS ALONSO, 1990)

Asturias:

s. XVIII, Riaño, se trae un saludador de Palencia, que solo acudirá cuando sea requerida su presencia, viviendo casi siempre fuera del término del concejo, al igual que en La Rioja en los municipios contemplados en este trabajo.

Comunidad Murciana:

1745, Murcia, el ayuntamiento examina, a un sedicente saludador con intervención del cirujano, resultando el aspirante no apto. (PEÑAFIEL RAMÓN, 1987)

País Vasco (AGUIRRE SORONDO, 1990):

1579, Salvatierra (Álava). Actúa de saludador Martín Sáenz de Otaza, después que se han localizado por el pueblo ciertos «perros rabiosos».

1632, Salinas de Leniz (Guipúzcoa). Acude el saludador oficial de la villa del Horno (Vizcaya), pues el ganado ha estado en contacto con perros rabiosos.

1635, Hernani (Guipúzcoa). Se contrata como saludador oficial asalariado de la villa al vecino de Alegría Diego Pérez de Navarro, quien va a permanecer en el cargo durante casi una década.

1647, Hernani (Guipúzcoa). Ignacio de Altube, vecino de la villa de Gabiria (Guipúzcoa), firma como saludador asalariado.

1689, Salvatierra (Álava). Es contratado para ejercer sus funciones de saludador Gabriel de Izaguirre, vecino de Oñate (Guipúzcoa).

1706, Régil (Guipúzcoa). La villa recurre con urgencia a un saludador, que permanece en el lugar dos días.

1727, Salvatierra (Álava). Se contrata al saludador José Ruiz de Eguino, vecino de Oyón (Álava).

1728, Pedro de Oria, vecino de Zumárraga (se dice en otro momento de Ichaso), recurre la resolución del obispado de 1727 prohibiendo en el arciprestazgo mayor de la provincia de Guipúzcoa el oficio de saludador bajo pena de excomunió mayor..., pero se sentencia en su contra. (RAMOS MARTÍNEZ, 2004)

1760, Salvatierra (Álava). En dos ocasiones durante este año se traslada a la villa una tal Catalina, saludadora, vecina de Zegama (Guipúzcoa).

Como se constata es una práctica extendida por toda la península y a lo largo de la misma época que se estudia ahora para La Rioja. Los documentos de los contratos utilizados en este trabajo son en total 20, de los cuales 17 pertenecen a la actual comunidad autónoma de La Rioja y 3 a la provincia de Álava (al final del texto se ofrece la relación de las fuentes utilizadas). Los documentos de La Rioja son todos del Fondo de Protocolos Notariales del Archivo Histórico Provincial de La Rioja y los de Álava se hallaron en internet en la página PARES (Portal de Archivos Españoles) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte; pero provienen también del Archivo Histórico Provincial de Álava y de su Fondo de Protocolos Notariales. La distribución pormenorizada de los documentos se representa según la tabla adjunta. La anotación de 5+1 en la casilla de la Rioja Baja en el siglo XVII se hace para indicar que en total son 6 documentos, pero uno de ellos, el de Inestrillas, no es un contrato sino la declaración, ante el notario, de un saludador de avanzada edad, en la que manifiesta que

otro más joven que él también reúne las condiciones requeridas para ser saludador y puede hacer su misma función. Más adelante se volverá a esta declaración con mayor detenimiento.

A partir de todos estos documentos el contrato de un saludador responde a un esquema que abarca todos los apartados siguientes, aunque este orden no se sigue exacto en cada uno de ellos:

1. Lugar y fecha donde se formaliza el acuerdo.
2. Representación municipal que firma el contrato.
3. Nombre del saludador y lugar desde el cual acudirá a saludar.
4. Años de duración del contrato.
5. Relación expresa de las condiciones o de las obligaciones del saludador.
6. Salario que se le va a pagar.
7. Gastos de la estancia mientras esté en el municipio saludando.
8. Indicación de si se le debe enviar aviso previo o no.
9. Qué hacer si el saludador no cumple con sus obligaciones.

Además, se ha considerado si el propio saludador firma el acuerdo o no, lo que indicaría si sabe escribir y, de algún modo, su nivel socio-cultural, para valorar la opinión de Feijoo de que no hay caballeros que ejerzan de saludadores. El conjunto de los documentos al ser protocolos notariales facilitan el trabajo y la posibilidad de exponer una visión global, según se muestra a continuación.

Siguiendo el esquema propuesto, un municipio cuando busca un saludador encarga a algún miembro del concejo que lo haga en su nombre. Suele ser el procurador general del municipio, quien formaliza el acuerdo en representación de todos los vecinos, aunque no siempre es él, sí es un representante municipal quien se halla presente en el acto de la firma. En este trabajo los saludadores y la fecha de cada documento son:

Documentos				
	S.XVI	S. XVII	S. XVIII	Total
Rioja Alta	0	4	4	8
Rioja Baja	0	5+1	3	9
Álava	1	1	1	3
Total	3	10	7	20

Juan López Samaniego, contratado por:	Briones el 19.03.1657, Haro: 17.04.1684, 10.07.1687 y 16.06.1693
Francisco González, contratado por:	Autol el 25.01.1673, Cervera de Río Alhama el 29.05.1677, Autol el 4.03.1683
Juan Jiménez, contratado por:	Aguilar e Inestrillas el 28.08.1682
José Moreno, contratado por:	Herce el 26.06.1693
Francisco de Mabe, contratado por:	Haro el 14.06.1708
Sebastián de Mabe (Mave o Meave), contratado por:	Haro el 19.06.1725, Foncea el 19.02.1738 y 14.02.1748.
Silvestre Martínez, contratado por:	Cervera de Río Alhama, 17.12.1727, y
José Berrospe, contratado por	Cervera de Río Alhama, 28.02.1735.

Los municipios de Álava siguen el mismo proceso de contratación del saludador, así:

Juan del Campo, contratado por:	Lugar de Villascuerna el 19.12.1584.
Jacobe Ubicaray, contratado por:	Alegría de Álava el 12.02.1627, y
Antolín Magdaleno, contratado por:	el Valle de Llodio el 31.10.1751.

Con respecto a la distancia desde su lugar de residencia al que le ha contratado, Aguilar o Inestrillas (1682) son los que tienen más próximo a Cervera, que son 7 km medidos hoy en día, pues la distancia es importante por la prisa en llegar al lugar donde se haya producido el contagio, ya que en Autol (1673) se le obliga a llegar antes del tercer día de darle el aviso. Las distancias oscilan en el siglo XVII entre los 25-30 km, para la Rioja Alta y son mayores en el siglo XVIII ya que desde Quel hasta Cervera se cuentan 40 km, pero desde Sajazarra a Foncea o a Haro no son más de 13-14 km.

La duración del contrato es muy variable. En el siglo XVII oscila entre los 2 años en el caso de Briones y los 9 en el de Haro de 1684. La cifra

que más se repite es la de 4 años. En el XVIII la duración de los contratos es semejante variando desde los 4 hasta los 9 años. En el caso de Álava también son 4 los años de contrato menos en Alegría de Álava que solo se firma por un año de duración.

El punto central del acuerdo, para la finalidad de este trabajo, son las condiciones concretas de trabajo del saludador. Es evidente que en todos los casos se le contrata para saludar, es decir, dar salud a personas y animales del municipio, contagiados de la infección de rabia y en alguno se concreta diciendo que lo deberá de hacer santiguando a la gente y al ganado de cualquier género que sea, mayor o menor. El aviso al saludador solo lo puede hacer el propio ayuntamiento y le pagará el coste del desplazamiento tanto suyo como de su cabalgadura, aunque en algunos casos son los demandantes de la ayuda los que deben enviar la cabalgadura para que el saludador acuda o pagarle el gasto del alquiler del animal. Además del desplazamiento le han de pagar también el hospedaje durante los días que esté saludando y se llega a tasar en 4 reales por día de estancia.

Este pago de 4 reales al día no es todo el cobro que va a recibir el saludador. Se establece también un salario anual fijo siempre. Se ha hallado una cierta relación entre el salario y el saludador, como si cada uno tuviera su tarifa propia. Así Juan López Samaniego cobra 4-5 ducados por año, Francisco González entre 8-10 ducados. En el siglo XVIII sí que se puede apreciar mayor uniformidad ya que lo que se paga en dinero es de alrededor de 90 reales, aunque Foncea en sus dos contratos paga en especie de trigo a razón de 2 fanegas y media al año.

Se suele recoger en una cláusula qué hacer si alguna de las partes no cumple con sus obligaciones. Lo habitual es buscar a un sustituto y cobrar al incumplidor los costes y los daños generados por su incumplimiento. Se recoge más este apartado en el siglo XVII que en el XVIII. En Álava solo en el caso de Alegría se dice que se le multará con 50 reales y se le cobrarán los daños que se sucedan por no haber venido a saludar.

Todos los acuerdos excepto en el caso del valle de Llodio que es una obligación, acaban con las firmas de ambas partes. En esta serie de documentos los saludadores que no firman son los de la Rioja Baja y el escribano hace constar que es por no saber escribir, por el contrario todos los acuerdos de la Rioja Alta son firmados por el saludador.

Llegado este punto es necesario tratar del documento que se señaló como diferente del resto. El motivo es que no se trata de un contrato sino de una declaración de un saludador que el escribano recoge y firma. Está

fecha, justo un mes después del fallecimiento de Miguel de Cervantes³, el 24 de mayo de 1616, en la villa de Inestrillas. El saludador Francisco Corazón, vecino de Aguilar, de más de 80 años de edad y muy impedido declara, movido por su conciencia, que Juan de Castejón tiene la gracia para saludar la rabia y curar a los que sean mordidos, tanto a personas como a animales. No solo esto, sino que incluso declara que tiene la rueda de santa catalina debajo de la lengua y que con licencia de la Inquisición (de nuevo la referencia a la Iglesia) puede saludar y curar a cualquier mordido. Según sus propias palabras no ha hecho antes esta declaración porque el haber un segundo saludador en el mismo lugar podría perjudicar sus intereses económicos y ahora, ya mayor, ve llegado el momento de entregar el “testigo” de su oficio a otro más joven. Oído lo anterior el beneficiario de la declaración solicita al escribano que le entregue una copia de lo dicho por su antecesor ya que con esta “acreditación documental” tiene suficiente para ganarse la vida holgadamente. Lo que confirma lo dicho por Feijoo al afirmar que se marcan la rueda en la boca para parecer obra divina.

Dado que la legislación evoluciona con un cierto retraso respecto de la realidad de cada época, la oposición a que se contraten saludadores se recoge legalmente el 24 de diciembre de 1755 en un Real Despacho en cuyo punto 23, se ordena categóricamente (AGUIRRE SORONDO, 1990):

«Que de aquí adelante no se paguen de los efectos de la República maravedís algunos a ningún saludador por salario ni en otra forma, so pena de que lo contrario haciendo se cargará a los Capitulares como a Particulares».

Motivo por el cual dejan de contratarse saludadores en la segunda mitad de este siglo.

3 Conocimientos “técnicos y oficiales” de la época.

Desde el punto de vista técnico-científico oficial, tanto en el norte, en la Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, como en el sur en la Real Academia de Medicina de Sevilla, se oyen diferentes disertaciones sobre la rabia y la hidrofobia (HERMOSILLA MOLINA, pág. 414). De la

3.- El propio Cervantes en su novela “La Gitanilla”, recoge a la perfección el modo de actuar de una vieja saludadora. “... y acudió luego la abuela de Preciosa a curar el herido, de quien ya le habían dado cuenta. Tomó algunos pelos de los perros, friólos en aceite, y, lavando primero con vino dos morderuras que tenía en la pierna izquierda, le puso los pelos con el aceite en ellas, y encima un poco de romero verde mascado; lióselo muy bien con paños limpios y santiguóle las heridas ...” (AGUIRRE SORONDO, 1990).

primera se confirma en Sevilla que se contagia por mordeduras de perros, lobos, zorros, monos, gatos y por el mismo hombre. Se cree que matando al perro rabioso sana el enfermo y que el perro se mata, no porque influya en la curación; sino para sosegar la imaginación del enfermo y aplacar el ánimo de los allegados al paciente, evitando así sucesivos daños. «Muerto el perro se acabó la rabia» (Ximénez de Lorite, B. Disert. núm. 342)⁴. En otra sesión se sentencia que no es necesario matar al perro para curar al rabioso (Sancho y Buendía, F. Disert. núm. 343). Un perro, sin estar rabioso, puede morder por celo, provocación, encierro dilatado o influido por los vientos. Para evitar el contagio se propone que la herida, si hay posibilidad, sea lamida por otro perro (García Brioso, P. Disert. núm. 344).

Desde el punto de vista legal del problema se dice que el cirujano está obligado a dar cuenta a la justicia de toda mordedura, grande o pequeña, que sea causada por perro, rabioso o no, exponiendo en la declaración «los sitios ofendidos». Ha de hacer una certificación jurada «con cuidado, por el honor del médico y no dejar indefenso al mordido porque será juzgado por ello el dueño del perro» (Herrera, J. de. Disert. núm. 345). Es lo que se denomina «fe de sanidad» (HERMOSILLA MOLINA, pág. 415). Por lo tanto el facultativo que examina al paciente debe certificar sujetándose al siguiente modelo:

«Certificamos que habiendo visto a..., de tal edad, estado y oficio, sano o enfermo anteriormente y registrando en tal parte una herida que dijo haberle hecho un perro rabiando tal día, de éste o aquel modo, examinada que fue aquella, hallamos ser de tanta dimensión en su latitud, longitud y profundidad, con tales circunstancias y accidentes o sin ellos, y en atención a la naturaleza sólo de la herida creemos ser leve, grave o mortal, por razón de su tamaño, sitio o accidente que le acompaña; y por lo que corresponde a su malicia por el animal que se supone rabioso, no constándonos de su certeza por no haber señales que lo aseguren por los informes que se nos han dado, no debiendo estar sólo el del herido y los demás quienes, con menos conocimiento y susto, enfado o aprensión explican, suspendemos nuestro juicio hasta que el tiempo o más seguras noticias nos instruyan del estado que estaba el animal agresor. Que es cuanto podemos decir en nuestra inteligencia y conciencia».

En cuanto a los tratamientos, el propuesto por el académico cirujano Juan de Herrera consiste en lavar la herida y colocar sapos abiertos o sus polvos, y asta de ciervo calcinada, tópicamente sobre la lesión. Del mismo modo se utilizan, en el tratamiento de la rabia, unciones mercuriales (Ma-

4.- Todas las referencias a las disertaciones están en Hermosilla Molina, 2001.

toni, Juan Bautista. *Disert. cit.*, núm. 167), propuestas por la Academia de París en 1699 a través de Mr. De Sault, médico de Burdeos (HERMOSILLA MOLINA, pág. 416). Este tratamiento se funda en que De Sault observa muchos gusanos en la disección de perros muertos de rabia y emplea el mercurio por estar considerado como antiverminoso. Este tratamiento moderno viene a echar por tierra los usados hasta ese momento como «cangrejos de esquirón, piel de hiena, cenizas de cangrejos, triaca de Aecio, etc.». No se abandona del todo el específico de Palmario⁵ que se administra en polvo y en cantidad de dracma y media (5,4 gramos) en vino o caldo.

El académico Juan de Pereira (*Disert.* núm. 346) expone dos casos en que se utilizó el mercurio como tratamiento de la rabia. Una madre y una hija son mordidas por un perro rabioso. A los dos meses la madre se siente con vómitos y abundancia de saliva ordenando Pereira sangrías, chocolate y bebidas antiespasmódicas, muriendo la enferma con contracciones musculares espasmódicas y «la cara parecida a un gato». A la hija prescribe mercurio en forma de «panacea sacarina de Boerhaave» en medio escrúpulo (0,6 gramos) por día hasta la aparición del ptialismo. A pesar de ser suspendido por haber aparecido hinchazón de boca y lengua, no llega a padecer la rabia.

El segundo caso, expuesto por Pereira, es el de un enfermo mordido por un perro y a quien en el hospital de El Cardenal, de Sevilla, sólo le dilatan la herida. Prescribe mercurio, dos dracmas (7,8 gramos) en unción durante dos días, otro día de descanso y al cuarto cuatro dracmas (15,6 gramos) hasta provocar la salivación, lo que resulta suficiente para hacer desaparecer del enfermo «los desalientos y aborrecimiento del agua que ya tenía».

Localmente, la herida provocada por perro rabioso se trata también según el método de Mr. Le Roux (Pereira, Juan de. *Disert.* Núm. 347), dilatándola «a golpe de bisturí», en incisiones estrelladas cortando, si es preciso, vasos, tendones y nervios y lavando la herida con jabón. Al día siguiente se aplica unguento de antimonio y al tercero, vejigatorios y emplastos. En otra comunicación académica (Olivares, José, *Disert.*, núm. 178) se demuestra que la piedra llamada «de la culebra», a la que se atribuye un gran poder antihidrofóbico, en realidad no se trata de una piedra sino de un asta y que su virtud para la rabia es semejante a la de otros animales.

El aceite común (Hiraldes de Acosta, Marcos. *Disert.*, núm. 67) se utiliza para los mordidos por perro, gato, rata, etc. rabiosos. El mecanismo de

5.- Palmario: hoja de salvia menor secada a la sombra, ruda, llantén, ajenjos, polipodio, hierbabuena, artemisa, toronjil, betónica o hipericón y centaurea menor.

actuación del aceite es por «envainar en sus moléculas el veneno y facilitar el vómito perdiendo así suero y linfa que sale de la sangre, que es quien lleva el veneno». El tratamiento debe comenzar con los primeros síntomas tomando cuatro a seis onzas (115,2-172,8 gramos) cada hora, siendo suficientes tres tomas. Localmente se aplican en la herida paños empapados en aceite caliente.

Como ya se ha dicho, no solo en el sur, también en el discurso presentado en las Juntas Generales de la Real Sociedad Bascongada de los Amigos del País, en Bilbao, el año 1772 (AGUIRRE SORONDO, 1990), se diserta sobre la hidrofobia y los métodos de tratamiento médico usados en ese momento, como es el caso del ponente:

«Don Marcial Antonio de Bernal de Ferrer, Médico titular de la villa de Elgoibar en Guipúzcoa e Individuo de estas Comisiones, ha presentado un Discurso sobre la Hidrofobia o mal de Rabia, cuya obra, después de una introducción en que el Autor extracta las noticias más antiguas de esta terrible enfermedad, y las varias opiniones que hay, ya sobre su conocimiento en tiempos y países remotos, y ya sobre los modos de comunicarse, se divide en dos artículos, que tratan: El primero, de la *Historia de la enfermedad*; y el segundo de la *Curación*.

En la *Historia de la enfermedad* se describen individualmente todos los síntomas que acaecen, así en los anuncios de ella, como en sus diversos periodos hasta la muerte.

El artículo de la *Curación*, habiendo primero tratado, con el desprecio que se merecen, de ciertas supersticiones que hay en este punto (como la fe en los Saludadores) lo subdivide el Autor en *método precautivo*, y *método curativo*. En cuanto al primero (que se reduce a los remedios externos que deben aplicarse sin pérdida de tiempo) se inclina, con Mr. Sauvage, a cortar las partes mordidas si fuese posible, y si no a sajar en cuanto lo permita el sitio y aplicar ventosas para la succión del veneno: mantener fresca la herida por largo tiempo, renovándola, si se cerrase, con agua salada, vinagre &c., y untar los labios de ella con unguento de mercurio crudo, trementina y manteca. En el *método curativo* (que se sigue después que se manifiesta el mal) encarga la dieta y laxitud de vientre: insinúa el poco fruto de los purgantes, y la preferencia de los polvos de palmario: expresa el uso del almizcle con cinabrio nativo y artificial, que se tiene por específico en la China; pero se atiene a las fricciones mercuriales, fundándose no sólo en las muchas observaciones que ha leído, sino también en una que ha visto prácticamente, y es ésta: Un mozo del lugar de Alzola, y una pescadera de Motrico padecieron en un mismo día la mordedura de un perro rabioso. El Autor aplicó a aquel su método, y sanó; pero la pescadera, que no se aprovechó de este beneficio, murió miserablemente de rabia».

Como se puede ver dos instituciones científicas como son la Real Academia de Medicina de Sevilla y la Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, dan opción y audiencia a la exposición de los conocimientos técnicos del momento, indicativo de su apuesta por el progreso, la ciencia y la técnica.

4 La oposición de Feijoo.

El padre Feijoo en treinta y siete puntos desmonta uno por uno todos los argumentos y motivos para creer en los saludadores (FEIJOO MONTENEGRO, 1777). Cuestiona la peculiaridad de que sólo en España haya esta especie de curanderos, que tratan específicamente la rabia y que además son poco virtuosos, ya que se caracterizan por beber vino en exceso. Se queja también de que no se vea ningún caballero u hombre poderoso ejerciendo de saludador.

Sobre el modus operandi de los saludadores, explica que la estratagema consiste en que cuando los llaman para visitar algún ganado, o ellos lo hacen por su propia iniciativa, aunque esté todo sanísimo y sin sospecha de rabia, señalan tales, o cuales cabezas, que dicen están dañadas; «sóplanlas, y bendícenlas», por lo que reciben su gratificación, como se ha visto en La Rioja. Pasado el tiempo el dueño ve que aquellos animales no mueren y cree que debe la vida de ellos a la virtud del saludador; el cual no hizo otra cosa que suponer que rabiaban. En cambio cuando los llaman para algún animal que manifiestamente está tocado de la rabia, después que inútilmente hacen sus habilidades, dicen que ya llegaron tarde, por estar el veneno apoderado del corazón; que si hubieran sido llamados un día antes, infaliblemente lo hubieran curado.

Un argumento ridículo en palabras de Feijoo es atribuir, como se atribuye vulgarmente, virtud curativa de la rabia, a los que nacen después de otros seis hermanos varones, sin interrumpirse esta serie de generaciones con alguna hembra. Rechaza esto de plano aportando casos conocidos por él y dice que esto lo deben impedir los magistrados eclesiásticos y seculares: porque si no curan, (como es cierto que no curan) es embuste; y si curan, interviene pacto diabólico implícito. Lo que hace la Iglesia es aprobar a aquellos que actúan con ritos no demoníacos como ya se ha dicho que se menciona en el caso de Herce (1693), no entra a valorar la veracidad o no de su trabajo.

5 Siglo XIX y nuestros días.

Mediado el siglo XIX, en 1846, el periódico *El Independiente*, en Sevilla denuncia que la causa «del desprestigio de los médicos se debe a

muchos males derivados de los intrusos que pululan en todas partes, y a la terrible plaga de curanderos y charlatanes, a los que se entrega la población sin conocimiento de ello»⁶, asunto considerado de interés público. Y como contrapunto, el caso de Bilbao, de 1860, donde otra publicación, *El Siglo Médico* informa que en Madrid actúan «unos trescientos saludadores, más de la mitad doctoresas», y aunque predominan en los barrios situados al sur de la línea de la calle Atocha, Plaza Mayor y Palacio, no faltan en el resto de la villa, hasta en el aristocrático barrio de Salamanca y distrito de Buenavista.

A lo largo de este trabajo se pretende hacer un repaso por la actividad de este personaje incorporando lo sucedido en La Rioja a lo que se da en el resto de España y llegar a ver que el nivel de creencias y de puesta al día es semejante a lo que sucede en otros lugares, en el mismo tiempo y en la misma época, tanto próximos como alejados. Las Academias, tanto en el norte como en el sur, y Feijoo contraponen la praxis “científica”, que el pueblo llano desoye.

Finalizar diciendo que hoy en pleno siglo XXI no son ya saludadores los que embaucan a la población, pero no faltan curanderos, telesanadores, blogueros, redes sociales o como quiera que se denominen dispuestos a resolver cualquier problema mediante conjuros, cartas o videncias que parte de la sociedad, tan ignorante e inocente como antiguamente demanda.

FUENTES DOCUMENTALES.

La Rioja. Fondo de Protocolos Notariales del Archivo Histórico Provincial.

- | | |
|------------------------------|--|
| Aguilar de Río Alhama, 1682, | Martín Ortiz de Zuasti, 1682, fols. 51rto. leg. P/5910. |
| Autol, 1673, | Francisco de la Peña, 1673, fol. 14, leg. 114. |
| Autol, 1683, | Laurencio Beleguer, 1683, fol. 40, leg. 110. |
| Briones, 1657, | Nicolás Arandoy Aguirre, 1657, fols. 19/III. leg. P/3775. |
| Cervera de Río Alhama, 1677, | Manuel Ortiz de Zuasti, 1677, fols. 135yvto. leg. P/5947. |
| Cervera de Río Alhama, 1727, | Manuel Ruiz, 1727, fols. 189yvto. leg. P/6008. |
| Cervera de Río Alhama, 1735, | Francisco García Izquierdo, 1735, fols. 38yvto. leg. P/6019. |
| Haro, 1684, | Antonio Azconizaga, 1684, fols. 218yvto. leg. P/3874. |
| Haro, 1687, | Antonio Azconizaga, 1687, fols. 216yvto. leg. P/3866. |
| Haro, 1693, | Juan de Trepeana (menor), 1693, fols. 166yvto. leg. P/3861. |
| Haro, 1708, | Miguel Frías, 1708, fols. 115yvto. leg. P/3953. |
| Haro, 1725, | Miguel Frías, 1725, fols. 113yvto. leg. P/3940. |

6.- *El Independiente*, Sevilla, de 20 octubre 1846. En (ROSO PASCUAL, 2009, pág. 194) nota 372.

Herce, 1693, Domingo Bueno, 1693, fols. 26/viii. leg. P/5367.
 Fonca, 1738, Antonio Castillo (menor), 1737, fols. 296yvto. leg. P/3998.
 Fonca, 1748, Mateo Torrijos, 1748, fols. 10yvto. leg. P/4097.
 Inestrillas, 1616, Martín Ortiz, 1616, fols. 59yvto. leg. P/5806.
 Álava, en <http://pares.mcu.es/>
 Alegría, 1627, ES.01059.AHPA/2.2.2.1.5921//PRO,06136,Fol.0044
 Llodio (Valle de), 1751, ES.01059.AHPA/2.2.2.1.11738//PRO,12237,Fol.0051
 Villascuerna, 1584, ES.01059.AHPA/2.2.2.1.6876//PRO,07105,Fol.0222

BIBLIOGRAFÍA.

- AGUIRRE SORONDO, A. (1990). Los saludadores. *Cuadernos de etnología y etnografía de Navarra*, 22(56), págs. 307-319 .
- ALLEGRA, G. (1982). *Jardín de flores curiosas*. Madrid: Castalia.
- AVILA ALEXANDRE, C. (2001). Rabia y Saludadores. *VI Jornadas Nacionales de Historia de la Veterinaria*, (págs. 141- 143). Valencia.
- CIRUELO, P. (1530). *Reprobación de supersticiones y hechicerías*. Alcalá de Henares.
- DOÑATE SEBASTIÁ, J. (1981). Saludadores y médicos en la baja Edad Media. *Primer Congreso de Historia del País Valenciano*, (págs. 803-810). Valencia.
- FEIJOO MONTENEGRO, F. (1777). *Teatro Crítico Universal. Tomo III (1729)*. Recuperado el 03 de noviembre de 2016, de www.filosofia.org: <http://www.filosofia.org/bjf/bjft301.htm>
- HERMOSILLA MOLINA, A. (2001). *Cien años de medicina sevillana. (La Regia Sociedad de Medicina y demás Ciencias, de Sevilla, en el siglo XVIII)*. Sevilla: Ayuntamiento de Sevilla (Edición Homenaje).
- LABEAGA MENDIOLA, J. (1993). Ritos de protección en Sangüesa: Conjuros y saludadores: El agua y la cabeza de San Gregorio. *Cuadernos de etnología y etnografía de Navarra*, 309-344.
- LORENZO CARRASCO, P. e. (1996). Thesauro de oficios municipales del Antiguo Régimen castellano. una propuesta de normalización para Archivos Históricos. *Brocar*(20), págs. 177-209.
- MOLLER RECONDO, C. C. (2003). *Historia de Peñaranda de Bracamonte (1250- 1836) El Concejo*. Salamanca. Ediciones de la Diputación: Ediciones Bracamonte.
- MORENO MENGÍBAR, A. (1986). Economía Intermedia: Écija a mediados del siglo XVIII. *Revista de Historia Económica*, IV(2), 297-328.
- MURO ABAD, J. (1994). *Tratado de las supersticiones y hechicerías y de la posibilidad y remedio de ellas (sic), 1529. Fray M.D. CASTAÑAGA (3ª ed ed.)*. Logroño: Instituto de Estudios Riojanos.

- PEÑAFIEL RAMÓN, A. (1987). Cara y cruz de la medicina murciana del setecientos: pervivencia del saluador. *Murgetana*(71), 73-81.
- PERDIGUERO GIL, E., & BERNABEU MESTRE, J. (1995). La asistencia médica pública en el Alicante del siglo XVIII: los médicos de la ciudad. *Canalobre*, 165-175.
- RAMOS MARTÍNEZ, J. (enero-abril de 2004). Fondos del Archivo Diocesano para el estudio de la Historia de la Medicina. *Príncipe de Viana*, 65(231), págs. 135-169.
- REVUELTA GONZÁLEZ, M. (1949). *La villa de Frómista en dos momentos de su Historia*. Palencia: Publicaciones de la Institución Tello Téllez de Meneses. Diputación Provincial.
- RODRÍGUEZ MOLINA, J. (mar de 2002). *Gazeta de Antropología*. Obtenido de Universidad de Granada: <http://hdl.handle.net/10481/7389>
- ROJO VEGA, A. (1993). *Enfermos y sanadores en la Castilla del siglo XVI*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones. Universidad .
- ROSO PASCUAL, J. (2009). *Dinámica Histórica y fondos documentales de una Institución Científica Reformista: de la Regia Sociedad de Medicina a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla (siglos XVIII y XIX)*. Sevilla: Real Academia de Medicina de Sevilla.
- RUBIO GAGO, M., & VALDERAS ALONSO, A. (1990). Costumbres y tradiciones de la villa de Burón . *Revista de Folklore*, 111(20), 75-82.
- S. GRANJEL, L. (1978). *La medicina española del siglo XVII*. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca. .

**MÁS ALLÁ DE LA ANATOMÍA DEL NIÑO JESÚS DEL
SAGRARIO DE LA CATEDRAL DE SEVILLA, OBRA DE
JUAN MARTÍNEZ MONTAÑÉS, UN PROTOTIPO SINGULAR DE
LA ESCULTURA SEVILLANA**

Dr. D. Joaquín Núñez Fuster

Académico de número de la RAMSE y
Correspondiente de la de Bellas Artes
y Ciencias Históricas de Toledo

Resumen:

El *Niño Jesús* que Martínez Montañés realizó (1606) para la *Hermandad Sacramental de la Catedral de Sevilla* constituye una de las obras más destacada de su producción. Sorprende que habiendo sido objeto de numerosos análisis iconográficos, nunca se hayan planteado las cuestiones que este trabajo pretende resolver: fundamento biológico del afecto por la infancia aplicado a las imágenes del Niño Jesús; determinación de tres años referido a la edad con la que está representado el Niño de la Sacramental, con base en las escalas de crecimiento infantil (Tanner) y en las figuras de niños de esta edad representados en la *Varia* de Arfe (Sevilla, 1585-1587); y, por último, singularidades anatómicas de la imagen, discordantes con su apariencia externa, y consecuentes con su deificación según la sublime visión de Montañés.

Palabras clave: Montañés; Niño Jesús del *Sagrario*; Anatomía y edad representada; Apariencia externa.

Abstract

The Child Jesus that the sculptor Martínez Montañés realised (1606) for the *Hermandad Sacramental of the Cathedral of Seville*, represents one of his most important master pieces. It is surprising that having been the subject of numerous iconographic analyzes, the questions that this paper aims to solve have never been raised: biological basis of affection for children applied to the images of the child Jesus; three-year determination of the age with which the Child of the Sacramental is represented, based on the infant growth scales (Tanner) and the figures of children of this age represented in the *Varia* de Arfe (Seville, 1585- 1587); and, finally, singularities anatomical image, discordant with their external appearance, and consistent with its deification as the sublime vision of Montañés.

Key words: Montañés; Child Jesús of *Sagrario*; Anatomy and represented age; External appearance.

Introducción

Dentro de la época de plenitud creativa de Martínez Montañés merece especial atención *el Niño Jesús* que Juan Martínez Montañés realizó (1606) para la *Hermandad Sacramental de la Catedral de Sevilla* [Fig. 1] con antecedentes en nuestra ciudad -salvando las diferencias- en la escultura del *Niño Jesús* que Jerónimo Hernández hizo para el convento de San Pablo (propiedad de la *Quinta Angustia*), y -pintado por Pedro Villegas- en la *Glorificación del Niño Jesús* del retablo de la Visitación de la catedral hispalense¹.

La calidad de la imagen le ha hecho objeto desde su creación y en numerosas ocasiones de un minucioso análisis iconográfico sin que nunca se hayan planteado las cuestiones que este trabajo pretende resolver.

El proceso de creación. Cronología.

Entre las imágenes documentadas del Niño Jesús sólo de esta sabemos que fue creada por Montañés, el cual firma un contrato con la Hermandad Sacramental del Sagrario el día 30 de agosto de 1606, por el que se obliga a "*hacer...un Niño Jesús...del tamaño que conviene para unas andas de plata que tiene la Cofradía que será de una vara poco más o menos...de madera de cedro de la Habana...plantado en un coginito...con una cruz del tamaño que conviene al Niño, de ébano, redonda...*"². El 2 de enero de 1607 se canceló la escritura por haber pagado al maestro y haber recibido el mayordomo de la Cofradía "*el dicho Niño*". No fue hasta seis meses más tarde (el día 6 de Junio de 1607) cuando Gaspar Ragis (pintor nacido en Alcalá la Real, como Montañés y sobrino de su maestro Pablo de Rojas), otorgó carta de pago por 300 reales por el dorado (del "*coginito*") y encarnado de la escultura³

1.- Un amplio estudio sobre la génesis de esta escultura en E. Gómez Piñol, "El Niño Jesús de la Sacramental del Sagrario Hispalense: Introducción al estudio de la génesis de un prototipo distintivo de la escultura sevillana", en *Actas del Coloquio internacional El Niño Jesús y la infancia en las artes plásticas S. XV al XVII* (coordinador Rafael Ramos Sosa), Sevilla, 2010, pp. 9-104.

2.- En Sevilla se usaba para medir la vara castellana, que corresponde a 83,59 centímetros Ver J. Maier Allende y M. Almagro-Gorbea en Real Academia de la Historia. Catálogo del Gabinete de Antigüedades. Siglos XVI-XX, Madrid, 2005, pp. 49-51.

3.- Según refiere Hernández Díaz, en una restauración efectuada en 1981 por el técnico Sr. Rodríguez Rivero Carreras, se halló que las manos del Niño son de plomo, obra realizada por el escultor, pintor y bordador flamenco Pablo Legot, en 1629, cosa no fácil de entender en obra tan significativa, cuando Montañés estaba en pleno apogeo (la *Ciegucecita* es de 1628-1629). [Vid. J. Hernández Díaz, "Retablos y esculturas de la Catedral de Sevilla", en *La Catedral de Sevilla*, (VVAA) Sevilla, 1984. pp. 286-287 y *Juan Martínez Montañés* (1568-1649), Sevilla, 1987 pp. 119 y 123-24).

Entendemos que Montañés debió de alguna forma intervenir en la designación de Gaspar de Ragis para que hiciera la encarnadura de la imagen y dorado del cojín, procurando que desarrollara el trabajo según su entendimiento, de igual forma que se cuidó de ello en más de una ocasión, procurando que los pintores se esmerasen en “...rostros, manos y pies y carnes de todas las figuras...de encarnación mate al olio, realçando los cabellos... para que tenga más propiedad y abriéndoles los ojos con mucho arte”⁴. En este sentido, llama la atención Gómez Piñol sobre el cuidado que Montañés puso en la ejecución de los accidentes formales más significativos de sus esculturas (por ejemplo, en cada una de las facciones del rostro) como puntos fuertes en los que reside la belleza espiritualizada de las mismas y asimismo sobre la exigencia del maestro con el acabado de sus obras⁵.

En el Niño del Sagrario, paradigma no superado de las representaciones infantiles, se recogen de modo admirable antiguas enseñanzas que provienen de la iconografía de antiguos niños mitológicos y de los más recientes querubines renacentistas italianos. En todos ellos están presenta la simpatía que suscitan las imágenes infantiles.

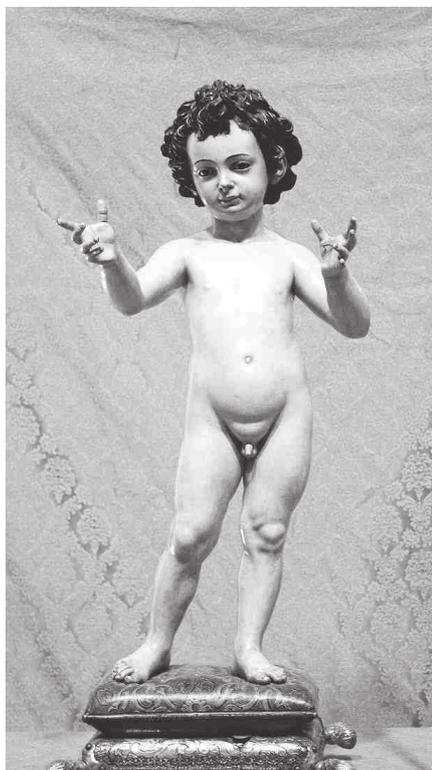


Fig. 1. Juan Martínez Montañés. Niño Jesús. 1606. Hermandad Sacramental. Catedral de Sevilla

4.- J. Hernández Díaz, “Miscelánea de noticias documentales para la Historia del Arte sevillano”, Documentos para la Historia del Arte en Andalucía, I, Sevilla, 1927, p. 150.

5.- E. Gómez Piñol, “Los retablos de San Isidoro del Campo y algunas atribuciones escultóricas derivadas de su estudio” en *San Isidoro del Campo (1301-2002). Fortaleza de la espiritualidad, santuario del poder*, Sevilla, 2002, p. 121. A este propósito hace referencia Gómez Piñol al agrio y resonante pleito que, unos años más tarde, mantuvo con Pacheco y los pintores a propósito de la policromía del retablo de Santa Clara (Réplica de Pacheco a los razonamiento de Montañés –que no se conoce- en F.J. Sánchez Cantón, *Fuentes literarias para la historia del arte español*, Madrid, 1941, pp. 267-174)

El afecto por la infancia. Fundamento biológico.

Desde muy antiguo sabemos que las sociedades acogen a los niños pequeños, especialmente menesterosos al nacimiento, con una simpatía extraordinaria, sobre todo durante los primeros años de vida. Para ello la naturaleza ha establecido, tanto en el hombre como en otras especies, “focos de atención” positivos capaces de producir en los adultos sentimientos de ternura que propician la atención y cuidados de los niños pequeños. Esto va ligado al llamado “esquema del infante”: cara redonda y mofletuda, ojos grandes y nariz pequeña; rasgos faciales a los que hay que añadir la apariencia corporal caracterizada por la pequeña estatura, la cabeza grande, el abdomen abultado y los miembros cortos⁶. Estas peculiaridades formales, que en grado máximo corresponden a un recién nacido, persisten de forma llamativa hasta los tres años de edad. Pasado este tiempo, y sobre todo a partir de los siete años, a medida que los niños van adquiriendo la capacidad para valerse por sí mismos, van perdiendo también aceleradamente las cualidades que nos impulsan a cuidarlos y amarlos sólo por su condición infantil. Erasmo da fe de ello:

“A medida que [los niños] crecen y empiezan a cobrar prudencia por obra de la experiencia y del estudio, decae la perfección de la hermosura, languidece su alegría, se hiela su donaire y les disminuye el vigor”⁷

Ya vemos que la simpatía por los niños pequeños viene condicionada no sólo por sus formas infantiles; también y sobre todo por la capacidad que suponemos en ellos para desenvolverse con gracia y establecer relaciones sociales inmediatas que dejan muy grata impresión en los adultos. Si bien se mira, esta cualidad de la gracia, implícita en el carácter infantil, se despliega en grado máximo a los tres años de vida, cuando los niños son capaces de exteriorizar a su manera, mediante la palabra, gestos, actitudes y movimientos sus mágicos pensamientos y sus emociones, conjunción perfecta entre una mente y unos recursos corporales todavía inmaduros y sin embargo suficientes para sazonar una belleza corporal que de otra manera resultaría insípida, entre otras cosas porque las proporciones corporales –muy cambiantes durante el crecimiento infantil- están alejadas de los

6.- I.A. Caruso, *Narcisismo y socialización (fundamentos psicogénicos de la conducta social)*, Madrid-Buenos Aires (1976) 2006, p. 22. La propaganda y el arte comercial utilizan abundantemente estas características infantiles, con objeto de predisponer a los adultos a su favor.

7.- Erasmo de Rotterdam, *Elogio de la locura* [1511], ed. EDAF, Madrid, 1973, p. 42. .

cánones clásicos que en los adultos han servido de referencia para definir la belleza. Sin duda esto ha contribuido a la muy escasa representación de las imágenes infantiles en los tratados de anatomía⁸

Por otra parte, más allá de cualquier enfoque científico, las ancestrales emociones que rodean la gestación y el nacimiento de un niño son percibidos siempre como algo misterioso, mágico y excepcional, no sólo por su madre sino también por los familiares más cercanos y cuantos les rodean. Estos sentimientos se prolongan al menos durante los tres primeros años de la vida del niño. Esto justifica que éstos hayan adquirido un papel de profundo significado en diversas religiones, bien sea en sus fundamentos (mitología y dogmas), en sus aspectos morales o en sus ritos. En este sentido, Erasmo de Rotterdam comenta la estrecha relación de los niños con los espíritus celestiales

“...es suave y luminosa su belleza corporal y como flor de la verdura de sus años, y no sé cómo tiene un no sé qué que le iguala con los espíritus haciéndole de su propia familia.”⁹

Siendo esto es así, resulta lógico que cuando los artistas deciden representar al Niño Jesús lo hagan siempre en edades tempranas cuando la simpatía y devoción que despierta es mayor.

La edad con la que está representado

Una cuestión no tratada en la bibliografía con suficiente detenimiento ha sido el de la edad con la que se representa el Niño del Sagrario catedralicio, asunto no intrascendente puesto que es el fundamento de la gracia y de la unción religiosa de la imagen. Porque, aunque se trata de la imagen idealizada de un niño, la morfología se corresponde con la de un niño real y por tanto sus proporciones corporales -¿quizás su altura?- serán las que corresponden a una criatura de una determinada edad.

Para definir la edad con que está representado el Niño analizamos sus proporciones corporales comparándolas con aquellas que corresponden a la de los niños reales de distintas edades. Para esto acudimos a cualquiera de las escalas admitidas como “clásicas” en Pediatría que recogen

8.- Joaquín Núñez Fuster. “Anatomía del niño, academias y dibujos artístico. El canon infantil en los tratadistas españoles”. Comunicación y *Libro de Actas del X Congreso de las Reales Academias de Medicina de España*”. Sevilla, 8 al 11 de noviembre de 2006. Sevilla, 2007, pp. 300-301

9.- Erasmo de Rotterdam, “Sermón del Niño Jesús puesto en boca de un niño”, en Erasmo, *Obras escogidas*, Aguilar, Madrid, 1964, p. 483.

de forma esquemática estos valores, por ejemplo el esquema de Tanner¹⁰. [Fig. 2]. Según este esquema, publicado en Alemania en 1962, la edad que representa la escultura de Montañés sería la de un niño de dos años y nueve meses; aunque, a efectos prácticos podemos, no obstante, redondear y aceptar la edad de tres años como cierta considerando no sólo las amplias variaciones individuales “normales” sino también el fenómeno de la “aceleración secular del crecimiento” y, en mayor medida, la influencia de las condiciones higiénico-sanitarias más ventajosas para los niños alemanes de 1962 (que recoge el esquema de Tanner) con relación a los niños españoles de tres años del siglo XVII¹¹.

La estimación referida a los tres años de vida como la más adecuada a la edad que representa el Niño de la Sacramental del Sagrario catedralicio adquiere más valor si comparamos sus proporciones con la descripción e imágenes que Juan de Arfe y Villafañe (1535-1603) destacado orfebre especializado en platería, dedica a los niños en su obra *De varia commensuratione para la Esculptura y Architectura* editada en Sevilla entre los años 1585 y 1587, años en que estaba terminando la custodia monumental de la Catedral de Sevilla y también -1587- el año en que se detecta por primera vez la presencia de Martínez Montañés en Sevilla, unos veinte años antes de la realización de la imagen que estamos analizando¹².

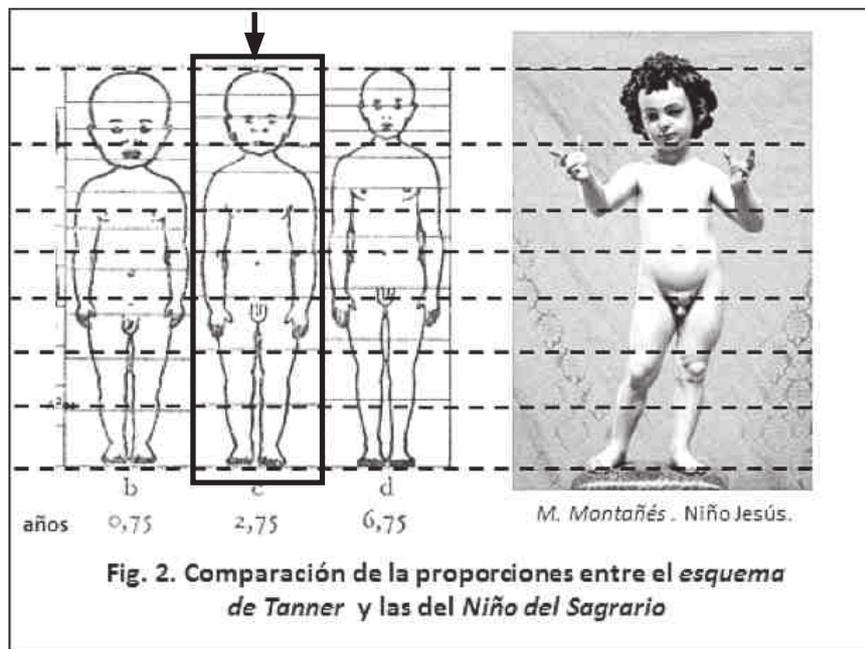
Cuando Juan de Arfe trabaja en Sevilla como orfebre y publica su *Varia* era ya un artífice prestigiado en su profesión¹³. Consecuentemente

10.- Las proporciones entre las distintas partes del cuerpo de los niños varían con la edad. En el *esquema de Tanner*, las cifras ubicadas al pie de las imágenes expresan años naturales a partir del momento de la concepción. Así, la que corresponde a un recién nacido se expresa como 0,75 (9 meses de gestación son 0,75 años); 2,75 años se corresponden con 2 años y 9 meses y así sucesivamente (J.M. Tanner, *Wachstum und Reifung des Menschen*, Thieme, Stuttgart 1962, p. 90)

11 El fenómeno de la “aceleración secular del crecimiento”, tiene su origen en la mejoría, con relación a etapas anteriores, de las condiciones socioeconómicas, higiénicas, sanitarias y nutricionales que se iniciaron en la revolución industrial del siglo XIX y, junto a ello, en la transformación de las poblaciones endogámicas, con un mayor porcentaje de heterocigotos en ellas, debido al desplazamiento de la población fuera de su lugar de nacimiento. Esto ha permitido que en los últimos 150 años se haya producido una aceleración del crecimiento, maduración y desarrollo humano y la resolución de una talla adulta mayor. El crecimiento de los niños es un índice muy fiable del estado de salud de una sociedad (A. Martínez Valverde, “Aceleración secular del crecimiento”, en *Allergol Immunopathol*, 2003; 31: 166 – 172) La relación entre el bajo peso al nacer y las deficientes condiciones higiénico sanitarias han sido denunciadas reiteradamente por Naciones Unidas (“Declaración del milenio”. Resolución aprobada por la Asamblea General de Naciones Unidas el 13 de septiembre de 2000) y reconocida por UNICEF.

12.- Los primeros datos de su estancia en Sevilla corresponden a junio de 1587, cuando contrajo matrimonio con Ana de Villegas, hija del ensamblador Juan Izquierdo, en la iglesia parroquial de San Vicente.

13.- De prestigiosa familia de orfebres, había trabajado en labores de este género en la catedral de Valladolid y en la de Ávila donde realizó además su custodia procesional (1564-1571). Se sabe que fue grabador suponiéndose como suyos los treinta y cinco grabados en madera de la edición que en



la *Varia* fue acogida con gran interés por sus contemporáneos y posteriormente valorada y utilizada por otros tratadistas españoles como Pacheco, García Hidalgo y Palomino. Se alaba en ella, además de los valores intrínsecos de la obra, el hecho de que se planteara con un discurso plenamente didáctico, para lo cual se valió Arfe de una imagen gráfica como nunca se había hecho en España, complementada magistralmente con el texto escrito en romance y añadiendo además los conceptos fundamentales verificados para su mejor memorización. La obra iba dirigida, según dice, a *todos los artifices de mi profession* (es decir, orfebres) lo cual justifica la intención de Arfe de plantear en el libro temas relacionados con la arquitectura y con la escultura¹⁴.

1582 hizo Gonzalo Argote de Molina del *Libro de la Montería*. Entre la obra escrita previa a la *Varia*, publicó (Valladolid, 1572) su *Quilador de la plata, oro y piedras*, primer libro editado en Europa sobre orfebrería.

14.- Como garante histórico del tema que plantea Arfe, cita en la *Varia* a Vitrubio y a Plinio y en cuanto a la medida y simetría en el campo de la escultura se basa en las ideas de los griegos y en los tratados de Pomponio Gaurico y Alberto Durero y artistas como Pollaiuolo, Bandinello, Rafael, Mantenga, Donatello y Miguel Ángel y, en España, Alonso Berruguete, Borgoña y Gaspar Becerra.

Para Arfe, el principio de la escultura es la proporción del hombre, y el modelo inicial es el rostro “*como parte más principal, y contiene un todo su alto diez tamaños de su rostro*”¹⁵. Las características de las representaciones infantiles las estudia en el capítulo VII del libro II (título III) de la *Varia*, se vale de dos figuras y las refiere específicamente en el niño de tres años de edad¹⁶ en la que dice *están los miembros del cuerpo del niño en su medio crecimiento*, según apreciación que toma de Plinio (*Historia Naturalis*, libro VII, 16) y advierte que en esta edad le otorgaron los antiguos proporción quintupla *porque le dieron en todo su alto cinco partes de su grueso, la una en la cabeza, la dos en el cuerpo, las otras dos en las piernas y el largo de su brazo llega al derecho de la horcajadura. Dice así:*

*Quando tiene tres años la criatura / que comienzan los miembros a esforzarse,/ cinco partes se hara a toda su altura,/ de una cabeza y rostro han de formarse:/ las dos se dan de alli a la horcaxadura/ y otras dos a las piernas ha de darse/ en ancho tiene de estas una parte/ y cada cual por tercio se reparte*¹⁷

La concordancia entre las proporciones del niño de la *Varia*, llevada a la imprenta por un orfebre de fama activo en Sevilla en la cima de su prestigio, y la del Niño del Sagrario, unido a la atención que especialmente Montañés prestaba al conocimiento de la anatomía, obliga a pensar que éste conocía la obra de Arfe y la tomaba en consideración. Abunda en esta sospecha el que ambos niños guarden las mismas proporciones (*quintupla*) aunque el Niño Jesús es más esbelto, es decir más estilizado y con mayor gracia que el de Arfe

15.- J. de Arfe, *Varia*, 1585. Libro II, Título I, Capítulo II. Fol 13 r y v. El Capítulo II “Trata de la medida de los cuerpos”.

16.- J. de Arfe, *Varia*, 1585. Libro II, Título III, Capítulo VII, folio 40 r y v (El capítulo VII “Trata de niños”)

17.- J. de Arfe, *Varia*..., 1585, Libro II, Título III, Capítulo VII, folio 40 r. . La altura del niño de tres años que corresponde a la mitad de su talla de adulto es un concepto aceptado, en general, por los pintores y escultores de la época cuando representaban a San José con el Niño de la mano o, de forma análoga, a Santa Ana con la Virgen. La edad de tres años era también la edad del destete, marcando con esta circunstancia la frontera entre el niño pequeño menesteroso y el niño que comienza a valerse por sí mismo. En la obra de Montañés vemos niños de tres años en el *San José itinerante* de la parroquia de Santa María, de Medina Sidonia y en *Santa Ana y la Virgen*, de la iglesia del Buen Suceso, de Sevilla. Todavía, en el siglo XVIII, Fray Matías de Irala, en su *Metodo sucinto* recomienda que los niños se hagan, *el pequeño de tres cuartas si ha de estar en brazos y el mayor de una vara [que son cuatro cuartos], para ir de la mano*. En la actualidad los niños españoles alcanzan la mitad de su talla antes de los tres años porque, aunque ha aumentado la altura de la población adulta con relación a épocas anteriores, en mayor proporción ha aumentado también el crecimiento de los niños, sobre todo durante los primeros años; es por esto que la mitad de la talla del varón adulto en su percentil 50 (88 cm) corresponde a un niño de 26 meses (M. Hernández, et al., *Curvas y tablas de crecimiento*, Madrid, 1996)

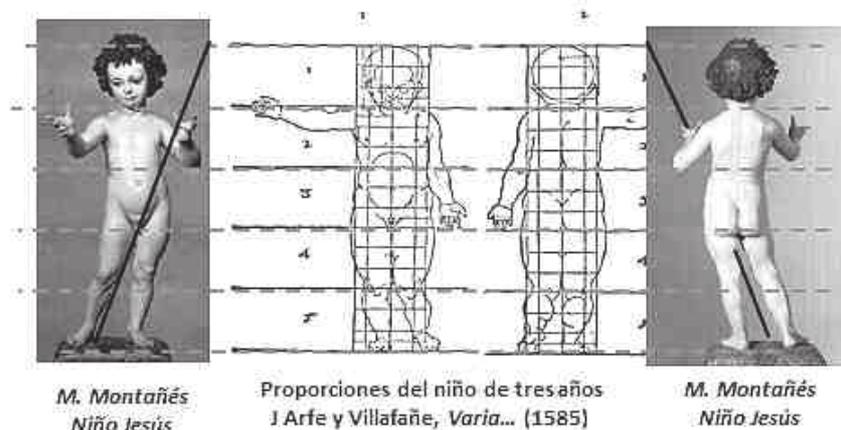


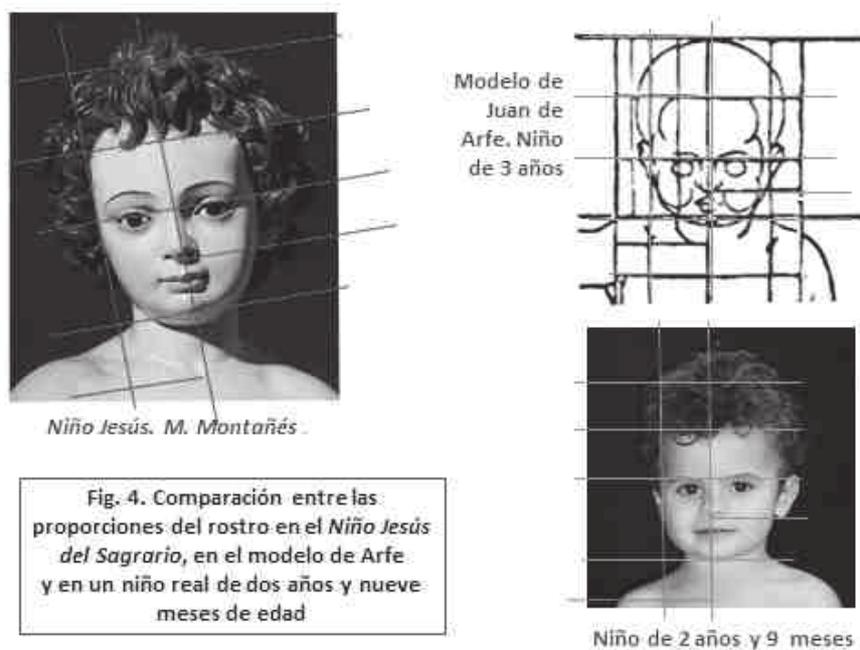
Fig. 3. Comparación de las proporciones entre el niño de tres años de la *Varia...* de J. de Arfe y las del *Niño Jesús* de la *Hermandad Sacramental del Sagrario*,

[Fig. 3]. De forma consecuente concluimos que si Arfe¹⁸ lleva a su tratado un niño de tres años, el de Montañés, que se atiene a una proporción semejante, está representado con la misma edad.

Sin que pueda aceptarse que la actitud del Niño de Montañés se dejara influir por el de Arfe, hay que advertir que ambos están asentados en “contraposto”, aunque la pierna que apoyan y la contraria, que flexionan ligeramente *hacia atrás*, no es la misma en una y otra representación. En efecto, el Niño de Montañés se apoya en el miembro inferior izquierdo y el de Arfe en el derecho, si bien este último no compensa su “contraposto” y se mantiene erguido¹⁹. No así el de Montañés que, idealizado y lleno

18.- Aunque el Niño del Sagrario catedralicio guarde las mismas proporciones *verticales* que el niño dibujado por Arfe para su tratado, este niño de Arfe se asemeja más a los *niños atlantes del retablo Mayor de la iglesia del monasterio de San Isidoro del Campo* en Santiponce. Si en el Niño del Sagrario, al decir de Arfe y siguiendo el natural, *la carne es rolliza, y tierna, y no muestra morzillo alguno... [con los]... miembros redondos...* por acumulación de grasa subcutánea, en los niños atlantes de San Isidoro del Campo su apariencia hercúlea es debida a la hipertrofia muscular.

19.- En la edición veneciana del libro de Durerro *Della Simmetria dei Corpi Humani*, 1528 (Libro I, fol. 7 r y v y Libro III, fol. 123 r y v) aparecen cuatro láminas en las que un varón adulto está representado en un contraposto donde apoya también la pierna izquierda. El Profesor Gómez Piñol pone en relación la actitud de esta figura, de mayor calidad que la de Arfe, con la de la imagen que estamos analizando.



de gracia, inclina un poco el cuerpo hacia la derecha al tiempo que adelanta levemente el hombro y el brazo del mismo lado, que es el diestro. La cabecita del niño se inclina un poco hacia los fieles (hacia adelante) y su mano derecha, en actitud tanto de dar como de recibir, nos parece hoy día que acerca al Niño a quienes lo contemplan facilitando así la comunicación. La línea que marcaba la cruz de ébano *del tamaño que conviene* según el contrato, resalta intencionalmente su postura. Si Montañés se inspiró en el dibujo de Arfe, lo superó con creces convirtiendo aquello que se proponía como norma en una obra sublime.

Todavía puede establecerse una concordancia más entre el Niño de Montañés con el canon de Arfe; el cual, cuando trata de los niños dice a propósito de las proporciones de la cabeza: *“cada una parte de las cinco [que forman por igual el cuerpo del niño] se divide en tres tercios y dellos se da el uno a la superficie del casco desde el postrer cabello de la frente hasta la cima, y otro se da a la frente desde el cabello hasta las cejas, al largo de la nariz se da un sexto, y el otro restante se da a la boca y barba dividido en tres partes, la una para el labio de arriba, otra para el de abaxo y otra para la barba. El ancho*

*del rostro tiene dos tercios, la garganta tiene de ancho un tercio, y de alto otro*²⁰. Es sorprendente la semejanza de estas proporciones en el Niño Jesús de Montañés al que contribuye el copete de su cabello que se convierte así en un elemento estético fundamentado y nada caprichoso²¹ [Fig. 4]

Naturalmente, el tema de las proporciones no agota el conocimiento de la anatomía –tanto en reposo como en actividad (funcional)- en escultores como Montañés, aunque luego estos hicieran uso de este saber para llevar a cabo obras de carácter sublime y por tanto en cierto modo irreales.

Al igual que la anatomía de una persona adulta, Montañés conocía también la anatomía de los niños, tanto en reposo como en movimiento. Un ejemplo puede servir: si analizamos la espalda de la imagen en cuestión [Fig. 5] se observa que, formando parte de la oposición armónica de las diferentes partes de su cuerpo (*contraposto*), el Niño rota el torso adelantando el lado derecho al tiempo que eleva y lleva hacia delante el hombro y brazo del mismo lado, que separa del cuerpo. La mitad izquierda del tronco adopta un movimiento compensatorio contrario desplazándose hacia abajo y hacia atrás en grado análogo al que adopta la parte opuesta; el hombro y brazo derechos avanzan levemente y este último se separa del tronco algo menos que en el flanco contrario. Si descendemos al detalle, se observa que las dos escápulas que participan de esta actitud corporal, modifican su posición de forma consecuente: la escápula

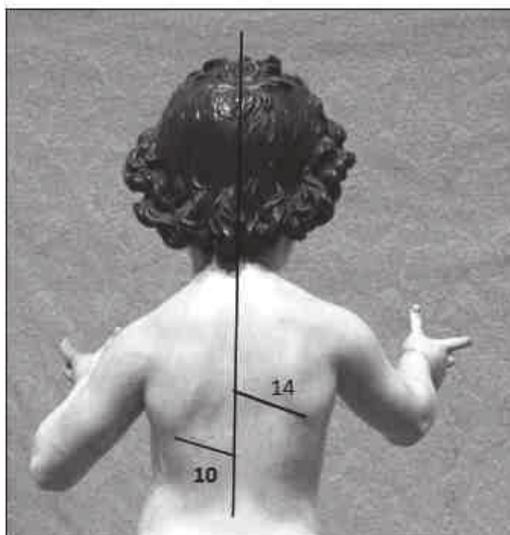


Figura 5.J. Martínez Montañés. Niño Jesús. 1606. Pormenor para mostrar la anatomía funcional (dinámica) de la espalda adaptada al *contraposto* y disposición de los miembros superiores.

20.- J. de Arfe, *Varia*, 1585. Libro II, Título III, Capítulo VII, folio 40 r.

21.- La disposición capilar del Niño de Montañés tiene su antecedente en ciertos grabados nórdicos y en las pequeñas esculturas de los llamados Niños de Flandes, procedentes de los Países Bajos, Malinas y Bravante.

derecha gira adelantando su parte más externa dando ocasión a que su borde interno sobresalga sobre la superficie de la espalda, se aparte de la línea media y con ello aumente el espacio escapulo-vertebral; la escápula izquierda, más baja que la contraria, compensa su escaso giro, ocasionado por el limitado avance del hombro y brazo y abducción de este último, hundiéndose en la masa muscular de la espalda, relajada en esta zona por el giro del torso. Así, con esta aparente complejidad, son las cosas en los niños reales y así lo plasmó Montañés en la escultura del Niño del Sagrario; un dato más para asegurar que el “dios de la madera” poseía un perfecto conocimiento de lo que hoy llamamos anatomía dinámica o funcional y que este saber se extendía también al cuerpo de los niños.

En cuanto a la altura del Niño pudiera pensarse que Montañés lo hubiera realizado “a tamaño natural”. La simple visión de la imagen descarta este planteamiento, cosa que no se exige en el encargo, sino que supedita el tamaño de la escultura a lo “*que conviene para unas andas de plata que tiene la Cofradía*” y fija la altura en “*una vara poco más o menos*”. El Prof. R. Ramos Sosa –al que agradecemos su gestión– nos facilitó el acceso inmediato a la imagen sin vestir para posibilitar su estudio. Además de analizar sus proporciones y anatomía, hallamos que medía 80 cm, contando con el “coginito” con el que Montañés entrega el Niño a la Sacramental, resultado que coincide con el de Hernández Díaz, y es más bien *menos* que más de una vara (83,59 cm). Medimos el grosor del cojín (5 cm) y la altura de la escultura, anotando para ésta 75 cm de alto, sin soporte ni añadido alguno, que resulta ser la que en la actualidad corresponde a un niño de un año de edad (percentil 50). Como los niños de tres años tienen una longitud o talla de 94 cm (percentil 50), aun contando con las variaciones individuales y los condicionantes citados con anterioridad (sociales y cronológicos), puede concluirse de forma objetiva que el Niño de la Hermandad Sacramental del Sagrario catedralicio no está representado a tamaño natural.

La apariencia en la figura

A simple vista puede resultar confuso la falta de concordancia entre la edad representada *que se le supone* según sus formas anatómicas y proporciones corporales y la edad que *puede suponérsele* derivada de su actitud corporal que los antiguos llamaron *physiognomía*, entendida ésta como *apariencia externa* que va más allá del sólo aspecto del rostro. En efecto existe una discrepancia entre la edad de tres años con la que está representado el Niño –ahora lo advertimos con fundamento– y su apostura, entendida como actitud gallarda

y ademán gentil, muy por encima de la capacidad y posibilidades que corresponden a un niño de esta edad. En efecto, solo a partir de los cinco años los niños pueden comenzar a conseguir una postura parecida a la de la imagen estudiada y aun así con cierta torpeza²². Con tres años de edad los niños con los que convivimos no han madurado aun suficientemente sus sistemas nervioso y endocrino ni han llegado al perfeccionamiento del dominio de su capacidad psicomotora para conseguir espontáneamente la actitud corporal del Niño de Montañés; por el contrario, los niños reales de tres años se mueven torpe y desmañadamente, a veces de forma precipitada,



Fig. 6. Juan Martínez Montañés. Niño Jesús. 1606. Hermandad Sacramental. Catedral de Sevilla. Pormenor

porque los músculos más pequeños y delicados no crecen y maduran con tanta perfección y rapidez como los grandes, ni tampoco el desarrollo neuromotor y psíquico de los niños de esta edad está en consonancia con una capacidad para mostrar finura en sus actitudes y movimientos. Cuando nuestros niños de tres años están en pie y quietos -cosa bastante infrecuente- de ninguna forma pueden adoptar espontáneamente la actitud corporal de este Niño Jesús; no pueden iniciar ni mantener su *contraposto* al tiempo que giran su cuerpo y su cabeza, ni tampoco expresar con los movimientos y actitudes de sus brazos y manos todos los efectos sin duda buscados y conseguidos por el artista para asegurar con esta forma ideal -y por tanto irreal- la prestancia del Niño, es decir su excelencia y aspecto de distinción que le sitúa por encima de los niños reales a los que, no obstante, sigue ligado por la anatomía y proporciones comunes y también por la dulzura de su cara [Fig. 6].

22.- Munssen, Ph, Conger, J.J. y J. Kagan, *Child development and personality*, Nueva York, Londres, 1965, p. 236 y ss. También Nickel, H. "Dominio del cuerpo y psicomotricidad" en *Psicología del desarrollo de la infancia y de la adolescencia*. T. I. Barcelona, 1978, pp. 163-165.

Epílogo. El Niño Dios.

El Niño, que en sus formas es un niño real, está deificado según la sublime visión de Montañés. Puede decirse que nos encontramos ante la versión definitiva de Jesús Niño, según la mentalidad postridentina y los sentimientos religiosos del Montañés de las grandes realizaciones. Es la imagen de un niño real, con raíces en el clasicismo, donde la morfología, plena de unción sagrada, se convierte en puro soporte de la idea. Su belleza y su gracia, la dulzura y serenidad de su rostro, sus brazos abiertos en redentora acogida y en general su apostura favorecen la devoción y el recogimiento y llenan la imagen de hondura teológica. También en este sentido teológico es susceptible de análisis: aquí el Niño es a la vez Dios, y como tal, incondicionado, supremo e independiente; representa a un Ser que está fuera del tiempo, que lo trasciende, y por tanto, siendo intemporal tampoco tiene edad.

Este Niño Jesús constituyó desde el primer momento un gran éxito para su autor. La fama que dejó fue debida sobre todo a su calidad artística, aunque también contribuyó a ello la amplitud y prolongación en el tiempo del taller del maestro, siempre unido a su prestigio, y el incremento de la devoción al Niño Jesús a la que no era ajena una nueva y más valiosa visión de la infancia. Todo ello condicionó que se realizaran un gran número de copias en talla y vaciados en plomo destinados a distintos puntos de España y aún de ultramar²³.

La excepcional calidad de esta imagen quizás haya eclipsado el amplísimo registro de aciertos técnicos y expresivos de otras figuras infantiles productos de la genial inspiración de Montañés, así como el abundante y atractivo repertorio de ángeles niños esparcidos por sus retablos²⁴.

23.- La fama de este Niño del Sagrario trascendió lo puramente artístico y devocional para llegar a la anécdota en el caso que sigue en relación con una sátira a los médicos amigos de sangrar como recurso terapéutico: contaron que “*en Sevilla el doctor Saavedra [era] amicísimo de sangrías, y en prueba de esto [cuando] Juan Martínez Montañés (famoso escultor y vecino de su casa) dijole un día que estaba haciendo un Niño Jesús, el más airoso que le había salido de las manos, y que en teniéndole acabado, se le quería mostrar. Pasaron algunos días y encontrándole acaso en una calle, dijole: -Seños doctor, ya está aquel Niño en estado de que Vd. pueda verle. Y respondió [el doctor]: -Sea muy enhorabuena. Llévase [lo] v.m. al barbero [sangrador] de camino, que yo voy allá en haciendo solo una visita*” (*Cuentos recogidos por Juan de Arguijo y otros*. Edición, introducción y notas de B. Chenot y M. Chevalier, Sevilla, 1979, nº 277). Lo fácil es cargar contra el pobre médico que no hacía sino aplicar en su práctica diaria lo que venía siendo habitual al menos desde los tiempos de Celso (25 a. C- 50 d.C) y Galeno (130/199 d.C), aunque este último la prohibiera en los niños y desaconsejara en los viejos; lo más probable es que el buen doctor amigo y vecino de Montañés tuviera puesta su atención en sus cosas, quizás abrumado por su mucho trabajo y las responsabilidades de su oficio.

24.- E. Gómez Piñol, “Nuevas atribuciones e hipótesis sobre la evolución de la escultura sevillana en el primer tercio del siglo XVII” en *Juan de Mesa (1627-2002): visiones y revisiones*, Córdoba, 2003, pp. 75.

COMPOSICIÓN ACTUAL DE LA ACADEMIA

Junta de Gobierno

Presidente: Excmo. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández
Vicepresidente: Ilmo. Dr. D. José Luis Serrera Contreras.
Secretario Gral. : Ilmo. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez
Vicesecretario: Ilmo. Dr. D. Joaquín Núñez Fuster
Tesorero: Ilmo. Sr. D. Felipe Martínez Alcalá
Bibliotecario: Ilmo. Sr. Dr. D. José M^a Montaña Ramonet.
Conservador: Ilmo. Sr. Dr. D. José Rojas Rodríguez.
Vocal: Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda

Académicos de Honor

Sir Alexander Fleming (†)
Excmo. Sr. D. Carlos Jiménez Díaz (†)
Excmo. Sr. D. Gregorio Marañón y Posadillo (†)
Excmo. Sr. D. Teófilo Hernando Ortega (†)
Excmo. Sr. D. Hermenegildo Arruga Liró (†)
Excmo. Sr. D. Severo Ochoa de Albornoz (†)
Excmo. Sr. D. Manuel Lora Tamayo (†)
Excmo. Sr. D. Demetrio Sodi Pallarés (†)
Excmo. Sr. D. Ramón Castroviejo Briones (†)
Excmo. Sr. D. Valentín Matilla Gómez (†)
Excmo. Sr. D. Diego Figuera Aymerich (†)

Excma. Sra. Dña. Ann Graybiel (EEUU)
Excmo. Sr. D. José Palacios Carvajal
Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza
Excmo. Sr. D. Joaquín Barraquer Moner (†)
Excmo. Sr. D. Luis Rojas Marcos de La Viesca
Excmo. Sr. D. Manuel Cruz Hernández
Excmo. Sr. D. Pedro Brugada i Tarradellas

Académicos Honorarios

Excmo. Sr. D. Manuel Losada Villasante
Excmo. Sr. D. Javier Aracil Santonja
Excmo. Sr. D. Mauricio Domínguez-Adame Cobos

Miembros de Erudición

Excmo. y Rvdmo. Sr. D. Fray Carlos Amigo Vallejo, Cardenal Arzobispo de Sevilla.
Excmo. Sr. D. Manuel Olivencia Ruíz. Jurisprudencia.
Ilma. Srta. Dña. Rosario Parra Cala. Ciencias Bibliográficas.
Excmo y Rvdmo Sr. D. Juan José Asenjo Pelegrina, Arzobispo de Sevilla.

SEÑORES ACADÉMICOS DE NÚMERO

1. Ilmo. Dr. D. José María Montaña Ramonet. T. P. 20 de marzo 1975.
2. Excmo. Dr. D. Amador Jover Moyano. T. P. el 29 de noviembre 1981.
3. Ilmo. Dr. D. Carlos Pera Madrazo. T. P. el 20 de octubre 1983.
4. Ilmo. Dr. D. Pedro Blasco Huelva. T. P. el 27 de noviembre 1983.

5. Excmo. Dr. D. Hugo Galera Davidson. T. P. el 15 de noviembre 1987.
6. Excmo. Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán. T. P. 13 diciembre 1987.
7. Ilmo. Dr. D. José Rojas Rodríguez. T. P. el 13 de noviembre 1988.
8. Ilmo. Dr. D. Ángel Martínez Sahuquillo. T. P. 13 de octubre 1989.
9. Ilmo. Dr. D. José Luis Serrera Contreras. T. P. 4 de marzo de 1990.
10. Ilmo. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo. T. P. el 7 octubre de 1990.
11. Ilmo. Dr. D. Pedro Muñoz González. T. P. 6 de octubre 1991
12. Excmo. Dr. D. Benito Valdés Castrillón. T. P. 20 de diciembre 1992.
13. Ilmo. Dr. D. José Antonio Durán Quintana. T. P. 17 diciembre 1995.
14. Ilmo. Dr. D. Carlos Martínez Manzanares. T. P. 30 de mayo 1999.
15. Ilmo. Dr. D. Blas Rodríguez de Quesada Tello. T. P. 21 nov. 1999.
16. Ilmo. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda T.P. 27 de abril 2002.
17. Ilmo. Dr. D. Manuel López López, T.P. 26 de mayo de 2002.
18. Ilmo. Dr. D. Alfonso Galnares Ysern T.P. 2 de junio de 2002.
19. Ilmo. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch T.P. 23 de noviembre 2002.
20. Ilmo. Dr. D. Carlos Infante Alcón, T.P. 28 de noviembre 2004.
21. Ilmo. Dr. D. Francisco Morote Jurado T.P. 3 de abril 2005.
22. Ilmo. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez. T.P. 22 junio 2008.
23. Ilmo. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante T. P. 19 de octubre 2008.
24. Ilmo. Dr. D. José María Rubio Rubio. T.P. 12 de diciembre 2010.
25. Ilmo. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández T.P. 10 de abril de 2011
26. Ilmo. Dr. D. Juan Sabaté Díaz. T.P. 4 de marzo de 2012
27. Ilmo. Dr. D. Jesús Loscertales Abril. T.P. 7 de octubre de 2012
28. Ilmo. Dr. D. José Cantillana Martínez. T.P. 21 de octubre de 2012
29. Ilmo. Dr. D. José López Barneo. T.P. 25 de noviembre de 2012
30. Ilmo. Dr. D. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra. T.P. 3 de marzo 2013

31. Ilmo. Dr. D. Felipe Martínez Alcalá. T.P. 16 de junio de 2013
32. Ilmo. Dr. D. Pedro de Castro Sánchez. T.P. 20 de octubre de 2013
33. Ilmo. Dr. D. Joaquín Núñez Fuster. T.P. 1 de diciembre de 2013
34. Ilmo. Dr. D. José Peña Martínez. T.P. 9 de marzo de 2014
35. Ilmo. Dr. D. Ricardo González Cámpora. T.P. 18 de mayo de 2014
36. Ilmo. Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado. T.P. 15 de junio de 2014
37. Ilmo. Dr. D. Federico Argüelles Martín. T.P. 26 de octubre de 2014
38. Excmo. Dr. D. Ismael Yebra Sotillo. T.P. 15 de marzo 2015
39. Ilmo. Dr. D. Enrique Murillo Capitán. T.P. 17 de mayo de 2015
40. Ilma. Dra. Dra. Salud Borrego López. T.P. 15 de noviembre de 2015

SECCIONES DE LA REAL ACADEMIA

1º. SECCION DE ESPECIALIDADES COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

- Dr. D. Amador Jover Moyano (Anatomía Patológica).
- Dr. D. Hugo Galera Davidson (Anatomía Patológica)
- Dr. D. José Luis Serrera Contreras (Análisis Clínicos).
- Dr. D. Blas Rodríguez de Quesada (Medicina Nuclear).
- Dr. D. Juan Sabaté Díaz (Diagnóstico por la imagen)
- Dr. D. José Peña Martínez (Inmunología Médica)
- Dra. Dña. Salud Borrego López (Genética Médica)

2º. SECCION DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

- Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán (Psiquiatría).
- Dr. D. José Rojas Rodríguez (Cardiología).

Dr. D. Pedro Sánchez Guijo (Medicina Interna).
Dr. D. José Antonio Durán Quintana (Farmacología Clínica).
Dr. D. Carlos Martínez Manzanares (Medicina Interna. Geriatria).
Dr. D. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra (Med. Interna. Enfs. Infecciosas)
Dr. D. Felipe Martínez Alcalá (Med. Interna. Aparato Digestivo)
Dr. D. Federico Argüelles Martín (Pediatra)
Dr. D. Ismael Yebra Sotillo (Dermatología)
Dr. D. Enrique Murillo Capitán (Oncología)

3º. SECCIÓN DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS

Dr. D. Carlos Pera Madrazo (Cirugía de trasplantes).
Dr. D. Ángel Martínez Sahuquillo (Cirugía Plástica y reparadora).
Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda (Traumatología y Ortopedia).
Dr. D. Manuel López López (Estomatología).
Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch (Anestesia y Reanimación).
Dr. D. Carlos Infantes Alcón (Cirugía cardiovascular).
Dr. D. Francisco Morote Jurado (Otorrinolaringología).
Dr. D. Antonio Piñero Bustamante (Oftalmología).
Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández (Urología).
Dr. D. Jesús Loscertales Abril (Cirugía de tórax)
Dr. D. José Cantillana Martínez (Cirugía General y Digestivo)
Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado (Cirugía Trasplante de Órganos)

4º. SECCIÓN DE MEDICINA SOCIAL

Dr. D. Pedro Blasco Huelva (Medicina Preventiva y Salud Pública).
Dr. D. Alfonso Galnares Ysern (Medicina Legal y Forense)

Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez (Pediatria Social)

Dr. D. Pedro de Castro Sánchez (Medicina del Trabajo)

5º. SECCIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS

Dr. D. José María Montaña Ramonet (Historia de la Medicina).

Dr. D. Pedro Muñoz González (Farmacia).

Dr. D. Benito Valdés Castrillón (Botánica).

Dr. D. José María Rubio Rubio (Bioética)

Dr. D. José López Barneo (Biomedicina)

Dr. D. Joaquín Núñez Fuster (Biblioteconomía y Archivística Médica)

Dr. D. Ricardo González Cámpora (Patología Molecular)

ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EXTRANJERO

Dr. D. Edgardo Carosella. (E. Octubre de 2015)

NÓMINA DE ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES ACTIVOS

D. Joaquín Alanís López (E. 2012)

D. Román Alberca Serrano (E.2012)

D. Pedro Aljama García (E. 1989)

Dña. Ana María Álvarez Silván (E. 1996)

D. Anselmo Andrés Martín (P. 1988)

D. Francisco. José Araujo O'Reilly (P. 2006)

D. Servando Arbolí Bernárdez (E. 1993)

D. Federico Argüelles Arias (P 2000)

Dña. Ana María Argüelles Arias (P. 2005)

D. José Antonio del Barco Calzadilla (E. 1993)

D. Jorge Barrera Gordón (E. 1986)
D. Valentín Barrera Vidal (P. 1986)
Dr. D. Antonio Barrios Merino (E. 2013)
D. José María Benítez Moya (P. 1988)
D. Alfonso Blanco Picabia (P. 1988)
D. Pedro Blasco Hernández (P.2009)
D. José Bolaños Custodio (P. 1980)
D. Pedro Bullón Fernández (E. 1992)
D. Juan Luis Cabanillas Moruno (P. 2005)
D. Pedro Camacho Laraña (E. 1991)
D. Francisco Miguel Camacho Martínez (E. 2012)
Dña. María del Pilar Campos Rodríguez (P 2008)
D. Pedro Cano Luis (E. 2016)
D. Luis C. Capitán Morales (P. 1997)
Dña. Amparo Carmona Bono (E. 2013)
D. José Carpio Elias (P.2008)
D. Andrés Carranza Bencano (P. 1989)
Dña. Ana María Casas Fernández-Tejerina (P. 2007)
D. Antonio Castillo Ojugas (E. 2011)
D. Leandro Castro Gómez (P. 1992)
D. Rafael Castro del Olmo (E.2003)
Dña. Cristina Chinchilla Tristán (P. 2004)
D. Manuel Codes Manuel de Villena (E. 1993)
D. Manuel Concha Ruíz (E. 1989)
D. Federico de la Concha Delgado (P. 1992)
Dña. Amparo Conde Alcañiz (E. 2012)

D. Julián Conejo-Mir Sánchez (P. 1980)
D. Miguel Congregado Loscertales (P. 2003)
D. Manuel Constantino Bermejo (P. 1984)
D. Juan Manuel Contreras Ayala (P 2008)
D. Cristóbal Coronel Rodríguez. (P.1993)
Dña. Alicia Coveñas Alcañiz, (P.2002)
D. Miguel Cruz Caballero (P. 1992)
D. José María Cruz Fernández (E. 2006)
D. Miguel Cruz Giráldez (P 2002)
D. Luis Salvador Cueto Álvarez (E. 2014)
D. Juan José Díaz Rendón (P. 1993)
D. Manuel Díaz Soto (E. 1998)
D. Fernando Docobo Durántez (P. 2002)
D. Eduardo Domínguez-Adame Lanuza (E. 1994)
D. Jesús Domínguez y Domínguez-Adame (P.1988)
D. Jorge Domínguez-Rodiño Sánchez –Laulhé (P. 1997)
D. Andrés Durán Ferreras (P 2007)
D. Eduardo Durán Ferreras (P. 2000)
D. Santiago Durán García (P. 1981)
D. Rafael Espino Aguilar (E. 2016)
D. José Manuel Espinosa Gallardo (P. 1997)
D. José Eduardo Espinosa Guzmán (E.2008)
D. Andrés Esteban Arbues (P.2008)
D. Fernando Fabiani Romeri (P.2002)
D. Pedro Fernández-Argüelles Vinteño (E. 1987)
D. Juan Antonio Fernández López (E. 2013)

D. Manuel Fernández Sánchez (P. 2006)
Dña. Cristina Paula Fernández Zamora
D. Juan Antonio Fournier Andray (P. 1986)
D. Hugo Galera Ruiz (E. 2011)
D. Antonio Jesús Galindo Galindo (P.1984)
D. Juan Gálvez Acebal (E.2016)
D. Carlos Gálvez Martínez (P 2008)
D. Sebastián García Fernández (P.1980)
Dña. María José García Hernández (P. 1999)
Dña. Alicia García López (E. 2008)
D^a Olga García López (P 2008)
D. Francisco García Merino (P. 1990)
D. Álvaro García Perla (E. 1992)
D. Alberto García-Perla García (E. 2013)
D. Rogelio Garrido Teruel (E.2012)
D. Fidel Gayoso Gómez (P. 1982)
D. Miguel Gimeno Azcona (E. 1991)
D. Diego Antonio Gómez Ángel (E. 2011)
Dña. Monserrat Gómez de Terreros Guardiola (P. 1991)
D. Pedro Luis González de Castro (P. 2003)
D. Antonio González Meneses López (P.20013)
D. Carlos Javier González-Vilardell Urbano (P. 1984)
D. Pablo Gotor Díaz (P. 1991)
D. Juan Miguel Guerrero Montávez (E. 2011)
D. José Antonio Gutiérrez del Manzano (E. 2007)
D. Estanislao Gutiérrez Sánchez (P.2009)

D. Carlos Dante Heredia García (P. 1977)
D. Ignacio Jáuregui Lobera (P. 2006)
D. Antonio Jiménez Caraballo (E. 2011)
D. Antonio Jiménez García (P.1979)
D. Emilio Jiménez-Castellanos Ballesteros (E. 1992)
D. Juan Jiménez-Castellanos Ballesteros (P. 1978)
Dña. Amparo Jiménez Planas (E.2013)
D. Enrique de Justo Alpañés (E. 1973)
D. José María Kindelán Jaquolot (P. 1994)
D. José María Lazo-Zbikowski Taracena (E.2013)
D. Pedro A. Lazo-Zbikowski Taracena (E.2004)
D. Diego Ledro Molina (E. 2002)
D. Juan María León Asuero (P. 1996)
D. Miguel Librero Cuevas (E. 1999)
D. Pedro López Cillero (E. 2003)
D. Julián López Delgado (P. 1992)
Dña. María Isabel López Garrido (E. 1984)
D. Antonio López Jiménez (E. 2011)
D. José María López Puerta (E. 1993)
D. José Manuel López-Millán Infantes (P.2004)
D. Fernando López Vizcaya (E. 1996)
D. Joaquín Lucena Romero (E. 2014)
D. Epifanio Lupión Cruz (P. 1995)
D. Ángel Luque Martín (E. 1985)
D. Guillermo Machuca Portillo (P. 1987)
D. Tomás Marín Amat (E. 1982)

D. Emilio Márquez Contreras (E. 2013)
D. Ramón Martín Gómez (E. 2014)
D. Rafael Martínez Sanz (P. 1982)
D. José María Martínez-Sahuquillo Amuedo (P. 2004)
D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez (P. 1982)
D. José Miguel Martínez-Sahuquillo Márquez (P. 1989)
D- Rafael Martínez Sanz (P.1982)
D. Manuel de la Mata García (E 1991)
D^a. Ana María Millán López (P.2007)
D. José Antonio Millán Martín (E. 2014)
Dña. Josefina Montaña González (E. 1993)
Dña. María Teresa Montaña González (P. 1980)
Dña. María del Carmen Montero Iruzubieta (P. 1980)
D. Manuel Montero Pérez-Barquero (E. 2014)
D. Salvador Morales Conde (P. 1996)
Dña. María de los Ángeles Moreno Martín (P. 1999)
D. José Andrés Moreno Nogueira (E. 1995)
D. Francisco Morote Jiménez (E. 2011)
D. Manuel Murga Sierra (E. 1968)
D. Mateo Navajas Gallardo (P. 1995)
D. Martín Navarro Merino (E. 2015)
D. Ángel Nogales Muñoz (E. 2016)
D. Francisco Javier Núñez Basurte (P.1997)
D. José Antonio Núñez Basurte (P.1995)
D. Emilio Olloqui Martín (E. 2009)
D. Antonio Ordóñez Fernández (E. 1995)

D. Manuel Ortega Calvo (E.2016)
D. Miguel Ortega Resinas (1978)
D. Francisco Javier Padillo Ruiz (E. 2003)
D. José Palacios Calvo (E. 2011)
D. José Luis Pascual del Pobil Moreno (E. 1973)
D. Antonio Pavón Delgado (E. 2015)
D. José María Alfredo Pena Outeriño (P. 1983)
D. José Benito Pérez Bernal (E. 1992)
D. Alberto Máximo Pérez Calero (E. 1992)
D. Juan Luis Pérez Navero (E. 2014)
D. Manuel Pérez Pérez (P. 1977)
D. Francisco de Paula Pérez Sindreu (E. 2000)
D. Andrés Pomares Alonso (P. 2009)
D. Enrique Poblador Torres (E. 2012)
D. José del Pozo Machuca (E. 1990)
D. Alfonso Prieto Cuesta (P 2007)
D. Diego Puertas Bordallo (P. 2006)
D. Ricardo Reguera Fernández (P. 1974)
D. Jesús Repetto Jiménez (E.)
Dña. Victoria Rey Caballero (E. 2012)
D. Francisco Javier del Rio Lafuente (P.1998)
D. Ramiro Rivera López (E. 1965)
Dña. Laura M. Roa Romero (P. 1984)
D. José Antonio Rodríguez Montes (E. 2013)
D. Ramón Rodríguez Morales (E. 1987)
D. Manuel Rodríguez Téllez (E. 2012)

D. José Luis Rojas Box (E. 2011)
D. José María Rojo García (P.2008)
Dña. Josefa Roso Pascual (P. 2001)
D. Sebastián Rufián Peña (E 1991)
D. Miguel Rufo Campos (P. 1999)
D. Ángel Salvatierra Velázquez
D. Juan Sánchez Bursón (E. 2014)
D. Alberto Sánchez Romero (P. 2009)
D. Manuel Sobrino Toro (P. 1991)
D. Diego Toro Ibáñez (E. 2003)
D. Antonio Torres Gómez (E. 1989)
D. Daniel Torres Lagares (E.2016)
D. Esteban Torres Serrano (E. 1985)
D. Francisco Trujillo Berraquero (E. 2013)
D. Juan David Tutosaus Gómez (P. 1999)
D. Agustín del Valle López de Ayala (P. 2002)
D. Fernando Vaquero Ruiz (P. 1980)
D. Enrique Vaz Hernández (E. 2012)
D. Manuel Vázquez Lasa (P. 2003)
D. José Vázquez Tapioles (E. 2000)
D. Antonio Velázquez Martínez (P.2007)
D. Juan Viruzueta Echaburu (E. 2014)

Nota: Cualquier Académico Correspondiente, no incluido en la nómina de Activos, puede solicitar de forma explícita y motivada su inclusión dirigiéndose al Secretario General.

