



INSTITUTO DE ESPAÑA

MEMORIAS ACADÉMICAS

DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA



AÑO 2019

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

AÑO 2019

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: 978-84-09-0.3979-1

Depósito Legal: SE-1432-2018

IMPRESO EN ESPAÑA – PRINTED IN SPAIN

ÍNDICE

1) ACTOS INSTITUCIONALES

Sesión inaugural del curso académico 2019

Memoria de las actividades de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Imo. Dr. D. Federico Arguelles Martín, Académico Numerario y Secretario General.....	11
--	----

“Discurso protocolario de apertura del curso académico “A corazón abierto: 50 años de cirugía cardíaca”. Ilmo. Dr. D. Carlos Infantes Alcón.....	25
---	----

<i>Obituario</i>	35
-------------------------------	----

Día de la Academia

Conferencia “Claves presentes y futuras del Sistema Sanitario Público de Andalucía”, por el Excmo. Sr. Consejero de Salud y Familias de la Junta de Andalucía Dr. D. Jesús Aguirre Muñoz. Entrega del Diploma de Distinción a los Académicos Correspondientes.....	37
--	----

Actos solemnes de recepción de Académicos

<i>Académico de Honor</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Ramiro Rivera López	41

<i>Académicos Honorarios</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Hugo Galera Davidson.	43

Académicos correspondientes

Dr. D. Lutgardo García Díaz. Discurso de recepción: “Cardiología fetal. Una visión en el tiempo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Rogelio Garrido Teruel.....	45
---	----

Dr. D. Eusebio Torres Carranza. Discurso de recepción: “Lesiones maxilares: De la cirugía curativa a la reconstrucción estética y funcional”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. José Cantillana Martínez.	59
--	----

Dr. D. Luis Salvador Díaz de la Llera. Discurso de recepción: “Tratamiento Percutáneo en el Síndrome Coronario Agudo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch.	63
--	----

Dr. D. Carlos Canga Gómez-Argüelles. Discurso de recepción: “Tecnología CRISPR: de la investigación básica a las aplicaciones biomédicas”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda.	73
Dr.D. Juan José Ríos Martín. Discurso de recepción: “Gen BRAF: Un hito en la historia del melanoma cutáneo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Ricardo González Cámpora.	77
<i>Sesión de Clausura del 319 Año Académico</i>	
Conferencia del Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Castro Arroyo, Rector Magnífico de la Universidad de Sevilla: “La importancia de la financiación de la Universidad Pública”. Apertura de plicas del Concurso Científico del año 2019 convocadas por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla y su Fundación.	83
2) CONFERENCIAS EXTRAORDINARIAS	
“ <i>La medicina en el arte de la pintura</i> ”. Pronunciada por el Dr. D. Miguel Núñez Arjona, Coronel Médico de la Sanidad Militar	85
“ <i>La Guardia Civil: Un Instituto al servicio de la ciudadanía</i> ”. Pronunciada por D. Félix Vicente Azón Vilas, Director General de la Guardia Civil	87
3) SESIONES ACADÉMICAS ORDINARIAS	
<i>Mesas Redondas</i>	
“25 años de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Universitario Virgen Macarena”.	89
“Investigación en atención primaria. El papel de la mujer”	89
“Prevención de la drogodependencia”	89
“La cara oculta de los Colegios de Médicos: Solidaridad, protección Social y Colaboración Internacional”.	90
“La Real Academia de Medicina y Cirugía en el siglo XX”.	90
“Buenas prácticas para prevenir los trastornos de la voz en los docentes”.	91
Atención Primaria y Atención Especializada: “Una coordinación imprescindible”.	91
“Inmunosenescencia: estado actual y perspectivas”.	91

“Primer centenario de la publicación del libro ‘la edad crítica’ del Profesor Gregorio Marañón”	92
“Radicales libres: envejecimiento y trabajo”	93
“Nuevo Código de Ética y Deontología Médica”	94
“Prevención del cáncer gástrico en 2019”	95

Jornadas

“Jornada sobre “Abordaje multidisciplinar de la PKU”	97
“II Jornadas: retos de vacunación en el S.XXI. El efecto de las vacunas en salud infantil”	97
“Jornada de artroplastia de cadera cementada”	97
“Nuevos retos en el manejo de los problemas de crecimiento”	97
“Coordinación profesional en la atención a víctimas de maltrato durante la infancia y la adolescencia. Propuestas de mejora”	98
Jornada informativa para pacientes con Cáncer de Pulmón.....	101

Cursos

Curso sobre Cirugía Laparoscópica.	103
“I Curso de Uro-Oncología (V de Avances en Urología)”	103

4) TRABAJOS PREMIADOS AÑO 2019

CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS DE LA REAL ACADEMIA

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla , sobre un tema de Medicina o especialidades médicas. “Biomarcadores moleculares de reestenosis coronaria”. Autores: Dra. Dña. Encarnación Gutiérrez Carretero y cols.	107
--	-----

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla a Publicaciones Científicas , al trabajo científico de investigación básica o aplicada, publicado en los años 2017-2018. “Relación entre los niveles de RhoA en células mononucleadas de sangre periférica y la gravedad de la hemorragia subaracnoidea secundaria a aneurisma”. Autores: Dra. Dña. María del Carmen González-Montelongo y cols.....	117
---	-----

Premio de la Universidad de Sevilla , sobre un tema de Cirugía o especialidades quirúrgicas. “Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia tricúspide funcional en los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica”. Autor Dr. D. Juan Bustamante-Munguira	129
--	-----

Premio Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla, sobre tema Medicina y especialidades. “Resultados tras la puesta en marcha de un programa de control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos”. Autor. Dr. D. Juan González Maestre	139
Premio Dr. Argüelles Terán, al mejor trabajo presentado sobre Nutrición Pediátrica al trabajo titulado: “Nuevo algoritmo de seguimiento para el paciente celíaco pediátrico”, cuyos autores son Dr. D. Joaquín Reyes Andrade y Cols.	153
Premio Prof. Alberto Valls y Sánchez de Puerta, sobre Gastroenterología Pediátrica. Trabajo titulado: “Utilidad de los marcadores biológicos en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en una consulta de atención especializada pediátrica”. Autora es Dra. Dña. M ^a Jesús Balboa Vega.	165
CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS DE LA FUNDACIÓN RAMSE	
Premio sobre tema libre socio-sanitario Odontológico, con el patrocinio del Colegio Oficial de Dentistas de Sevilla. “Manifestaciones orales y efecto de la estimulación salival en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico” (<i>Trabajo presentado con el lema “El pie del candil”</i>). Autores: Dña. Irene Sánchez Blanco y cols.....	177
5) ADMINISTRACIÓN. MEJORA DE NUESTRAS INSTALACIONES	186
6) RECONOCIMIENTOS Y DISTINCIONES OTORGADAS A MIEMBROS DE NUESTRA CORPORACIÓN	193
7) LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA EN EL SIGLO XX. NOTAS HISTÓRICAS	195
8) COMPOSICIÓN ACTUAL DE LA ACADEMIA	231

ACTOS INSTITUCIONALES

INAUGURACIÓN DEL “319 AÑO ACADÉMICO”



La Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla celebró el día 31 de enero del año 2019 en el Salón de Actos “Ramón y Cajal” de su sede en C/ Abades, 10-12, la Inauguración del “319 Año Académico”. El acto se desarrolló con arreglo a la siguiente programación:

I. Lectura de la Memoria Anual de esta Real Corporación del año 2018, por el Ilmo. Sr. Secretario General de la RAMSE.

II. Discurso protocolario de apertura de Curso Académico del Ilmo. Dr. D. Carlos Infantes Alcón, titulado “A corazón abierto: 50 años de cirugía cardíaca”.

III. Entrega de Premios del Concurso Científico de la Real Academia de Medicina y su Fundación del año 2018.

IV. Clausura del acto por el Excmo. Sr. Presidente Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

INAUGURACIÓN DEL “319 AÑO ACADÉMICO

MEMORIA DE LAS ACTIVIDADES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA “AÑO ACADÉMICO 2019”

Por el Ilmo. Sr. Dr. D. Federico Arguelles Martín,
Académico de Número y Secretario General

Excmo. Sr. Presidente de esta Real Academia de Medicina y Cirugía;
Excmas. e Ilmas. autoridades que componen la mesa presidencial;
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos de Número;
Sres. Académicos Correspondientes;
Sras. y Sres.

Iniciamos la memoria de 2019 con **emotivo y afectuoso recuerdo de nuestros compañeros fallecidos**: Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. D. José Palacios Carvajal, Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Mauricio Domínguez-Adame Cobos y Académico Correspondiente Dr. D. Francisco de Paula Pérez Sindreu. Descansen en paz.

Entre los **acontecimientos a destacar en este Año Académico** señalamos:

Sesiones públicas y extraordinarias:

El **31 de enero de 2019** tuvo lugar la **Inauguración del tricentésimo décimo noveno Curso Académico**. Tras las palabras de apertura de nuestro Presidente y la lectura de la memoria del Año Académico, intervino el Académico de Número Ilmo. Dr. D. Carlos Infantes Alcón, con el discurso protocolario titulado “A corazón abierto: 50 años de cirugía cardiaca”. El conferenciante pronuncia una excelente conferencia en la cual comenta la historia de la cirugía cardiaca, avances y expectativas de futuro de esta especialidad quirúrgica. Finalmente se entregan los Premios del Concurso Científico del Año 2018.

El **7 de marzo de 2019** se celebró Sesión Necrológica en recuerdo de nuestros Académicos Correspondientes D. Manuel Ruiz del Portal Bermudo y D. José Antonio Méndez Caballos.

En la Sesión in Memoriam del **Dr. D. Manuel Ruiz del Portal Bermudo** participaron los Dres. Ilmo. D. Blas Rodríguez de Quesada (Semblanza) y D. Pedro Cano Luis (Perfil profesional).

En la Sesión in Memoriam del **Dr. D. José Antonio Méndez Caballos** intervinieron los Dres. Ilmo. D. Joaquín Núñez Fuster (Semblanza) y D. Manuel Méndez Ferrer (Perfil personal).

El **16 de mayo de 2019** el Dr. D. Miguel Núñez Arjona, Coronel Médico de la Sanidad Militar, pronunció una Conferencia titulada “La medicina en el arte de la pintura”. El conferenciante expuso brillantemente la relación entre la medicina, que es ciencia y arte, y la pintura. La conferencia fue ilustrada con muchas imágenes de gran valor artístico.

El **23 de mayo de 2019** se celebró el **Día de la Academia** pronunciando una interesante conferencia titulada “Claves presentes y futuras del Sistema Sanitario Público de Andalucía” el Excmo. Sr. Consejero de Salud y Familias de la Junta de Andalucía Dr. D. Jesús Aguirre Muñoz. El conferenciante hizo una exposición exhaustiva de los problemas y posibles soluciones de la Sanidad Andaluza con visión de futuro.

En el mismo acto se hizo entrega del Diploma de Distinción a los Académicos Correspondientes Dr. D. Eduardo Domínguez-Adame Lanuza y Dr. D. Enrique Poblador Torres en reconocimiento a su labor y servicios prestados a nuestra Corporación.

El **6 de junio de 2019** se celebró homenaje al Excmo. Sr. Dr. D. Hugo Galera Davidson, expresidente de la RAMSE, como Académico Honorario. Intervinieron en el acto el Ilmo. Dr. D. Jesús Loscertales Abril (Amigo y compañero), Ilmo. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch (Relación con el RICOMS), Ilmo. Dr. D. Enrique Murillo Capitán (Centro Regional de Oncología), Ilmo. Dr. D. Alfredo Matilla Vicente (Primer discípulo) y el Ilmo. Dr. D. Ricardo González Cámpora (Discípulo). Fue un acto muy emotivo en el cual quedó patente el agradecimiento de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla a la labor desarrollada por el Prof. Galera Davidson y el reconocimiento de todos los méritos profesionales y humanos acumulados a lo largo de su trayectoria.

El **18 de septiembre** pronunció una excelente conferencia **D. Félix Vicente Azón Vilas, Director General de la Guardia Civil** titulada: “La Guardia Civil: Un Instituto al servicio de la ciudadanía”. Fue una interesante exposición de la labor que esta benemerita Institución tan querida y considerada en nuestro país desarrolla día a día en beneficio de la población.

El jueves **19 de diciembre de 2019** tuvo lugar la **Clausura de Curso Académico**. Intervino el Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Castro Arroyo, Rector Magnífico de la Universidad de Sevilla con la Conferencia titulada “La importancia de la financiación de la Universidad Pública”. Con una brillante e interesante exposición puso al día los problemas que actualmente tiene nuestra Universidad en el ámbito financiero y las posibles soluciones a tener en cuenta.

Finalmente se procedió a la apertura de plicas del Concurso Científico del año 2019 convocadas por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla y su Fundación.

Recepción de Académico de Honor:

El día **6 de octubre** se recibió como Académico de **Honor al Excmo. Sr. Dr. D. Ramiro Rivera López**, eminente cirujano cardiovascular, que leyó su discurso sobre “El inicio de la Cirugía Cardíaca en Andalucía”. Fue presentado por el Ilmo. Académico de Número Dr. D. Carlos Infantes Alcón. En este acto se pusieron de manifiesto los méritos profesionales del Dr. Rivera que trabajo durante varios años en nuestra ciudad; la Academia reconoció con este nombramiento su categoría profesional y expresó su satisfacción al incorporar a nuestra nómina de Académico de Honor al que durante muchos años fuera eficiente Académico Correspondiente.

Recepciones de Académicos Correspondientes Electos

Se celebraron en dos sesiones en las que se incorporaron a nuestra nómina cinco nuevos miembros y tuvieron lugar los siguientes días:

11 de abril ingresaron los Dres.:

- **D. Lutgardo García Díaz** con la lectura de su discurso “Cardiología fetal. Una visión en el tiempo”, siendo presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Rogelio Garrido Teruel.
- **D. Eusebio Torres Carranza** con la lectura de su discurso “Lesiones maxilares: De la cirugía curativa a la reconstrucción estética y funcional”, siendo presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. José Cantillana Martínez.

El día 10 de octubre ingresaron los Dres.:

- **D. Salvador Díaz de la Llera** leyó su discurso titulado “Tratamiento Percutáneo en el Síndrome Coronario Agudo”, presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch.
- **D. Carlos Canga Gómez-Argüelles** expuso su discurso titulado “Tecnología CRISPR: de la investigación básica a las aplicaciones biomédicas”, presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda.
- **D. Juan José Ríos Martín** con la lectura de su discurso titulado “Gen BRAF: Un hito en la historia del melanoma cutáneo”, presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Ricardo González Cámpora.

Presentación de Premios del Concurso Científico Anual de Premios de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

- **Día 26 de septiembre.**

Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla a Publicaciones Científicas al trabajo científico de investigación básica aplicada, publicado en los años 2016-2017 titulado “Las células nestinas positivas dirigen la migración de las células inflamatorias en la arteriosclerosis”. Autores: Dra. Raquel del Toro, Dr. Raphael Chèvre, Dra. Cristina Rodríguez, Dr. Antonio Ordóñez, Dr. José Martínez-González, Dr. Vicente Andrés, Dr. Simón Méndez-Ferrer.

Premio Dr. Antonio Hermosilla Molina (Ateneo de Sevilla): Biografía Prof. Manuel Zarapico Romero”, destacado miembro del Ateneo y de esta Real Academia cuyo autor es Dr. Jorge Domínguez Rodiño Sánchez-Laulhé.

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla al trabajo científico sobre un tema de Medicina o especialidades médicas “Cardiotoxicidad por antraciclinas: detección precoz mediante strain por ecocardiografía en un modelo animal”, cuyos autores son: Dra. María de Regla Caballero Valderrama, Dra. Eva María Calderón Sánchez, Dr. José Eduardo López Haldón.

- **Día 3 de octubre.**

Premio Fundación Repetto sobre tema libre de Gestión Sanitaria Trabajo titulado: “Análisis de la internalización de la prestación de terapias respiratorias domiciliarias en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en una cohorte de pacientes; estudio ecoCPAP” cuyos autores: Dr. D. Demetrio González Vergara, Dr. D. José Luis Rojas Box.

Premio Dr. Argüelles Terán, al mejor trabajo presentado sobre Nutrición Pediátrica al Trabajo titulado: “Análisis de utilización del antígeno de helicobacter pylori en heces en niños en nuestra área de salud”, cuyos autores son: Dr. D. Antonio Millán Jiménez, Dra. Dña. Emma López Rubio, Dra. Dña. Beatriz Rodríguez León, Dr. D. Julio Vargas Romero.

Premio Prof. Alberto Valls y Sánchez de Puerta, sobre Gastroenterología Pediátrica al trabajo titulado: “Pinceladas de realidad en la pesquisa de la enfermedad celiaca en atención primaria”, cuyos autores son: D. Cristóbal Coronel Rodríguez, Dña. M^a Cinta Guisado Rasco, Dña. M^a Dolores González Soria, Dña. Libia Quero Acosta, Dña. Sarah García Spencer, Dña. Ángeles Pizarro Moreno, D. Manuel Begara de la Fuente, Yolanda Corchado Albalat y Dña. Olga Mateos Lledó.

Mesas Redondas y Sesiones Científicas:

El día **7 de febrero** se desarrolló otra edición del **Curso sobre Laparoscopia** “Nuevas tendencias en cirugía mínimamente invasiva” coordinado por nuestro Académico Correspondiente Dr. D. Salvador Morales Conde y con la intervención de los Dres. Prof. Jaap Bonjer, JL Balibrea Cantero, Prof. Jaques Marescaux, J Padillo Ruiz MA Cuesta Valentín.

El día **12 de febrero** se desarrolló una Mesa Redonda titulada **“25 años de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Universitario Virgen Macarena”**. Fue moderada por el Académico de Número Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Miguel Ángel Muniaín Ezcurra, y presentada por los Dres. D. Jesús Rodríguez Baño, D. Álvaro Pascual, D. Julián de la Torre, D. José Miguel Cisneros y D. Antonio Castro e intervinieron como ponentes los Dres. que desarrollaron los temas:

- “Un médico internista en Enfermedades Infecciosas”. Ponente: Dr. M^a José Ríos, Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- “Las Enfermedades Infecciosas en el siglo XXI”. Ponente: Dra. Dña. María Dolores del Toro. Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- “La inmigración nos hace mejores”. Ponente: Dr. D. Ángel Domínguez. Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- “Caminando al Hospital”. Ponente: Dr. D. Juan Gálvez, Académico Correspondiente de la RAMSE. Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

El día **14 de febrero** se celebró Mesa redonda titulada la **“Investigación en atención primaria. El papel de la mujer”**. Fue moderada por los Dres. D. Carlos Martínez Manzanares, Académico de Número y D. Manuel Ortega Calvo, Académico Correspondiente.

Intervienen: Dña. Ángela Cejudo López, Doctora en Enfermería por la Universidad de Sevilla. Enfermera Gestora de Casos del Centro de Salud Los Bermejales. Distrito de Atención Primaria Sevilla con la ponencia: “La importancia de la investigación cualitativa : “Pacto de Silencio”; Dña. Leticia Miró Moriano, Doctora en Farmacia por la Universidad de Sevilla y Dietista. Investigadora Colaboradora en PREDIMED PLUS. Instituto de Salud Carlos III. Centro de Salud Ronda Histórica. Distrito de Atención Primaria Sevilla con la ponencia: “Proyecto PREDIMED-PLUS, un gran reto de investigación sobre nutrición y enfermedad cardiovascular”; Dña. Pilar Bohórquez Colombo Médico de Familia y Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla. Centro de Salud Esperanza Macarena. Distrito

de Atención Primaria Sevilla, ponencia: “Los pacientes institucionalizados, un grupo huérfano en resultados en salud”.

Los días **21 y 22 de febrero** bajo la dirección de nuestro Presidente el Excmo. Sr. Prof. Castiñeiras Fernández, se celebró el **“I Curso de Uro-Oncología (V de Avances en Urología)”**, en colaboración con D. Emilio Alba, Dña. María José Requena, D. Enrique Aranda y D. Miguel Ángel Calleja.

Se abordaron las temáticas: “Bases moleculares de la enfermedad. Inmuno-Oncología”, “Riñón”, “Próstata” y “Vejiga”. Actuaron como ponentes los Dres. Dña. Elena Castro. Unidad CNIO-IBIMA. Del Hospital “Virgen de la Victoria” (Málaga); D. Enrique Gómez. H.U. “Reina Sofía” (Córdoba); D. Javier Salvador. H.U. “Virgen del Rocío” (Sevilla); D. Luis de la Cruz. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. Manuel Cobo. UGCI Oncología Médica. Hospital “Carlos Haya” (Málaga); D. Martín Lázaro Quintela. Hospital “Álvaro Cunqueiro” (Vigo); D. Rafael Medina. H.U. “Virgen del Rocío” (Sevilla); D. Guillermo De Velasco. H.U. “12 de Octubre” (Madrid); D. Ernesto Sánchez. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. Joan Carles. H.U. “Vall d’Hebron” (Barcelona); Dña. María José Méndez. H.U. “Reina Sofía” (Córdoba); D. Álvaro Montesa. UGCI Oncología Médica. Hospital “Carlos Haya” (Málaga); Prof. Christopher Chapple; D. Patrick C. Walsh; D. Francesco Montorsi, D. Ángel Borque Fernando. H.U. “Miguel Servet” (Zaragoza); Dña. Rebeca Lozano. Unidad IBIMA-CNIO. Servicio de Urología. Hospital Carlos Haya (Málaga); D. Ignacio Osman. H.U. “Virgen del Rocío” (Sevilla); Dña. Julia Carrasco Valiente. H.U. “Reina Sofía” (Córdoba); Dña. Aránzazu González del Alba. H.U. Puerta de Hierro-Majadahonda; D. Juan Morote. H.U. “Vall d’Hebron” (Barcelona); D. Miguel Ángel Calleja. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. David Hernández. Unidad IBIMA-CNIO. Servicio de Urología. Hospital Carlos Haya (Málaga); D. Carlos González. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. Javier Machuca. H.U. “Virgen de la Victoria” (Málaga); Dña. Magdalena Márquez. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); Dña. Belén Congregado. H.U. “Virgen del Rocío” (Sevilla); D. José Luis Moyano. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. Bernardo Herrera. H.U. “Virgen de la Victoria” (Málaga); D. Jesús Castiñeiras. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); D. Jesús Ruiz García. H.U. “Reina Sofía” (Córdoba); D. Juan Antonio Virizuela. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); Dña. María Rubio. H.U. “Virgen Macarena” (Sevilla); Dña. Begoña Pérez-Valderrama. H.U. “Virgen del Rocío” (Sevilla).

El **8 de marzo** tuvo lugar una Jornada sobre **“Abordaje multidisciplinar de la PKU”**, organizado por la Dra. Dña. María Bueno del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Participaron los ponentes: Dra. Amaya Belanger del Hospital Ramón y Cajal, Dra. Camila G^a Volpe del

Hospital Sant Joan de Deu, Dra. Eva Venegas del Hospital Virgen del Rocío; Prof. Dr. med. Friedrich K. Trefz, D. Fernando Alcalde y Dña. Cristina Soria (Suportias)

El día **4 de abril** se desarrolló una Mesa Redonda sobre **“Prevención de la drogodependencia”** moderada por el Académico Correspondiente Prof. Dr. D. Alfonso Blanco Picabia, Catedrático de Psiquiatría, y presentada por el Académico de Número, expresidente de la RAMSE, Excmo. Sr. Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán.

Participaron como ponentes:

- Dr. D. Diego de la Vega Sánchez, psiquiatra de la Unidad de Psiquiatría del H.U.V. Macarena, Profesor asociado clínico del Departamento de Psiquiatría, tratando el tema: “Neurobioquímica y aspectos clínicos del cannabisen adultos”.
- Prof^a. Dra. D^a. Rafaela Caballero Andaluz, Profesora Titular de Psiquiatría Universidad de Sevilla, con la ponencia: “Prevención de adicciones y drogodependencias en infancia y adolescencia”
- D. Javier Rubio Rodríguez, Redactor jefe de ABC de Sevilla, con el tema: “Percepción social de las drogadicciones y su presencia en los medios de comunicación como modeladores de la opinión pública”

El día **9 de abril** se celebró Mesa Redonda conjunta entre RICOMS y RAMSE titulada **“La cara oculta de los Colegios de Médicos: Solidaridad, protección Social y Colaboración Internacional”** moderada por el Académico de Número D. Juan Bautista Alcañiz Folch. Participaron como ponentes:

- Ilmo. Sr. D. Serafin Romero Agüit. Presidente de la Organización Médica Colegial (OMC) y de la Fundación de Protección Social de la OMC. “Pasado, presente y futuro de la Fundación de Protección Social de la OMC”.
- Sra. Dña. Nina Mielgo Casado. Directora de la de la Fundación de Protección Social de la OMC. “Solidaridad entre colegiados y familias. Cifras globales”.
- Dr. D. Juan Manuel Contreras Ayala. Secretario General del RICOMS. “Lo que la Fundación de Protección Social ha dado y sigue dando a los médicos sevillanos”.
- Ilmo. Sr. D. Alfonso Carmona Martínez. Presidente del RICOMS. “El mundo de la Cooperacion Internacional”.

El **24 de abril** tuvo lugar las **“II Jornadas: retos de vacunación en el S.XXI. El efecto de las vacunas en salud infantil”**, organizada por el

Académico de Número D. Federico Argüelles Martín, Profesor titular de Pediatría de la Universidad de Sevilla y Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Con las siguientes intervenciones:

- “El éxito de la vacunación frente al rotavirus”, a cargo de la Dra. Pilar Aznar Marín, Delegada especialista en vacunas GSK Vacunas.
- “VPH ¿Quién debe Vacunarse?” por la Dra. Rosario Cambronero, Departamento médico de vacunas. GSK.
- “MeningoBienprotegidos”, por el Dr. Cristóbal Coronel Rodríguez, Pediatra. C.S. Amante Laffon. Vicepresidente de la SPAOYEX y Secretario de la SEPEAP.
- “Aspectos legales de las vacunas” por D. Javier Moreno Alemán, Director Lexmor Abogado. Asesor del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

El día **25 de abril** se celebró Mesa Redonda titulada **“La Real Academia de Medicina y Cirugía en el siglo XX”**, moderada por el Secretario General de la RAMSE Dr. D. Federico Argüelles Martín. Profesor Titular de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Participaron los Dres. D. Joaquín Núñez Fuster, Académico de Número de la RAMSE y Doctor en Medicina y en Historia del Arte, con la ponencia: “La Real Academia de Medicina en la calle Alfonso XII. Del 98 a la II República”; D. Jorge Domínguez-Rodiño Sánchez-Laulhé, Académico Correspondiente de la RAMSE Doctor en Medicina con el tema: “La Real Academia de Medicina en la Plaza de España (1933-1976). De la II República a la Transición”; y por último D. José Luis Serrera Contreras Académico de Número de la RAMSE y Doctor en Medicina y en Historia con: “Vida de la Academia en el último tercio del siglo XX”.

El día **29 de mayo** tuvo lugar la **“Jornada de artroplastia de cadera cementada”**, organizada por el Académico Correspondiente Dr. D. Pedro Cano Luis, del Hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Trataron el estado actual de la artroplastia de cadera cementada, la técnica quirúrgica y los riesgos y complicaciones. Para ellos intervinieron los Dres: Dña. Almudena Martínez Sánchez, Dña. Rosa Rodríguez Espejo, D. Juan Ballester Alfaro, D. Álvaro Blanes Pérez, Prof. Steffen J. Breusch, D. José Antonio Cordero Fernández, D. Boris García Benítez, D. Plácido Zamora Navas, D. Jesús González Herranz, D. Andrés Puente González, D. Abraham García Mendoza y D. Francisco Mañas Martínez.

El **30 de mayo** se desarrolló Jornada científica titulada **“Nuevos retos en el manejo de los problemas de crecimiento”**, dirigida por el Académico Correspondiente D. Rafael Espino Aguilar, en la que participaron como

ponentes: Dña. Carmen González Madrid, Presidenta Ejecutiva Fundación Merck Salud; el Dr. D. Rafael Espino Aguilar, Coordinador de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Valme. Jefe del Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Profesor Asociado de Pediatría Universidad de Sevilla; el Dr. D. Manuel Pombo Arias, Catedrático de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela. Socio de Honor de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; el Dr. D. Ramón Cañete Estrada, Profesor Honorífico. Universidad de Córdoba. Socio de Honor de la Asociación Española de Pediatría IMIBIC. CIBERobn; el Dr. D. Ricardo Gracia Bouthhelier, Socio de Honor de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; el Dr. D. Ángel Campos Barros, Responsable de la Sección de Endocrinología Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. UAM y el Dr. D. Ignacio Díez López, Responsable de la Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad del País Vasco.

El **11 de junio** se celebró Mesa Redonda titulada **“Buenas prácticas para prevenir los trastornos de la voz en los docentes”**, moderada por el Académico Correspondiente D. Jaime Marañón López, participando los ponentes: Dr. D. Hugo Galera Ruiz, Académico Correspondiente de la RAMSE. Otorrinolaringólogo. Profesor Titular. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Dr. Carlos Ruiz Frutos. Director del Laboratorio Andaluz de Enfermedades Profesionales del IAPRL. Médico del Trabajo. Profesor Titular. Universidad de Huelva y D. Jörn Vogel. Logopeda por la Universidad de Hamburgo. Logopeda en el Hospital Quirónsalud Infanta Luisa de Sevilla.

El **miércoles 26 de junio** se celebró Mesa Redonda presidida por nuestro Presidente Excmo. Sr. Sr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, titulada: **Atención Primaria y Atención Especializada: “Una coordinación imprescindible”** y moderada por D. Miguel Ángel Callejas. Intervinieron varios ponentes tras los cuales Presidente expuso las conclusiones.

Una vez finalizada la Mesa Redonda, tuvo lugar la Presentación del libro, versión en español, **La Próstata: “Anatomía Quirúrgica-Translacional”**, cuyo autor es Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández. Este acto fue presidido por el Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Aguirre Muñoz Consejero de Salud y Familias de la Junta de Andalucía.

El **17 de octubre** tuvo lugar en Córdoba una interesante Mesa Redonda en el Instituto Maimónides de investigación Biomédica (IMIBIC) titulada **“Inmunosenescencia: estado actual y perspectivas”**. Moderada y organizada por la Dra. Alejandra Pera Rojas, Académica Correspondiente de la RAMSE. Participaron los ponentes Prof. Dr. José Peña Martínez

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Catedrático Emérito de la Universidad de Córdoba. “Envejecimiento saludable”; Prof. Rafael Solana Lara, Director Científico de la Red Andaluza de Terapias Avanzadas e Investigador Responsable del grupo “Inmunología y Alergia” del IMBIC, “Inmunosenescencia de los linfocitos T y NK”; Prof.^a Raquel Tarazona Lafarga, Catedrática de inmunología de la Universidad de Extremadura. “Células NK e inmunoterapia del cáncer”; Dr. Francisco Borrego Rabasco Ikerbasque research professor, Biacruces. “El receptor CD300a como posible biomarcador en la infección por VIH”; Prof. Florian Kern, Chair of Immunology, Brighton and Sussex Medical School, Reino Unido. “CMV, ageing, and damage to the vasculature (CMV, envejecimiento y daño vascular)”.

El **22 de octubre** se celebró una jornada de **“Coordinación profesional en la atención a víctimas de maltrato durante la infancia y la adolescencia. Propuestas de mejora”**, organizada por: el Ilustre Colegio de Abogados de Sevilla, el Foro Profesional por la Infancia de Andalucía, y la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. El acto inaugural fue presidido por D. Manuel Damián Álvarez García, Presidente de la Audiencia Provincial de Sevilla; D. Luís Fernández Arévalo, Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial de Sevilla; D. Óscar Cisneros Marco, Decano del Colegio de Abogados de Sevilla; D. Jesús Castiñeiras Fernández, Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla y D. Ignacio Gómez de Terreros, en representación del Foro Profesional por la Infancia de Andalucía. El método de trabajo fue organizado por D. Ignacio Gómez de Terreros, Director de la reunión; D. Rafael Muriel Fernández, Secretario y D. Pablo Abascal Monedero, moderador.

El objetivo que se persigue con esta jornada es crear un espacio de colaboración y elaborar propuestas para superar problemas de coordinación en la atención integral de personas menores de edad con sospecha o evidencia de padecer formas graves de maltrato, especialmente abuso o violencia sexual. Para ello participaron una relación muy amplia de ponentes

El **7 de noviembre** se celebró Mesa Redonda titulada **“Primer centenario de la publicación del libro ‘la edad crítica’ del Profesor Gregorio Marañón”**. Madrid 1919. Moderada por el Prof. Dr. D. Santiago Durán García, Académico de Número y conclusiones por el también Académico de Número D. Rogelio Garrido Teruel.

Participan como ponentes los Dres: Prof. Rogelio Garrido Teruel, Académico de Número de nuestra Academia con el tema: “Menopausia: 1919-2019. Consideraciones históricas y relevancia clínica”; y el Prof. Jesús Castiñeiras Fernández, Académico de Número y Presidente de esta Real Corporación con la ponencia: “Andropausia 2019: Actualización Clínico- Terapéutica” y Prof. Santiago Durán García “Complicaciones endocrinas y nutricionales en ambas situaciones”.

El día **14 de noviembre** el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro de Castro Sánchez presidió y moderó una **Mesa Redonda sobre “Radicales libres: envejecimiento y trabajo”** y actuó como ponente el Dr. D. Ángel Tomas Camacho García, Especialista de Toxicología, Coordinador del área de toxicología Clínica de la Asociación Española de la Especialidad. Director Médico del Laboratorio Lema-Bandin-Vithas.

El **19 de noviembre** se desarrolló Mesa Redonda entre la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, organizada por el Prof. Dr. D. José María Rubio Rubio y D. Alfonso Galnares Ysern y el Comité de ética Y deontología médica del RICOMS, titulada: **“Nuevo Código de Ética y Deontología Médica”**. Las ponencias son:

- “El triple marco ético, deontológico y normativo de la profesión médica. ¿Qué es un Comité Deontológico y cuáles son sus funciones?” a cargo de Dr. D. Francisco Campa Valera. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Derecho Público. Académico Correspondiente de la RAMSE. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Vocal del Comité de Ética y Deontología del RICOMS.
- “¿Cómo se constituye y como funciona un Comité Deontológico?” a cargo de la Dra. D^a. María del Carmen Delgado Jiménez Especialista en Cirugía General y Digestiva. Profesora Asociada del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de Sevilla. Vocal del Comité de Ética y Deontología del RICOMS. Cooperante y habitual colaboradora con asociaciones de mujeres con cáncer de mama.
- “¿Por qué la OMC ha considerado necesario un nuevo Código Deontológico? ¿Cómo se ha elaborado? ¿Cuáles son sus principales novedades?” por Dr. D. José María Domínguez Roldán Doctor en Medicina. Jefe Clínico en el Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Presidente del Comité de Ética y Deontología del RICOMS. Miembro de la Comisión Central de Deontología del Consejo General de Colegios Médicos.

El **12 de diciembre** tuvo lugar una Mesa Redonda titulada **“Prevención del cáncer gástrico en 2019”**. Moderada Ilmo. Sr. Dr. D. Felipe Martínez Alcalá Académico de Número de la RAMSE. Digestivo. “Presentación. Problemas actuales”. Ponentes:

- Dr. Javier Romero Vázquez Especialista Aparato Digestivo. Hospital Quirón Infanta Luisa. Sevilla. “Importancia de la nutrición. Distribución epidemiológica y factores de riesgo”.

- Dr. Felipe Martínez-Alcalá García. Especialista de Aparato Digestivo. HU Virgen del Rocío. Sevilla. “Como detectar las lesiones preneoplásicas”.
- Dr. Sarbelio Rodríguez Muñoz Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Ruber Juan Bravo. Madrid. “¿Existe un tratamiento endoscópico eficaz en prevención y neoplasia iniciales?”.

El **17 de diciembre** se llevó a cabo una **Jornada informativa para pacientes con Cáncer de Pulmón**, presidido por nuestro Académico de Número Prof. Loscertales Abril. Participaron los Dres. : D. Bernard Gaspar, Presidente Asociación de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), D. David Vicente, Jefe Sección Oncología Médica. H.U. Virgen Macarena; Dña. Estefanía Luque. Adjunto Neumología H.U. Virgen Macarena; Dña. Juan Carlos Girón. Adjunto Servicio Cirugía Torácica. H.U. Virgen Macarena, D. Enrique Rodríguez. Adjunto Servicio Anatomía Patológica H.U. Virgen Macarena y Dña. Juana M^a Rabat. Responsable Unidad de Nutrición H.U. Virgen Macarena. El objetivo de estas Jornadas era facilitar un espacio a pacientes con cáncer de pulmón y familiares donde compartir experiencias, resolver dudas y conectar con el entorno y los profesionales sanitarios implicados en el abordaje del cáncer de pulmón desde un punto de vista integral.

Aparte de todos estos actos, resaltar que se han llevado a cabo por las mañanas varias reuniones del Comité organizador del XXX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes a cargo del Dr. Santiago Durán García.

Organización administrativa.

Las actividades reseñadas anteriormente se encuadran en la vida de la Academia y requieren de una delicada y eficiente labor organizativa y administrativa. En el curso del Año Académico 2019 se han celebrado tres plenos Ordinarios y uno Extraordinario

Como dato relevante mencionamos que se han aprobado el paso de dos Académicos de Número a Académicos Honorarios por deseo expreso de los mismos, Excmo. Sr. Dr D. Hugo Galera Davidson e Ilmo. Sr. Dr. D. Ángel Martínez Sahuquillo .

También se han aprobado dos Plazas de Académicos de Honor a los Dres. D. Ramiro Rivera López y D. José M^a Gil-Vernet Vila.

Por último, resaltar que se han aprobado en Pleno Ordinario la publicación en BOJA de seis plazas de Académicos de Número, que se convocarán de forma progresiva. Estas plazas son: Medicina Familiar y Comunitaria, Otorrinolaringología, Historia de la Medicina, Nefrología, Neurología y Neurocirugía.

Juntas de gobierno.

Se han celebrado siete juntas de gobierno a lo largo del año para tratar temas de especial interés para la vida de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Conservación y mejora de instalaciones

Se ha finalizado la restauración y puesta a punto del despacho antiguo de la Secretaría del edificio de calle Abades.

Reconocimiento y distinciones de miembros de nuestra corporación

- **Ilmo. Dr. D. José López Barneo.** Medalla de Andalucía otorgada al Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) que fundó y dirige. Distinción otorgada por el Gobierno autonómico.
- **Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo.** Hijo predilecto de Morón de la Frontera.
- **Ilmo. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante.** Medalla de Oro de la Sociedad de Vitreo y Retina de España, 2019.
Nombrado Presidente de la Sociedad Española de Oftalmología, en Septiembre de 2019
- **Excmo. Sr. D. Pedro Brugada i Terradellas.** Académico de Honor, Gran Premio Científico del Instituto de Francia, promovido por la Fundación Lefoulon Delalande.
- **Excmo. Sr. Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán.** Socio de Honor de la Sociedad Sevillana de Médicos Escritores y Artistas “Nicolás Monardes”.
- **Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros.** Hijo Predilecto de la ciudad de Sevilla.
- **Ilma. Sra. Dra. Dña. Salud Borrego.** Concepción del Premio Ciudadano Europeo al Departamento de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), cuyos laboratorios dirige. Es una distinción que concede la Eurocámara a los proyectos que mejor promueven los valores de la Unión Europea

Con ello termino la lectura de la presente memoria de la que como Secretario General de esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla doy fe.

DISCURSO PROTOCOLARIO DE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO 2019

A CORAZÓN ABIERTO: 50 AÑOS DE CIRUGÍA CARDIACA

Ilmo. Dr. Carlos Infantes Alcón
Académico de Número

Excelentísimo señor presidente
Excelentísimas autoridades
Ilustrísimos académicos numerarios,
académicos correspondientes,
colegas, amigos, señoras y señores.

Siguiendo el orden cronológico tradicional de esta ilustrísima corporación, me corresponde en el día de hoy el honor de pronunciar el discurso de apertura del curso académico del año 2019.

Cuando en noviembre de 2004 pronuncié mi discurso de ingreso a esta Real Academia, no tuve duda de que deseaba transmitir mi entusiasmo por mi especialidad.

La Conferencia, se basó en tratar de exponer con vehemencia lo que era la **Cirugía Cardiovascular**, lo que podíamos hacer, y lo que estábamos dispuestos a inventar para hacer cada vez más grande esta cirugía.

En aquel momento, no me daba cuenta de que cualquier especialidad evoluciona a tal velocidad, que nos impide imaginar lo que cinco años más tarde podía suponer.

Catorce años después, mis puntos de vista han cambiado y por ello, en el tema que vamos a tratar, he pretendido transmitir una idea que, sin dejar de ser científica, aborde con espíritu crítico un análisis de las circunstancias que están afectando positiva o negativamente a la Cirugía Cardíaca y a la formación, en la **sanidad y a la docencia**, en general.

Solo pretendo plasmar mis propias inquietudes.

- En los años 50, en medicina, aceptábamos el ritmo lento de la época.
- El concepto de especialista en “Pulmón y Corazón” nos pareció razonable durante décadas. Hoy nadie lo entendería.
- El tiempo ha venido a demostrarnos que la evolución tecnológica ha impuesto un ritmo exponencial a las distintas áreas del conocimiento y por ende, de la medicina... Pero muy especialmente a

aquellas especialidades que, con base mecánica, requieren de alta tecnología que nos proporcione un diagnóstico exacto (TAC, Resonancia, Eco 3D...) que facilitan la solución de problemas complejos, a través de la hemodinámica, cirugía endoscópica, la endovascular, robótica, etc.

- La interposición de tecnología entre paciente y médico, que empezó con el estetoscopio por razones de higiene, se ha multiplicado exponencialmente interponiendo máquinas, ordenadores y distintos especialistas para el manejo de cada una de ellas.
- Esto ha favorecido el resultado final en términos de salud, aún a costa de sacrificar parte de la magia que supone *la relación personal, la confianza o la amistad entre el enfermo y el médico*.

Han mejorado:

1. La formación de especialistas en el extranjero que aportan mejores profesionales, con manejo de otros idiomas,
2. Las relaciones internacionales,
3. Los intercambios tecnológicos.

Esta situación desembocó en la época dorada de algunas especialidades como la **cirugía cardíaca española**, cuyos profesionales han llegado a presidir Sociedades Científicas internacionales, participado en sus comisiones y en todas las áreas de decisión de las mismas, así como en sus revistas y congresos profesionales, con un adecuado manejo del inglés como lengua oficial.

Hablaré del nacimiento de la cirugía cardíaca

Sería Tremendamente prolijo especificar con detalle las múltiples tentativas que dieron origen a la CIRUGÍA CARDIOVASCULAR moderna. Podríamos remontarnos a 1907, cuando Trendelenburg llevó a cabo, por primera vez y de forma experimental, la operación que lleva su nombre. Gross en 1939 ligó por primera vez un ductus arterioso.

Blalocklog, en la coartación de aorta y este mismo junto a Helen Taussing abrieron una gran posibilidad para el tratamiento de múltiples enfermedades congénitas en los años 40

Por ello creo que deberíamos encontrar un punto de inflexión que marque el nacimiento de esta especialidad.

Para mí fue la puesta en marcha de forma generalizada tras múltiples esfuerzos, del tratamiento de la estenosis mitral como consecuencia del

alto número de patología de origen reumático que apareció en los años 40 en Estados Unidos.

En 1945, Bailey, en Filadelfia, tras tres intentos de reparación de la válvula mitral a través de la orejuela izquierda, seguidos del fallecimiento de los tres pacientes, volvió a intentarlo tres años más tarde, siendo en junio de 1948, cuando tras un nuevo fracaso en el cuarto intento, consiguió la supervivencia del quinto paciente.

Creo que la reparación de la válvula mitral a corazón latiendo debe ser el hito que marca el comienzo de la cirugía cardíaca.

La hipotermia profunda por inmersión en agua helada, con parada circulatoria, aun no resolviendo más que algunos casos, sirvió como plataforma de transición a la circulación extracorpórea.

Tras varios intentos con la limitada técnica de hipotermia de superficie hubo que esperar 10 años hasta que se consiguiera por primera vez una operación con éxito, cuando en marzo de 1954, utilizando circulación cruzada entre padre e hijo, para solucionar un problema cardíaco abriendo el corazón, el Dr. Walton Lillehei, en New York, daba origen al concepto de circulación extracorpórea CEC.

Las investigaciones llevadas a cabo en Filadelfia en 1934 por el Dr. Gibbon, en la Clínica Mayo en colaboración con la compañía IBM, permiten la creación de la máquina de CORAZÓN-PULMÓN conocida como MAYO GIBBON.

Por lo expuesto anteriormente, es evidente que la popularización de esta máquina de circulación extracorpórea, marca el: **segundo punto de inflexión en el desarrollo, de la cirugía cardiovascular**. Que tarda aún en evolucionar muchos años hasta permitir reparaciones complejas, principalmente como consecuencia de la ausencia de diagnósticos perfectos al no disponer de la metodología de radiología diagnóstica con la que se fue contando años después, específicamente con el estudio de las arterias coronarias a partir del año 1958.

Estos dos hitos mencionados, permiten el esplendor a través del tercer hito

A raíz de que el Dr. Mason Sones, en 1958 llevase a cabo la primera coronariografía, se prepara el camino para la era del tratamiento, primero quirúrgico y paulatinamente endovascular, de las lesiones coronarias.

El conocimiento de las arterias coronarias de una forma nítida a través de la coronariografía, permitió que en el año 1967 René Favaloro en la Cleveland Clinic pusiese las bases de la cirugía coronaria moderna, que, con pequeñas variaciones de la descripción primaria, ha evolucionado y sigue haciéndolo hasta nuestros días.

La interposición de vena o arteria mamaria con conexión directa a la arteria enferma, ha sido desde mi punto de vista, otro de los puntos que ha provocado el gran desarrollo y el esplendor de la cirugía cardíaca porque aun siendo una técnica simple, ha supuesto la mejoría de muchísimos pacientes y evitar una mortalidad que sin esta técnica era tremendamente alta.

Pocos años más tarde, en 1971, aquí en Sevilla en Hospital de las 5 llagas, se realizó la primera cirugía coronaria en España por el Dr. R. Rivera y su equipo al que yo he tenido la suerte de pertenecer.

El cuarto hito,

Importantísimo en la cirugía cardiovascular clásica, ha sido sin duda alguna la puesta en marcha del trasplante cardíaco completo, que corre paralelo en el tiempo con la cirugía coronaria antes mencionada.

Es evidente, que el máximo interés en la investigación de este tratamiento se la debemos a **la Universidad de Stanford**, y dentro de ella al Dr. **Norman Shumway** que con un exquisito rigor científico y sin el más mínimo interés en la proyección social, permite la popularización de este método, aunque es evidente que no podemos dejar de mencionar por su arrojo al Dr. Christian Barnard, que amparado por las normativas en su país, Sudáfrica, le permitió poner en práctica los conocimientos recibidos en la Universidad de Stanford, dentro de una relativa deslealtad y oportunismo.

El futuro parte de la situación actual

La evolución tecnológica no ha permitido dormirse en los laureles de tan exitosa evolución técnica, y nos obliga hoy a considerar cuál va a ser el futuro de la cirugía cardiovascular.

En 50 años, hemos pasado de juegos que en la niñez duraban décadas sin alteración (piola, canicas, comba o el tejo) a aplicaciones electrónicas que cambian y desaparecen en días.

De la misma manera en la cirugía, la aplicación de la tecnología mecánica, electrónica y de comunicación nos obliga a una adaptación continua y a un cambio en la formación de nuestros profesionales.

Miraremos esta situación desde distintos ámbitos, considerando que el futuro de ésta y en general todas las especialidades médicas, muy especialmente las quirúrgicas, depende de la formación de los profesionales que la integran, de su relación con la Sociedad a la que se deben y de los cambios bruscos que va a provocar en el ejercicio profesional las aportaciones tecnológicas. Estas aportaciones tecnológicas, simplificando las anteriores, son capaces de ofrecerlas tanto a los profesionales más agresivos del sistema como somos los cirujanos, como a especialistas nada agresivos, pero que van aproximándose al terreno de la audacia: Cardióló-

gos intervencionistas a través del catéter, radiólogos, angiólogos, cirujanos vasculares, etc.

Implantes de válvulas en el propio corazón latiendo y con el paciente despierto.

Reparaciones de válvulas cardíacas enfermas sin tener que parar el corazón tampoco, así como prótesis en la aorta para solucionar aneurismas...

Y haciéndolo siempre a través de catéteres, con mortalidad y morbilidad muchísimo menor.

A la cirugía cardiovascular; a las especialidades quirúrgicas en general y muy especialmente a sus profesionales, les quedan sólo dos caminos:

1. Adaptarse a las nuevas tecnologías, incluso cambiando de nombre.
2. Avocar a la desaparición conceptual, física y estructural de la especialidad en la Sanidad Pública, así como de los especialistas que hoy día la componen.

Hoy ya existen servicios de cirugía cardíaca convertidos en secciones dentro de un servicio de cardiología.

Futuro: formación

Desde el punto de vista formativo, me voy referir a lo que ha ocurrido y ocurre en nuestro país. No solo a la situación de la cirugía cardiovascular, sino a muchas otras especialidades quirúrgicas.

Coincidiendo con el desarrollo de la cirugía cardiovascular en los años 70 se pone brillantemente en marcha el concepto de la formación quirúrgica y médica en general a través del sistema MIR (Médicos Internos Residentes), que tantos éxitos ha proporcionado a nuestra formación desde el punto de vista técnico inicialmente.

¡Ya no hay que salir fuera de España para formarse!

La posibilidad de los alumnos de formarse, se facilita con la creación continua de servicios en una proporción que dobla la de Alemania en relación a su población.

Más de 20 centros de cirugía Cardíaca en España, distribuidos geográficamente, son dirigidos por cirujanos formados en el extranjero y con buena relación con los centros de referencia donde fueron formados, que facilita el intercambio de conocimientos.

La proyección social de la especialidad y el prestigio que aporta, facilitan el “efecto llamada” y los mejores quieren ser cirujanos cardiovasculares.

El sistema MIR se controla a nivel Nacional y los mejores estudiantes eran los que obtenían, lógicamente, las mejores posiciones.

Pero, interviene la política: *deformación*

Algunas comunidades autónomas insatisfechas desde el punto de vista político con que el porcentaje de alumnos MIR de su comunidad fuese inferior al de otras, lejos de estimular la mejor formación en sus Universidades y en sus centros de docencia, exigieron un sistema de cupos por Comunidades Autónomas. Se multiplican los Servicios y cada servicio, requiere un MIR por año de especialidad./ Llegamos a 40 servicios de cirugía Cardíaca (como he dicho, proporcionalmente, el doble que en Alemania en relación a su población) con lo que se dio un primer paso para la auto devaluación del sistema.

Teníamos que tener un estudiante del sistema MIR cada año en cada uno de los centros que tienen autorizada la docencia, que en Andalucía han llegado a ser 7 en la especialidad de Cirugía Cardiovascular, con cinco residentes por servicio.

Dado que al principio los puestos estaban casi asegurados por el incremento continuado de actividad y el atractivo de esta especialidad, aún los mejores estudiantes de cada comunidad iban a ser residentes en cirugía cardiovascular.

Llegó un momento en que la saturación de los centros empezó a hacer disminuir el interés por esta especialidad, siendo paradójico que al principio en el número 30 del MIR se agotaban las plazas para la cirugía cardiovascular,

Para colmo de males, se practica la endogamia que va profundizando lentamente en cada una de las especialidades médicas y en la propia Universidad.

Desde mi punto de vista, esto significa todo un fracaso de una especialidad. Pero no todo es responsabilidad del profesional. El razonamiento es el siguiente:

Si tengo una plaza de una especialidad que prácticamente me asegura permanecer como profesional del Sistema Sanitario Público de por vida,

Si a cambio del esfuerzo de mantenerme al día, de tener un salario indigno no me van a dar ningún incentivo ni profesional, ni social, ni económico...

¿Para qué voy a hacer un esfuerzo de competitividad, de publicaciones, de tesis doctoral, de aprendizajes de nuevos idiomas, de salir al extranjero, de organizar reuniones profesionales, etc.?... ¿para qué?

Si mi máximo interés es pertenecer al Sistema Sanitario Público y los enfermos por obligación y de forma exclusiva tienen que llegar al hospi-

tal donde yo ejerzo puesto que es el área sanitaria que le corresponde; si da igual si resuelvo muchos casos o pocos, donde además la evaluación de resultados brilla por su ausencia en nuestro sistema sanitario, estamos provocando sin duda alguna la apatía y la disminución de las capacidades técnicas de los distintos profesionales.

Y sobre esto, además padecemos el mal endémico de nuestra sociedad: **la endogamia**.

Esta puede ser una visión exagerada y catastrofista, incluso podría estar convencido que no se atiene a la realidad en todos los casos, pero probablemente haciendo este estereotipo exagerado del problema, puede hacernos pensar que algo debemos de modificar para que el sistema MIR no muera de éxito, como parece estar ocurriendo, salvo en algunos centros de algunas comunidades donde la conexión con países externos se ha facilitado de forma sistemática incorporando profesionales de otros países, haciendo intercambios con los mismos.

Futuro: tecnología

Al hablar del futuro en relación con la tecnología, me gustaría plantear dos asertos previos:

1. Hoy día hay escaso espacio para la **IDEA GENIAL** desde el punto de vista quirúrgico para nuevas técnicas aplicables de forma convencional.
2. Toda innovación va ligada a la tecnología apoyada en la investigación a nivel de grandes grupos y protegidos por la inversión de la industria que siempre buscará una contrapartida de rentabilidad económica.

Dicho esto, y como una expresión más de la velocidad a la que evoluciona la cirugía en general y muy especialmente aquellas que necesitan de un gran soporte tecnológico, es que en menos de cinco años, el futuro lo veremos plasmado en:

1. Corazón artificial,
2. Trasplantes cardiacos heterólogos
3. Robótica quirúrgica.

Pasados estos cinco años, desde mi punto de vista y esto no es axiomático, veo que el corazón artificial ha perdido fuelle desde aquellos primitivos diseños hasta nuestros días.

Se ha debilitado no solamente la investigación en los mismos, sino su uso puesto que siempre se concibieron como puente intermedio a

la espera de un corazón para ser trasplantado y por su tremendo costo económico.

El trasplante cardiaco por razones obvias y afortunadas ha disminuido en /proporción a la población en número de realizaciones por varios motivos también: disminución del volumen de donaciones como consecuencia de la mejora vial y la disminución del número de accidentes que permiten la utilización de este órgano en condiciones óptimas.

Por otra parte, así mismo, el incremento de la edad media de vida hace que las indicaciones que justifiquen la utilización de estas técnicas se den en personas en las que la Sociedad se plantea el problema ético sobre la indicación para mejorar relativamente una calidad de vida con unas perspectivas en tiempo cada vez más escasas.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio o en la miocardiopatía isquémica con medicaciones que permiten un remodelado ventricular excelente, el tratamiento de las arritmias y la prevención de la muerte súbita con Desfibriladores, así como la implantación de resincronizadores, ha disminuido también la necesidad de la utilización del trasplante cardiaco como medida extrema.

Parecía que el trasplante cardiaco heterólogo realizado con experimentación sobre monos o transformación genética de los mismos podría ser la solución. Estoy convencido de que tampoco va a serlo cuando se asoma en la perspectiva de futuro la posibilidad de la clonación de órganos que serían desde el punto de vista genético mucho más compatible que los heterólogos con mutaciones.

Desde mi punto de vista, la robótica sigue teniendo un futuro temporal, que está más directamente ligado a la simplificación de intervenciones convencionales que faciliten el alta temprana, disminuyen agresividad y sean de aplicación masiva (vesículas, próstata, colon. Etc.) Aunque mucho menos en relación a la cirugía cardiaca.

Pasados estos cinco años a los que hacía referencia, hoy por hoy, me atrevería a enumerar que las perspectivas del futuro para la cirugía cardiovascular están en:

- 1. Cirugía endovascular,**
- 2. Tratamiento de las arritmias**
- 3. Células madre**
- 4. Trasplantes con órganos clonados**

La cirugía endovascular, siempre apoyada en la tecnología, nos está permitiendo ya solucionar un porcentaje importantísimo de problemas de la aorta torácica y abdominal, que hasta hace muy poco tiempo eran prohibitivas por su altísimo riesgo y complejidad.

La investigación permitirá en breve abordar las situaciones límites

que hoy día son discutibles, como la aorta ascendente, el arco aórtico con sus ramas carótidas y subclavias.

Pero es cuestión de tiempo.

Entiendo que realmente el gran futuro de la patología cardíaca no va a estar en mano de los cirujanos, ya que se centrará en el tratamiento de las arritmias, la prevención de la arteriosclerosis y el tratamiento por vía endovascular de las afecciones coronarias y de grandes arterias.

El concepto de células madres, supone así mismo el futuro. La sustitución de los cardiomiocitos enfermos por células que sean capaces de reconstruir las zonas afectadas fibrosadas e infartadas, está en las perspectivas de futuro probablemente no a muy a largo plazo.

Basándonos en este mismo concepto de progresión de la tecnología, las investigaciones que se vienen haciendo, solamente parcialmente controlados por los problemas éticos, van a desembocar indefectiblemente en la colocación de los órganos clonados de pacientes que padeciendo una enfermedad puedan beneficiarse de la utilización de piezas autólogas, perfectamente compatibles y probablemente implantables con tecnologías menos agresivas como corazones heterotópicos, implantes de corazones clonados a nivel abdominal siendo estos una ayuda al corazón enfermo.

Epílogo

Desde el nacimiento del estetoscopio, la distancia entre el médico y el paciente se ha ido agrandando con la interposición de distintas tecnologías y especialistas, que en el fragor de la aplicación de su hipertrofiada tecnología en un enfermo sobre el que tienen menor responsabilidad y proximidad, dificultan la necesaria relación médico/paciente, que tan vehementemente defiende Lain Entralgo: *“El médico y el enfermo”*. 2003.

Pero bendita tecnología que permite el descubrimiento de los antibióticos, la radiología, electrónica, robótica y la formación masiva de profesionales, que, soslayando a veces la **vocación**, se convierten en excelentes especialistas en las distintas áreas, que nos ha llevado a doblar las expectativas de años de vida en el mundo occidental en el último siglo.

A los profesionales **sólo** se nos pide que nos mantengamos al día y tengamos flexibilidad para ir a la velocidad que la sociedad demanda.

Hemos aprendido que el cáncer, si se aborda a tiempo, no es mortal. A veces a costa de sacrificios y mutilaciones de lo que mucho saben gran cantidad de mujeres jóvenes.

Tenemos que aprender aún, que seremos incapaces de mantenernos al día si no creamos excelentes **unidades multidisciplinarias** que sin egoísmos incluyan distintos expertos que faciliten la solución del rompecabezas que a veces supone combinar cirugía bajo circulación extracorpórea, ecografía intraoperatoria y tratamiento endovascular de arterias abdominales en patología compleja de la aorta.

Los inconvenientes del costo de materiales en I+D+I, así como la adaptación de los hospitales, son el peaje que soporta un mundo que se debate en las contradicciones de **miseria versus opulencia** condicionado por la falsa entelequia de esquivar algo tan digno como la muerte.

OBITUARIO

Durante el año 2019 han fallecido nuestros compañeros el Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. D. José Palacios Carvajal; el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Mauricio Domínguez-Adame Cobos y el Académico Correspondiente Dr. D. Francisco de Paula Pérez Sindreu. Descansen en paz.

Sesión Necrológica

El día 7 de marzo de 2019, en la sede de la Real Academia, se celebró en el Salón de Actos “Ramón y Cajal” de nuestra sede una Sesión Necrológica en memoria de los académicos correspondientes recientemente fallecidos, Dres. D. Manuel Ruiz del Portal Bermudo y D. José Antonio Méndez Caballos.

Hizo la presentación del acto el Ilmo. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda, seguidas de las intervenciones in Memoriam del Dr. D. Manuel Ruiz del Portal y Bermudo en la que participaron los Dres. Ilmo. D. Blas Rodríguez de Quesada (Semblanza) y D. Pedro Cano Luis (Perfil profesional). Continuó con la sesión in Memoriam del Dr. D. José Antonio Méndez Caballos en la que participarán los Dres. Ilmo. D. Joaquín Núñez Fuster (Semblanza) y D. Manuel Méndez Ferrer (Perfil personal).

Clausuró el acto el Excmo. Sr. Presidente Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

Fallece el Prof. Gil Vernet

Durante la preparación de estas Memorias, se nos comunica que el día 5 de marzo de 2020 falleció, en Barcelona y a los 97 años, el Prof. José María Gil-Vernet cuyo ingreso en esta Academia como Académico de Honor había sido aprobado recientemente. Nos unimos al dolor de su familia, compañeros, discípulos y allegados. Descanse en paz.

DÍA DE LA ACADEMIA

El día 23 de mayo de 2019 tuvo lugar la celebración del Día de la Academia. Abrió el acto el Excmo. Sr. Presidente de la RAMSE Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández y a continuación el Excmo. Sr. Consejero de Salud y Familias de la Junta de Andalucía Dr. D. Jesús Aguirre Muñoz impartió la conferencia a “Cla-ves presentes y futuras del Sistema Sanitario Público de Andalucía”. Llevó a cabo un análisis de la situación actual de la sanidad y expuso un interesante estudio de los campos de actuación del proyecto sanitario: los **pacientes**, los profesionales, el modelo de gestión y la financiación.



En la presidencia y de izquierda a derecha, el Delegado de Defensa en Andalucía, la presidenta de la Academia de Bellas Artes, el consejero de Salud, el presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla, el director de la Academia de Buenas Letras; y el presidente de la Academia de Legislación y Jurisprudencia.

Seguidamente se hizo entrega de Diploma de Distinción a los Académicos Correspondientes Dr. D. Eduardo Domínguez-Adame Lanuza y Dr. D. Enrique Poblador Torres, que fueron presentados por el Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda, Académico de Número de la RAMSE

Clausuró el acto el Excmo. Sr. Presidente Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

ACTOS SOLEMNES DE RECEPCIÓN DE ACADÉMICOS

Académico de Honor

- **Excmo. Sr. Dr. D. Ramiro Rivera López**
Discurso de recepción: “El inicio de la Cirugía Cardíaca en Andalucía”.

Académico Honorario

- **Excmo. Sr. Dr. D. Hugo Galera Davidson**, expresidente de la RAMSE,

Académicos correspondientes

- **Dr. D. Lutgardo García Díaz**. Discurso de recepción: “Cardiología fetal. Una visión en el tiempo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Rogelio Garrido Teruel
- **Dr D. Eusebio Torres Carranza**. Discurso de recepción: “Lesiones maxilares: De la cirugía curativa a la reconstrucción estética y funcional”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. José Cantillana Martínez
- **Dr D. Luis Salvador Díaz de la Llera**. Discurso de recepción: “Tratamiento Percutáneo en el Síndrome Coronario Agudo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch.
- **Dr. D. Carlos Canga Gómez-Argüelles**. Discurso de recepción: “Tecnología CRISPR: de la investigación básica a las aplicaciones biomédicas”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda.
- **Dr D. Juan José Ríos Martín**. Discurso de recepción: “Gen BRAF: Un hito en la historia del melanoma cutáneo”. Presentado por el Académico de Número Ilmo. Sr. Dr. D. Ricardo González Cámpora.

RECEPCIÓN DE ACADÉMICO DE HONOR



El día 6 de octubre de 2019 fue recibido en el Salón Ramón y Cajal de la sede de la RAMSE como Académico de Honor al Excmo. Sr. Dr. D. Ramiro Rivera López, ilustre cirujano cardiovascular, que leyó su discurso de ingreso sobre “El inicio de la Cirugía Cardíaca en Andalucía”. Fue presentado por el Ilmo. Académico de Número Dr. D. Carlos Infantes Alcón, discípulo del Dr. Rivera, que puso de manifiesto los méritos profesionales del Dr. Rivera que trabajó durante varios años en nuestra ciudad; se refirió al nuevo Académico de honor como “uno de los últimos maestros clásicos de la era universitaria”.

La Academia reconoció con este nombramiento su categoría profesional y expresó su satisfacción al incorporar a nuestra nómina de Académico de Honor.

En su discurso de ingreso (editado como texto independiente de estas Memorias Académicas), el profesor Rivera recordó las dificultades de todo tipo que hubo que superar para poner en marcha la cirugía cardiovascular en Sevilla, sobre todo en temas tan fundamentales como la cirugía coronaria o los aneurismas de aorta, consiguiendo que nuestra ciudad se adelantara en esta materia al resto de España.

El Dr. Ramiro Rivera pertenecía a la Institución que ahora le acoge como Académico de Honor, desde 1965 en que fue nombrado Académico Correspondiente. Resaltó que el nuevo nombramiento constituye “un enorme honor, por la institución que me nombra a la que pertenezco y admiro por la abrumadora importancia de los académicos de honor que me han precedido: Fleming, Jiménez Díaz, Marañón, Severo Ochoa o Sodi Pallares, entre otros”.

Antes de clausurar el acto, el Excmo. Sr. Presidente de la RAMSE, el Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, impuso la Medalla Académica y entregó el diploma acreditativo al nuevo Académico de honor.

NUEVO ACADÉMICO HONORARIO

ACTO DE HOMENAJE Y RECONOCIMIENTO AL PROFESOR GALERA DAVIDSON

El día 6 de junio de 2019 se celebró un acto de homenaje y reconocimiento al Excmo. Sr. Dr. D. Hugo Galera Davidson, expresidente de la RAMSE en el que fue nombrado Académico Honorario de esta Institución. Asistió a la misma, además de su familia más allegada (su esposa, hijos y nietos), una gran cantidad de amigos, compañeros y público en general.

Presentó la sesión el Excmo. Sr. Presidente Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, actual presidente de la Academia. A continuación, intervinieron los Ilmos.

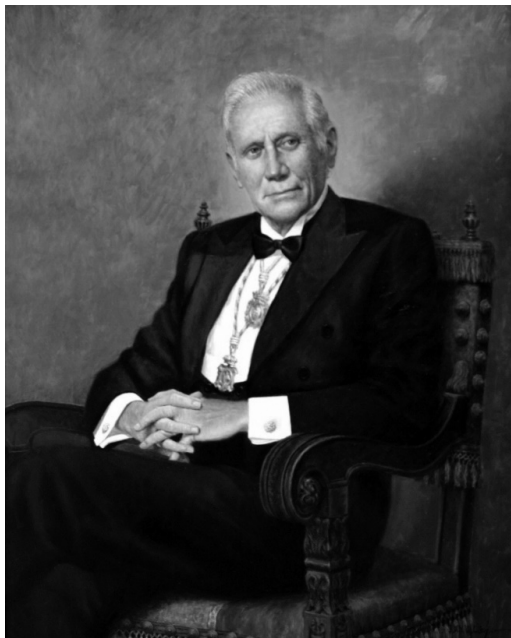
Dres. Jesús Locertales, Juan Bautista Alcañiz, Enrique Murillo, Alfredo Matilla y Ricardo González Cámpora, quienes realizaron una semblanza de la figura del profesor Galera desde la amistad, la colegiación, el compañerismo en la actividad asistencial y la enseñanza.

El Dr. Jesús Locertales destacó el «merecidísimo homenaje» que se otorga a quién obtuvo cátedra en Sevilla en 1974, destacando su «curiosidad innata por todo» y su «sentido del compañerismo».

El Dr. Juan Bautista Alcañiz destacó que «no se elige donde se nace, pero sí dónde poder vivir», comentó refiriéndose a quien nació en Santa Cruz de Tenerife, pero « eligió Sevilla» para vivir, integrándose plenamente en la ciudad. Entre otras facetas de su vida profesional, recordó la solicitud del Colegio de Médicos de Sevilla para que se le concediera la Cruz de la Orden de Alfonso X el Sabio.

El doctor Enrique Murillo habló sobre el compañerismo del homenajeado en su actividad asistencial. «Demostró una habilidad negociadora poco común y gran capacidad de análisis»; «nada humano le es ajeno», dijo.

Fue el doctor Alfredo Matilla el encargado de repasar su trayectoria en Salamanca y Madrid. «El doctor ha sido el creador e impulsor de la



Anatomía Patológica en España», subrayó, recordando su etapa en Tenerife y en el Hospital Universitario Virgen Macarena. «Un ejemplo de inquietud por la Patología Avanzada y moderna.

El doctor Ricardo González Cámpora, discípulo suyo, habló sobre «el modelo profesional a seguir». Dijo que «sentó las bases de la Anatomía Patológica actual. Notablemente exigente en el campo profesional y muy próximo en el terreno afectivo».

A continuación, el Prof. Galera expresó su agradecimiento por el acto en su honor que se venía realizando. Seguidamente se le hizo entrega de la estatuilla que conmemora su voluntario paso a Académico Honorario, clausurando el acto el Sr. Presidente de la Real Academia.

En las páginas siguientes exponemos un resumen de los discursos de recepción que nos han hecho llegar los interesados

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES NACIONALES

LA CARDIOLOGÍA FETAL: UNA VISIÓN EN EL TIEMPO

Dr. Lutgardo García Díaz

Mis primeras palabras van dirigidas a dar, sencillamente, las gracias. Líbreme Dios de pensar lo que Rubén Darío de las academias. Estoy realmente encantado de ingresar como académico correspondiente. Pero sé que yo esté hoy aquí es más fruto del cariño y la amistad que se me profesa, que por mis humildes méritos profesionales. Quiero agradecer especialmente al Profesor Juan Sabaté, a mi compañera la Doctora Salud Borrego y al Profesor Garrido Teruel que me propusiesen como académico correspondiente de esta antigua e ilustre Real Academia. Que esta distinción le llegue a uno con 39 años y en su ciudad, en la tierra de sus mayores, es un motivo para el orgullo y para aceptarlo, cómo no, con honor y responsabilidad. Al Profesor Garrido le agradezco la semblanza tan gentil y excesiva que ha hecho de mi persona. No debo olvidarme hoy de dos ilustres académicos, de mi suegro, el Profesor Rubio Rubio, verdadero ejemplo en mi vida como médico total, docente y humanista; y de mi buen amigo el Doctor Ismael Yebra Sotillo que me ha acompañado en estos meses preparatorios. Y, no podría ser de otra manera, quiero expresar mi gratitud más sincera al pleno de los Académicos que ratificó mi nombramiento.

1. Introducción y aspectos históricos.

“Si se ausculta un latido en el vientre de una estatua, no lo dude, será una estatua, pero está embarazada”. Así se expresaban los tratados clásicos de la Obstetricia afirmando que la auscultación de un latido pélvico, de diferente frecuencia al de la madre, obedecía a un signo patognomónico de embarazo evolutivo. El acercamiento con fines diagnósticos al corazón fetal, en ese espacio secreto que es el útero materno, con estetoscopios o la clásica “trompetilla”, con cardiotocografía electrónica después, con los primeros y aparatosos ecógrafos más tarde, hasta las modernas técnicas de reconstrucción volumétrica en 3D, los distintos modos de Doppler color, y de Doppler tisular en la actualidad, responden a un afán, cuando no a

una pasión, por conocer con precisión el desarrollo normal y los cambios patológicos que acontecen en el corazón del feto.

2. El Feto como paciente y Pediatría Prenatal. Cambios en la percepción del feto.

Cuando en los años 80 del pasado siglo se extiende el uso de la ecografía obstétrica, en un principio sólo para confirmar vitalidad y posteriormente, gracias a los avances tecnológicos, para diagnosticar el sexo fetal y las malformaciones más graves, comienza a producirse un importante cambio de enfoque en la Obstetricia. Ya en 1979 se edita en España un libro que aporta los conceptos revolucionarios de “feto como paciente” y “el feto como persona”¹. Sucede que, a medida que tenemos la posibilidad de observar el desarrollo de los órganos, y vamos conociendo aspectos de su anatomía y su fisiología, y a medida que se puede intervenir médicamente en este proceso, el feto pasa de ser un pasajero a convertirse, junto con la gestante, en nuestro paciente.

Poco a poco el obstetra va a dejar de ser el médico exclusivamente de la madre en el proceso del embarazo, parto y puerperio; sino que también va a ser el responsable de los primeros diagnósticos y un testigo de los progresos de una nueva persona durante su vida intrauterina. Si buscamos en los tratados de Obstetricia, hasta mediados del siglo XX apenas encontramos referencias a la exploración fetal más allá del clásico examen de la estática y su progresión mecánica durante el parto. Un siglo después la situación es revolucionariamente distinta. La transformación de la Obstetricia en treinta años, desde aquellos honorables obstetras artistas de la tocurgia a los profesionales de hoy, que reflexionan al mismo nivel que los pediatras, los cirujanos o los radiólogos, sobre patologías concretas y poco prevalentes, es uno de los cambios más importantes de la Medicina durante los últimos decenios.

La prestigiosa revista *Circulation* ha publicado hace pocos años un extenso artículo de revisión que compila los avances conseguidos en los últimos 20 años en este terreno donde la tecnología ha venido a favor del feto². Cada vez somos capaces de acercarnos con mayor precisión al feto, podemos seguir la cronología de su desarrollo evolutivo, conocemos su rostro y sus movimientos. Para padres y profesionales no es ya un ser desconocido, sino que a través de la ventana de los equipos de ecografía se va a establecer ya un vínculo afectivo que hace que lo percibamos como “alguien de la familia”, alguien a quien hay que cuidar y proteger en una situación de especial vulnerabilidad como es el embarazo.

3. ¿Por qué una cardiología fetal? Aspectos epidemiológicos, éticos y cuestiones legales.

Las anomalías cardíacas constituyen el grupo de defectos congénitos graves más frecuentes. Se considera, y es una cifra bastante estable, que

afectan al 1% de los recién nacidos sin existir diferencia de prevalencia por sexo o por grupos étnicos. Es sabido que son hasta 6 veces más frecuentes que las anomalías cromosómicas y 4 más que los defectos del tubo neural (entidades para las que, desde hace años hay estrategias de cribado y prevención). En más del 90% de los casos se presentan en población de bajo riesgo. Los datos del registro EUROCAT disponibles en su página web aportan que, entre 2012 y 2016, la prevalencia de defectos cardíacos (excluyendo casos sindrómicos) en Europa fue de 66.02 por cada 10.000 (incluyendo no solo a los nacidos vivos, también se incluyeron los casos de interrupción legal de la gestación)³. Aunque la mitad de las cardiopatías pueda ser de baja gravedad (como la comunicación interventricular y la comunicación interauricular), el impacto de las cardiopatías congénitas se refleja en la mortalidad neonatal, ya que solo ellas justifican hasta un 20% de las muertes en este periodo así como el 50% de la mortalidad infantil.

La pregunta “por qué es necesaria la Cardiología Fetal” no sólo se responde por los datos de prevalencia. Esta disciplina nos permite conocer la magnitud del defecto en vida fetal, lo que favorece la asimilación del problema por parte de los padres y ayuda a establecer estrategias para la atención familiar y neonatal. El pronóstico vital de algunas de estas cardiopatías cambia cuando se detecta prenatalmente y se planifica el parto en un centro especializado.

Por tanto, podemos afirmar que conocer con precisión el alcance del defecto cardíaco, saber el protocolo de actuación durante el parto y tras el nacimiento, los tiempos y plazos para las posibles intervenciones, el impacto sobre la calidad de vida, conocer a los médicos que van a tratar a su hijo en el periodo neonatal, compartir sus incertidumbres con otros padres de pacientes y recibir, en algunos casos, soporte psicológico o social, permite abrir una puerta de esperanza en el sombrío paisaje de los defectos cardíacos.

Aunque no es un objetivo principal de la Cardiología Fetal, es necesario no olvidar que, en algunos casos, en base a la legislación española, los padres pueden, ante situaciones de enfermedades “graves e incurables”, solicitar la interrupción legal de la gestación.

4. Algunos aspectos sobre la embriogénesis.

Es necesario comprender la embriología cardíaca normal, desde que el corazón es un tubo longitudinal (día 22) que recibe sangre a través de los senos venosos y que va plegándose (en S). Luego, va segmentándose para ir separando (por medio del septum primum y septum secundum) las aurículas y (gracias al crecimiento caudo-craneal del septo interventricular) los ventrículos desde una cavidad común. Es muy importante saber cómo se van formando y girando el tronco pulmonar y la aorta ascendente desde una estructura conotruncal inicial (<https://youtu.be/5DIUk9IXUaI>). Solo

así podremos dar explicación a los fenómenos patológicos que subyacen en la embriogénesis anormal. Y tendremos que conocer la fisiología de la circulación fetal, basada en una oxigenación extracorpórea que, gracias al Ductus Venoso, entra en territorio venoso fetal hacia la aurícula derecha.

Otro aspecto fundamental es que la circulación durante la vida intrauterina, a diferencia de la postnatal, sucede en paralelo y ambos territorios (la circulación pulmonar y la sistémica) se conectan por un sistema de shunts -propiciado por el Ductus Arterioso (DA) y el Foramen Oval (FO)- que va a favorecer una saturación parcial de O₂ en ambos territorios. El ístmo aórtico es un órgano de extraordinaria importancia ya que hace las veces de compuerta entre la circulación del ventrículo derecho y la dependiente del ventrículo izquierdo, la exploración de su flujo nos permitirá conocer los fenómenos de redistribución en el retraso de crecimiento intrauterino o el origen de la perfusión de la aorta ascendente en la patología del arco aórtico. Es muy importante recordar que el ventrículo derecho, a diferencia de lo que acontece en la vida extrauterina, es el dominante y por tanto es al que le corresponden presiones superiores. Y para comprender fenómenos fisiopatológicos debemos tener en cuenta que la contractilidad miocárdica es limitada (recordemos la curva de Frank-Starling) lo que hace al corazón muy susceptible a la sobrecarga y a las variaciones de frecuencia cardíaca.

5. Ecocardiografía fetal: ¿Qué? ¿A quién? ¿Dónde? ¿Cuándo? Exámenes de cribado y exámenes avanzados.

Dentro de los programas de detección de defectos congénitos se ha establecido una ecocardiografía básica con unos puntos clave (veremos más adelante en qué consiste esta exploración) que sirven de cribado para todas las gestantes entre las semanas 18-22.

Para ello es necesario disponer de un buen sistema de acceso universal por parte de todas las pacientes, unos profesionales con buena capacitación en ecografía, una tecnología adecuada, una buena ventana sónica y un tiempo óptimo para desarrollar el examen con tranquilidad y sin precipitación⁴.

La sospecha de patología en este examen es un criterio de derivación a un centro especializado para realizar exámenes más avanzados. Este centro, deberá responder sin demoras y será el encargado de realizar el diagnóstico definitivo y ofrecer el pronóstico y las opciones.

Hay otras situaciones que son criterios para la derivación a una ecocardiografía avanzada. Entre ellas se encuentran ciertas alteraciones fetales (translucencia nucal aumentada, anomalías en la onda del ductus Venoso, alteración del ritmo cardíaco, hidrops no Inmune, Transfusión feto-fetal, etc.) o maternas (diabetes mellitus pregestacional, fenilcetonuria o exposición a teratógenos entre otras).

Estos casos se van a beneficiar de estrategias dirigidas al optimizar el diagnóstico fundamentadas en una **ecocardiografía precoz (12-16 se-**

manas) y exploraciones de “rescate” entre las 28 y 32 semanas. La denominada ecocardiografía precoz⁵, realizada en centros especializados y con equipos de ecografía de alta resolución, es una técnica prometedora que se reserva para estos grupos de riesgo y, en su caso, la ausencia de anomalías debe ser refrendada por medio de un examen con mayores garantías diagnósticas.

6. Evolución técnica: Del corte de cuatro cámaras al estudio de la función cardíaca fetal. Ecocardiografía precoz. Las guías de práctica clínica en el tiempo.

La exploración básica del corazón ha sido bien establecida por guías internacionales como la de la *International Society of Professionals in Ultrasound for Obstetrics and Gynecology (ISUOG)* que han ido ofreciendo actualizaciones periódicas y consiste en la realización de unos cortes determinados y la visualización de puntos clave. Los cinco cortes, de caudal a craneal, son los siguientes (acompañarlo en la presentación de los cortes de la guía ISUOG):

- 1) Corte abdominal: permite estudiar el situs visceral.
- 2) Corte de las cuatro cavidades: Paralelo al corte anterior y a la altura de la cuarta costilla. En él estudiaremos la posición cardíaca (levocardia, situs solitus), el tamaño (normal 1/3 del tórax) y el eje ($45^\circ \pm 20$). Estudiaremos las cavidades identificándolas según sus atributos (banda moderadora en ventrículo derecho y superficie lisa en ventrículo izquierdo) y estudiando su simetría. Podremos observar los tabiques, el interauricular con el foramen ovale meciéndose de derecha a izquierda, la cruz cardíaca y el tabique interventricular (cuidado con la “falsa comunicación interventricular” o “CIV de insonación”). Examinaremos la inserción de las válvulas y su apertura sincrónica (la válvula tricúspide es más apical y se abre siempre al ventrículo derecho). No debemos olvidar estudiar los drenajes venosos (al menos dos venas pulmonares llegando a aurícula izquierda) y la valoración funcional mediante la contractilidad miocárdica y la secuencia normal aurículas-ventrículos.
- 3) Corte del tracto de salida de la aorta o corte de cinco cavidades: permite identificar la continuidad mitro-aórtica y la continuidad entre el tabique interventricular y la aorta.
- 4) Corte del tracto de salida de la arteria pulmonar: permite valorar la válvula pulmonar y su continuidad con la arteria pulmonar que cruza -haciendo un ángulo de 90 grados- por encima de la aorta y se bifurca en dos ramas.

- 5) Corte de los tres vasos-tráquea o corte de la V: Corte a la altura del mediastino superior que permite visualizar la convergencia de la Aorta y la Pulmonar -deben ser de igual calibre- a la altura del ductus arterioso. Se puede visualizar la tráquea, la localización del arco aórtico, la vena cava superior y el timo en situación anterior.

Los denominados cortes accesorios, no forman parte del examen básico, y son planos sagitales para evaluar el Arco Aórtico con la salida de los troncos supraaórticos (Tronco Arterial Común, Arteria carótida común izquierda y Arteria Subclavia izquierda); el arco del ductus arterioso (con forma de palo de golf) y, en un corte parasagital, el drenaje de las venas cavas superior e inferior en la aurícula derecha.

El doppler color facilita el estudio de imágenes intracardiacas y ayuda en el diagnóstico de anomalías valvulares y defectos septales.

Con estas técnicas de exploración diagnosticaremos la mayoría de las cardiopatías congénitas más prevalentes que son: las comunicaciones interventriculares, anomalías valvulares (estenosis aórtica y estenosis pulmonar), la anomalía de Ebstein, la displasia tricuspídea, los defectos conotruncales (Tetralogía de Fallot, Ventrículo derecho de doble salida, truncus arteriosus) y la patología del arco aórtico (Coartación de aorta, Interrupción del arco aórtico, arco aórtico hipoplásico).

La constante mejora de las técnicas de imagen ha permitido valorar, no solo alteraciones anatómicas, sino también el remodelado y la función cardiaca.

El estudio de la función cardiaca puede ser de gran utilidad en patologías que tienen repercusión sobre los mecanismos de adaptación cardiovascular como el retraso de crecimiento intrauterino, la transfusión feto-fetal o las miocardiopatías. Además de los índices de función miocárdica, calculado mediante los cocientes entre los tiempos de contracción isovolumétrica y el tiempo de eyección, la función sistólica puede ser valorada mediante la fracción de eyección en modo M, las pruebas de valoración de la motilidad miocárdica (desplazamiento anular en modo M o el pico sistólico de la velocidad miocárdica en doppler tisular) y la deformación miocárdica (strain y strain-rate con doppler tisular). La función diastólica puede valorarse con el estudio de los vasos precordiales, el cociente E/A y el pico diastólico de velocidad miocárdica con doppler tisular.

7. Estudio, prevención y tratamiento prenatal de las arritmias. Tumores cardiacos.

Del ritmo cardiaco fetal conocemos que la Frecuencia oscila entre 110 y 180 lpm, y que la relación entre las aurículas y los ventrículos es de 1:1. Se ha establecido su patrón de variaciones -la famosa variabilidad- y los fenómenos de respuesta a estímulos como la compresión cefálica o la hipoxemia.

Sin embargo, aún no es posible realizar -fuera del ámbito de la investigación y de forma generalizada- electrocardiogramas fetales. Para aproximarnos al examen de los fenómenos electrofisiológicos del corazón utilizamos los reflejos de la actividad contráctil (en modo M y en doppler pulsado) para estudiar parámetros electrofisiológicos como: frecuencia cardíaca, la regularidad del ritmo, la relación entre las frecuencias auricular y ventricular y los denominados intervalos AV (se corresponde con el intervalo PR del EKG) y VA.

Estas herramientas son de gran ayuda en el estudio de las arritmias, algunas tan frecuentes como las extrasístoles auriculares; y otras, potencialmente tan peligrosas, por poder evolucionar a hidrops y la muerte fetal, como el bloqueo AV completo o el flutter auricular. Algunos de estos casos se benefician extraordinariamente del diagnóstico precoz y de la instauración de terapia antiarrítmica vía transplacentaria, como la digoxina o la flecainida en la Taquicardia Supraventricular o, con menos eficacia, la terapia con corticoides (dexametasona oral) y betaadrenérgicos (salbutamol) en el Bloqueo Aurículo-Ventricular (BAV).

Desde el punto de vista preventivo, a las gestantes con riesgo de BAV inmunológico por anticuerpos anti-Ro/La se les realiza seguimiento estrecho en Unidades de Medicina Fetal donde se controla con regularidad el intervalo AV con objeto de detectar incipientes fases de BAV que permitan, mediante tratamiento, evitar la progresión a BAV completo.

Aunque muy poco prevalentes, los tumores cardíacos (rabdomiomas, teratomas, fibromas), también pueden ser estudiados con precisión en vida fetal su número, su localización y si producen trastornos del ritmo o repercusiones de tipo obstructivo.

8. La genética clínica y la cardiología fetal.

Dependiendo del tipo de cardiopatía congénita, podremos encontrar anomalías cromosómicas asociadas hasta en un 30% de los casos, y en un 25-40% de ellos podremos establecer asociación con otras anomalías anatómicas. Ante el diagnóstico de un defecto cardíaco en la vida fetal tendremos que explorar minuciosamente la anatomía en su totalidad ya que se multiplica por 10 el riesgo de encontrar otra anomalía asociada.

Entre las causas genéticas de cardiopatía congénita están las aneuploidías (sabemos en 40-50% de las trisomías 21 hay defectos cardíacos asociados), algunos síndromes microdeleccionales (delección 22q11.2 o el síndrome de Williams-Beuren asociado a estenosis aórtica supraauricular) o ciertas anomalías monogénicas (como el Síndrome de Marfan o el Síndrome de Noonan).

Los estudios genéticos en la vida fetal se basan en análisis sobre material obtenido mediante pruebas invasivas: vellosidad corial, líquido amniótico o sangre fetal, según la edad gestacional y la accesibilidad.

A las clásicas técnicas de citogenética, el cariotipo fetal, la QF-PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction) y la FISH (fluorescent in situ hybridization), que aún hoy siguen siendo irremplazables por su gran valía diagnóstica, se han incorporado las nuevas técnicas de *Hibridación Genómica Comparada (array-CGH)*, que aumenta la resolución del cariotipo detectando sutiles desequilibrios cromosómicos⁶, y la *NGS (next generation sequencing)*, que permite realizar lecturas de secuencias de nucleótidos en busca de mutaciones concretas. Ambas han aumentado la tasa de diagnóstico en algunos grupos de cardiopatías congénitas.

Un metaanálisis publicado en *Ultrasound Obstet Gynecol* en 2015⁷ que estudiaba la utilidad de la Hibridación Genómica Comparada (a-CGH) en las cardiopatías congénitas reveló que el uso de a-CGH aportaba una valiosa información genética adicional en el 7.0% (95% CI, 5.3–8.6%) incluso después de un cariotipo, 22q11 y FISH normales. En esta revisión sistemática también se llegó a la conclusión de que en el 3'4% de los casos se encontraban variantes de significado incierto (VOUS). Valorado por grupos, la revisión sugiere que los que tenían mayor correlación con alteraciones en a-CGH eran las anomalías del arco aórtico, los síndromes de heterotaxia, la estenosis aórtica, la tetralogía de Fallot y el tronco arterial común.

Todas las pruebas genéticas deben ser solicitadas por profesionales entrenados en el consejo genético y cualificados para explicar los diagnósticos, interpretar resultados (tanto los concluyentes como aquellos de significado incierto), ofrecer las diferentes opciones y orientar el caso desde la perspectiva familiar teniendo en cuenta las creencias y valores de los padres.

El Consejo Genético a parejas con antecedentes de un familiar o hijo anterior afecto es otro aspecto importantísimo de nuestra labor profesional. En estos casos valoraremos la posibilidad de un nuevo embarazo tras considerar todos los aspectos relevantes: historia natural, historia familiar, pruebas genéticas, Anatomía Patológica. En la consulta de Consejo Genético se habla de los riesgos de recurrencia y se establecen medidas para la programación de un nuevo embarazo, para el que diseñaremos un plan de detección precoz. Todo esto permite que los padres ganen confianza y afronten la siguiente gestación, conscientes de los riesgos, pero con seguridad y esperanza.

9. Intervencionismo cardiaco fetal.

Desde que en 1991 se llevara a cabo la primera valvuloplastia fetal, se han realizado investigaciones en modelos animales y, posteriormente, se han desarrollado intervenciones ecoguiadas para intentar evitar la progresión de algunas valvulopatías graves a la irreversible situación de hipoplasia ventricular.

Esta situación de hipoplasia ventricular aboca al futuro niño a la temida fisiología univentricular que no permite ya realizar, en la vida extra-uterina, cirugías correctoras. Sólo será posible, en esos casos, ofrecer laboriosos procedimientos quirúrgicos de alta morbilidad que serán de carácter paliativo, pero nunca reparadores.

Actualmente, en algunos casos graves muy seleccionados y, siempre por manos expertas en centros adecuados, se puede realizar intervencionismo cardíaco fetal (ICF) con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad a situaciones irreversibles durante el curso de la gestación. El objetivo de estos procedimientos no es curar, no puede serlo, sino intentar detener la evolución de la cardiopatía durante el resto de la gestación y mejorar el pronóstico perinatal.

Actualmente se puede valorar realizar técnicas de ICF en estas tres situaciones:

- 1) Estenosis aórtica con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico en evolución, para la cual, realizada en el momento óptimo, la valvuloplastia aórtica puede prevenir la hipoplasia del ventrículo izquierdo. Se considera que el éxito de conseguir una circulación biventricular se da en aproximadamente un tercio de los casos. 8
- 2) Atresia pulmonar con septo ventricular intacto e hipoplasia ventricular derecha en evolución. En estos casos la valvuloplastia pulmonar ha permitido una fisiología biventricular en la mayoría de los pacientes.910
- 3) Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico con tabique auricular intacto. Se ha sugerido que en estos casos, el alivio de la restricción auricular podría mejorar el potencial de mejorar la supervivencia perinatal. No obstante, aún los resultados de esta técnica no han demostrado un impacto significativo sobre la supervivencia fetal.

10. La información en Cardiología Fetal: quién, cuándo y dónde.

La información, en Medicina Fetal, es un proceso que requiere de una preparación, una sensibilidad y unas condiciones de espacio y tiempo especiales. Imaginen lo que supone explicar a unos padres ajenos a la Medicina y en medio de una atmósfera de desesperanza y ansiedad, los entresijos de una cardiopatía congénita, la anatomía normal y la anatomía alterada, el pronóstico vital de su futuro hijo y la necesidad o no de complejas intervenciones en la vida neonatal.

La información en Medicina Fetal es una herramienta fundamental que necesita de un importante entrenamiento de la empatía y las habilidades en comunicación. Esta información debe ser transmitida por los profesionales que realizan el diagnóstico, y deben ser éstos los encargados del seguimiento del caso. Es de gran ayuda que en este momento esté presente

el responsable de la atención postnatal, algún miembro del equipo de Cardiología Pediátrica o de Neonatología, para que los padres “pongan cara” a la atención que va a recibir su hijo y pueda responder con el aval de la experiencia¹¹. Este proceso comunicativo no debe, eso creemos, realizarse en un espacio que no sea el entorno de las consultas de Medicina Fetal. No debe fragmentarse la información, una información que ha de ser coherente entre los profesionales y no podemos olvidar que estamos atendiendo a una embarazada cuyo feto tiene un defecto cardíaco y que muchas de las preguntas irán encaminadas a aspectos del seguimiento de la gestación, la vía y momento del parto. La información debe ser transmitida con serenidad en un entorno amable, que permita espacios de silencio, evitando interrupciones y eliminando “espectadores innecesarios” de la escena. Esto favorecerá una comunicación, es decir, una información bidireccional donde los padres puedan expresarse con libertad y hablarnos de sus valores, creencias y expectativas.

11. Tasas de detección. Áreas de incertidumbre y mejora.

A pesar de los esfuerzos por implementar las estrategias de detección, la existencia de alteraciones que no se manifiestan en la vida intrauterina unida a la complejidad de la exploración cardíaca en algunos casos (limitada por obesidad materna o por una posición fetal que no favorezca el examen) explica que aún sigan naciendo niños sin diagnóstico.

Los datos del ya mencionado registro Eurocat indican que, a nivel europeo y en el periodo 2012-2016, si bien las tasas de detección de la grave hipoplasia de cavidades izquierdas se acerca al 90% de los casos, los de otras patologías que se benefician decisivamente de una atención perinatal especializada como la Transposición de Grandes Arterias es solo del 66%. Mejorar las tasas de detección en situaciones poco favorables al diagnóstico es uno de los puntos de mejora y uno de los retos de nuestra especialidad.

Vamos concluyendo nuestro discurso ofreciendo algunos puntos grises en los que debemos profundizar los profesionales que nos dedicamos a la Medicina Fetal:

- a) Mejorar en los conocimientos sobre Embriología y Genética y cardiopatías congénitas: Establecer a qué categorías de pacientes ofrecer estudios genéticos y qué estudios ofrecer en cada caso.
- b) Mejorar el diagnóstico prenatal de la patología del arco aórtico donde aún, en ocasiones, es difícil diferenciar en la vida fetal entre las diferentes entidades -coartación, hipoplasia o interrupción del arco- ofreciendo diagnósticos que necesitan confirmación cuando acontezcan los cambios de la fisiología neonatal.
- c) Implementar otras técnicas de imagen complementarias como la RM cardíaca fetal y mejorar el actualmente laborioso sistema de

captación de secuencias e interpretación que limita su uso clínico. La RM cardiaca fetal podría ser de ayuda en la valoración de patologías concretas como los síndromes de heterotaxia o las anomalías del arco aórtico¹²¹³.

- d) Incorporar los nuevos métodos de Realidad Virtual para permitir una mejor comprensión de las cardiopatías congénitas y facilitar, gracias a la creación de modelos de simulación, la planificación de procedimientos quirúrgicos desde el tiempo fetal¹⁴.
- e) Conocer más sobre los datos contradictorios acerca de la relación entre algunas cardiopatías congénitas (especialmente las que conllevan corrección univentricular) y los retrasos en el neurodesarrollo. Sobre este punto la ISUOG emitió en 2017 un documento de consenso en el que insistía en la necesidad de seguir investigando sobre los aspectos genéticos y embriológicos de las cardiopatías congénitas; así como en la importancia de dos aspectos: que estos fetos nazcan en centros multidisciplinarios especializados y que se realicen pruebas de neuroimagen (ecografía, RM) en la vida postnatal con objeto de conocer los aspectos morfométricos del SNC de estos niños.

12. Los equipos multidisciplinarios y las nuevas herramientas.

Nada de este avance sería posible sin la necesaria integración de profesionales en equipos multidisciplinarios que se establece en el espacio de la Medicina Fetal: Obstetras, personal de enfermería, Cardiólogos Pediátricos, Neonatólogos, Genetistas, Cirujanos Cardiovasculares, Cirujanos pediátricos, asociaciones de padres y Psicólogos, trabajamos hoy mano a mano en este terreno espinoso de la atención a las embarazadas con fetos afectados de cardiopatías congénitas. Una buena atención prenatal permitirá vertebrar una adecuada atención neonatal, genera confianza y hace evitar decisiones equivocadas.

Mucho tiene uno que agradecer a su ciudad y al Hospital Universitario Virgen del Rocío, a los compañeros y maestros que ha tenido en estos años. Ellos me han formado con respeto y con paciencia y me han permitido ser un profesional que hoy ejerce, con humildad, constancia e ilusión, su apasionante trabajo dentro de la Medicina Fetal. Con ellos, hemos seguido la máxima de Ramón y Cajal y nos hemos resignado “a machar, humildemente, detrás de los sabios, para poder marchar algún día en su compañía”.

Nada sería posible sin un equipo y este equipo es el excelente grupo de profesionales de nuestro Hospital Universitario. Todas las frases de cortesía serían escasas para agradecerles su enseñanza y su implicación para ofrecer una atención global a estos casos. También es justo agradecer a la industria que tiene la sensibilidad de escuchar a los profesionales para ir mejorando sus aplicaciones e ir creando nuevas herramientas que permitan

penetrar mejor en los secretos de este apasionante territorio de la Medicina.

Y finalmente quiero terminar expresando mi gratitud a los padres y madres de pacientes a los que he tenido el honor de atender. La Medicina es un arte sublime, aunque cuajado de sinsabores. Pero es gracias a nuestros pacientes, a su confianza, a su comprensión, a su enseñanza cotidiana, a su refuerzo en el afecto, por lo que mantiene una ilusión intacta. Humildemente yo habré podido explicarles algo del corazón de sus hijos, ellos han engrandecido el mío.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodlin RC. Care of the fetus. Masson Publishing USA.
2. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC Sr, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing.
Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2183-242. doi: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d. Epub 2014 Apr 24.
3. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
4. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar;41(3):348-59. doi: 10.1002/uog.12403.
5. Chitra N¹, Vijayalakshmi IB². Fetal echocardiography for early detection of congenital heart diseases. *J Echocardiogr*. 2017 Mar;15(1):13-17. doi: 10.1007/s12574-016-0308-2. Epub 2016 Aug 16.
6. Hussein IR¹, Bader RS², Chaudhary AG^{3,4}, Bassiouni R⁵, Alquaiti M³, Ashgan F³, Schulten HJ³, Al Qahtani MH^{3,4}. Identification of De Novo and Rare Inherited Copy Number Variants in Children with Syndromic Congenital Heart Defects. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jun;39(5):924-940. doi: 10.1007/s00246-018-1842-7. Epub 2018 Mar 14.

7. Jansen FA¹, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):27-35. doi: 10.1002/uog.14695.
8. Galindo A¹, Gómez-Montes E, Gómez O, Bennasar M, Crispi F, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, García-Torres E, Carretero JM, Gratacós E, Martínez JM.
Fetal Aortic Valvuloplasty: Experience and Results of Two Tertiary Centers in Spain. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(4):262-270. doi: 10.1159/000460247. Epub 2017 Apr 7.
9. Schidlow DN¹, Tworetzky W¹, Wilkins-Haug LE². Percutaneous fetal cardiac interventions for structural heart disease. *Am J Perinatol.* 2014 Aug;31(7):629-36. doi: 10.1055/s-0034-1383884. Epub 2014 Jun 12.
10. Freud LR¹, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Apr;28(2):156-62. doi: 10.1097/MOP.0000000000000331.
11. Bratt EL^{1,2}, Järholm S³, Ekman-Joelsson BM⁴, Mattson LÅ⁵, Melander M⁶. Parent's experiences of counselling and their need for support following a prenatal diagnosis of congenital heart disease--a qualitative study in a Swedish context. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Aug 15;15:171. doi: 10.1186/s12884-015-0610-4.
12. Dong SZ¹, Zhu M¹. Utility of fetal cardiac magnetic resonance imaging to assess fetuses with right aortic arch and right ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun;31(12):1627-1631. doi: 10.1080/14767058.2017.1322951. Epub 2017 May 7.
13. Li X¹, Li X², Hu K¹, Yin C¹. The value of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of fetal aortic arch anomalies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;30(11):1366-1371. doi: 10.1080/14767058.2016.1214126. Epub 2016 Aug 10.
14. Valverde I¹. Three-dimensional Printed Cardiac Models: Applications in the Field of Medical Education, Cardiovascular Surgery, and Structural Heart Interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017 Apr;70(4):282-291. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.012. Epub 2017 Feb 8.

LESIONES MAXILARES: DE LA CIRUGÍA CURATIVA A LA RECONSTRUCCIÓN ESTÉTICA Y FUNCIONAL

Dr. Eusebio Torres Carranza

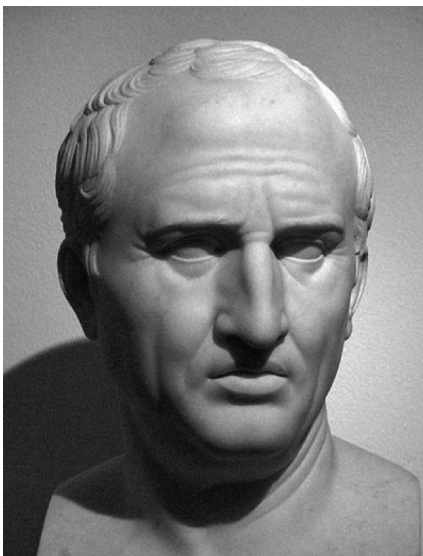
Este es el título de la conferencia de 35 minutos de duración con la que el Dr. Torres Carranza optó al ser miembro de la Real Academia de Medicina de Sevilla el 11 de abril de 2019, siendo presentado por el académico de número Dr. José Cantillana.

La conferencia se desarrolló con un guión consistente en introducción a la cirugía maxilofacial, como rama de la medicina, su desarrollo como especialidad, qué líneas de trabajo abarca. Dentro de estas líneas de trabajo se encarga de las lesiones maxilares y se exponen en función del diagnóstico como es su evolución, su tratamiento curativo y su reconstrucción estética y / o funcional.

Como decía Cicerón: “la cara es el espejo del alma “ y “cuanto mayor dificultad mayor gloria”.

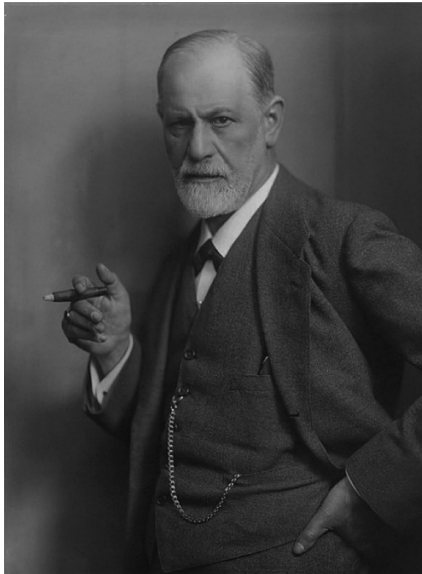
Se expone un primer caso de extirpación maxilar con curación a los 20 años, pero sin reconstrucción y las secuelas remanentes. (Facies de Andy Gum)

Se cuenta la trayectoria vital y personal en relación a su enfermedad oncológica del maxilar superior de S. Freud. Acuño frases como: He sido un hombre afortunado en la vida, nada me resultó fácil. Fumador de 20 puros al día en 1922 se diagnosticó de carci-



noma epidermoide de tuberosidad, paladar duro y blando y pilar amigdalino izquierdo. Se le practicó una resección parcial del maxilar, la mandíbula y el tumor como un solo espécimen. Los dientes estaban meticulosamente limpios. Fueron colocados incrustaciones y rellenos, botones y broches, porque la seguridad de la prótesis diseñada para su uso luego de la resección, dependería de la integridad de los dientes soporte. Una prótesis provisoria fue hecha y sería más tarde reemplazada por un aparato permanente. La prótesis que Freud usaba para separar la cavidad oral de la cavidad nasal fue apodada “el Monstruo”. Se trataba de lo que aun hoy se usa y se llama obturador.

Seguidamente se hace un recorrido por diferentes patologías del maxilar superior y su resolución.



Empezamos por una reconstrucción de una amputación de falange de dedos con implantes y prótesis y una reconstrucción de un ojo sujeto con implantes las diferentes építesis (modelo día y noche y modelo verano invierno).

Seguidamente se expone a un paciente médico cubano que presentaba amputación de mandíbula por ameloblastoma y se le realizó reconstrucción con peroné, exponiéndose el antes y el después, así como la secuencia quirúrgica.

El caso que le seguía era otra reconstrucción maxilar también con peroné pero que además se le colocaron implantes y sobre estos dientes fijos. Con un antes y un después y sus controles.

Proseguimos con una maxilectomia que no se reconstruyó con cirugía pero que se le colocaron implantes zigomáticos con lo que pudo portar una prótesis fija con todos sus dientes.

A este caso le siguió un caso similar con una prótesis fija pero que permitía explorar la zona del defecto.



Terminamos con los procesos oncológicos benignos y malignos y pasamos a la patología infecciosa mostrando una pérdida del maxilar superior de origen infeccioso por un quiste de 21 a 24...se resolvió el caso con 2 zigomáticos y una prótesis fija.

El siguiente caso era una chica con un traumatismo facial que se resolvió de una manera similar con implantes zigomáticos convencionales y colgajo gingivales.

Para terminar se presentan casos de edentulismo de largo tiempo de evolución con atrofas maxilares en filo de cuchillo anteroposteriormente y en altura con neumatización de los senos maxilares. Se resolvieron con injertos óseos de cresta iliaca y con implantes de titanio que sujetaban prótesis inmediatas.

Los 2 últimos casos se trataban de casos de enfermedad periodontal crónicas agudizadas con pérdida de dientes y de soporte óseo y gingival que requirieron reconstrucción con injertos artificiales de origen animal para poder resolver los casos.

A modo de conclusión se finaliza que con la ayuda de las nuevas herramientas diagnósticas se puede afinar más en los planes de tratamiento y con la nueva tecnología terapéutica llegar a cumplir expectativas cada vez mayores de los pacientes tanto en tiempo como en resultado funcional y estético.



DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

DR. Luis Salvador Díaz de la Llera

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este momento, constituyendo un verdadero privilegio poder dirigirme a ustedes desde este estrado, en especial al Ilustrísimo Señor Académico Numerario Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch por sus maravillosas palabras dedicadas en su presentación, a los Ilustrísimos Señores Académicos Numerarios que me propusieron y apoyaron, especialmente al Dr. D. Carlos Infantes Alcón y Dr. D. Blas Rodríguez de Quesada Tello. Es nobleza reconocer en el terreno profesional y mencionar a mis maestros los Profesores, Jean Marco, Juan Luis Delcan y José María Cruz ya que su influencia ha permanecido en mí a lo largo de toda mi trayectoria profesional.

También tengo que agradecer el apoyo constante de mi esposa María Jesús Gutiérrez, complementado por la ilusión y motivación del que espero que un futuro próximo, sea mi alumno predilecto en la práctica de la Cardiología Intervencionista, mi hijo Jesús Díaz Gutiérrez.

Tengo que hacer mención a los precursores de la cardiología clásica, cito a Heberden que ya en 1.768 hizo una magistral descripción de la angina de pecho, publicada en el Acta Médica de Londres; fue el primero en describir una enfermedad bajo el nombre de angor pectoris, comunicación que suscitó entonces mucha excitación. Cito de forma literal *“desde los más llamativos y angustiosos síntomas, con los que se presenta, dolor y presión sobre el pecho, los hechos notables son que el ataque, es desencadenado, sobre todo, por caminar cuesta arriba, y después de una comida, se acompaña de una sensación de muerte instantánea si persiste el desencadenante; al detenerse, la angustia disminuye inmediatamente, o desaparece del todo”*. Actualmente, esta descripción sigue vigente y podemos afirmar de una forma categórica como es la presentación clínica de la angina de pecho en nuestros días sin ningún cambio desde su primera definición.

Han sucedidos múltiples y variados avances en el conocimiento de la cardiopatía isquémica, desde sus albores hasta el desarrollo del intervencionismo coronario percutáneo, son técnicas relativamente recientes, de unos 40 años de antigüedad, sus orígenes hay que buscarlos en el desarrollo del cateterismo cardíaco como técnica de exploración invasiva del corazón, fueron W. Forssmann, AF. Cournand y DW. Richards los pioneros de esta técnica

de exploración cardiológica que le valió el reconocimiento mundial con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1956.

Las primeras experiencias en el campo del intervencionismo arterial, la realizaron Dotter, Judkins y Zeitler en 1964 sobre las arterias de la circulación periférica, el sistema consistía en la generación de fuerzas coaxiales que de forma progresiva se incrementaban mediante la introducción sucesiva de catéteres de mayor tamaño, esta práctica fue sustituida tras la aparición de los sistemas que generan una fuerza axial mediante el inflado de balones.

Andreas Gruentzig en 1977, incorpora este nuevo sistema de dilatación con balón y realiza con éxito la primera angioplastia coronaria intraoperatoria en San Francisco, esta técnica quedó indicada en aquella época, para un subgrupo muy específico de pacientes, limitándose a aquellos casos con lesiones coronarias focales, proximales, no calcificadas y de un solo vaso, con lo que se limitaba su aplicación a menos de un 10 % de los casos. La angioplastia con balón aumentaba la luz de las arterias coronarias al estirar y rasgar la placa aterosclerótica y la pared vascular y en menor grado, al redistribuir la placa aterosclerótica a lo largo del eje longitudinal. La retracción elástica de la pared vascular dejaba una estenosis residual aproximadamente del 30-35%, de forma que cuanto mayor era la estenosis residual, mayor era la reestenosis posterior. Esta técnica fue dada a conocer a la comunidad científica mediante un Poster en un Congreso de la American Heart Association, dando lugar al inicio de un cambio radical en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Presento la angiografía coronaria del primer paciente con intervención coronaria percutánea y un control angiográfico a los 23 años posteriores con un resultado angiográfico excelente.

En la década de los años ochenta, comienza el desarrollo de los primeros stents, coexistiendo dos grupos pioneros a nivel mundial, liderados por Ulrich Sigwart en Lousanne (Suiza) y por Hervé Rousseau, Francis Joffre y Jacques Puel en Toulouse (Francia), ciudad, donde completé mi formación como cardiólogo intervencionista, el 20 de Diciembre de 1985 realizan en Toulouse el primer implante de stent en una arteria periférica y en el mismo hospital realizan el 28 de Marzo de 1986 el primer implante en el mundo de un stent coronario, la tecnología utilizada era tipo autoexpandible. Posteriormente, el 10 de diciembre de 1987 se implanta por Sousa, Palmaz y Schatz el primer stent balón expandible (stent Palmaz-Schatz) en una arteria coronaria humana, a partir de entonces se produce una verdadera eclosión en el desarrollo de la cardiología intervencionista con el desarrollo de diversos modelos de stents coronarios, ampliación de número de indicaciones y crecimiento exponencial de enfermos tratados. Aún así, a pesar de todos los avances técnicos, el mayor problema que existía tras el implante y que condicionaba el resultado a largo plazo era la tasa de reestenosis, secundaria fundamentalmente a la hiperplasia neointimal.

Con el objetivo de reducir la tasa de reestenosis y tras arduas investigaciones, se produce la tercera revolución en la cardiología intervencionista que aconteció en la primera década del siglo XXI, con el advenimiento de los

stents liberadores de fármacos que, a diferencia de los stents sin fármacos, se componían de tres elementos: la plataforma que era muy parecida a un stent convencional, un agente antiproliferativo y un polímero biodegradable para regular su liberación progresiva; los primeros estudios con la primera generación de stents liberadores de fármacos, mostraron resultados espectaculares y se comienza a tratar a lesiones cada vez más complejas y en pacientes con un riesgo cada vez mayor, produciéndose un descenso muy acusado de la cirugía de revascularización coronaria y un aumento exponencial del número de angioplastias coronarias con implante de stents en todo tipo de lesiones coronarias y en las más diversas situaciones clínicas.

Para poder establecer un tratamiento integral del Síndrome Coronario Agudo, es necesario emplear medidas de prevención. El aumento de las enfermedades cardiovasculares en general y de la cardiopatía isquémica en particular, está influenciado por el aumento de los factores de riesgo cardiovasculares cuya presencia facilita su desarrollo y su erradicación o atenuación, determina una menor incidencia de esta patología.

El control de estos factores de riesgo constituye la “prevención primaria” y recientemente ha surgido el concepto de **“prevención primordial”**, *“que constituye la prevención de aquellos determinantes que favorecen el desarrollo de enfermedad y de factores de riesgo”*, hemos colaborado en un estudio dentro de la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra), mediante la elaboración de unos criterios de estilos de vida saludable, para obtener una salud cardiovascular óptima, el objetivo del estudio fue analizar la asociación entre un índice combinado de Estilo de Vida Saludable y la incidencia de eventos clínicos de enfermedad cardiovascular. Llegando a la conclusión que un índice que incluye un amplio número de hábitos saludables se asoció con menor riesgo de enfermedad cardiovascular primaria. Este índice da un paso más en la prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, que no precisa incluir los factores de riesgo tradicionales y establece **la prevención primordial**. Esta investigación como habéis visto ha sido publicada en REC con elevado factor de impacto, dentro del primer cuartil y premiada como la mejor publicación en dicha revista durante el año 2018.

Sin embargo, es muy probable que en un amplio grupo de población las medidas de prevención de la patología cardiovascular no surtan el impacto deseado, bien por implementación inadecuada, o bien por falta de concienciación sanitaria de la población vulnerable, que determinan el desarrollo del Síndrome Coronario Agudo que viene condicionado por alteraciones en placa aterosclerótica que determina alteraciones del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias y que condicionan una estenosis u oclusión coronaria aguda de forma completa o parcial que determinará el desarrollo de un cuadro agudo conocido en actualidad como Síndrome Coronario Agudo. El objetivo terapéutico es una reperusión rápida, completa y sostenida mediante angioplastia coronaria. El proceso fisiopatológico de la oclusión coronaria se establece en varias fases:

La aterosclerosis no es un proceso lineal y continuo, es una enfermedad, con fases alternativas de estabilidad e inestabilidad. Los síntomas súbitos e imprevistos están relacionados con la rotura de la placa aterosclerótica. Las placas que tienen mayor propensión a la inestabilidad y la rotura, tienen un núcleo lipídico grande, baja densidad de células musculares lisas, alta concentración de células inflamatorias y una delgada cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico, en contraste con las placas estables. El grado de vulnerabilidad de la placa aterosclerótica depende de tres factores: a) estrés circunferencial de la pared, b) la localización y el tamaño de la placa y c) el impacto del flujo sanguíneo, contra la superficie endoluminal de la placa aterosclerótica. Además de la rotura de la placa, la erosión de la placa es otro de los mecanismos subyacentes en los SCA. Cuando ocurre la *erosión*, el trombo se adhiere a la superficie de la placa, mientras que, en los casos de *rotura* de la placa, el trombo afecta a las capas más profundas que se encuentran bajo el núcleo lipídico. Este fenómeno puede contribuir al crecimiento y la progresión rápida de la placa cuando el trombo queda modificado por el remodelado positivo.

El papel fundamental de la trombosis en el desarrollo de los SCA, se ha demostrado ampliamente, a partir de datos de autopsias y por detección angiográfica y angioscópica de los trombos, en el lugar de la lesión causal. La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de factor tisular. La trombosis se induce en el lugar de la rotura o erosión de la placa y determina cambios rápidos en el grado de estenosis que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de SCACEST. La trombolisis espontánea puede explicar la intermitencia de episodios de oclusión/suboclusión vascular trombótica y la consecuente isquemia transitoria. Un trombo rico en plaquetas en el lugar de la rotura de la placa puede fragmentarse en partículas pequeñas que, a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con lo que produce la liberación de marcadores de necrosis miocárdica. El síndrome Coronario Agudo en sus dos variantes, con y sin elevación del segmento ST, viene condicionado por una marcada diferenciación en el componente obstructivo de la arteria coronaria responsable tras la trombosis coronaria.

La **coronariografía** proporciona una información relevante sobre la enfermedad arterial coronaria y su severidad. El “gold estándar” sigue siendo la angiografía coronaria invasiva convencional. Los pacientes con enfermedad multivaso y los que tienen una estenosis del tronco principal son los que presentan más riesgo de episodios cardíacos mayores. La evaluación angiográfica de las características y la localización de la lesión causal, así como otras posibles lesiones, es esencial cuando se considera la posibilidad de revascularización.

El Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST (SCA-CEST) generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total y en la mayoría de los casos se desarrolla un IAM. El tratamiento de elección, en esta situación, es la reperusión lo más precoz posible y debe estar basado en la implementación de un servicio médico de urgencias que supervise una red de atención médica entre hospitales, con distintos niveles de tecnología, conectada por un servicio eficiente de transportes sanitarios medicalizados (ambulancias, helicópteros...). En la actualidad casi un 30% de los pacientes con criterios de reperusión no reciben tratamiento médico adecuado y menos del 35% de los pacientes tratados con ICPp cumplen los tiempos recomendados por las guías de actuación clínica. Las principales características de dicha red de atención médica son: una definición clara de las áreas geográficas de actuación, protocolos compartidos basados en la estratificación del riesgo y un servicio de transporte con ambulancias o helicópteros dotados de personal y equipos adecuados.

Es necesario realizar, un diagnóstico rápido y una estratificación temprana del riesgo, en pacientes que se presentan con dolor torácico agudo para identificar a los pacientes en los que una intervención temprana puede mejorar los resultados.

El tratamiento médico concomitante, inicialmente debe ir dirigido hacia el alivio del dolor y ansiedad y debe realizarse de forma precoz, no solo con carácter humanitario, sino que este a su vez, determina activación del sistema simpático, desencadenando la liberación de catecolaminas que provocan aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción, y aumento de la presión arterial dando lugar a un aumento del consumo de oxígeno por parte del miocardio, en una situación de ausencia de aporte del mismo a través de la circulación coronaria lo que provoca un aumento de tamaño del área infartada. La aplicación de analgésicos potentes de tipo opiáceos, son de elección.

La aplicación de fármacos anticoagulantes y antiagregantes en el primer contacto médico, facilita y/o produce desobstrucción de la arteria coronaria de forma farmacológica con una reducción del tamaño del infarto o limitando su expansión. Publicamos en el Journal Interventional of Cardiology una de nuestras investigaciones el beneficio de anticoagulación y antiagregación con Prasugrel y Bivalirudina en pacientes con IAMEST.

Existe una relación, entre el tiempo desde el inicio de los síntomas del IAMEST y la apertura del vaso con respecto a la mortalidad inmediata y al año. Los principales componentes en el retraso desde la aparición de los síntomas hasta la reperusión incluyen: 1) el tiempo que tarda el paciente en reconocer la gravedad de su problema y consultar al médico; 2) la valoración, el tratamiento y el transporteprehospitalarios; 3) el tiempo invertido en pruebas diagnósticas y el que se tarda en comenzar el tratamiento dentro del hospital; 4) tiempo entre que se inicia el tratamiento y se recupera el flujo.

Existiendo una correlación exponencial entre el tiempo de isquemia y mortalidad y morbilidad cardiovascular, cuanto más tiempo se tarda en abrir la arteria coronaria obstruida mayor tasa de mortalidad, mayor tasa de insuficiencia cardíaca post-IAM y mayor tasa de eventos cardiovasculares fatales post-IAM. La frase de que el “tiempo de isquemia, es miocardio viable”, es real y muy importante a la hora de planificar la asistencia en la práctica diaria del tratamiento en la fase aguda de IAM”.

INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRIMARIO

Antes de exponer de forma práctica un caso de ICPp debemos saber que se define como “aquella intervención percutánea emergente en el contexto de un IAM sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante y es la opción terapéutica de elección siempre que pueda realizarse de forma expeditiva por un equipo experimentado”. Un equipo con experiencia incluye no sólo a los cardiólogos intervencionistas, sino también a personal de apoyo especializado. Esto implica que solamente los hospitales con un programa de cardiología intervencionista permanente (24 horas al día/7 días a la semana/365 días al año) pueden realizar ICPp como tratamiento sistemático en pacientes que se presentan con síntomas y signos de IAM-EST. En los centros con un gran volumen de procedimientos de ICPp se observan las tasas más bajas de mortalidad con respecto a aquellos que presentan una actividad más reducida. El ICPp es efectivo, ya que permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria y minimiza algunos riesgos de sangrado de la fibrinólisis.

Esta demostración práctica que parece simple, es el fruto de la coordinación de un numeroso grupo de profesionales sanitarios (médicos, enfermeras, técnicos... que con su trabajo diarios y en situaciones difíciles y frecuentemente muy comprometidas para el enfermo, permiten que se ponga en marcha una maquinaria conocida en la actualidad como **CÓDIGO INFARTO**.

Nuestro Hospital en el año 2000 inicia el tratamiento del IAM-EST con angioplastia primaria de forma generalizada y sistemática como primera opción terapéutica e investigamos como se podían optimizar los resultados, tras un análisis minucioso registramos de forma sistemática todos los casos realizados durante el periodo de tiempo entre el año 2001 y Junio de 2003 y publicamos los resultados con una técnica de abordaje añadida como era la vía radial en un doble intento para demostrar una baja tasas de eventos cardíacos mayores adversos y las reducción de las temibles complicaciones locales en la vía de abordaje femoral.

Posteriormente, con la llegada de los stent liberadores de fármacos que han demostrado una reducción en la necesidad de nueva revascularización del vaso diana en el contexto del ICPp, comparados con los stents metálicos. Hubo cierta preocupación acerca de un mayor riesgo de trombo-

sis de los stents implantados y reinfarto con SLF en comparación con los stents metálicos; sin embargo, el uso de SLF en el ICPp no ha sido asociado con un incremento del riesgo de muerte, IAM o trombosis del stent en el seguimiento a largo plazo, de forma similar mediante la investigación y análisis pude demostrar que se trataba de mera especulación como demostré en este artículo publicado en American Heart Journal, constituyendo esta, una investigación pionera a nivel nacional e internacional y que nos permitió ingresar en un selecto grupo a nivel internacional (DESERT) que engloba a diversas investigaciones de primer nivel, en un único grupo de investigación.

A pesar de las importantes evidencias científicas publicadas sobre que el uso rápido del tratamiento de perfusión mejora la supervivencia de los pacientes con IAMEST, no se ha generalizado de forma universal debido a problemas de carácter logísticos. Existiendo controversia sobre la forma óptima de tratamiento de perfusión cuando se anticipa que va a existir un retraso en la realización de ICPp, como sucede en lugares donde no se dispone de ICPp 24 horas al día / 7 días a la semana. La selección de la forma óptima de perfusión implica juzgar los recursos del sistema y las características individuales del paciente. El pronóstico de los pacientes sometidos a ICPp depende también de la experiencia del operador y del centro, por lo que aquellos que realizan un gran volumen obtienen de forma constante mejores resultados.

Recientemente hemos tenido información periodística sobre este tipo de tratamiento, en un personaje público tras sufrir un IAM como es el futbolista Iker Casillas, donde todos los medios de comunicación publicitaron el tratamiento del paciente desde todos los puntos de vista, llegando hasta el hartazgo como algo extraordinario, constituyendo en realidad una práctica habitual en nuestro medio.

Por último, quiero decir que para mantener un programa de angioplastia primaria, es esencial el mantenimiento de un registro prospectivo obligatorio en el que se incluyan las características basales del paciente y del infarto, los intervalos de tiempo entre el inicio de los síntomas y la revascularización, las características del procedimiento y los resultados, con la evolución clínica del paciente por lo menos hasta el alta hospitalaria (incluidos los centros de referencia cuando se trasladen los pacientes en la fase aguda).

Los tiempos de actuación y los resultados deben monitorizarse periódicamente en cada centro y en comparación con otros centros para asegurar la calidad del servicio prestado y realizar los ajustes necesarios.

El establecimiento de un registro nacional auditable e independiente, con datos públicos de todos los programas de ICPp con resultados por sectores y centros, debería ser obligatorio en nuestro país.

PERO SOBRE TODO LO MÁS IMPORTANTE ES LA VOCACIÓN PERMANENTE DE CURAR AL QUE PADECE LA ENFERMEDAD!

Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty

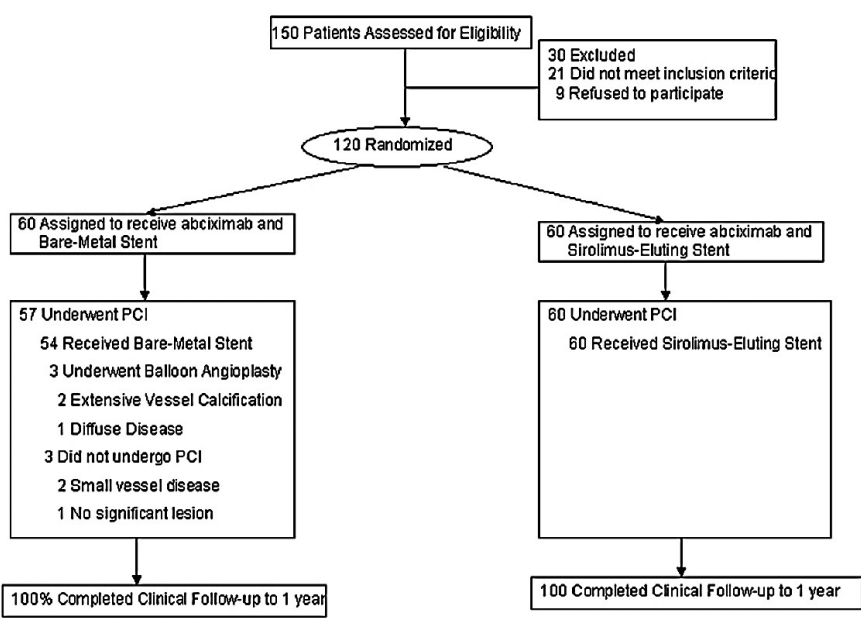
Luis-S Díaz de la Llera, MD, PhD, Sara Ballesteros, PhD, Jaime Nevado, PhD, Mónica Fernández, PhD, Manuel Villa, PhD, Ángel Sánchez, MD, PhD, Gabriel Retegui, PhD, Dolores García, PhD, and Ángel Martínez, MD, PhD *Seville, Spain*

Background Sirolimus-eluting stents have been shown to decrease restenosis and reintervention as compared with standard stents. We evaluated the use of sirolimus-eluting stents in primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation.

Methods We randomly assigned 120 patients to compare sirolimus-eluting stents with uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation. The primary end point was composite: death from cardiac causes, recurrent myocardial infarction, or target-lesion revascularization after 360 days.

Results The rate of the primary end point was 6.7% in the sirolimus-eluting stent and 11% in the bare-metal stent group (relative risk 1.75, 95% CI 0.47-6.57, $P = .402$). The survival free from target-vessel failure showed a higher trend in the sirolimus-eluting stent group than in the bare-metal stent group (0.0% vs 5.7%, $P = .064$). There was no significant difference between the 2 groups in the rate of death (5% and 3.6%, respectively; $P = .736$), reinfarction (1.7% and 1.8%, respectively; $P = .940$), or stent thrombosis (3.4% and 1.8%, respectively; $P = .621$).

Conclusions Among selected patients with acute myocardial infarction and ST-segment elevation, the use of sirolimus-eluting stents shows a trend to reduce the rate of target-vessel revascularization in comparison with bare-metal stent. (Am Heart J 2007;154:164.e1-164.e6.)



Survival free of reinfarction, TVR, or stent thrombosis in the SES and conventional stent groups.

Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty

A Pooled Patient-Level Meta-analysis of Randomized Trials

Giuseppe De Luca, MD, PhD; Maurits T. Dirksen, MD; Christian Spaulding, MD; Henning Kelbæk, MD; Martin Schali, MD; Leif Thuesen, MD; Bas van der Hoeven, MD; Marteen A. Vink, MD; Christoph Kaiser, MD; Carmine Musto, MD; Tania Chechi, MD; Gala Spaziani, MD; Luis Salvador Diaz de la Llera, MD; Vincenzo Pasceri, MD; Emilio Di Lorenzo, MD; Roberto Violini, MD; Giullana Cortese, PhD; Harry Suryapranata, MD; Gregg W. Stone, MD; for the Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation

Background: Concerns have emerged regarding a higher risk of stent thrombosis after drug-eluting stent (DES) implantation, especially in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Our objective was to perform a meta-analysis using individual patient data to evaluate the long-term safety and effectiveness of DES compared with bare-metal stents (BMS) in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI.

Data Sources: Formal searches of electronic databases (MEDLINE and CENTRAL) and scientific session presentations from January 2000 to June 2011.

Study Selection: We examined all completed randomized trials of DES for STEMI.

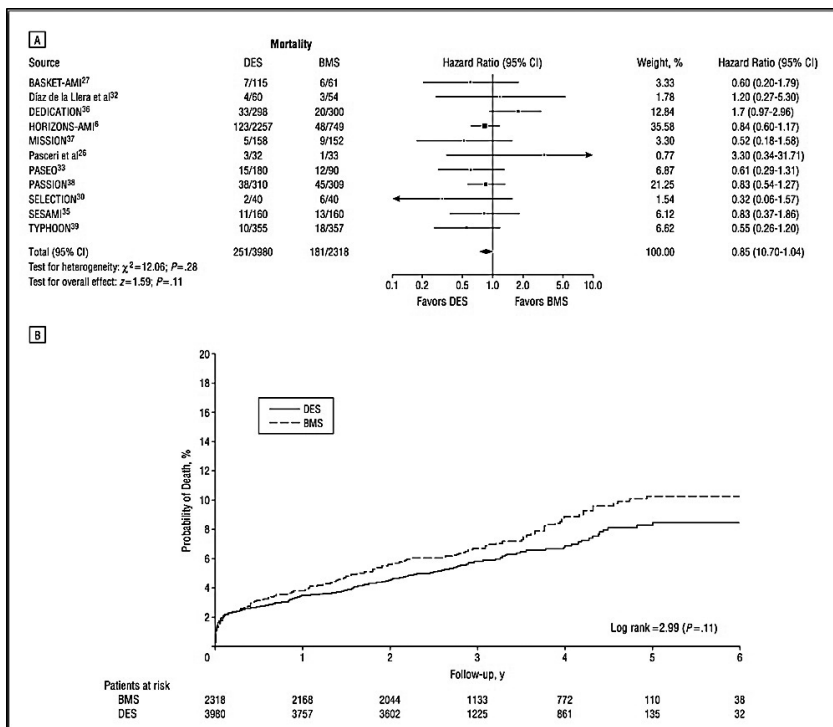
Data Extraction: Individual patient data.

Data Synthesis: Individual patient data were obtained from 11 of 13 trials identified, including a total of 6298 patients (3980 [63.2%] randomized to DES [99% sirolimus-eluting or paclitaxel-eluting stents] and 2318

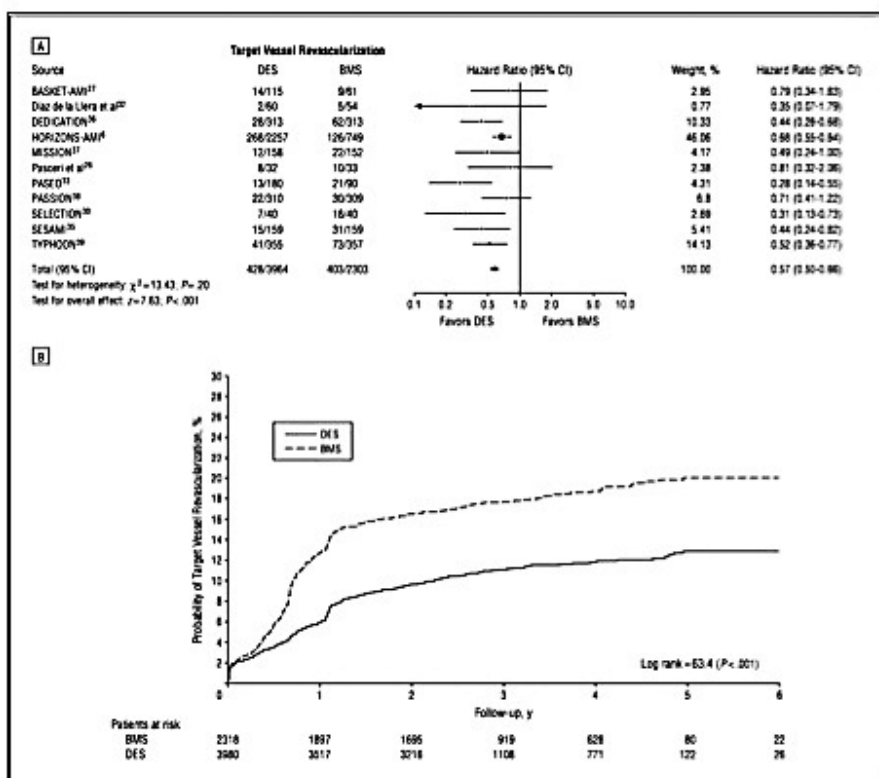
[36.8%] randomized to BMS). At long-term follow-up (mean [SD], 1201 [440] days), DES implantation significantly reduced the occurrence of target-vessel revascularization (12.7% vs 20.1%; hazard ratio [95% CI], 0.57 [0.50-0.66]; $P < .001$, P value for heterogeneity, .20), without any significant difference in terms of mortality, reinfarction, and stent thrombosis. However, DES implantation was associated with an increased risk of very late stent thrombosis and reinfarction.

Conclusions: The present pooled patient-level meta-analysis demonstrates that among patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention, sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents compared with BMS are associated with a significant reduction in target-vessel revascularization at long-term follow-up. Although there were no differences in cumulative mortality, reinfarction, or stent thrombosis, the incidence of very late reinfarction and stent thrombosis was increased with these DES.

Arch Intern Med. 2012;172(8):611-621



NECESIDAD DE NUEVA REVASCULARIZACIÓN



TECNOLOGÍA CRISPR: DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LAS APLICACIONES BIOMÉDICAS

Dr. Carlos Gómez Canga-Argüelles

El desarrollo de técnicas que permitan editar o corregir con precisión y eficiencia el genoma de células vivas es uno de los objetivos principales de la investigación biomédica. El descubrimiento del sistema de inmunidad innata de los procariotas en los años 70 nos proporcionó las enzimas de restricción, el inicio de la ingeniería genética. El primer uso práctico fue la manipulación de la bacteria *E. coli* para producir insulina humana para los diabéticos.

En las últimas décadas, el descubrimiento de la inmunidad adaptativa mediante CRISPR-Cas ha dado lugar a una nueva generación de técnicas de laboratorio extraordinariamente versátiles. Están contribuyendo al conocimiento de los seres vivos como ninguna otra y, con ello, a solucionar problemas anteriormente inabordables.

¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9?

La tecnología CRISPR/Cas9 es una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula. Sería algo así como unas tijeras moleculares que son capaces de cortar cualquier molécula de ADN haciéndolo además de una manera precisa y controlada. Esa capacidad de cortar el ADN es lo que permite modificar su secuencia, eliminando o insertando nuevo ADN.

Los directores de la tesis de Francisco Martínez Mojica habían descubierto, a principios de los años 80 en las salinas de Santa Pola (Alicante), un microorganismo peculiar, la arquea “*Haloferax mediterranea*”, que vive en ambientes de alta salinidad, donde se pensaba que no podía haber vida. Y encargaron al entonces doctorando Francisco M. Mojica estudiar los mecanismos moleculares implicados en esta adaptación.

En los estudios de la estructura del ADN de estas arqueas observó la presencia de secuencias que se repetían decenas, cientos de veces, de manera regular, y que tenían la peculiaridad de ser palindrómicas, es decir, las cuatro bases, adenina, citosina, timina, guanina, (A, C, T, G) se leían igual en ambas direcciones; esta peculiaridad estaba incluida en su tesis leída en 1993.

En los antecedentes bibliográficos encontró un artículo de unos japoneses en 1987 sobre el genoma de *Escherichia coli*, y otro de un grupo alemán en 1991, en *Mycobacterium* donde señalaban que habían encontrado repeticiones del mismo tipo, pero sin ninguna aportación adicional. Estas repeticiones estaban separadas entre sí mediante unas secuencias denominadas “espaciadores” que diferenciaban las distintas cepas de las bacterias.

Un grupo holandés preparaba otro estudio sobre el tema: tras varios correos e-mail decidieron denominarle CRISPR, es el acrónimo inglés de “Agrupación de repeticiones cortas palindrómicas regularmente espaciadas”. Los holandeses identificaron además, en 2002, cuatro genes asociados a las secuencias CRISPR, los llamados Cas pero sin saber para qué servían.

Después de varios experimentos se percibieron de que la clave no estaba en las secuencias CRISPR/Cas sino en los “espaciadores”, en la secuencia de ADN encajada entre dos regiones CRISPR. El grupo del Dr. Mojica intentaba dar explicación a este hallazgo sin lograrlo, hasta que detectaron que una cepa de *E. coli* tenía un espaciador que era idéntico a una parte del ADN de un fago (un virus que ataca a una bacteria) denominado P1, que habitualmente la infecta. Y también observaron que esa cepa en particular era resistente a ese virus.

La idea de que aquello podía ser una especie de sistema inmune bacteriano adquirido (por contacto con el virus), algo insospechado y nunca descrito en la literatura científica, surgió de inmediato. El trabajo posterior fue “informático”, “BIOINFORMÁTICO”. Empezó una búsqueda de secuencias de espaciadores en bacterias y virus, aprovechando que por entonces, a principios de siglo, la fiebre de la secuenciación genómica estaba disparada y se añadía nueva información continuamente.

Fundamento de la tecnología CRISPR

Cuando un virus entra dentro de la bacteria toma el control de la maquinaria celular y para ello interacciona con distintos componentes celulares.

Pero las bacterias que tienen el sistema de defensa CRISPR/Cas poseen un complejo formado por una proteína Cas unida al ARN producido a partir de las secuencias CRISPR. Entonces el material génico del virus puede interactuar con este complejo. Si ocurre eso, el material genético viral es inactivado y posteriormente degradado.

Pero el sistema va más allá. Las proteínas Cas son capaces de coger una pequeña parte del ADN viral, modificarlo e integrarlo dentro del conjunto de secuencias CRISPR. De esa forma, si esa bacteria (o su descendencia) se encuentra con ese mismo virus, ahora inactivará de forma mucho más eficiente al material genético viral. Es, por lo tanto, un verdadero sistema inmune de bacterias.

Durante los años siguientes se continuó la investigación sobre este sistema, pero no fue hasta el año 2012 en el que se dio el paso clave para convertir este descubrimiento, esta observación biológica, en una herramienta molecular útil en el laboratorio.

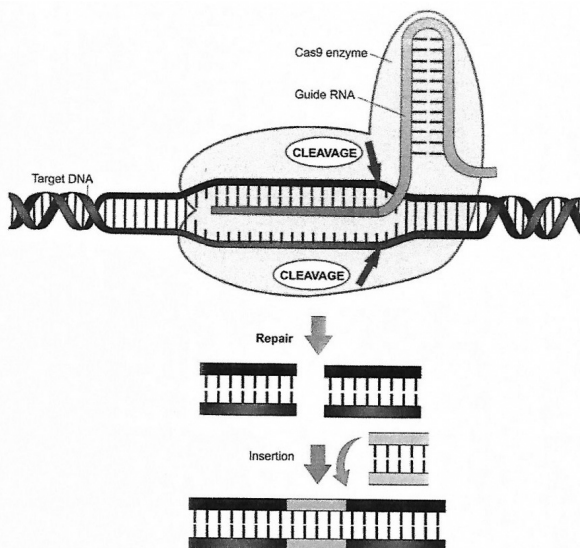
En agosto de este año (2012) un equipo de investigadores dirigido por las doctoras Emmanuelle Charpentier en la Universidad sueca de Umeå y Jennifer Doudna, en la Universidad de California, publicaron un artículo en la revista Science en el que se demostraba cómo convertir esa maquinaria natural en una herramienta de edición «programable», que servía para cortar cualquier cadena de ADN *in vitro*. Es decir, lograban programar el sistema para que se dirigiera a una posición específica de un ADN cualquiera (no solo vírico) y lo cortaran.

Poco después del famoso artículo de Doudna y Charpentier, en enero de 2013 los laboratorios de George Church en Harvard, y Feng Zhang en Massachusetts (MIT) fueron los primeros en publicar artículos demostrando que CRISPR/Cas9 servía para células humanas. Doudna publicó lo propio de manera independiente apenas unas semanas más tarde.

La manera en que lo lograron es demasiado compleja. Baste simplemente decir que se utilizan unos ARNs que dirigen el sistema hacia el ADN que hay que cortar. “Lo que hace el sistema Cas9 es producir el corte, lo que prepara el terreno para que alguno de los sistemas de reparación de la propia célula lo arregle”.

Hay dos sistemas: el *Unión de extremos no homólogos*, que simplemente vuelve a pegarlo, pero normalmente eliminando o insertando algunas bases nuevas, con lo que el gen deja de ser funcional, se silencia. Esto, además de permitir dejar fuera un gen que puede estar produciendo una alteración, permite estudiar la funcionalidad de los genes de una forma mucho más rápida que hasta ahora.

El otro sistema de reparación celular es el *Sistema de reparación directa por homología*. “En este caso se produce el corte de la doble cadena de ADN, pero se introduce también un molde para repararlo, una secuencia que comparte algunas bases con la región donde se produce el corte. Eso permite insertar la secuencia de ADN que deseamos. El sistema de reparación hace una recombinación. Eso es editar, y permite cambiar la información de un gen para que funcione correctamente. Este molde se sintetiza en el laboratorio y solo necesita que los extremos sean iguales a los de ambas partes del corte”.



Que podemos hacer con CRISPR

- Encendido o apagado de genes específicos para el estudio de su función.
- Desarrollo de estudios en gran escala (con una gran población de ARN guías distintos) para la identificación de genes involucrados en un proceso celular determinado.
- Creación de modelos animales de enfermedades humanas.
- Visibilizar estas modificaciones uniando proteínas fluorescentes.
- Direccionamiento de proteínas a secuencias específicas del genoma.
- Modificación genética de plantas.
- Abordar alternativas a la Resistencia de Antibióticos.
- Especialmente útil para las enfermedades raras (MEHUER).

Perspectivas para el futuro

La revolución desencadenada por el sistema CRISPR/Cas9 casi no tiene precedentes en las ciencias biológicas. Su simpleza y economía lo pone al alcance de todos y su potencial es, en principio, inmenso. Desde la terapia génica hasta la modificación de especies vegetales, pasando por su introducción en la naturaleza para la erradicación de especies de mosquitos portadores de parásitos, el desarrollo de CRISPR/Cas9 ha generado tanto entusiasmo como alarma y, como siempre, los organismos regulatorios pertinentes deberán ponerse al día con la tecnología.

En el terreno de la clínica, la técnica se enfrenta todavía a ciertas limitaciones, principalmente los relacionados con la eficiencia y precisión de los cortes generados por Cas9. Pero debemos decir que actualmente son muchos los laboratorios de investigación que están perfeccionando esta técnica, y con muy buenas expectativas en un futuro próximo.

La posibilidad que hoy existe de utilizar el sistema CRISPR/Cas9 para la edición genómica y sus múltiples aplicaciones, es el resultado de un esfuerzo colectivo que comienza en 1995 con la curiosidad suscitada por unas secuencias repetidas de función desconocida, encontradas en un microorganismo en la costa de Alicante, y culmina en 2012 con la reconstrucción en un tubo de ensayo del sistema CRISPR/Cas9 purificado en dos laboratorios independientes en EE.UU. Ninguno de estos investigadores estudiaba enfermedades humanas, ni pretendía encontrar una técnica que permitiera corregirlas. La historia del descubrimiento de CRISPR/Cas9 y la revolución que representa para las ciencias biomédicas ilustran el espectacular salto que, de manera imprevista, puede darse entre la ciencia “básica” y la ciencia “aplicada” y el error en que se incurre cuando no se realiza en equipos multidisciplinares. .

GEN BRAF. UN HITO EN LA HISTORIA DEL MELANOMA CUTÁNEO

Dr. Juan José Ríos Martín

Me siento muy orgulloso y agradecido a esta Real Academia por el honor que me hace al concederme el nombramiento de académico correspondiente. Lo recibo con mucha ilusión y gratitud por lo que representa para mí. Muchas han sido las personas, que en forma directa o indirecta, y aun sin saberlo, me han ayudado en mi vida profesional, ya sea poniendo a mi disposición el valor incalculable de sus conocimientos, compartiendo mis inquietudes o apoyándome para que siguiera adelante en mi cometido. Permítanme que exprese un especial agradecimiento a los profesores Galera Davidson y González Cámpora, mis maestros en la Anatomía Patológica. Sin ellos nada de esto sería realidad; su sabiduría y su modo de entender el papel del patólogo en la práctica asistencial y docente, han supuesto para mí enseñanzas claves para el desarrollo de mi vida profesional. Muchas gracias Ricardo por tu amable presentación. Quiero hacer extensivo este agradecimiento al Dr. Yebra Sotillo por su apoyo para poder ser miembro de esta institución, a todos mis compañeros de trabajo en el Hospital Virgen Macarena, a mis alumnos con los que disfruté aprendiendo día a día durante 25 años y a mi familia por estar siempre tan cercanos. Gracias mamá, Maribel y Pablo por vuestro cariño y paciencia.

He elegido hablar sobre el melanoma cutáneo por ser esta neoplasia a la que he dedicado gran parte de mi actividad asistencial e investigadora en los últimos años. El descubrimiento de la mutación del gen BRAF y el desarrollo de fármacos dirigidos contra la proteína activada han supuesto un hito en la historia natural del melanoma, abriendo una puerta a la esperanza de nuestros pacientes con enfermedad avanzada.

La historia del melanoma es una historia, larga en el tiempo, pero corta en acontecimientos de interés, sobre todo para los pacientes. Las primeras evidencias de la existencia de melanomas se encontraron en los años 60 en esqueletos de momias precolombinas del Perú que datan de hace 2400 años. Aunque en los textos de Hipócrates ya se hace referencia a un cáncer negro cutáneo, no es hasta los siglos 18 y 19 cuando aparecen las primeras descripciones científicas y las medidas terapéuticas iniciales, que con modificaciones, prácticamente se han mantenido hasta nuestros días.

La primera descripción del melanoma se la debemos al patólogo francés René Laennec en una conferencia que dictó en París en 1812. Este avisado investigador es más conocido por la invención del estetoscopio que por ser el primero que describió esta neoplasia. La primera resección quirúrgica de un melanoma, en este caso de una metástasis ganglionar, fue realizada, sin saberlo, por John Hunter en 1787. La pieza quirúrgica se conserva hoy en el museo hunteriano de Londres y su diagnóstico histológico no se hizo hasta 1969.

Sin duda, William Norris es considerado por muchos autores como el médico que más ha contribuido al conocimiento del melanoma. A él le debemos el primer artículo publicado en la literatura científica en 1817 y la descripción de estudios posmortem de pacientes fallecidos con enfermedad diseminada. En 1857 estableció una serie de principios epidemiológicos y clínicos que se han mantenido y confirmado en los siglos posteriores. Por ejemplo, la existencia de una relación entre nevus y melanomas. Hoy sabemos que muchos melanomas se originan a partir de nevus y que la mutación del gen BRAF ya está presente en éstos. También describió la predisposición hereditaria a padecer melanomas, alertó que los melanomas pueden ser amelanóticos, y que pueden desarrollar satélites alrededor del tumor principal. En cuanto al tratamiento recomendaba la excisión amplia y aseveraba que ningún tratamiento, médico ni quirúrgico, sería efectivo en la enfermedad diseminada. En este sentido, Samuel Cooper, eminente cirujano militar inglés, en su libro *“Las primeras líneas de la práctica quirúrgica”* escribió frases como “el melanoma en etapas avanzadas es intratable”, “la única posibilidad de curación es la extirpación quirúrgica temprana”.

El siglo XX aportó innovaciones en la técnica quirúrgica de la mano de William Handley, cuyas recomendaciones marcaron las guías del tratamiento durante más de 50 años. Las aportaciones más relevantes de este siglo fueron los estudios sobre el pronóstico de Wallace Clark y Alexander Breslow. El conocido índice de Breslow que mide el espesor en mm de la profundidad de un melanoma no ha sido desplazado aun como el factor pronóstico más importante y sigue siendo el principal ítem en el estadiaje tumoral. En el año 2002 la Dra. Helen Davis publicó en Nature la alta frecuencia de mutaciones del gen BRAF en diferentes neoplasias, entre ellas el melanoma cutáneo, el carcinoma papilar de tiroides o algunos adenocarcinomas de colon. Nueve años más tarde de esta publicación, la FDA aprueba la primera terapia dirigida con un fármaco inhibidor de la proteína activada, el vemurafenib, y nuestro tumor, habitualmente olvidado en grandes eventos científicos, fue el protagonista del congreso mundial de oncología y portada de numerosas publicaciones que bautizaron el 2011 como el año del melanoma.

El gen BRAF se localiza en el brazo largo del cromosoma 7. Se encuentra mutado aproximadamente en la mitad de los melanomas cutáneos.

Participa en la activación de la vía de las MAP quinasas transmitiendo al núcleo señales de proliferación. En los melanomas con el gen mutado el núcleo recibe estas señales permanentemente, sin necesidad de que existan estímulos externos de crecimiento. El tratamiento con fármacos inhibidores consigue bloquear la vía de señalización inhibiendo de este modo la proliferación celular.

En la portada de la revista New England del 30 de junio de 2011 aparecen publicados los excelentes resultados en términos de supervivencia del estudio BRIM3 en pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutación tratados con vemurafenib. Resultados tan esperanzadores y espectaculares como la regresión de las lesiones metastásicas de pulmón, hígado y hueso, a las 8 semanas de iniciar el tratamiento e incluso respuesta metabólica completa (RC). Una RC al tratamiento sucederá aproximadamente en un 20% de los pacientes tratados con inhibidores combinados de la vía de las MAP quinasas, con una mediana de duración superior a los 39 meses

Desde el año 2011, la determinación de la mutación del gen BRAF está incluida en todas las guías de manejo clínico del melanoma, como la guía de consenso de las sociedades de Oncología Médica y Anatomía Patológica o la guía de la NCCN; en ambas tuvimos el honor de participar en el panel de expertos que las elaboró.

La revolución oncogénica de finales del siglo XX y principios del XXI asentó la idea de que el desarrollo tumoral ocurre tras la adquisición de mutaciones en los genes normales. Hoy sabemos que el melanoma no es una única entidad sino varias entidades que dependen de la mutación que presenten y ésta a su vez de la localización anatómica del tumor.

Al menos existen 4 tipos de melanomas: los que presentan mutación de BRAF (alrededor del 50%), mutación de NRAS, de NF-1 y los triples-negativos. Muchos de estos últimos tienen mutación de KIT. La mutación de BRAF más frecuente es la V600E la cual supone un cambio puntual de valina por ácido glutámico en la posición 600. La identificación en 2003 de esta misma mutación en nevus melanocíticos confirmó la relación nevus-melanoma ya propuesta en la época victoriana por William Norris.

Las mutaciones están en relación con la localización del melanoma. Alrededor del 50% de los que se sitúan en piel sin daño crónico solar portarán la mutación de BRAF, siendo mucho menos frecuente en los de piel con daño solar crónico, en los de localización acral y en los de mucosas.

Desde el año 2012, el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen Macarena es pionero en la determinación en España de la mutación del gen BRAF en melanomas. Junto al hospital Valle d'Hebron de Barcelona y 12 de octubre de Madrid, forma parte de una plataforma nacional que desde su inicio ha testado más de 4500 muestras procedentes de 175 hospitales de todo el país, siendo el 41% de los tumores portadores de la mutación, una cifra algo inferior a lo comunicado en

la literatura. Desde el inicio de nuestro trabajo se plantearon 3 cuestiones de gran importancia: cuál era la metodología más adecuada para estudiar la mutación, si existía o no homogeneidad en el tejido y por último si el seguimiento de los pacientes era posible mediante el estudio del ADN circulante o biopsia líquida. En relación al primero de los aspectos, en 2018 presentamos en el congreso internacional sobre tratamientos dirigidos en cáncer nuestra experiencia con diferentes técnicas de PCR a tiempo real, demostrando los mejores resultados con la v.2 de Cobas. En relación a la valoración de la homogeneidad de la mutación, estudiamos muestras pareadas de tumores primarios y de su metástasis, que tenían casi un 17% de discordancia. Demostramos con diferentes técnicas inmunohistoquímicas y moleculares que esta discordancia no era real sino consecuencia de la tecnología empleada. Con estos resultados, concluimos que no existe heterogeneidad y por tanto, la mutación puede determinarse tanto en el tumor primario como en cualquiera de sus metástasis, hecho que parece lógico al tratarse de una mutación conductora que se mantiene a lo largo de la historia natural de la neoplasia. Y en relación al 3º aspecto relativo a la biopsia líquida, comprobamos una alta correlación, cercana al 90%, entre la mutación en el ADN circulante y la obtenida a partir de muestras sólidas. Este estudio confirmó la utilidad clínica de la biopsia líquida en el seguimiento de los pacientes

Otra pregunta que nos surgió en estos años era si con el estudio histológico convencional con hematoxilina-eosina era posible reconocer a los melanomas mutados, es decir si la mutación deja una impronta morfológica. Hemos estudiado las características histológicas de una serie de 201 melanomas primarios, 87 de ellos mutados. En el análisis multivariante, solo la morfología epitelioides y la ausencia de elastosis mantuvieron significación estadística. Como se ha mencionado previamente, los melanomas mutados se localizan con mayor frecuencia en piel con exposición intermitente al sol y por tanto sin elastosis actínica. Esta peculiar morfología epitelioides es consecuencia del conocido efecto Warburg. Otto Warburg fue un fisiólogo alemán galardonado con el premio nobel en 1931 por sus descubrimientos sobre la respiración celular. La célula tumoral ingiere gran cantidad de glucosa y forma lactato a partir de pirúvico, incluso en presencia de oxígeno. El acúmulo de lactato en el citosol es la causa del citoplasma amplio eosinófilo de la célula epitelioides tumoral.

En cuanto al posible papel pronóstico de la mutación de BRAF no hay todavía conclusiones relevantes. Aunque parece que no tiene impacto en la supervivencia global, es posible que sea un factor de mal pronóstico en melanomas finos, menores de 1mm de espesor en profundidad.

Y por último, ¿qué nos espera en el futuro?

El Dr. Ackerman, referente mundial de todos los dermatopatólogos, escribía hace 34 años un editorial en la revista americana de dermatología titulado *“nadie debería morir por melanoma”*, ya que el diagnóstico

debe de hacerse en una fase precoz. Los melanomas crecen en la epidermis donde se extienden superficialmente como una balsa de aceite, hasta que pasados unos años adquieren la capacidad de infiltrar la dermis y de metastatizar. Es en la fase intraepidérmica o de invasión dérmica inicial cuando debe de hacerse la extirpación para garantizar la curación de la enfermedad.

En Andalucía se ha el hecho el trabajo muy bien y así lo pudimos comprobar en el estudio que nuestro grupo realizó sobre la incidencia de melanoma en la primera década del siglo XXI, que contó con la participación de 14 centros del SSPA. El aumento en la incidencia de melanomas que encontramos fue a expensas de un mayor número de melanomas menores de 1 mm de espesor y por tanto muchos de ellos en fase de crecimiento radial sin capacidad de metastatizar.

Sin embargo, la afirmación del Dr. Ackerman, “*nadie debería morir de melanoma*”, sigue cuestionada en 2019; hoy sabemos que hay variables que no podemos controlar con eficacia y otras en las que es posible intervenir. Entre las primeras, un 10% de los melanomas son de rápido crecimiento y probablemente no tengan una fase in situ ni un crecimiento progresivo, como el que hemos descrito previamente. Desde el inicio surgen en la dermis, probablemente a partir de melanocitos dérmicos y los pacientes no tienen los factores de riesgo habitualmente asociados a esta patología, lo que dificulta aún más su diagnóstico precoz. Además, estos melanomas presentan con menor frecuencia mutación de BRAF. Los factores sobre los que podemos actuar son aquellos relacionados con la educación sanitaria de la población, aumentando la concienciación sobre la malignidad del melanoma y eliminando las ideas equivocadas existentes, y por otra parte facilitando la labor de los dermatólogos y médicos generales. Son suficientes estos dos datos: el 63% de los pacientes con melanoma han consultado a su médico general por otro motivo en el año previo al diagnóstico de la neoplasia, y solo el 30% de los dermatólogos hacen una revisión completa del tegumento de cada paciente en la consulta diaria. Darse cuenta de estos problemas ayudará a la comunidad médica y a las autoridades sanitarias a orientar mejor sus esfuerzos. Un buen programa de screening puede prevenir futuros melanomas y disminuir los costes derivados de su tratamiento.

El número de nuevos melanomas seguirá aumentando hasta triplicarse en 15 años, más en hombres que en mujeres. En la actualidad el melanoma ocupa el 10º lugar entre las diferentes neoplasias en el hombre y el 5º en mujeres. En el estudio que nuestro grupo realizó sobre la incidencia de melanoma en Andalucía en la primera década del siglo XXI, pudimos constatar este aumento en la incidencia también en nuestra comunidad. Los casos diagnosticados anualmente pasaron de ser 275 en el año 2000 a 500 en el 2009, casi se duplicaron en 10 años.

Por nuestra parte, los biólogos moleculares y patólogos seguiremos buscando y determinando nuevos factores predictivos de respuesta a los

nuevos fármacos como la expresión de PD-L1. Además, nuestro grupo ha comenzado una nueva andadura en compañía de ingenieros informáticos para desarrollar modelos matemáticos, mediante redes neuronales con tecnología tipo machine learning, que puedan predecir la aparición de metástasis de melanoma.

Para terminar, quisiera poner en valor la existencia de las comisiones interdisciplinarias en la práctica actual de la medicina. En la patología y la oncología del siglo XXI la integración de disciplinas es sin duda la clave del éxito.

Muchas gracias a todos mis compañeros de la comisión de melanos del Hospital Virgen Macarena por su trabajo y su dedicación. Y muchas gracias a todos ustedes por su atención y a la Academia por recibirme entre sus miembros.

He dicho

REFERENCIAS

1. Carlos Esteban Alonso, Gabriel Esteban Salerni. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. Med Cutan Iber Lat Am 2016; 44:64-67.
2. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of cutaneous melanoma. Cell 2015; 161:1681-1696.
3. Ascierto PA, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. J Transl Med 2012; 10:85.
4. Russo T et al. No one should die of melanoma: Time for the vision to be realized?. Dermatol Pract Concept 2019; 9:1-3.
5. Riveiro-Falkenbach E, Santos-Briz A, Ríos-Martín JJ, Rodríguez-Peralto JL. Controversies in inpatient melanoma BRAF^{v600E} mutation status. Am J Dermatopathol 2017; 39:291-295.

CLAUSURA DEL 319 CURSO ACADÉMICO

El día 19 de diciembre de 2019 se celebró la “Clausura del 319 Curso Académico con arreglo a la siguiente programación: en primer lugar, el **Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Castro Arroyo**, Rector de la Universidad de Sevilla, impartió la conferencia **“La importancia de la financiación de la Universidad Pública”** en la cual, con una brillante e interesante exposición puso al día los problemas que actualmente tiene nuestra Universidad en el ámbito financiero y las posibles soluciones a tener en cuenta.

A continuación, se procedió a la apertura de las plicas del Concurso Científico de Premios del año 2019 y de los Premios de la Fundación RAMSE. El acto fue clausurado por el Excmo. Sr. Presidente, Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández.

El Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Castro Arroyo, Rector de la Universidad de Sevilla Miguel Ángel Castro es licenciado en Farmacia, doctor en Química y catedrático de universidad de Química Inorgánica de la Hispalense desde 2009. Ha sido, hasta alcanzar este puesto, becario de formación de personal investigador (1989-1992), investigador contratado por la Unión Europea (1993-1995), investigador postdoctoral contratado (1996-1997), profesor asociado a tiempo completo (1997-2000) y profesor titular de universidad (2000-2009). Ha trabajado en varias universidades internacionales, entre ellas la University College de Oxford y la de Cambridge. Ha sido investigador de varios grupos y de numerosos proyectos regionales, nacionales e internacionales, siendo en la actualidad el responsable del grupo de investigación «Química del Estado Sólido».



Ha realizado tareas de gestión desde el año 2005, cuando puso en marcha el Servicio General de Investigación de Rayos X de la Hispalense. Desde entonces, ha sido director del Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Hispalense (2007-2008), director del Secretariado de los Servicios Generales, de los Centros y de los Institutos de Investigación de la institución (2008-2009) y vicerrector de Ordenación Académica (2009-2015). Desde el año 2015 ocupa el cargo de Rector de la Universidad de Sevilla.

CONFERENCIAS EXTRAORDINARIAS

LA MEDICINA EN EL ARTE DE LA PINTURA

Dr. D. Miguel Núñez Arjona

El día 16 de mayo de 2019, el Dr. D. Miguel Núñez Arjona, Coronel Médico de la Sanidad Militar, pronunció la conferencia titulada “La medicina en el arte de la pintura”. Fue presentado por el Académico de Número de la RAMSE Ilmo. Dr. Fernando Sáenz López de Rueda.

El Dr. Miguel Núñez Arjona, coronel médico de la Sanidad Militar y pintor galardonado con varios premios, expuso en su conferencia la imagen del médico en las más significativas obras de arte de pintura universal, relacionándolas con los hitos más relevantes de la historia de la Medicina desde el Renacimiento hasta nuestros días, tema sobre el que son escasas las publicaciones monográficas. Clausuró el acto el presidente de la RAMSE Excmo. Dr. Jesús Castiñeiras Fernández.



LA GUARDIA CIVIL: “UN INSTITUTO AL SERVICIO DE LA CIUDADANÍA”

Excmo. Sr. D. Félix Vicente Azón Vilas
Director General de la Guardia Civil

Comenzó su intervención destacando que la seguridad se concibe como un servicio público que constituye uno de los pilares sobre los que se asienta el pleno desarrollo democrático de España, su sistema institucional, su seguridad jurídica y su prosperidad. También es un elemento necesario para la mejora de la calidad de vida de los ciudadanos y un requerimiento para el progreso de intereses nacionales como el turismo o la inversión, tan importantes para el crecimiento económico.

Resaltó que, para garantizar la seguridad, la Guardia Civil cuenta con un despliegue formado por casi 80.000 agentes, distribuidos en más de 2.250 unidades, de las que 1.963 son puntos de atención al ciudadano, pudiendo afirmarse que la Guardia Civil vertebró la presencia del Estado en todo el territorio español, asumiendo un compromiso con la seguridad pública desde las zonas más despobladas hasta las urbanas y periurbanas.

Destacó que otra característica fundamental de la Guardia Civil es la versatilidad de las unidades, capaces de proporcionar seguridad en las carreteras, realizar arriesgados rescates en mares y montañas, proteger la naturaleza y el medio ambiente, prestar servicio en el subsuelo, surcar cielos, vigilar el ciberespacio, o ser un referente en la investigación y esclarecimiento de los delitos, así como en la lucha contra el terrorismo.



Desde el año 2005, la Guardia Civil se ha dotado de un Sistema de Gestión Estratégica articulada con una serie de documentos clave, entre los que se encuentra el Plan Estratégico, documento de planificación estratégica con una vigencia temporal prevista de cuatro años en donde se establecen los objetivos a alcanzar y las actuaciones necesarias para lograrlos.

Actualmente la Guardia Civil centra su atención en diez líneas temáticas de actuación de carácter eminentemente operativo, y una más de naturaleza transversal. La primera línea estratégica de actuación es la lucha contra el terrorismo y el control de armas y explosivos. De forma similar a la lucha contra el Crimen Organizado, basa su desarrollo entre otros aspectos, en la cooperación internacional; la acción preventiva, principalmente a través de la vigilancia proactiva de costas, fronteras, puertos y aeropuertos; y la investigación especializada. La reciente creación de la Unidad de Coordinación de Ciberseguridad está destinada a impulsar una visión integradora del potencial del Cuerpo en el ámbito del ciberespacio. El Centro de Coordinación de Vigilancia Marítima de Costas y Fronteras (CECORVIGMAR) se encarga de la ordenación de flujos migratorios y seguridad y cuanta con el apoyo tecnológico del Sistema Integrado de Vigilancia Exterior (SIVE). Para la protección de los colectivos más vulnerables la Guardia Civil recoge las iniciativas, protocolos, planes e instrucciones que desde el Ministerio del Interior y la Secretaría de Estado y actúa en consecuencia. A destacar la protección a las víctimas de violencia de género, la prevención del consumo y tráfico minorista de drogas en los centros educativos y la mejora de la seguridad de las personas mayores mediante acciones formativas especialmente enfocadas a las modalidades delictivas que más les pueden afectar.

El Director General destacó la mejora de la seguridad en centros hospitalarios y profesionales de la salud durante el desarrollo de su profesión; para ello, la Guardia Civil cuenta desde hace años con un plan específico para hacer frente a las agresiones y amenazas sufridas por los profesionales. También hizo referencia a la Protección del Medio Ambiente, donde la Guardia Civil, principalmente por medio del SEPRONA, se encarga de la defensa nacional del medio ambiente. En cuanto a la Seguridad Ciudadana, la Guardia Civil centra su actuación en la labor preventiva y el tratamiento individualizado de problemáticas específicas. Por otra parte, la Guardia Civil sigue contribuyendo decididamente a que se logre una disminución del número de accidentes de tráfico, así como a continuar las labores de auxilio a los usuarios de las carreteras, a través de su Agrupación de Tráfico, bajo la dependencia funcional de la Dirección General de Tráfico.

Por último, expuso una breve reseña en cuanto a la Proyección Exterior de la Guardia Civil.

Un numeroso público siguió con interés la valiosa disertación del Director General de la Guardia Civil. Al final de la disertación le fue entregado un diploma acreditativo de reconocimiento por el presidente de la RAMSE, Excmo. Dr. Jesús Castiñeiras Fernández.

SESIONES ACADÉMICAS ORDINARIAS

MESAS REDONDAS

“25 años de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Universitario Virgen Macarena”.

Celebrada el día 2 de febrero de 2019. Moderada por el Académico de Número de la RAMSE Ilmo Sr. Dr. Miguel Ángel Muñiáin. Ezcurra, que llevó a efecto la introducción y presentación, del acto junto con los Dres. D. Jesús Rodríguez Baño, D. Álvaro Pascual, Julián de la Torre, D. José Miguel Cisneros y D. Antonio Castro. Actuaron como ponentes las Dras. Dña. María José Ríos (“Un médico internista en Enfermedades Infecciosas”); Dña. María Dolores del Toro (“Las Enfermedades Infecciosas en el siglo XXI”); y los Dres. D. Ángel Domínguez (“La inmigración nos hace mejores”); y D. Juan Gálvez (“Caminando al Hospital”)

“investigación en Atención Primaria. El papel de la mujer”.

Celebrada el 14 de febrero de 2019. Moderada por el Académico de Número Ilmo. Dr. Carlos Martínez Manzanares y por el Académico de Número de la RAMSE y por el Académico Correspondiente de la RAMSE Dr. Manuel Ortega Calvo. Actuaron como ponentes las Dras. Dña. Ángela Cejudo López (La importancia de la investigación cualitativa. “Pacto de Silencio”); Dña. Leticia Miró Moriano (“Proyecto PREDIMED-PLUS, un gran reto de investigación sobre nutrición y enfermedad cardiovascular”); y Dña. Pilar Bohórquez Colombo (“Los pacientes institucionalizados, un grupo huérfano en resultados en salud”)

“Prevención de la drogodependencia”.

Celebrada el día 4 de abril de 2019. Presidida por los Profesores D. Jesús Castiñeiras Fernández (Presidente de la RAMSE) y D. Jaime Rodríguez Sacristán (Académico de Número). Realizó la introducción y presentación el Prof. D. Alfonso Blanco Picabia, actuando como ponentes los Dres. D. Diego de la Vega Sánchez (“Neurobioquímica y aspectos clínicos del cannabis en adultos”);

Dña. Rafaela Caballero Andaluz (“Prevención de adicciones y drogodependencias en infancia y adolescencia”); y D. Javier Rubio Rodríguez (“Percepción social de las drogadicciones y su presencia en los medios de comunicación como modeladores de la opinión pública”)

“La cara oculta de los Colegios de Médicos: Solidaridad, Protección Social y Colaboración Internacional”.

Celebrada el martes, día 9 de abril de 2019. Moderada por el Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch (Vicepresidente de la RAMSE), actuaron como ponentes el Dr. D. Serafín Romero Agüit, Presidente de la Organización Médica Colegial (OMC) y de la Fundación de Protección Social de la OMC. (“Pasado, presente y futuro de la Fundación de Protección Social de la OMC”); Sra. Dña. Nina Mielgo Casado, Directora de la de la Fundación de Protección Social de la OMC (“Solidaridad entre colegiados y familias. Cifras globales”); el Dr. D. Juan Manuel Contreras Ayala, Secretario General del RICOS (“Lo que la Fundación de Protección Social ha dado y sigue dando a los médicos sevillanos” y el Dr. D. Alfonso Carmona Martínez, Presidente del RICOS (“El mundo de la Cooperación Internacional”). Conclusiones y clausura del acto por el Presidente de la RAMSE Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, el cual, así mismo, presidió el acto.

La Real Academia de Medicina y Cirugía en el siglo XX”.

El jueves, 25 de abril de 2019 se celebró la mesa redonda titulada “La Real Academia de Medicina y Cirugía en el siglo XX”. La introducción al acto y presentación del tema y de los ponentes corrió a cargo del Dr. D. Federico Argüelles Martín, Secretario General de la RAMSE y Profesor Titular de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Actuaron como ponentes el Dr. D. Joaquín Núñez Fuster, Académico de Número de la RAMSE y doctor en Medicina y en Historia del Arte, que desarrolló el tema “La Real Academia de Medicina en la calle Alfonso XII. Del 98 a la II República”; el Dr. D. Jorge Domínguez-Rodiño Sánchez-Laulhé, Académico Correspondiente de la RAMSE y doctor en Medicina, expuso el tema “La Real Academia de Medicina en la Plaza de España (1933-1976). De la II República a la Transición” y el Dr. D. José Luis Serrera Contreras, Académico de Número de la RAMSE y doctor en Medicina y en Historia habló sobre la “Vida de la Academia en el último tercio del siglo XX”.

Buenas prácticas para prevenir los trastornos de la voz en los docentes

Celebrada el 11 de junio de 2019. Moderador: Dr. D. Jaime Marañón López, Académico Correspondiente de la RAMSE. Médico del Trabajo. Asesor Médico Servicio de Prevención de la Universidad de Sevilla. Ponentes: Dr. D. Hugo Galera Ruiz, Académico Correspondiente de la RAMSE. Otorrinolaringólogo y Profesor Titular. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Dr. Carlos Ruiz Frutos, Director del Laboratorio Andaluz de Enfermedades Profesionales del IAPRL. Médico del Trabajo. Profesor Titular. Universidad de Huelva; D. Jörn Vogel, Logopeda por la Universidad de Hamburgo. Logopeda en el Hospital Quirónsalud Infanta Luisa de Sevilla.

Contenido y comentarios: La enfermedad vocal en el docente. Intervenciones para el tratamiento de la disfonía en el docente. Justificación del estudio. Enfermedad Profesional. Vigilancia de la salud. Importancia del Logopeda. Acciones preventivas y rehabilitadoras para la voz Taller: Guía de buenas prácticas para la prevención de los trastornos de la voz en los docentes.

Atención Primaria y Atención Especializada: “Una coordinación imprescindible”

Celebrada el día 26 de junio de 2019, Presidió el acto el Prof. Castiñeiras, (Presidente de la RAMSE), actuando como moderador Dr. D. Miguel Ángel Callejas (Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria.H.U. “Virgen Macarena” de Sevilla. Los ponentes fueron el Dr. D. Francisco Atienza (“Manejo del PSA en Atención Primaria”); Dra. Dña. Cristina García y Dr. D. Rafael Medina (“Los 5-ARIS y el PSA”); Dr. D. Javier Espinosa y Dr. D. Carlos Reina (“Criterios e indicaciones de la biopsia de próstata”); y Dr. D. Enrique Gómez, Dr. D. Daniel López y Dra. Dña. M^a José Requena (Biopsia por fusión”). Expuso las conclusiones el Prof. D. Jesús Castiñeiras

A continuación, se presentó el libro (versión en español) “La Próstata: “Anatomía Quirúrgica-Translacional” cuyo autor es el Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández, Jefe de Servicio de Urología.H.U. “Virgen Macarena” de Sevilla. Presidió el acto: el Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Aguirre Muñoz, Consejero de Salud y Familias.de la Junta de Andalucía, quien así mismo se encargó de su clausura.

Inmunosenescencia: estado actual y perspectiva.

Celebrada el día 17 de octubre en Córdoba. Con la celebración de este acto la Academia atiende la necesidad de ampliar su ámbito de

actuación territorial, fuera del lugar de su sede en Sevilla capital de acuerdo con lo establecido en el artículo 3 de los Estatutos vigentes que regulan el funcionamiento de nuestra Corporación. La Mesa Redonda estuvo organizada y moderada por la Académica Correspondiente de la RAMSE, Dña. Alejandra Pera Rojas. Intervinieron como ponentes el Prof. José Peña, Académico de Número y profesor emérito de la UCO (“Envejecimiento saludable”); el Prof. Rafael Solana, Director Científico de la Red Andaluza de Terapias Avanzadas e Investigador Responsable del grupo “Inmunología y Alergia” del IMBIC “Inmunosenescencia de los linfocitos T y NK”); la Profª. Raquel Tarazona, Catedrática de inmunología de la Universidad de Extremadura (“Células NK e inmunoterapia del cáncer”); el Dr Francisco Borrego, Ikerbasque research professor, Biacruces (“El receptor CD300a como posible biomarcador en la infección por VIH”); y el Prof. Florian Kern, Chair of Immunology, Brighton and Sussex Medical School, Reino Unido (“CMV, ageing, and damage to the vasculature (CMV, envejecimiento y daño vascular)”. Concluyó el acto con un animado e interesante coloquio.

Primer centenario de la publicación del libro ‘La edad crítica’ del Profesor Gregorio Marañón. Madrid 1919

Celebrada el día 7 de noviembre de 2019. Moderada por el Dr. D. Santiago Durán García, Académico de Número de la RAMSE. Ponentes fueron el Dr. Rogelio Garrido Teruel, Académico de Número de la RAMSE (“Menopausia: 1919-2019. Consideraciones históricas y relevancia clínica”); Dr. Jesús Castiñeiras Fernández, *Académico de Número y Presidente de la RAMSE* (“Andropausia 2019: Actualización Clínico-Terapéutica”) y Dr. Santiago Durán García, *Académico de Número de la RAMSE* (“Complicaciones endocrinas y nutricionales en ambas situaciones”). Conclusiones: Dr. Rogelio Garrido Teruel.

Contenido y comentarios: La menopausia sigue siendo un periodo de la vida de la mujer de extraordinaria relevancia y de suma actualidad. En este momento se están investigando nuevos fármacos para intentar mejorar los efectos del tratamiento hormonal sustitutivo. La andropausia tiene mucho que ver con la salud física y mental del varón en sus últimos veinte-treinta años de vida. La disfunción eréctil y su relevancia como factor de riesgo cardiovascular. Los trastornos del tiroides y el desarrollo de obesidad como principal complicación dentro de las manifestaciones endocrinológicas y nutricionales. Importancia del ejercicio físico para evitar la sarcopenia y la osteopenia en estas situaciones.

Radicales libres: envejecimiento y trabajo

Celebrada el 14 de noviembre de 2019. El acto fue presentado por el Ilmo. Dr. D. Pedro de Castro Sánchez, Académico de Número de la RAMSE Ponente: Dr. D. Ángel Tomas Camacho García, Especialista de Toxicología. Coordinador del área de toxicología Clínica de la Asociación Española de la Especialidad. Director Médico del Laboratorio Lema-Bandin-Vithas.

Contenido y comentarios: Transición Radicales libres & antioxidantes. La genética & telómeros: su relación con el envejecimiento. Los factores ambientales en el envejecimiento. Turno de noche y melatonina. Nuevas perspectivas de tratamiento con melatonina en las enfermedades neurológicas.

El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero solo el 95% del que consumimos sigue la ruta fisiológica en condiciones normales; el resto sufre sucesivas reducciones donde se generan moléculas altamente tóxicas denominadas especies reactivas del oxígeno (radicales libres), una serie de especies químicas que son capaces de dar lugar a múltiples reacciones, con otros compuestos presentes en el organismo, y producir daño celular. Dichas especies reactivas son de origen endógeno. Surgen como “accidentes químicos”, es decir, como reacciones secundarias no deseadas entre las biomoléculas. El organismo también está expuesto a radicales libres procedentes de fuentes externas tales como el humo del tabaco, la polución ambiental, la radiación ionizante, los hábitos alimenticios, el ozono, el ejercicio en exceso, el estrés, tóxicos ocupacionales como el benceno o micotoxinas, entre otros. Estas especies tan reactivas, no causan daño oxidativo en condiciones normales debido a que la célula está provista de gran cantidad de mecanismos antioxidantes. Sin embargo, cuando la capacidad de los mecanismos antioxidante se ve superada por las agresiones oxidativas, nos encontramos ante una situación de estrés oxidativo. El balance oxidativo del organismo humano es esencial para la regulación metabólica, la producción de energía, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular, el control del tono vascular entre otros. Si este balance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes se desequilibra se induce una situación conocida como estrés oxidativo. Las defensas antioxidantes existentes en el cuerpo son suficientes y adecuadas para prevenir un daño sustancial a los tejidos; sin embargo, si hay un exceso de estas sustancias, y una sobreproducción de radicales libres, o una caída en el nivel de las defensas antioxidantes conducirá a un desequilibrio, que podría provocar dicho estrés. Los radicales libres están implicados en numerosos procesos

degenerativos, que incluyen el envejecimiento, el cáncer, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, procesos irritativos de la piel e inflamaciones. Asimismo, las lesiones por isquemia-reperusión, se caracterizan también por la formación de radicales libres.

Nuevo código de Ética y Deontología médica

Se celebró el día 19 de noviembre de 2019, Organizada por los Ilmos: Sres. Académicos de Número Dres. D. Alfonso Galnares Ysern (Medicina Legal y Forense) y D. José María Rubio Rubio (Bioética)] y el Comité de Ética y Deontología Médica del RICOMS. Actuaron como ponentes: Dr. D. Francisco Campa Valera, Académico Correspondiente de la RAMSE. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Derecho Público. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Del Comité de Ética y Deontología del RICOMS (“El triple marco ético, deontológico y normativo de la profesión médica. ¿Qué es un Comité Deontológico y cuáles son sus funciones?”); Dra. D^a. María del Carmen Delgado Jiménez, Especialista en Cirugía General y Digestiva. Vocal del Comité de Ética y Deontología del RICOMS. Cooperante y colaboradora con asociaciones de mujeres con cáncer de mama (“¿Cómo se constituye y como funciona un Comité Deontológico?”); Dr. D. José María Domínguez Roldán, Jefe Clínico en el Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Virgen del Rocío. Presidente del Comité de Ética y Deontología del RICOMS. Miembro de la Comisión Central de Deontología del Consejo General de Colegios Médicos (“¿Por qué la OMC ha considerado necesario un nuevo Código Deontológico? ¿Cómo se ha elaborado? ¿Cuáles son sus principales novedades?”)

Contenido y comentarios. La razón principal de la Ética y de la Deontología Médica es ayudar a los profesionales sanitarios en su deber primario de “saber actuar” en las circunstancias personales de cada enfermo conforme a las posibilidades de la ciencia y las exigencias de una demanda sanitaria universal cuyas fronteras son cada vez más difíciles de precisar. El deber de “saber actuar” de todo médico implica la necesidad de una conciencia y de un código de conducta y a este fin sirven los protocolos, los reglamentos, los códigos, la ética y la legislación sanitarias. Los acelerados progresos de la ciencia y de la técnica unidos a los profundos cambios en la relación sanitaria y el ejercicio profesional, exigen que el Código Deontológico, el canon ético y moral de la Colegiación Médica, sea revisado en el tiempo y adaptado a las circunstancias que se vayan generando. En esa conciencia, la OMC abordó la elaboración

de un nuevo Código Deontológico, actualmente en la fase final de su edición. Conscientes de su importancia y transcendencia, la RAMSE y el Comité de Ética y Deontología del RICOMS ofreció a los médicos y estudiantes de medicina y a la sociedad sevillana esta Mesa Redonda como una posibilidad de conocimiento y de diálogo.

Prevención del cáncer gástrico en 2019

Celebrada el día 12 de diciembre de 2019. Moderada por el Ilmo. Dr. Felipe Martínez Alcalá, *Académico de Número de la RAMSE. Digestivo* (“Presentación. Problemas actuales”). Actuaron como ponentes: Dr. Javier Romero Vázquez, *Especialista Aparato Digestivo Hospital Infanta Luisa. Sevilla* (“Importancia de la nutrición. Distribución epidemiológica y factores de riesgo”); Dr. Felipe Martínez-Alcalá García, *Especialista de Aparato Digestivo. HU Virgen del Rocío. Sevilla* (“Como detectar las lesiones preneoplásicas”); Dr. Sarbelio Rodríguez Muñoz, *Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Ruber Juan Bravo. Madrid* (“¿Existe un tratamiento endoscópico eficaz en prevención y neoplasia iniciales?”)

Contenido y comentarios. Aunque la incidencia del cáncer gástrico ha disminuido significativamente en los últimos 70 años, es el quinto cáncer más frecuente y supone la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. La tasa de mortalidad por cáncer gástrico es similar a su incidencia es decir, que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico mueren por esta causa tras su diagnóstico. Sin embargo, en países como Japón con una de las incidencias más altas, la mortalidad por este tumor es inferior a la mitad de su incidencia. El reconocimiento temprano de lesiones preneoplásicas, neoplasias iniciales y su tratamiento, así como el reconocimiento de factores de riesgo han supuesto en estos países una disminución significativa en la mortalidad por esta causa. El descubrimiento del *helicobacter pylori* en 1983 por los australianos Barry Marshall y John Robin Warren por lo que recibieron el premio nobel de Medicina en 2005, ha supuesto un avance en la prevención del cáncer de estómago. Tenemos aún numerosos interrogantes por resolver. ¿Existe un cáncer gástrico hereditario? ¿Qué importancia tiene la gastritis en el desarrollo del cáncer gástrico? ¿El omeprazol juega algún papel a favor o en contra del cáncer gástrico? Con esta mesa redonda pretendemos dar respuesta con los conocimientos actuales a la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer gástrico en nuestro entorno.

JORNADAS

Abordaje multidisciplinar de la PKU

El día 8 de marzo de 2019, organizada por el III Aula PKU (Fenilcetonuria) se celebró en la sede de la Academia esta actividad científica. Efectuó la presentación y actuó como moderadora la Dra. María Bueno (H. Universitario Virgen del Rocío). Actuaron como ponentes las Dras Dña. Amaya Belanger del H. Ramon y Cajal (*Abordaje multidisciplinar de la PKU en la infancia*), Dña. Camila Gª Volpe, del H. Sant Joan de Deu (*Nutrición en el paciente PKU*) y Dña. Eva Venegas, del H. Virgen del Rocío (*Abordaje multidisciplinar de la PKU en edad adulta*) y los Dres: D. Friedrich K. Trefz (*Recent findings in adult pku patients*) y D. Fernando Alcalde y Cristina Soria (*Presentación proyecto patient support program*)

II Jornadas: retos de vacunación en el S.XXI. El efecto de las vacunas en salud infantil

Por segundo año consecutivo, el día 24 de abril de 2019, se celebró la Jornada sobre “Retos de la vacunación en el siglo XXI: el impacto de las vacunas en la salud infantil”, Moderada por el Dr. Federico Argüelles Martín, Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Actuaron como ponentes la Dra. Pilar Aznar Marín (“El éxito de la vacunación frente al rotavirus”); la Dra. Rosario Cambronero (“¿Quién debe Vacunarse?”); el Dr. Cristobal Coronel Rodríguez (“MeningoBienprotegidos”) y el Sr. D. Javier Moreno Alemán (“Aspectos legales de las vacunas”)

Jornada de artroplastia de cadera cementada

El día 29 de mayo tuvo lugar la “Jornada de artroplastia de cadera cementada”, organizada por el Académico Correspondiente Dr. D. Pedro Cano Luis, del Hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Trataron el estado actual de la artroplastia de cadera cementada, la técnica quirúrgica y los riesgos y complicaciones. Para ello, intervinieron los Dres: Dña. Almudena Martínez Sánchez, Dña. Rosa Rodríguez Espejo, D. Juan Ballester Alfaro, D. Álvaro Blanes Pérez, Prof. Steffen J. Breusch, D. José Antonio Cordero Fernández, D. Boris García Benítez, D. Plácido Zamora Navas, D.

Jesús González Herranz, D. Andrés Puente González, D. Abraham García Mendoza y D. Francisco Mañas Martínez.

Nuevos retos en el manejo de los problemas de crecimiento

El día 30 de mayo de 2019 se celebró la jornada titulada Nuevos retos en el manejo de los problemas de crecimiento. La dirección de la misma corrió a cargo del Dr. D. Rafael Espino Aguilar, Académico Correspondiente de la RAMSE. Presentó el acto Dña. Carmen González Madrid y actuaron como ponentes el Dr. D. Rafael Espino Aguilar (“Retos en el manejo de los niños con talla baja”); el Dr. D. Manuel Pombo Arias (“Talla baja: nuevas perspectivas”); el Dr. D. Ramón Cañete Estrada (“Biomarcadores para el diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento”); el Dr. D. Ricardo Gracia Bouthhelier (“Talla Baja Idiopática (TBI): tratar o no tratar”); el Dr. D. Ángel Campos Barros (“Presente y futuro de la genética en el estudio de la talla baja”) y el Dr. D. Ignacio Díez López (“Hormona de crecimiento de acción prolongada: estado actual”). A las ponencias siguió un coloquio y conclusiones

Encuentro profesional en la atención a víctimas de maltrato durante la infancia y la adolescencia, con especial atención al abuso sexual.

La actividad se desarrolló el día 22 de octubre de 2019. Organizan: *Ilustre Colegio de Abogados de Sevilla, Fundación Gota de Leche, Foro Profesional por la Infancia de Andalucía, y la Real Academia de Medicina de Sevilla.* Equipo rector del encuentro: *Pablo Abascal Monedero, Juan Gil Arrones, Rafael Muriel Fernández, Francisco Palacios Bautista, Fernando Muriel Azuaga, Ignacio Gómez de Terreros.*

El Dr. D, Ignacio Gómez de Terreros, como director de la jornada de trabajo, agradece la presencia del Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina, Sr. Presidente de la Audiencia Provincial, Sr. Fiscal Jefe y Sr. Decano del Colegio de Abogado. Puntualiza que el Foro Profesional por la Infancia, coorganizador del encuentro, aglutina a nueve Colegios profesionales, Asociación de la Prensa de Sevilla, Oficina Defensor del Pueblo y Fundación Gota de Leche promotora y con funciones de coordinación del mismo. Recuerda que ya en el 2003 en la sede de la fiscalía se celebró encuentro similar titulado “Procedimiento de Coordinación para la Atención a Menores víctimas de malos tratos en Andalucía” el cual fue avalado por una amplia representación Institucional y recogido en la orden de la Consejería de Asuntos Sociales de 11 de febrero de 2004 y publicado en el BOJA nº 39 de 26 de febrero de 2004. Han pasado 15 años y se hace preciso elaborar propuestas que superen los problemas actuales en la deseada atención integral.

Ponentes: Sras, y Sres *Marta Valcarce López, Miriam Quintero Vicente, Rocío Marín Andrés, Luís Lomelino Amérigo, Marco Antonio Navarro Maldonado, Purificación Reyes Neira, Juan Gil Arrones, Rafael Rodríguez Guerrero, María de los Ángeles Caballero Trigo, María Gutiérrez Rivas, Reyes Casares Ordoñez.*

Panel de Ponentes complementado con 28 expertos invitados y que en un rico debate ha llevado a las siguientes conclusiones y propuestas.

1.- Necesidad de actualizar el modelo de atención. Creación de un nuevo modelo de atención basado en la centralidad de los menores y en la complementariedad de los profesionales.

- a) Elaborarse por expertos de sectores y disciplinas complementarias.
- b) Organización del proceso de atención y “referentes” en los niveles que se estimen que aseguren la convergencia de las intervenciones.
- c) Clarificar a quién corresponde en cada momento la referencia del proceso de investigación, respetando las competencias y resolviendo conflictos, basada en la cooperación.
- e) Atención integradora y de calidad: Promoción buen trato, prevención primaria y secundaria, reparación de daños y recuperación del proyecto vital.
- f) Asegurar, costes, seguimiento y evaluación.

2.- Formación:

- a) Que articule la formación básica, con especial atención a la formación especializada en cada uno de los ámbitos implicados.
- b) Posibilizarla en escenarios compartidos entre distintos sectores y disciplinas.
- c) Trabajar en su motivación y exigir la obligatoriedad de la formación.
- d) Estructurarse con la idea temporal que asegure una formación continuada y permanente.

3.- Mejorar la aplicación de las normas en cada sector. Concretarse en cada sector y sus diferentes disciplinas, en su organiza-

ción y capacidades sectoriales para atender a las necesidades, especialmente referidas a los siguientes ámbitos:

- a) **Ámbito educativo:** *Asegurando la continuidad de la intervención entre familia y escuela. Actividades de la educación en valores, para la convivencia y para la paz. Generalizar planes de demostrada eficacia y evidencia científica con los medios y recursos necesarios (caso del acoso escolar),*
- b) **Ámbito judicial:** *Armonizar la dirección de las investigaciones de la forma que proceda, basada en el cumplimiento del deber de notificarla, superando temores y recelos de los profesionales, con el respeto a las competencias de cada sector y al derecho de la infancia a ser atendida con procedimientos e instalaciones adaptados; empleando los recursos más avanzados como la generalización de la prueba preconstituida y modelos próximos a “La casa de los niños” que minimicen el riesgo de revictimización y favorezcan espacios realmente amigables para los niños.*
- c) **Servicios Sociales y el Sistema de Protección:** *recursos para programas eficaces de prevención, profesionales estables y capacitado*
- d) **Salud:** *mejorar capacitación planificadores, gestores y profesionales encargados de la atención a la infancia, especialmente en temas del maltrato y violencia. Crear estructuras organizativas y funcionales que permitan una atención coordinada e integrada en unidades y equipos de referencia.*
- e) **En todos los ámbitos:** *Formación del pregrado como de la de posgrado de las distintas disciplinas implicadas, así como de reorientar a los colegios profesionales para que consideren a la infancia y a la adolescencia como fases prioritarias del ciclo vital. Además, con las especificidades propias de las situaciones que viven los menores, creando las estructuras organizativas y funcionales que permitan una atención coordinada e integrada.*

4.- Está Incluir a la infancia y la adolescencia en las prioridades de las políticas públicas, en especial a las más vulnerable, con recursos, presupuesto y en la resolución efectiva de los problemas.

5.- Ley de Infancia y Adolescencia en Andalucía, que ponga orden en las competencias y en la coordinación de las administraciones y de las instituciones en las materias que interesan a la infancia y a la adolescencia, así como al conjunto de los profesionales implicados y en general a toda la sociedad, para satisfacer sus derechos y ofrecerle los medios más adecuados para desarrollarse y resolver sus problemas.

Todas ellas, son propuestas de mejoras que demandan medidas *estructurales, formativas y de coordinación...*, recogidas en un documento y que presencialmente se están haciendo llegar a Instituciones y responsables políticos. Nos enfrentamos a una realidad social, compleja y poliédrica, que nos marca la pertinencia de la cooperación de los diferentes sectores, frente a límites rígidos. Realidad puesta de manifiesto reiteradamente durante el encuentro.

Jornada informativa para pacientes con Cáncer de Pulmón. Una visión de 360° en cáncer de pulmón

Por iniciativa y financiación de la AEACaP (Asociación española de afectados de cáncer de pulmón) y Roche tuvo lugar el día 17 de diciembre de 2019 el “I encuentro ConectANDO”, una iniciativa que permitió facilitar un espacio a pacientes con cáncer de pulmón y familiares donde compartir experiencias, resolver dudas y conectar con el entorno y los profesionales sanitarios implicados en el abordaje del cáncer de pulmón desde un punto de vista integral. El acto se desarrolló con el siguiente contenido:

Bienvenida e introducción. D. Bernard Gaspar. Presidente Asociación de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP) y el **Dr. David Vicente**. Jefe Sección Oncología Médica. H.U. Virgen Macarena

Conectando con el equipo médico. Dr. David Vicente. Jefe Sección Oncología Médica. H.U. Virgen Macarena. Dra. Estefanía Luque. Adjunto Neumología H.U. Virgen Macarena. Dr. Juan Carlos Girón. Adjunto Servicio Cirugía Torácica. H.U. Virgen Macarena. Dr. Enrique Rodríguez. Adjunto Servicio Anatomía Patológica H.U. Virgen Macarena

Conectando con la vida saludable. Dra. Juana Mª Rabat. Responsable Unidad de Nutrición H.U. Virgen Macarena.

Concluyó el acto con un espacio dedicado a debate y preguntas.

CURSOS

Curso sobre Cirugía Laparoscópica

El jueves, 7 de febrero de 2019, se celebró un nuevo curso sobre Cirugía Laparoscópica, Coordinado y moderado por el Académico Correspondiente Dr. D. Salvador Morales Conde, con la intervención de los Dres. J Castiñeira, Jaap Bonjer, JL Balibrea Cantero, J Marescaux, J Padillo Ruiz, MA Cuesta Valentín.

Primer Curso de Uro-Oncología (V de Avances en Urología)

El curso tuvo lugar los días 21 y 22 de febrero de 2019. Celebrado conjuntamente con el Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga (UMA). La temática del curso abarca riñón y vejiga, además de próstata. Para ello, se contó con la colaboración de los Servicios de Oncología y Urología de los Hospitales Universitarios “Virgen de la Victoria”, “Carlos Haya”, “Virgen del Rocío”, “Virgen Macarena” y “Reina Sofía”.

Inauguración (Presentación). Dres. Jesús Castiñeiras y Emilio Alba.

Bases moleculares de la enfermedad inmuno-oncología. Moderador Dr. D. Emilio Alba. Ponentes: Dres. Dña. Elena Castro (*Una visión actual de los genes relacionados con la reparación de DNA en el cáncer de próstata*); D. Enrique Gómez (*Criterios prácticos de selección para realizar estudios genéticos*); D. Javier Salvador. (*Bases moleculares y fundamentos de la Inmuno-oncología*); D. Luis de la Cruz (*Inmunoterapia del cáncer aplicada a los tumores Génito-Urinarios*); D. Manuel Cobo (*Manejo de la toxicidad de la inmunoterapia*) .

Riñón. Moderador: Dr. D. Emilio Alba. Ponentes Dres. D. Martín Lázaro Quintela (*Inmunoterapia en cáncer renal avanzado*); D. Rafael Medina. (*Papel de la nefrectomía citoreductora en el cáncer renal metastásico*); D. Guillermo De Velasco. (*Patología molecular y marcadores basados en tejido en el CCRm*); D. Ernesto Sánchez (*Tratamiento de las metástasis cerebrales del cáncer renal*) Joan Carles (*Papel de la adyuvancia en el momento actual. ¿Existen indicaciones claras?*) Dña. María José Méndez. (*Fármacos en desarrollo en cáncer renal*); D. Álvaro Montesa. (*Cáncer renal diseminado. Estado del arte*)

Intervención del Dr. D. Christopher Chapple: “*The evidence base relating to the contemporary management of urethral disorders in the male and female*”.

Próstata. Moderadores Dres. Dña. María José Requena y D. Enrique Aranda. Moderadores Dres. D. Patrick C. Walsh (*“Hereditary Prostate Cancer”*); D. Francesco Montorsi. (*Complications following radical prostatectomy*); D. Christopher Chapple (*“The scientific basis for lower urinary tract function and the potential role of tissue engineering in contemporary urological practice”*); D. Ángel Borque D. Fernando. (*Paneles Genéticos en cáncer de próstata: ConfirmMDx, Prolaris, Decipher y Oncotype*); Dña. Rebeca Lozano (*“Biomarcadores en el cáncer de próstata temprano útiles para desarrollar estrategias multidisciplinarias*); D. Ignacio Osman (*Métodos de imagen. ¿Cómo pueden influir en la toma de decisiones del CPRC?*); Dña. Julia Carrasco Valiente. (*La RM va a sustituir a la primera biopsia en el diagnóstico del cáncer de próstata*); Dña. Aránzazu González del Alba. (*Optimización de la secuencia de tratamientos en el CPRC. Bases biológicas y estrategias de futuro*); D. Juan Morote (*Nueva estrategia para evaluar la eficacia de la castración médica y definir el CPRC*); D. Miguel Ángel Calleja (*Inmunoterapia en cáncer de próstata. ¿Es una realidad factible?*); D. David Hernández. (*Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de próstata localizado. Implicaciones clínicas y biológicas*); D. Carlos González. (*Cirugía prostática en el paciente de alto riesgo y metastásico*); D. Javier Machuca. (*¿Se puede mejorar la continencia en los pacientes intervenidos de prostatectomía?*); Dña. Magdalena Márquez. (*Beneficio de la radioterapia en el cáncer de próstata*); Dña. Belén Congregado (*Calidad de vida en el paciente con cáncer de próstata avanzado. Escalas. ¿Cómo puede influir en la toma de decisiones?*)
Intervención del Dr. D. Patrick C. Walsh: *“What’s new in active surveillance, prevention and the treatment of advanced disease”*.
Intervención del Dr. D. Francesco Montorsi: *Holmium laser prostatectomy*.

Vejiga. Moderadores Dres. D. Jesús Castiñeiras y D. Miguel Ángel Calleja.

Intervención del Dr. D. Francesco Montorsi: *Robotic radical cystectomy*.
Ponentes: Dres. D. José Luis Moyano (*Factores pronósticos para recidiva y progresión de los tumores superficiales de vejiga*); D. Bernardo Herrera (*Marcadores Inmunoterápicos en Cáncer Urotelial*); D. J. Castiñeiras. (*Cistectomía con conservación de próstata: Veinte años de experiencia (1998-2018)*); D. Jesús Ruiz García (*Indicaciones y validez de la linfadenectomía en cáncer vesical infiltrante*); D. Juan Antonio Virizuela. (*Neoadyuvancia en cáncer de vejiga*) Dña. María Rubio (*Papel de la radioterapia en el cáncer de vejiga*); Dña. Begoña Pérez-Valderrama (*Tratamiento óptimo multidisciplinar del cáncer de vejiga infiltrante: ¿cuál es la mejor opción?*)

Intervención del Dr. D. Patrick C. Walsh: *“If you want to make an important discovery, listen to your patients”*.

RESOLUCIÓN DEL CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS CONVOCADOS POR LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA CORRESPONDIENTES AL AÑO 2019:

Una vez oídas las propuestas de los jurados calificadores nombrados para cada premio, el Pleno Académico, reunido en sesión ordinaria el día 3 de diciembre del presente año, acordó conceder los siguientes premios:

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre un tema de Medicina o especialidades médicas, al trabajo titulado: **“Biomarcadores moleculares de reestenosis coronaria”**, cuyos autores son Dña. Encarnación Gutiérrez Carretero, D. Tarik Smani, Dña. Mónica Fernández Quero, Dña. Isabel Mayoral González, D. Francisco Morón Civanto y D. Antonio Ordóñez.

Premio de la Real Academia de Medicina de Sevilla a Publicaciones Científicas, al trabajo científico de investigación básica o aplicada, publicado en los años 2017-2018, al trabajo titulado: **“Relación entre los niveles de RhoA en células mononucleadas de sangre periférica y la gravedad de la hemorragia subaracnoidea secundaria a aneurisma”**, cuyos autores son María del Carmen González-Montelongo, Juan José Egea-Guerrero, Francisco Murillo-Cabezas, Rafaela González-Montelongo, Zaida Ruiz de Azúa-López, Ana Rodríguez- Rodríguez, Ángel Vilches-Arenas, Antonio Castellano y Juan Ureña.

Premio de la Universidad de Sevilla, sobre un tema de Cirugía o especialidades quirúrgicas al trabajo titulado: **“Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia tricúspide funcional en los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica”**, cuyo autor es D. Juan Bustamante-Munguira.

Premio Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla, sobre tema Medicina y especialidades, al trabajo titulado: **“Resultados tras la puesta en marcha de un programa de control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos”**, cuyo autor es D. Juan González Maestre

Premio Dr. Argüelles Terán al mejor trabajo presentado sobre Nutrición Pediátrica al trabajo titulado: **“Nuevo algoritmo de seguimiento para el paciente celiaco pediátrico”**, cuyos autores son D. Joaquín Reyes Andrade, D. Alfonso Rodríguez Herrera, Dña. M^a Lourdes Moreno Amador y Dña. Cristina Rubio Escudero.

Premio Prof. Alberto Valls y Sánchez de Puerta, sobre Gastroenterología Pediátrica al trabajo titulado: **“Utilidad de los marcadores biológicos en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en una consulta de atención especializada pediátrica”**, cuya autora es Dña. M^a Jesús Balboa Vega.

El resto de los premios convocados no se han concedido o han quedado desierto.

Publicamos un resumen de los trabajos premiados que han sido facilitados a tal fin por los autores de los mismos.

PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SEVILLA

BIOMARCADORES MOLECULARES DE REESTENOSIS CORONARIA

Dres. Gutiérrez- Carretero E, Smani Hajami T,
Fernández- Quero M, Mayoral González I,
Morón Civanto F, Ordóñez A

1. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es una patología muy prevalente dentro de las enfermedades cardiovasculares. Representa la primera causa de muerte en los países de nivel económico medio-alto. Su causa más frecuente es la existencia de una placa de ateroma en las arterias coronarias, que condiciona una reducción de la luz vascular y que se acompaña de una disminución de la perfusión del miocardio.

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por un síndrome coronario agudo con o sin expresión de infarto agudo de miocardio. Para su tratamiento se dispone de varias opciones: medicación, cirugía de By-pass coronario e Intervencionismo Coronario Percutáneo (ICP). Esta última es la forma más frecuente de revascularización y se puede realizar mediante angioplastia (ACTP) o implante de *stents* coronarios, convencionales o farmacoactivos, con los que se consigue impactar la placa de ateroma en la pared del vaso, aumentando el diámetro luminal y por consiguiente el flujo coronario.

El problema surge, cuando después de un ICP, se produce una **reestenosis** coronaria, que según la literatura es de hasta el 55% tras la ACTP, 40% en los *stents* convencionales y del 10% en los *stents* farmacoactivos (DES = *Drug Eluting Stent*).

El objetivo de este estudio es identificar las moléculas que participan en el proceso de reestenosis, a partir de muestras de sangre periférica. Para ello, en pacientes con implante de un DES por sospecha de reestenosis coronaria o de aparición de nueva lesión se realiza una extracción de sangre periférica y una nueva coronariografía que nos permite diferenciar dos grupos, el control (que no tienen reestenosis) y el de estudio con reestenosis.

En el análisis de sangre periférica de ambos grupos determinamos mediante técnicas de biología molecular los niveles de microRNA, que son

pequeños RNA que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Su determinación mediante qPCR nos permite obtener **biomarcadores** de reestenosis. (Figura 1)

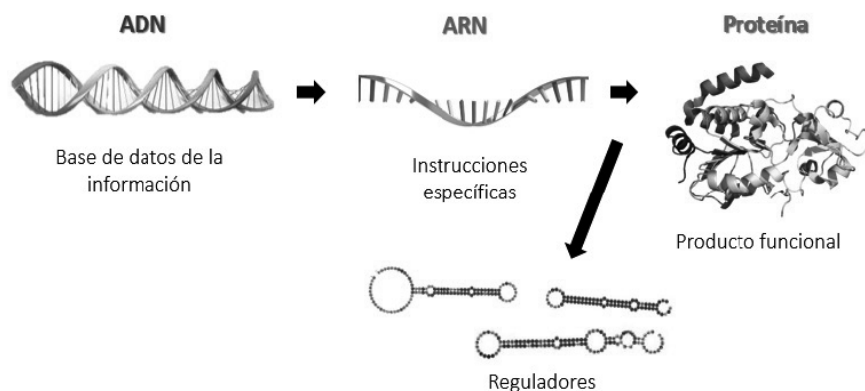


Figura 1: **microRNAs reguladores de la transcripción génica.** ARN no codificante para proteínas pero regulador del ARN mensajero.

Un paso más del estudio es, no sólo detectar, que moléculas intervienen en la reestenosis de los DES, sino también qué moléculas pueden impedir que se produzca, para lo cual usamos un modelo animal, en el que estudiamos la reestenosis en carótidas (que es equiparable a la reestenosis coronarias). La determinación de los microRNAs que participan en este proceso de proliferación de células de músculo liso responsable de la reestenosis, puede usarse como terapia antiproliferativa, con lo que obtendríamos biomarcadores terapéuticos de la enfermedad.

De esta forma, pretendemos identificar microRNAs en sangre periférica de pacientes con Cardiopatía isquémica revascularizada mediante DES con reestenosis posterior, para usarlos como biomarcadores diagnósticos y como posibles dianas terapéuticas.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis se basa en que la proliferación celular de músculo liso vascular responsable de la reestenosis coronaria es modulada por los microRNAs.

3. OBJETIVOS

1. Determinar el papel causal que los microRNAs puedan tener en el desarrollo de la reestenosis de los DES y valorar cuáles de estos microRNAs se liberan como consecuencia del proceso de la reestenosis.
2. Determinar los microRNAs candidatos a modular la expresión de los canales SOC en pacientes con reestenosis y en modelo animal de lesión por angioplastia.

4. METODOLOGÍA

La realización de este proyecto combina la investigación clínica con una aproximación experimental en un modelo animal de angioplastia que nos permitirá evaluar procesos fisiológicos en el tejido vascular.

Esto es posible gracias al carácter traslacional de nuestro grupo, la pertenencia a la unidad de gestión clínica del área del corazón del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), en particular con la unidad de hemodinámica, así como el carácter multidisciplinar del equipo de trabajo que formamos parte de esta propuesta.

4.1. Modelo clínico

Para la realización de este estudio se incluyen 50 pacientes, con enfermedad coronaria conocida revascularizada previamente con implante de *stent* farmacoliberadores, sometidos a coronariografía ante la sospecha de nueva lesión coronaria o reestenosis de *stent* previo, a los que en el mismo acto se les realiza una toma de muestra de sangre periférica para la determinación de los microRNAs. Se constituirán dos brazos de la cohorte (A y B), paciente con reestenosis (Grupo Enfermo) y ausencia de reestenosis de *stent* respectivamente (Grupo Control) (Figura 2).

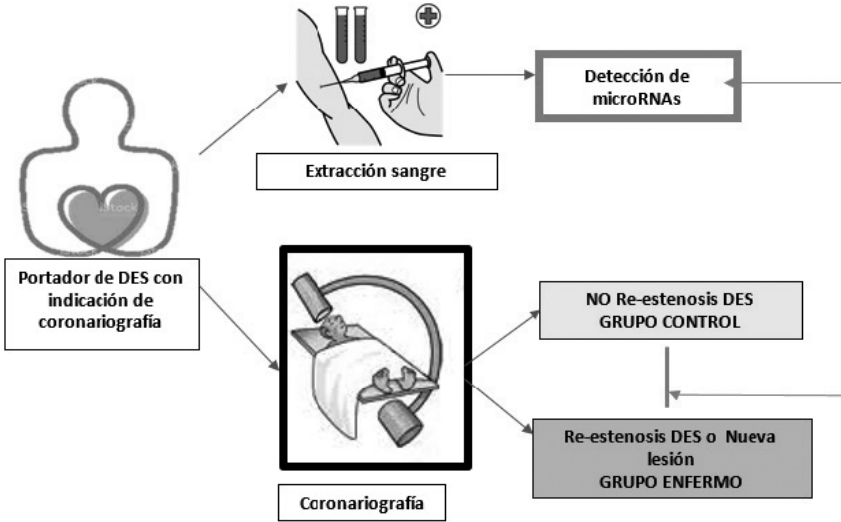


Figura 2: Metodología Modelo Clínico. Portador de *stent* farmacoliberador con indicación de coronariografía, al que se realiza extracción de sangre periférica y coronariografía.

4.2. Modelo animal: angioplastia carotídea en ratas

Existen multitud de estudios que demuestran la similitud del modelo de estenosis carotídea tras daño endotelial con angioplastia y las estenosis coronarias. Para establecer un modelo animal de angioplastia usaremos ratas

Wistar macho (250-300g) a los que se les realizará daño carotideo mediante el inflado de una sonda de Fogarty a una presión de 1,6 ATM. Se usará el daño de provocado en la carótida izquierda como Grupo Enfermo y la carótida derecha sana como Grupo Control

4.3. Técnicas de biología molecular: microarray y rt-qpcr

El ARN total se marcó utilizando el Kit de etiquetado FlashTag® Biotin HSR (Thermo Fisher Scientific, Inc.) siguiendo los procedimientos descritos en el manual del usuario, y utilizamos matrices GeneChip® miRNA 4.0 (Thermo Fisher Scientific, Inc.) para analizar los miRNAs. La importación de archivos CEL, el análisis de nivel de miARN RMA + DABG-All y la exportación de los resultados se realizaron utilizando el software Transcriptome Analysis Console (TAC) 4.0 (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Se realizó un análisis comparativo entre las muestras de pacientes y las muestras de control utilizando un cambio de pliegue de más de ± 1.3 y un análisis ANOVA univariado con un valor de $p < 0.05$, en el que la hipótesis nula era “no hay diferencia entre los grupos”. Además, un conjunto de sondas se considera expresado si $\geq 50\%$ de las muestras tienen valores DABG por debajo del umbral DABG ($DABG < 0.05$). La agrupación jerárquica se realizó utilizando el enlace completo y la distancia euclidiana como una medida de similitud para el diferencial expresado con el software TAC 4.0. Los datos obtenidos en el microArray se validaron con una RT-PCR.

5. RESULTADOS

Estudio retrospectivo realizado en el HUVR desde 2000 a 2019 donde se estudian la aparición de reestenosis de stents farmacoactivos de paciente con cardiopatía isquémica. Se incluyen 50 pacientes divididos en dos grupos: Control $n = 13$ y Casos $N = 37$.

5.1. Grupo control

- Se incluyen 13 pacientes, de los cuales el 77 % (10) son varones y el 23 % mujeres (3), con una edad media de 62,6 años (40-81 años).
- Entre los antecedentes personales destacan, que el 53,8 % son No fumadores, el 30,8 % exfumadores y el 15,4% fumadores (2 pacientes). El 77% son HTA, el 77% dislipémicos y un 38,5% son diabéticos de los cuales el 15,4% son insulino-dependiente. Tan solo 1 paciente (7,7 %) tiene enfermedad renal crónica, realizándose la coronariografía como parte del estudio pretrasplante renal.
- En la primera coronariografía realizada se encontraron 20 estenosis coronarias que se trataron con 20 stents farmacoactivos. El 72% de los stents fueron implantados en la ADA, el 14% en la arteria circunfleja (ACX), el 7% en la primera diagonal y otro 7% en la arteria coronaria derecha (ACD).

- La indicación para la realización de la segunda coronariografía fue la angina progresiva en el 69,3% de los pacientes, 23 % Síndrome coronario agudo (SCA) y 7,7 % (1 paciente) en estudio pretrasplante renal. El tiempo medio entre el primer y el segundo estudio hemodinámico fue de 3,3 años con un rango de 9 meses a 14,9 años y en ninguno de ellos apareció re-estenosis coronaria.
- Desde el punto de vista del laboratorio, se analizaron los niveles de hemoglobina, con una media de 127,9 g/dl (84-157 g/dl) y la creatinina 1.11 (0.56-2,76).

5.2. Grupo estudio

- Se incluyen 37 pacientes, de los cuales el 75,7 % son varones (28 pacientes) y el 24,3% mujeres (9 pacientes), con una edad media de 64,81 años (34-84 años).
- Entre los antecedentes personales relacionados con el tabaco, destaca que el 10,8 % son fumadores, el 27% no fumadores y el 62,2 % exfumadores. El 73 % son HTA, el 67,7 % dislipémicos y un 62,2% son diabéticos de los cuales el 21,6% son insulín-dependiente. La enfermedad renal crónica apareció en el 8,1 % de los pacientes.
- En el primer intervencionismo percutáneo (ICP-1) se encontraron 86 estenosis coronarias significativas que fueron tratadas con 86 stents farmacoactivos. Al 50% de los pacientes se les implantó un stent, al 15% 2 stents y al 35% más de 3 stents, con un máximo de 5-6 stents en el 15% de los pacientes.
- De los 86 stents implantados a los 37 pacientes de estudio, el 68% fueron en la ADA (25), el 41% en la ACX, el 22% en la ACD, el 14% en el TCI y un 35% en la bisectrix.
- La indicación para la realización de la segunda coronariografía fue la angina progresiva en el 67,7% de los pacientes, el Síndrome Coronario Agudo (SCA) en el 27 % y otras causas en el 5,3%.
- El tiempo medio entre el primer y el segundo estudio hemodinámico, fue de 4,9 años con un rango de 2 días a 20,3 años.
- En el 2º cateterismo, el 59 % de los stents implantados en el 1º ICP (86 stents) presentaban reestenosis (51) y además aparecieron 14 nuevas lesiones que fueron tratadas con nuevos stents.
- El vaso con mayor reestenosis fue la ADA (65 %,) seguido de la ACX 41%, ACD en 22%, TCI en 14% y la bisectrix (Bx) en 3%.
- Las reestenosis fueron tratadas con nuevo ICP en 33 pacientes (89%), con cirugía cardíaca de revascularización miocárdica (CRM) con circulación extracorpórea en 3 pacientes (8 %) y en 1 paciente (34%) con tratamiento médico.

- Desde el punto de vista del laboratorio, se analizaron los niveles de hemoglobina, con una media de 128,4 g/dl (97-180 g/dl) y la creatinina 1.09 (0.6-2,77).

	CONTROL	CASO
n	13	37
Sexo	♀ 3 (23%) ♂ 10 (77%)	♀ 9 (24 %) 28 ♂ (76 %)
Edad (años)	62,6a (40-81)	64,81 (38-84)
A. Personales - Tabaco - SI - No - Exfumador - HTA - DM - DL - ERC	2 (15 %) 7 (54 %) 4 (31 %) 10 (77 %) 5 (39 %) 10 (77%) 1 (7,7 %)	4 (11 %) 10 (27%) 23 (62 %) 27 (73 %) 23 (62%) 25 (68 %) 3 (8 %)
Clínica - Angina progresiva - SCA - Otras	7 (70 %) 1 (23 %) 1 (7 %)	25 (68 %) 10 (27 %) 2 (5%)
Análítica - Hb - Creatinina	127,9 (84-157) 1,11 (0,56-2,76)	128.4 (97-180) 1,09 (0,6- 2,77)
1ª Estenosis coronaria - Nº stenosis - Nº stents - Vasos afectados - ADA - CX - CD - TCL - Bisectriz - D1 - Tiempo 1-2 coro	20 20 15 (72 %) 3 (14%) 1 (7%) 0 0 1 (7 %) 3,3 a (9m-14-9 a)	86 86 25 (68 %) 16 (43 %) 12(32 %) 5 (14 %) 1 (3 %) 0
Reestenosis - Nº pacientes - Nº reestenosis - Nº stent implantados - Vasos afectados - ADA - CX - CD - TCL - Bisectriz - Tiempo aparición - Tratamiento (pacientes) - ICP - CRM - Médico	0 0 0 0 0 0 0 0	37 (100%) 51 (59%) + 10 nuevas estenosis 61: 51 + 10 24 (65 %) 15 (41 %) 8 (22 %) 5 (14 %) 1 (3 %) 4.9 (2d – 20,3 a) 33 (89 %) 3 (8 %) 1 (3 %)

Tabla 1. Datos clínicos de pacientes.

5.3. Técnicas De Biología Molecular

La determinación de microRNAs se realiza en 4 enfermos del grupo control y 10 del grupo de enfermos. Cuando analizamos el conjunto de sondas de miARN maduro humano de 2578 microRNA en las matrices de miARN 4.0, observamos que solo 27 miARN se expresan diferencialmente (fold change ± 1.3 y $p < 0.05$) y se agrupan jerárquicamente (Figura 3).

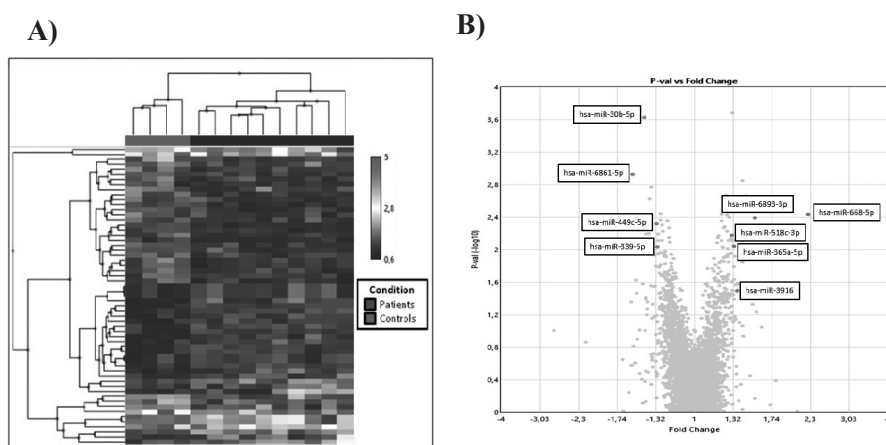


Figura 3: MicroRNA diferencialmente expresados entre controles y pacientes. A) Heatmap que agrupa jerárquicamente los microRNAs desregulados en el microARRAy. B) Volcano plot sobre microRNAs cuyas dianas están relacionadas con la restenosis.

Cuando analizamos las relaciones entre los miARN maduros humanos y los genes a los que se dirigen, observamos que estos genes están relacionados con vías de señalización, angiogénesis y fibrosis relacionadas con la patología restenótica. Específicamente, observamos nueve microARN cuyas dianas mayoritariamente son las rutas VEGFA-VEGFR2, MAPK, PI3K-Akt, EGF / EGFR y TGF-beta (Figura 3).

5.4. RT-qPCR

En los análisis del suero de pacientes con reestenosis se confirma una disminución del miR-30b-5p y un aumento significativo del miR-3916 cuyos genes diana están relacionados con la formación de nuevos vasos así como de proteínas implicadas en sus vías de señalización. Sin embargo, el análisis del miR-339-5p dio una tendencia positiva sin llegar ser significativa comparado con control. Los resultados de los miR-30b y miR-3916 concuerdan con la información obtenida por el *microarray* previo. (Figura 4)

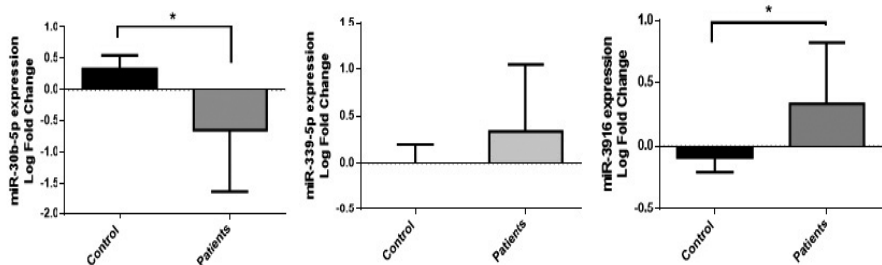


Figura 4: qPCR de microRNAs seleccionados específicamente según sus genes diana. miR-30b y miR-3916 en suero de pacientes presentan diferencias significativas con respecto a control.

Además se realiza un estudio *in silico* de los posibles genes diana según las rutas de interés relacionadas con vías de señalización, angiogénesis o fibrosis y se obtienen un alto número de genes candidatos que podrían verse afectados por el aumento y la disminución de los microRNA-biomarcadores miR-3916 y miR-30b, respectivamente (Figura 5)

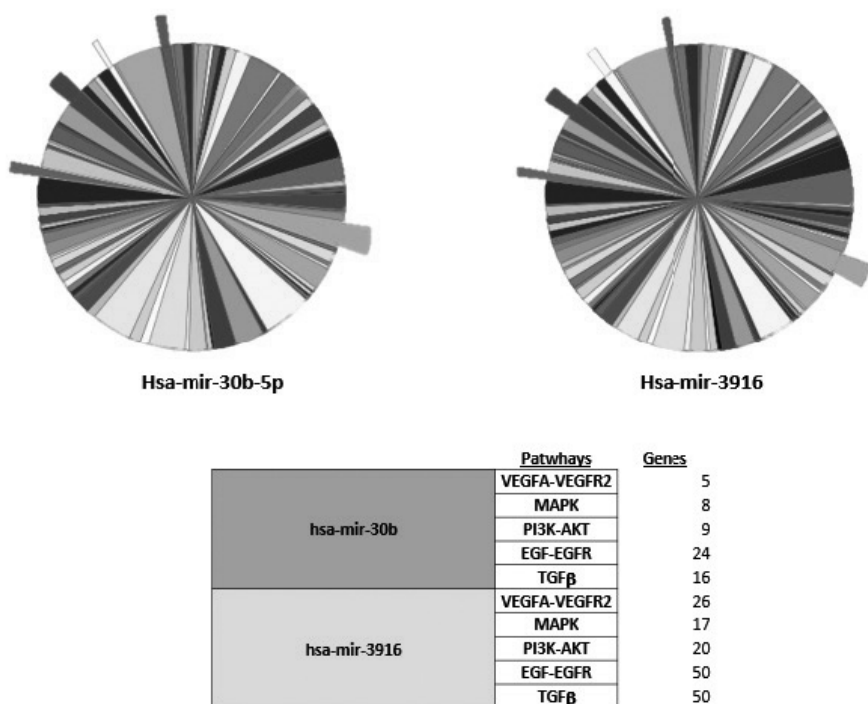


Figura 5: Búsqueda in silico de genes diana del miR-39b y miR-3916.

6. CONCLUSIONES

- La identificación en sangre periférica de microRNAs mediante técnicas de biología molecular nos permite obtener biomarcadores de Reestenosis coronaria, por tanto Biomarcadores Diagnósticos, de manera que:
 - Tomas en el primer intervencionismo coronario pronostican la enfermedad.
 - Tomas en el segundo intervencionismo coronario solo diferencian entre el enfermo y el control.
- El uso de estos microRNA podría servir como terapia antiproliferativa de músculo liso, por tanto como **Dianas Terapéuticas**.

7. BIBIOGRAFÍA

1. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug eluting (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7.
2. Zhang Y, Qin W, Zhang L, Wu X, Du N, Hu Y, et al. MicroRNA-26a prevents endothelial cell apoptosis by directly targeting TRPC6 in the setting of atherosclerosis. *Scientific reports*. 2015;5:9401.

PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SEVILLA A PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

RELACIÓN DE RHOA EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA EN LA SEVERIDAD DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA DE ORIGEN ANEURISMÁTICO Y EL VASOESPASMO

Dras y Dres. María del Carmen González-Montelongo^{1,4}; Juan José Egea-Guerrero^{2,4}; Francisco Murillo-Cabezas^{2,4}; Rafaela González-Montelongo^{1,4}; Zaida Ruiz de Azúa-López^{2,4}; Ana Rodríguez-Rodríguez^{2,4}; Ángel Vilches-Arenas^{3,4}; Antonio Castellano^{1,4}; Juan Ureña^{1,4}.

¹Dpto. de Fisiología Médica y Biofísica (M.d.C.G.-M., R.G.-M., A.C., J.U.); ²Unidad de Neurocríticos (J.J.E.-G., F.M.-C., Z.R.d.A.-L., A.R.-R.); ³Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Virgen Macarena (A.V.-A.); ⁴Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España.

Antecedentes y Propósito-Rho-quinasa, un efector de RhoA, está asociada con diversas enfermedades cardiovasculares en células sanguíneas circulantes. Sin embargo, el papel de RhoA/Rho-quinasa en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática espontánea (aSAH) no se ha estudiado aún en relación con la gravedad de esta enfermedad. Por ello, analizamos la expresión y actividad de RhoA como un posible biomarcador en aSAH.

Métodos-Se examinaron 24 pacientes con aSAH y 15 sujetos sanos. Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica, y la actividad y expresión de RhoA se determinó mediante el kit de ensayo de activación de RhoA (G-LISA) y ensayo inmunoabsorbente, respectivamente. La gravedad de la aSAH se determinó a partir de la escala *World Federation of Neurological Surgeon* y el vasoespasmo se evaluó mediante los síntomas clínicos, la arteriografía y la ecografía.

Resultados^{3/4} La expresión de RhoA aumentó significativamente en células mononucleares de sangre periférica de pacientes en los días 0, 2 y 4 después de la aSAH vs. sujetos sanos ($P=0.036$, 0.010 y 0.018 , respectivamente, por análisis de *U* Mann-Whitney). Hubo una correlación significativa entre la expresión de RhoA y la gravedad de la lesión en los días 2 y 4 (prueba de Spearman, día 2: $r=0.682$, $n=14$, $P=0.007$; día 4: $r=0.721$, $n=14$, $P=0.004$). No se observó correlación significativa en el día 0 (día 0: $r=0.131$, $n=6$, $P=0.805$). RhoA activo no mostró diferencias significativas entre pacientes y sujetos sanos en los días 0, 2 y 4 ($P=0.243$, 0.222 y 0.600 , respectivamente) ni aumentó significativamente en los días 0 y 2 en pacientes con vasoespasmo vs. pacientes sin vasoespasmo ($P=0.064$ y 0.519 , respectivamente). Sin embargo, RhoA activo fue significativamente mayor en el día 4 en pacientes que desarrollaron vasoespasmo vs. pacientes sin vasoespasmo ($P=0.028$).

Conclusiones-Nuestros resultados preliminares indican que la expresión y actividad de RhoA en células mononucleares de sangre periférica podrían estar relacionados con la gravedad de la SAH y el vasoespasmo cerebral. RhoA es un potencial biomarcador de los riesgos asociados con la aSAH. (Stroke. 2018; 49: 1507-1510. DOI: 10.1161 / STROKEA-HA.117.020311.)

Palabras claves. Voluntarios sanos - leucocitos - mononucleares - quinasas asociadas a Rho - hemorragia subaracnoidea - vasoespasmo intracraneal.

La constricción microvascular y la inflamación, más específicamente la interacción de células sanguíneas-endotelio, parece jugar un papel crítico en el vasoespasmo cerebral sostenido (CV) que ocurre entre los días 3 y 14 después de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (aSAH)¹. Los niveles más altos de moléculas que facilitan las interacciones entre el endotelio y las células sanguíneas se han encontrado en el líquido cefalorraquídeo humano y suero². RhoA es una proteína G monomérica que participa en la regulación de varias funciones celulares, como contracción, migración y adhesión³. RhoA puede estar presente en un estado conformacional inactivo (unida a GDP) y activo (unida a GTP). Una vez activada, RhoA activa sus proteínas efectoras, como la quinasa asociada a RhoA (ROCK). Aunque la activación de ROCK en las células de sangre periférica humana se asocia con las patologías cardiovasculares como el accidente cerebrovascular isquémico agudo⁴, la hipertensión arterial pulmonar⁵, y la enfermedad cardiovascular⁶, su papel en aHSA no ha sido evaluado. Ya que ROCK puede ser activado por un amplio rango de estímulos además de RhoA, hemos analizado RhoA en célu-

las mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con aSAH. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que explora el papel de RhoA en PBMC en pacientes con aSAH.

MÉTODOS

Pacientes y sujetos controles

Nuestros datos, métodos analíticos y materiales de estudio no están disponibles para otros investigadores dado que la privacidad de nuestros pacientes está protegida por las regulaciones de la junta institucional de revisión. Se estudiaron un total de 39 individuos, de los cuales 24 eran pacientes que experimentaron una aSAH severa (Fisher 3 y Fisher 4). También se evaluó un grupo de 15 controles sanos (Tabla). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Virgen del Rocío Hospital Universitario, y todos los familiares y representantes legales dieron su consentimiento informado por escrito. Dado que el origen de las muestras es humano, se cumplieron los principios de investigación ética siguiendo la Declaración de Helsinki y el informe Belmont. El estudio también se adhirió a 2 disposiciones legales que rigen la investigación en humanos y La Ley Orgánica Española 15/1999 para la Regulación del Tratamiento Automatizado de datos personales.

Gravedad de aSAH

Se utilizó la escala de coma de Glasgow, Hunt–Hess y *World Federation of Neurological Surgeon* (WFNS) en la evaluación de los pacientes durante las primeras 24 horas después del ingreso hospitalario, tras realizar hemodinámica y reanimación metabólica con el fin de descartar influencia farmacológica, como la sedación.

Colección PBMC

Se aislaron células mononucleares de muestras de sangre humana extraídas a partir de la línea arterial de pacientes con aSAH para medir de manera invasiva la presión arterial y obtener otras muestras (mediciones convencionales de laboratorio y gases en sangre arterial). Las muestras para esta investigación fueron obtenidas en el ingreso hospitalario (día 0), a las 48 horas (día 2) y a los 96 horas (día 4). Se recolectó un total de 8 ml de sangre en tubos de preparación celular (BD Diagnostic) que fueron centrifugados a 1.800 g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, las células se aislaron a partir de una capa blanquecina justo debajo de la columna de plasma, lavadas en 2 ml de PBS a 4°C, y centrifugadas nuevamente a 300 g durante 10 minutos a tempera-

tura ambiente. Todo el sobrenadante se retiró y el pellet se congeló a -80°C hasta el análisis. Se siguieron las pautas hospitalarias establecidas para el manejo de sangre con muestras de pacientes.

Tabla. Variables clínicas de la población estudiada.

Variable	n=24 (Pacientes)	n=15 (Controles)
Edad, Media (SD)	54 (12,88)	35,6 (6,116)
Mujeres, n (%)	19 (79,2)	9 (60)
Hipertensión, n (%)	11 (45,8)	0
Diabetes Mellitus, n (%)	1 (4,2)	0
Fumador, n (%)	10 (41,7)	1 (6,7)
Alcohol, n (%)	2 (8,3)	0
GCS, Media (SD)	10,08 (4,16)	...
APACHE II, Media (SD)	10,71 (5,28)	...
Hunt y Hess, Media (SD)	3,33 (1,05)	...
WFNS, Media (SD)	3,29 (1,27)	...
Fisher Mod, n (% IV)	16 (66,7)	...
Arteriografía cerebral, n (%)	24 (100)	...
Terapia Endovascular, n (%)	22 (91,7)	...
Hidrocefalia, n (%)	15 (62,5)	...
Nimodipina, n (%)	23 (95,8)	...
Vasoespasma, n (%)	13 (54,2)	...
Resangrado, n (%)	3 (12,5)	...
Supervivencia-6 m, n (%)	20 (83,3)	...

APACHE indica la fisiología aguda y la evaluación de salud crónica; Fisher Mod, Fisher modificado; GCS, Escala de coma de Glasgow; y WFNS, Federación Mundial del cirujano neurológico.

Expresión de RhoA y medición de actividad

RhoA total se determinó utilizando el kit bioquímico de ensayo colorimétrico inmunoenzimático ligado a enzimas de RhoA total (Cytoskeleton). Las células se homogeneizaron en tampón de lisis. La concentración de proteína fue determinada de acuerdo con el protocolo del fabricante y los extractos se igualaron a ≈ 1 mg/mL de proteínas. Se detectó RhoA total utilizando inmunodetección indirecta seguida de una reacción colorimétrica medida por absorbancia a 490 nm. Las medidas resultantes se extrapolaron a la curva estándar realizada en cada experimento. RhoA activo se determinó con ensayo colorimétrico de activación de RhoA (G-LISA) (citoesqueleto) utilizando las mismas condiciones. Cuando se indicó, los pacientes hipertensos fueron excluidos ya que en estos pacientes los niveles de activación de ROCK son elevados⁶. Cada conjunto de datos se expresa como media $\pm$ SEM para cada determinación, realizada por duplicado.

Diagnóstico de vasoespasmo

El diagnóstico del vasoespasmo se realizó mediante síntomas clínicos, Doppler transcraneal o angiografía entre los días 0 a 8 después del evento de sangrado. Usando angiografía por sustracción digital, el vasoespasmo fue considerado como moderado si la reducción del lumen fue entre 25% y 49% y grave si el estrechamiento arterial alcanzó $\geq 50\%$. La exploración por Doppler transcraneal (Doppler Multidoppler, DWL) se realizó con una sonda de ultrasonido de 2 MHz a través de una ventana temporal, en ambos hemisferios. El primer estudio se realizó al tercer día, y todos los días entre los días 3 y 14 después de la aSAH, y más allá de esta fecha si el registro del Doppler transcraneal no fue normal. El vasoespasmo por Doppler transcraneal se definió como una velocidad de flujo media (MV) en cualquier vaso de la circulación cerebral anterior ≥ 120 cm/s. Si la MV alcanzada obtenida fue de 120 cm/s, el índice de Lindegaard se calculó simultáneamente registrando la arteria carótida homolateral extracraneal interna a nivel submandibular y la VM de la arteria cerebral media. Si la relación de la MV entre la arteria cerebral media y la arteria carótida interna extracraneal fue >3 se clasificó como vasoespasmo sonográfico. Los pacientes con MV >120 cm/s y el índice de Lindegaard <3 fueron diagnosticados con flujo sanguíneo cerebral incrementado. El vasoespasmo sintomático fue definido como un empeoramiento del nivel de conciencia de ≥ 2 puntos en la Escala Coma de Glasgow, o por la aparición de un defecto focal entre los días 4 y 14 después del evento de sangrado, no atribuible a un re-sangrado, hematoma, hidrocefalia, alteraciones metabólicas, infección o sobresedación. La isquemia cerebral tardía se definió como vasoespasmo sintomático o la aparición

de un nuevo infarto en la tomografía computarizada de la cabeza o por resonancia magnética, después de haber diferenciado el infarto de otras causas de imágenes de hipodensidad. Los investigadores y el personal del laboratorio realizaron las pruebas de manera ciega al curso clínico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando variables cualitativas, representadas en la tabla como frecuencias absolutas y porcentajes. Después aplicando las pruebas de Shapiro-Wilks, se expresaron variables cuantitativas utilizando mediana y SD o rango intercuartil medio (P_{25} – P_{75}), dependiendo si seguían o no una distribución normal. Las comparaciones de medias de variables cuantitativas entre subgrupos se realizaron utilizando la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney si las variables no presentaron una distribución normal. El análisis de correlación se realizó con la prueba de Spearman. $P < 0.05$ se consideró significativo. Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo utilizando el software Statistical Package for the Social Sciences (versión 24.0, Chicago, IL).

RESULTADOS

Expresión de RhoA y su relación con severidad de la lesión

La expresión de RhoA (RhoA total) aumentó significativamente en las PBMCs de pacientes en los días 0, 2 y 4 (día 0: 6.322 [4.486–9.447] $P=0.036$; día 2: 6.485 [3.961–7.341] $P=0.010$; y día 4: 5.95 [3.251–7.356] $P=0.018$) vs. sujetos sanos (1.307 [0.763–5.322]; Figura 1A). Se obtuvieron resultados similares cuando los pacientes hipertensos ($n=11$) se excluyeron del análisis (expresión de RhoA en el día 0, $P=0.072$; día 2, $P=0.027$; y día 4, $P=0.031$). Aunque no hubo correlación significativa en día 0 entre la expresión de RhoA en pacientes y la gravedad de la lesión, según lo evaluado por la *World Federation of Neurological Surgeon* (Prueba de Spearman, día 0: $r=0.131$, $n=6$, $P=0.805$; Figura 1B), se observó una correlación significativa en los días 2 y 4 (día 2: $r=0.682$, $n=14$, $P=0.007$; día 4: $r=0.721$, $n=14$, $P=0.004$; Figura 1C y 1D).

RhoA activado y su relación con CV

Rho activado en PBMCs no fue significativamente diferente entre sujetos sanos (0.232 [0.125–0.643]) y pacientes en los días 0, 2 y 4 (día 0: 0.363 [0.231–0.982] $P=0.243$; día 2: 0.467 [0.344–0.566] $P=0.222$; y día 4: 0.340 [0.199–0.631] $P=0.600$; Figura 2A). Se obtuvieron resultados similares cuando se excluyeron los pacientes hipertensos ($n=11$) del análisis (día 0: $P=0.162$; día 2: $P=0.267$; y día 4: $P=0.405$). No hubo aumento de RhoA activada en pacientes que desarrollaron vasoespasmo vs. pacientes sin vasoespasmo en el día 0 (vasoespasmo: 0.6 [0.361–1.275]; sin

vasoespasmos: 0.227 [0.22–0.234]; $P=0.064$), así como en el día 2 (vasoespasmos: 0.483 [0.377–0.584]; sin vasoespasmos: 0.434 [0.248–0.703]; $P=0.519$). En contraste, RhoA activo en el día 4 fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron vasoespasmos (0.390 [0.326–0.759]) vs. pacientes sin vasoespasmos (0.190 [0.063–0.401]; $P=0.028$; Figura 2B).

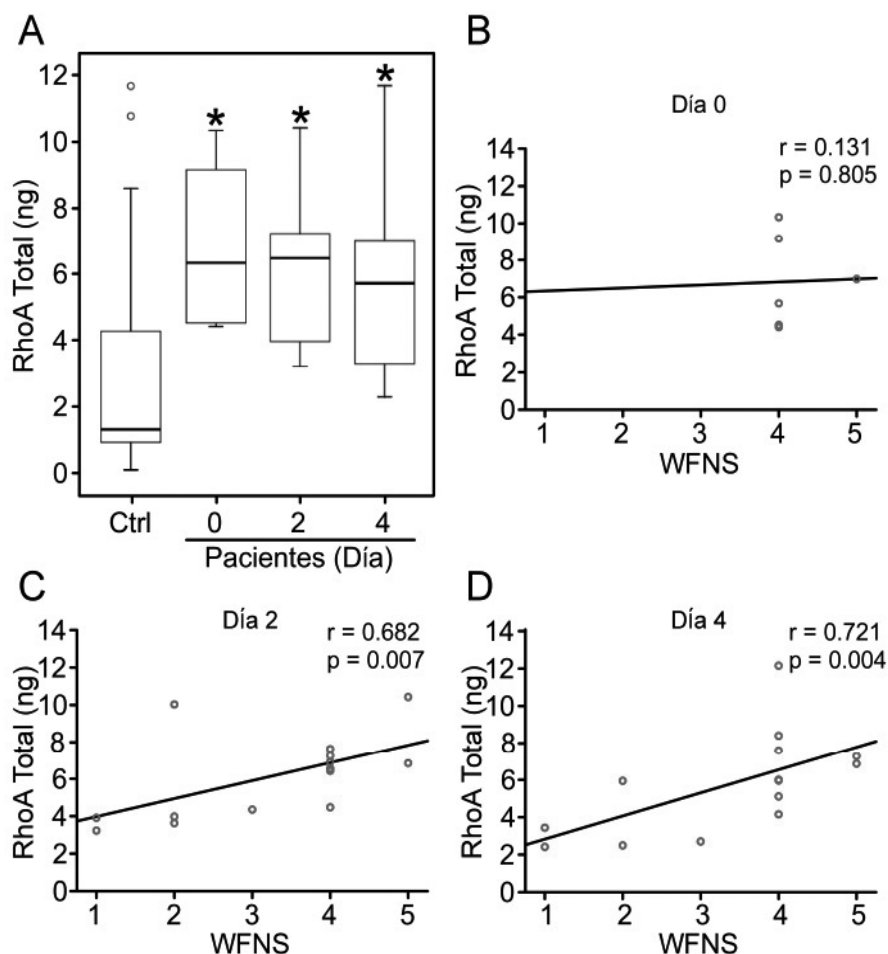


Figura 1. Expresión de RhoA en sujetos control y pacientes en días 0, 2 y 4 después de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (aSAH). **A**, la expresión de RhoA total aumentó significativamente en días 0, 2 y 4 en aSAH vs. sujetos sanos (*U* Mann–Whitney, día 0: $n_{\text{ctrl}}=15$, $n_{\text{pacientes}}=6$; día 2: $n_{\text{ctrl}}=15$, $n_{\text{pacientes}}=14$; día 4: $n_{\text{ctrl}}=15$, $n_{\text{pacientes}}=14$). **B–D**, relación entre la expresión de RhoA y la lesión gravedad evaluada por la escala *World Federation of Neurological Surgeon* (WFNS) (prueba de Spearman, día 0: $r=0.131$, $n=6$, $P=0.805$; día 2: $r=0.682$, $n=14$, $P=0.007$; día 4: $r=0.721$, $n=14$, $P=0.004$).

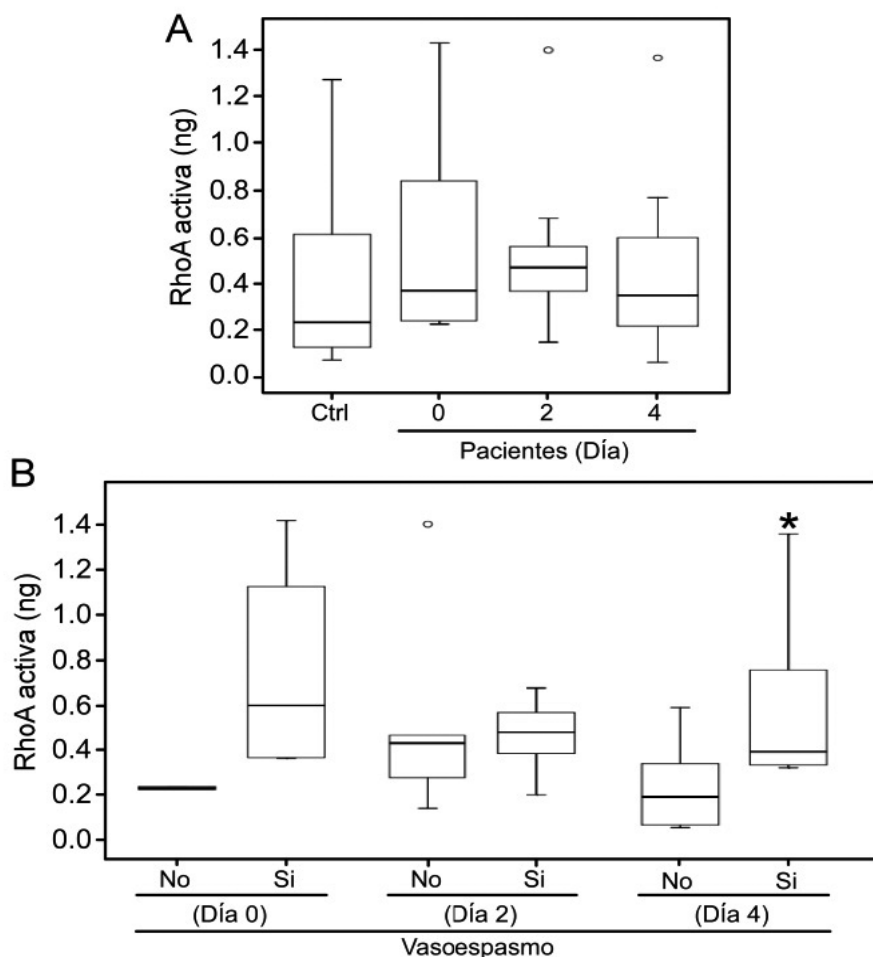


Figura 2. RhoA activo en pacientes y sujetos sanos y su relación con el vasoespasmo. **A**, RhoA activo en los días 0, 2, y 4 no fue significativamente diferente en pacientes vs. sujetos sanos (*U Mann-Whitney*, día 0: $n_{ctrl}=15$, $n_{pacientes}=6$; día 2: $n_{ctrl}=15$, $n_{pacientes}=14$; día 4: $n_{ctrl}=15$, $n_{pacientes}=14$). **B**, Relación entre RhoA activo y el vasoespasmo medido hasta el día 8. Los pacientes con vasoespasmo tienen una activación de RhoA significativamente mayor el día 4 (*U Mann-Whitney*, día 0: $n_{pacientes}=6$ [4_v , 2_{NV}], día 2: $n_{pacientes}=14$ [8_v , 6_{NV}], día 4: $n_{pacientes}=14$ [8_v , 6_{NV}]). V y NV representan el número de pacientes que desarrollaron o no desarrollaron vasoespasmo, respectivamente.

DISCUSIÓN

Un hallazgo clave de este estudio es que la cantidad de proteína RhoA (RhoA total) aumentó significativamente en pacientes con aSAH el día de admisión (día 0) vs. controles sanos. Considerando que los pacientes son hospitalizados inmediatamente después del sangrado y que los eventos que determinan el momento preciso de la ruptura del aneurisma no se conocen, creemos que el aumento de la expresión de RhoA puede estar

involucrada en este fenómeno. En días 2 y 4, observamos una correlación significativa entre la expresión de RhoA en aSAH y la gravedad de la lesión. Por lo tanto, el nivel de RhoA en PBMCs, junto con otros enfoques clínicos, podría usarse como un método independiente del observador y complementario para evaluar la gravedad de la lesión después del ingreso hospitalario. Sin embargo, el nivel elevado de RhoA en pacientes en los días 0, 2 y 4 puede facilitar su activación en respuesta a químicos o estímulos físicos desencadenados por aSAH. Apoyando a esta hipótesis, encontramos que RhoA activado se incrementa en el día 4 en PBMCs de pacientes que finalmente desarrollaron vasoespasmo *vs.* pacientes sin vasoespasmo. Dado que el CV comienza en torno al día 3 después de la ruptura del aneurisma, la proteína RhoA activada podría ser usada en tándem con otros biomarcadores para predecir el vasoespasmo en estos pacientes. La evidencia ha demostrado que la actividad ROCK se incrementa en pacientes con enfermedades cardiovasculares en un grupo similar a nuestros sujetos⁶. Ya que ROCK es un efector de RhoA, se esperaría un aumento en la actividad de RhoA en nuestros pacientes. Sin embargo, este no es nuestro caso, lo que sugiere que estas patologías cardiovasculares *per se* no son responsables de nuestros resultados. De acuerdo con esta idea, se observaron resultados similares cuando se excluyeron a los pacientes hipertensos del análisis. Además del aumento de la activación de RhoA en PBMC (resultados actuales), la investigación ha demostrado que la contracción del músculo liso vascular inducida por RhoA/ROCK también aumentó en las arterias basales de los animales a los que se les indujo un evento de aSAH⁷. Por lo tanto, los inhibidores de RhoA/ROCK podrían tener efectos pleiotrópicos, actuando sobre la vasorreactividad arterial y la interacción endotelial de células sanguíneas, eventos que contribuyen al CV. De acuerdo con esta idea, hay estudios que muestran un aumento en RhoA ya desde las 12-24 horas después de la aSAH en un modelo experimental⁸ y es el uso del fasudil, inhibidor de ROCK, el que ayuda a la prevención del CV y la lesión isquémica posterior tras la cirugía de la SAH⁹.

A pesar de la novedad de este estudio preliminar cabe mencionar que cuenta con algunas limitaciones. El primero de todos, el tamaño de la muestra es pequeño. Se debe estudiar un número de pacientes mayor para validar nuestros resultados y determinar el umbral de RhoA activado con el fin de predecir el vasoespasmo. Segundo, el estudio mejoraría con la adición de un grupo control, con edad y factores de riesgos cardiovasculares similares a los de pacientes con aSAH (tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus). En tercer lugar, aunque la medición de RhoA utilizando los kits comerciales disponibles es asequible y se pueden realizar en un corto período de tiempo (de 3 a 4 horas), es un proceso manual, lo que merma la viabilidad clínica de usar RhoA activada como un biomarcador. Sin embargo, la automatización de este proceso facilitaría su implementación en hospitales y otros servicios sanitarios. Finalmente, debido a que

los inhibidores de RhoA y ROCK están disponibles, se deben realizar trabajos en modelos animales para comprender mejor los mecanismos que relacionan RhoA con el sangrado subaracnoideo, el CV y el desenlace. En resumen, a pesar de las limitaciones del presente estudio, estos resultados preliminares proporcionan la primera evidencia de que la proteína RhoA de PBMCs juega un papel en la aSAH. RhoA activada podría usarse como prueba de detección en el CV, y ya que también regula la contractilidad arterial, esta GTPasa puede constituir una diana terapéutica en el tratamiento de la aSAH.

RECURSOS DE FONDOS

Este estudio fue apoyado por el Ministerio de Salud-Junta de Andalucía (PI-0136-2012).

DECLARACIONES

Ninguna.

REFERENCIAS

1. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2010;73:22–41. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
2. Hong CM, Tosun C, Kurland DB, Gerzanich V, Schreiber D, Simard JM. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage—a systematic review. *Biomarkers.* 2014;19:95–108. doi: 10.3109/1354750X.2014.881418.
3. Cernuda-Morollón E, Ridley AJ. Rho GTPases and leukocyte adhesion receptor expression and function in endothelial cells. *Circ Res.* 2006;98:757–767. doi: 10.1161/01.RES.0000210579.35304.d3.
4. Feske SK, Sorond FA, Henderson GV, Seto M, Hitomi A, Kawasaki K, et al. Increased leukocyte ROCK activity in patients after acute ischemic stroke. *Brain Res.* 2009;1257:89–93. doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.045.
5. Do e Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2009;73:1731–1739.
6. Hata T, Goto C, Soga J, Hidaka T, Fujii Y, Idei N, et al. Measurement of Rho-associated kinase (ROCK) activity in humans: validity of leukocyte p-MBS/t-MBS in comparison with vascular response to

- fasudil. *Atherosclerosis*. 2011;214:117–121. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.005.
7. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MÁ, Vilches-Arenas A, Porras-González C, Castellano A, et al. Role of L-type Ca(2+) channels, sarcoplasmic reticulum and Rho kinase in rat basilar artery contractile properties in a new model of subarachnoid hemorrhage. *Vascul Pharmacol*. 2015;72:64–72. doi: 10.1016/j.vph.2015.04.011.
 8. Fan R, Enkhjargal B, Camara R, Yan F, Gong L, Shengtao Yao, et al. Critical role of EphA4 in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rat. *Exp Neurol*. 2017;296:41–48. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.003.
 9. Zhao J, Zhou D, Guo J, Ren Z, Zhou L, Wang S, et al; Fasudil Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:679–683. doi: 10.2176/nmc.51.679.

El problema surge, cuando después de un ICP, se produce una **reestenosis** coronaria, que según la literatura es de hasta el 55% tras la ACTP, 40% en los *stents* convencionales y del 10% en los *stents* farmacoactivos (DES = *Drug Eluting Stent*).

El objetivo de este estudio es identificar las moléculas que participan en el proceso de reestenosis, a partir de muestras de sangre periférica. Para ello, en pacientes con implante de un DES por sospecha de reestenosis coronaria o de aparición de nueva lesión se realiza una extracción de sangre periférica y una nueva coronariografía que nos permite diferenciar dos grupos, el control (que no tienen reestenosis) y el de estudio con reestenosis.

En el análisis de sangre periférica de ambos grupos determinamos mediante técnicas de biología molecular los niveles de microRNA, que son

PREMIO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE FUNCIONAL EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA.

Dr. D. Juan Bustamante-Munguira.

Introducción

La valvulopatía aortica es la valvulopatía más prevalente en occidente y la que más frecuentemente precisa tratamiento intervencionista o quirúrgico. [1] En la actualidad el perfil de pacientes que se intervienen es más añoso con un mayor número de comorbilidades lo que tiende a incrementar el riesgo quirúrgico. Esto se debe a un considerable incremento en la esperanza de vida. La presencia de otras valvulopatías acompañando a la estenosis aortica (EA) no es infrecuente siendo normalmente la insuficiencia mitral (IM). La presencia de otras como la insuficiencia tricúspide (IT), generalmente acompañado de IM, es mucho menos frecuente (5.6-15.7%) [2,3].

El desarrollo de patología tricúspide se debe a que la EA aumenta las presiones de llenado ventricular izquierda, retrógradamente conlleva un incremento en las presiones del árbol vascular pulmonar y finalmente incrementa la presión en el ventrículo derecho (VD). Estos cambios determinan un incremento en las resistencias vasculares pulmonares que en último término provocan un aumento de la presión tele diastólica del VD [4-8].

Recientemente se ha empezado a conocer el impacto que la presencia de IT, la hipertensión pulmonar (HTP) o la disfunción VD tienen en los resultados y el pronóstico del reemplazo valvular aórtico [9,10]. La presencia de estos factores empeora considerablemente el pronóstico. Las guías de práctica clínica europeas especifican cuándo se debe corregir la IT en el contexto de la valvulopatía mitral o en la enfermedad primaria tricúspide pero no cuando esta aparece en el contexto de la EA [11].

El tratamiento de la IT funcional asociado a la EA no ha sido debidamente estudiado, de ahí que el impacto clínico, así como la evolución natural de este proceso se desconozca. [9,11,12] Además no está claro como la corrección de la IT puede afectar a las lesiones ya establecidas a nivel del

árbol vascular pulmonar y si la presencia de HTP puede ser o no reversible.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto que el grado de severidad de la IT tiene en la mortalidad y el pronóstico de los pacientes sometidos a sustitución valvular aortica, estudiar si el grado de IT se acompañaba de diferencias en la evolución, así como estudiar el efecto sobre el pronóstico del tratamiento quirúrgico de la IT.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo durante el periodo de tiempo 2001 a 2018. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con EA severa en los que se realizó sustitución valvular aórtica. Se excluyeron aquellos con cardiopatía isquémica, endocarditis, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatía mitral, cardiopatías congénitas, patología de la aorta, o tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular y cirugía urgente.

La muestra se dividió entre los que presentaban EA aislada y aquellos con EA más IT. A su vez este último grupo se dividió entre los que presentaron IT ligera (no significativa) y los que presentaban IT moderada-severa (significativa) [13,14]. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de Ética del centro y cumplió con Health Insurance Portability and Accountability Act regulations así como con la declaración Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Se definió la mortalidad a corto plazo como aquella que ocurrió después de los 30 días de la cirugía con independencia de la causa y de si el paciente había sido dado de alta hospitalaria o no. La mortalidad observada después del día 30 de la cirugía fue definida como mortalidad tardía. Se analizó la tasa de reingreso a los 30 días por cualquier causa. Se realizó seguimiento ambulatorio de los pacientes realizándose ecocardiograma al año de la cirugía, a los 2 años y posteriormente cada 5 si no se observó ningún cambio clínico.

La función del VD se evaluó de acuerdo al tamaño del ventrículo, la evaluación visual de la contractilidad y la excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE) [15]. La disfunción del VD se definió como TAPSE <16 mm. La HP se consideró probable si se registraba una velocidad pico de IT > 3.4 m/s (presión estimada de la arteria pulmonar sistólica > 50 mmHg).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar, mediana y cuartiles. Las variables categóricas como número y porcentaje. La comparación de grupos se realizó con la prueba t de Student para las variables continuas de distribución normal, con la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas de distribución no normal y

con la prueba de la χ^2 de Pearson para las variables categóricas. Se realizó análisis multivariable de regresión de Cox. Se realizó un análisis similar para la mortalidad operatoria, utilizando modelos de regresión logística. Las estimaciones de Kaplan-Meier se utilizaron para calcular las tasas de supervivencia a 1, 3, 5, 7 y 15 años. Las diferencias significativas entre los grupos se evaluaron con una prueba de log-rank. Las curvas de supervivencia fueron ajustadas por propensión. Los resultados se expresaron como cociente de riesgo (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics para Mac, Versión 22.0. Armonk, NY, EE. UU.: IBM Corp.)

Resultados

Se operaron 8.080 pacientes de los cuales 143 cumplieron los criterios de inclusión. La edad media fue de 71,4 años y el 53,1% fueron hombres (Tabla 1). De los 143 pacientes el 35,7% (n: 51) presentaron IT moderada-severa (significativa) siendo más frecuente en mujeres (46% vs 26%; p 0,013). La presencia de HP severa fue del 95,8%. Los pacientes con IT presentaron un grado funcional más avanzado estando el 84% en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA) (p 0,028). El euro score 1 fue mayor entre los pacientes con IT significativa $23,1 \pm 16,9$ (p 0,001).

Respecto a los parámetros ecocardiográficos observamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con IT no significativa frente a significativa en función VD TAPSE (11 vs. 13) y en el diámetro de la aurícula izquierda (47 mm vs. 52 mm) p 0,001. La PSAP fue mayor en el grupo de pacientes con IT significativa siendo la PSAP media de 49,4 mmHg (p 0,031). No hubo diferencias en la función ventricular izquierda entre ambos grupos.

Se realizó reparación valvular tricúspide mediante anuloplastia en 14 (9,8%) pacientes siendo el 85,7% de los casos en pacientes con IT significativa (p 0,001). En el grupo de pacientes en los que se realizó anuloplastia con anillo rígido se observaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de creatinina ($1,22 \pm 0,7$ mg/dl vs $3,32 \pm 0,7$ mg/dl: p 0,002), en el tiempo de CEC (82 ± 29 min vs 124 ± 37 min; p 0,000), tiempo de clampaje aórtico (59 ± 22 min vs 85 ± 24 min; p 0,000) y en la estancia postoperatoria (18 ± 14 días vs 33 ± 23 días; p 0,001), no observando diferencias en la mortalidad intrahospitalaria ni en el euroscore (p>0,05). Tras la cirugía el 22% de los pacientes no presentaron IT y en el 55% la IT era ligera, siendo en el resto moderada. Al año de seguimiento esta fue ligera o menor en el 68,3%.

En el ecocardiograma de control postoperatorio al comparar los pacientes en los que se realizó anuloplastia frente a los que no observamos diferencias en el diámetro de la aurícula izquierda $47,7 \pm 8$ mm vs 59 ± 6 mm

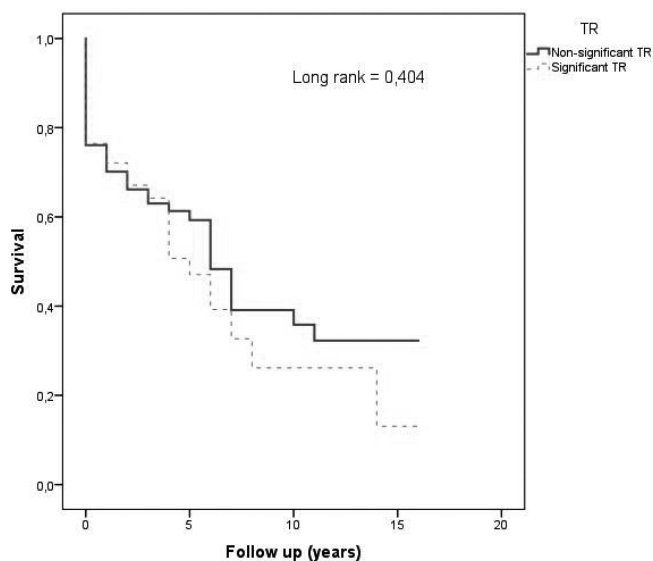


Figura 1. Supervivencia global en pacientes con insuficiencia IT significativa frente aquellos en los que la IT fue no significativa.

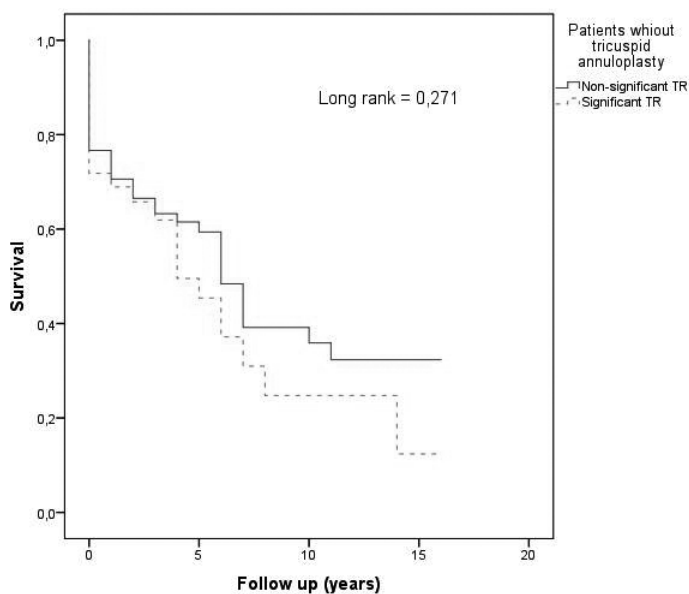


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con anuloplastia tricuspídea frente aquellos en los que no se realizó anuloplastia]

($p < 0,000$) mientras que en el resto de variables no hubo diferencias PSAP, TAPSE, LVEF ($p > 0,05$).

Los pacientes con IT significativa mostraron una estancia en UCI, postoperatoria y global superior ($p < 0,005$). No se observaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria $p = 0,387$ (Tabla 1). Al analizar los pacientes que fallecieron de forma precoz se observó que la clase funcional avanzada (NYHA III-IV), intubación mecánica prolongada (> 48 horas), estancias prolongadas, así como euroscore se asociaron con un incremento de la mortalidad ($p < 0,005$). La mortalidad intrahospitalaria fue del 16,1% y durante el seguimiento 34,3% así la mortalidad acumulada fue de (50,3%); 21 de forma precoz y 51 de forma tardía. Las principales causas de mortalidad precoz fueron de origen cardiovascular (33,3%) e infección (23,8%) y en la tardía cardiovascular (19,6%) y cáncer (15,7%). La presencia de IT en el postoperatorio previo al alta se asoció con un incremento de la mortalidad ($p < 0,000$) tanto a corto como a largo plazo.

Al comparar la evolución según grado de IT observamos que los que presentaban IT ligera a los 5 años presentaban una supervivencia mayor, pero sin rango de significación ($p = 0,404$) (Figura 1). En el análisis de las curvas de Kaplan–Meier después de hacer un ajuste de propensión, la supervivencia a los 5 años fue 53% en el grupo de pacientes con anuloplastia frente al 58% en el grupo de pacientes en los que no se realizó anuloplastia tricúspide ($p = 0,271$) (Figura 2). En el análisis de la supervivencia de los pacientes en función del grado de hipertensión pulmonar se observaron diferencias entre los pacientes con HTP ligera-moderada frente a severa (long rank 0,045).

El análisis proporcional de Cox, demostró que sexo, hepatopatía, enfermedad renal, antecedentes de ACV, la fracción de eyección del VI, el euroscore y la anuloplastia fueron factores de riesgo para una menor supervivencia a corto plazo. La IT moderada o severa se asoció con un aumento de la mortalidad independientemente del sexo (Hazard ratio [HR] 2,14, intervalo de confianza del 95% [IC] 1,27 a 3,61), insuficiencia respiratoria (HR 3,68, IC del 95%: 2,06 a 6,57), insuficiencia hepática (HR 8,0; IC del 95%: 2,95 a 21,68) Insuficiencia renal (HR 1,14; IC del 95%: 1,05 a 1,24); Euroscore HR 1,02; IC del 95%: 1,00 a 1,03) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (HR 1,01; IC del 95%: 1,00 a 1,03 para EF) $< 50\%$) y anuloplastia tricúspide [HR 4.006 (1.262-12.716); $p = 0.019$]

Discusión

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron: 1) la presencia de IT significativa en pacientes con EA es poco frecuente y tiene mal pronóstico en términos de supervivencia a medio-largo plazo, 2) los pacientes con IT severa asocian casi siempre HTP, 3) los pacientes con IT a los que se realiza anuloplastia no mejora su pronóstico y finalmente podemos se-

ñalar que el incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes posiblemente esté relacionado con una fase avanzada de la enfermedad. Son muestra de este último dato el desarrollo de HTP y disfunción VD.

Numerosos autores señalan la importancia de la función VD, la presencia de HTP o el grado de IT en la cirugía valvular sobre cavidades izquierdas [16]. Estos estudios se han centrado en pacientes con valvulopatía mitral [16,17]. Los datos publicados en valvulopatía aórtica son escasos o inexistentes [11, 18-20]. Por otra parte, se desconoce cuál es el impacto y/o indicación del tratamiento quirúrgico de la IT en el contexto de la EA [9,11,20]. Lo que si conocemos es que los pacientes en los que se realiza TAVI y presentan IT o HTP tienen un peor pronóstico [21].

Este es el primer estudio en el que en pacientes con EA e IT se compara la influencia que en la evolución tiene el grado de severidad de la IT. A su vez también es a nuestro mejor entender el primer estudio en el que se trata de analizar el impacto que la corrección de la IT mediante anuloplastia tiene [3,11,20]. Hasta la fecha se ha analizado la influencia de la HTP, pero no como influye el grado de severidad de la IT [3,22]. Por otra parte, la mayoría de los estudios incluyen un número pequeño de pacientes con IT severa. La HTP mostro diferencias estadísticamente significativas en función del grado (p 0.038) pero no se comportó como una variable que se asociara a un incremento en el riesgo de mortalidad. A este respecto los estudios publicados muestran datos discordantes así Mascherbauer et al. en una muestra de 26 pacientes con IT significativa no encontró relación, Melby et al [18], Taramasso et al en una serie de 35 pacientes [11] et al, o Kleczynski P [22] en una muestra de 65 pacientes tampoco encontraron relación; por el contrario, Zuern et al [19] en una muestra de 174 pacientes observo relación entre PAP mayor de 30 mmHg y peor pronóstico. Nath et al [23] también encontró correlación entre el grado de severidad de la HTP y la mortalidad.

Es importante tener en cuenta que el mecanismo por el cual se produce la HTP en la EA es diferente al mecanismo por el cual se produce en la valvulopatía mitral, este hecho quizás pueda explicar las diferencias observadas. Uno de los principales resultados fue comprobar como el tratamiento quirúrgico de la IT mediante anuloplastia con anillo no se acompañó de una mejora en el pronóstico en términos de mortalidad [HR 4.006 (1,262-12,716); p 0,019]. En este sentido las guías de práctica clínica no definen si en la EA la valvulopatía tricúspide debe ser tratada. Hay autores que defienden que la corrección de la misma, al igual que ocurre en la patología mitral, se acompaña de una mejora del pronóstico [19]; Por otra parte, aunque en este grupo los tiempos de CEC e isquemia fueron mayores (p 0,000) así como el tiempo de intubación (p 0,001) no hubo diferencias entre los grupos en la tasa de mortalidad intrahospitalaria. Estos datos difieren de los resultados observados en pacientes con patología mitral en los que si reportaron una disminución

de la mortalidad a largo plazo [16]. No existen datos sobre el resultado en el pronóstico del tratamiento de la IT en los pacientes con EA. Los datos observados en nuestra serie mostraron que esta se asoció con un incremento de la mortalidad.

Califiore et al en un estudio en pacientes con patología mitro tricúspide demostró como la anuloplastia tricúspide debe ser realizada cuando la IT es moderada para mejorar el pronóstico resultados similares son los reportados por Chikwe [16]. En el mismo sentido Nath et demuestra como existe una correlación entre grado de valvulopatía tricúspide y evolución a largo plazo, la gran limitación de este estudio es que no recoge el tipo de valvulopatía izquierda de que se acompañó la HTP por lo tanto no se pueden sacar conclusiones respecto a los pacientes con estenosis aortica.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del estudio es que el diseño fue retrospectivo. En él no se estudiaron algunos parámetros ecocardiográficos con carácter preoperatorio que pueden ser importantes en el estudio de esta patología como pudiera ser el diámetro del anillo tricúspide. Otra limitación es que uno de los principales objetivos del estudio fue valorar el impacto de la anuloplastia tricúspide en los pacientes con EAO e IT. La baja incidencia de esta patología hace que sean necesarios estudios ya no con muestras mayores, la que presentamos es de 8080 pacientes, sino multicéntricos.

Bibliografía

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 21; 38:2739-91.
2. Amat-Santos IJ, Castrodeza J, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Gutiérrez-Ibanes E, de la Torre Hernández JM, et al Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71:357-64.
3. Mascherbauer J, Kammerlander AA, Marzluf BA, Graf A, Kocher A, Bonderman D. Prognostic Impact of Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery for Aortic Stenosis. PLoS One. 2015 20;10: e0136024.
4. Kammerlander AA, Marzluf BA, Graf A, Bachmann A, Kocher A, Bonderman D, et al. Right Ventricular Dysfunction but not Tricus-

- pid Regurgitation is Associated with Outcome Late After Left Heart Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014 23;64:2633-42.
5. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009; 120:577-84.
 6. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1271-9.
 7. Mascherbauer J, Maurer G. The forgotten valve: lessons to be learned in tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*. 2010; 31:2841-3.
 8. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005; 26:2714-20.
 9. Pagnesi M, Montalto C, Mangieri A, Agricola E, Puri R, Chiarito M, et al. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: A study-level meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;240:138-44.
 10. McCarthy FH, Vemulapalli S, Li Z, Thourani V, Matsouaka RA, Desai ND, Kirtane A, et al. Association of Tricuspid Regurgitation With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Report From The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105:1121-8.
 11. Taramasso M, Maisano F, De Bonis M, Pozzoli A, Schiavi D, Benussi S, et al. Prognostic Impact and Late Evolution of Untreated Moderate (2/4+) Functional Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *J Card Surg*. 2016; 31:9-14.
 12. Tatsuishi W, Nakano K. Progression of Functional Tricuspid Regurgitation with Aortic Valve Stenosis After Intervention. *Circ J*. 2018 23;82(4):944-5.
 13. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14:611- 44.

14. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:2331-6.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010; 23:685–713.
16. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of Concomitant Tricuspid Annuloplasty on Tricuspid Regurgitation, Right Ventricular Function, and Pulmonary Artery Hypertension After Repair of Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1931-8.
17. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Comito C, et al. Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143: 632-8.
18. Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, et al. Prognostic value of mild-to moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101: 81–8.
19. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141:1424-30.
20. Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT, Yang JH, Jun TG, et al. Fate of functional tricuspid regurgitation in aortic stenosis after aortic valve Replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148:1328-33.
21. Barbanti M, Binder RK, Dvir D, Tan J, Freeman M, Thompson CR, et al. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85: 677–84.
22. Kleczynski P, Dziewierz A, Wiktorowicz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, et al. Prognostic value of tricuspid regurgitation velocity and probability of pulmonary hypertension in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33:1931-8.
23. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004 4; 43:405-9.

Tabla 1. Comparación de las características epidemiológicas, clínicas y quirúrgicas entre los pacientes con IT no significativa frente a significativa.

Variable	IT ligera N=92 (64%)	IT moderada- severa N=51 (36%)	P-valor
Factores preoperatorios			
Sexo: hombre	56 (61%)	20 (39%)	0,010
Edad (años)	70±12	73 ±10	0,064
Obesidad (BMI>30)	17 (19%)	6 (12%)	0,211
Diabetes mellitus	29 (32%)	19 (37%)	0,303
Hipertension	66 (72%)	40 (78%)	0,251
Hipercolesterolemia	43 (47%)	28 (55%)	0,224
Hematocrito (%)	33 ± 12	31 ± 12	0,472
Hemoglobina (gr/dl)	11 ± 4	10 ± 4	0,231
Arteriopatía periférica	9 (10%)	5 (10%)	0,605
Insuficiencia respiratoria	24 (26%)	11 (22%)	0,348
ACV	8 (9%)	3 (6%)	0,402
Enfermedad hepática	3 (3%)	5 (10%)	0,107
Enfermedad renal	19 (21%)	7 (14%)	0,213
Tabaquismo	40 (44%)	18 (35%)	0,219
Clase NYHA			0,028
NYHA I	4 (4%)	0 (0)	
NYHA II	16 (17%)	8 (16%)	
NYHA III	38 (41%)	33 (65%)	
NYHA IV	34 (37%)	10 (20%)	
Factores quirúrgicos			
Tipo de válvula			0,144
Biológica	68 (75%)	42 (84%)	
Mecánica	23 (25%)	8 (16%)	
Tipo de cirugía			0,000
SVAo	90 (98%)	39 (77%)	
SVAo + AT	2 (2%)	12 (23)	
Tiempo de CEC (min)	84 ± 32	91 ± 33	0,194
Tiempo de clampaje aórtico (min)	60 ± 24	64 ± 23	0,361
Intubación >48h	12 (13%)	10 (20%)	0,210
Ecocardiograma preoperatorio			
Fracción de eyección (%)	44 ± 22	45 ± 23	0,718
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	53 ± 26	56 ± 24	0,456
TAPSE (mm)	13.2 ± 3	11 ± 3	0,007
Diámetro auricular izq (mm)	47 ± 8	52 ± 9	0,008
Índice de masa	171 ± 49	134 ± 31	0,006
Factores postoperatorios			
Estancia hospitalaria (días)			
UCI	5 ± 8	11 ± 16	0,001
Hospitalización postoperatoria	16 ± 13	24 ± 18	0,003
Estancia hospitalaria total	18 ± 14	26 ± 18	0,002
Mortalidad precoz	15 (16%)	8 (16%)	0,928
Logistic EuroSCORE	19,3 ± 9,7	23,1 ± 16,9	0,001

Valores expresados como n (%) y media ± desviación standar

SVAo: sustitución valvular aórtica; IMC: índice de masa corporal; CEC: circulación extracorpórea; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NYHA: New York Heart Association; AT: anuloplastia tricúspide; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

PREMIO REAL E ILUSTRE COLEGIO DE MÉDICOS DE SEVILLA

RESULTADOS TRAS LA PUESTA EN MARCHA DE UN PROGRAMA DE CONTROL DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA Y USO APROPIADO DE LOS ANTIMICROBIANOS

Dr. D. Juan González Maestre

ÍNDICE

- Antecedentes y justificación.
- Objetivos generales.
- Metodología.
- Resultados obtenidos.
- Discusión y conclusiones.
- Bibliografía.
- Anexo I.
- Anexo II.
- Anexo III.
- Anexo IV.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) se definen como el cuadro clínico localizado o sistémico causado por la presencia de un agente infeccioso o su toxina, sin que exista evidencia de infección presente o en fase de incubación en el momento del ingreso hospitalario. La infección se considera relacionada con la asistencia sanitaria cuando aparezca al 3º día o después, del día del ingreso, considerado éste como día 1º. Se excluyen las complicaciones o la diseminación de las infecciones ya presentes en el momento del ingreso, excepto cuando un cambio de patógeno o sintomatología sugiera la adquisición de una nueva infección (1).

Este tipo de infecciones son un serio problema para la salud pública debido a que elevan la morbilidad y mortalidad del paciente, prolongan la estancia hospitalaria y ocasionan un aumento del gasto sanitario por el coste adicional que generan.

Según datos del Estudio Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2017, la prevalencia de IRAS en los hospitales españoles fue de 7,74 % (2).

Las IRAS significan más del 30% de los efectos adversos relacionados con el proceso asistencial, de tal modo que se constituye en uno de los mayores riesgos sanitarios de la atención a los pacientes hospitalizados. De ahí la importancia del tratamiento correcto para mejorar y elevar al grado de excelencia la seguridad del paciente.

En la actualidad, las IRAS, el uso y abuso del consumo de medicamentos, junto con el desarrollo de bacterias multirresistentes, son un problema de ámbito mundial y endémico.

Nuestro hospital aplicó en el año 2018 un **Programa integral de prevención y control de las IRAS y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA)** con resultados espectaculares en términos de disminución de las IRAS, de las bacterias multirresistentes y de la prescripción antibiótica, siendo nuestro Hospital **pionero en la implantación del PIRASOA en el ámbito de la salud privada.**

OBJETIVOS GENERALES

Reducir la incidencia de IRAS hasta alcanzar el nivel de los países europeos que presentan los mejores resultados, mediante la prevención de la transmisión de microorganismos (y controlarla en el caso de que se produzca) entre el paciente, personal, visitantes y medio ambiente hospitalario.

Optimizar el uso de antimicrobianos y mejorar la calidad de la prescripción hasta alcanzar el nivel de los países europeos con los mejores resultados publicados.

METODOLOGÍA

Trabajo descriptivo del proceso que se ha seguido para la implantación del PIRASOA en nuestro hospital y los resultados obtenidos en el primer año. La población de estudio la constituyen todos los pacientes ingresados en el centro (8.496 pacientes) durante el año 2018.

Para la aplicación efectiva del PIRASOA se nombró un Grupo de trabajo compuesto por un facultativo responsable del desarrollo del proyecto que contó con el apoyo directo de la Dirección Médica y se crearon dos Equipos de trabajo diferenciados para cada uno de los ejes del programa: IRAS y PROA.

Equipo (1) IRAS

Compuesto por: Director Médico, Médico Preventivista, Microbiólogo, Médico Intensivista, Médico Internista, Enfermera/o, Pediatra y Médico de Familia. Dicho Equipo se encarga del estudio de la incidencia de las IRAS y

de las medidas a aplicar para mejorar los resultados, según aconseje el análisis de los datos obtenidos.

Equipo (2) PROA (PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTI-BIÓTICOS)

Compuesto por: Director Médico, Farmacia, Medicina Preventiva, Microbiólogo, Médico Intensivista, Enfermera/o, Médico Internista, Pediatra, Cirujano General y Médico de Familia. El equipo PROA tiene la función de monitorizar y controlar el uso apropiado de antimicrobianos, realizando estudios periódicos del mismo. La metodología que sustenta a los estudios son las asesorías a los Servicios clínicos implicados.

Las asesorías son “*revisiones por pares*” (peer reviews) para el análisis conjunto, entre un médico asesor y el prescriptor, de un tratamiento antimicrobiano real activo. En este proceso, el experto en antibióticos referente de cada área clínica evalúa con el médico prescriptor un tratamiento concreto de un paciente considerando sus características clínicas, decidiendo conjuntamente su adecuación y qué aspectos pueden ser mejorados.

La asesoría es esencialmente pedagógica, ya que su fin último es elevar el nivel de conocimiento de los profesionales, evitando abordajes impositivos y/o agresivos, menos efectivos y que generan rechazo por los médicos prescriptores. Los tratamientos antimicrobianos elegidos para la asesoría clínica son de cualquier tipo: empíricos, dirigidos o profilaxis. Los criterios empleados para considerar si un tratamiento es adecuado están fundamentados en guías de práctica clínica de mayor evidencia científica.

Esta intervención consigue mejorar la calidad de la prescripción y disminuir el consumo de dosis diaria definida (DDD) de antibióticos que no son necesarias.

Cada asesor hace una media de 3-5 asesorías semanales.

Indicadores monitorizados

Se monitorizan los indicadores del PIRASOA acordes con las características del centro. Las fichas técnicas de cada indicador están a disposición de cualquier persona interesada en consultarlas, en plan local de PIRASOA de nuestro hospital.

1. Indicadores IRAS

1.1. Indicadores de prevalencia (EPINE)

1.2. Indicadores de IRAS en Cuidados Intensivos (UCI) de adultos

1. Incidencia de bacteriemia relacionada con catéter.
2. Densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con catéter.

3. Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica.
4. Densidad de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica.

1.3. Indicadores de IRAS en intervenciones quirúrgicas

Miden la incidencia de infección del sitio quirúrgico en la cirugía colo-rectal, artroplastia de cadera, colecistectomía, cesáreas y neurocirugía.

1.4. Indicadores de proceso, Uso de prácticas seguras en:

1.4.1. Inserción de catéter venoso central (CVC) para la prevención de la bacteriemia relacionada con el catéter.

1.4.2. Manejo del paciente con ventilación mecánica para prevenir las neumonías relacionadas con esta técnica.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la principal infección adquirida en las UCI. Es aquella que se produce en pacientes con intubación endotraqueal o traqueostomía, que no estaba presente ni en el periodo de incubación, ni antes de la intubación orotraqueal. La mortalidad global está entre 24 y 76% y la mortalidad atribuida 13,5 - 17,5%.

1.4.3. Higiene de manos, cumplimentación de los aislamientos de contacto y vigilancia de microorganismos multirresistentes.

1. Porcentaje de adherencia a las indicaciones de higiene de manos.
2. Porcentaje de cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto.
3. Densidad de incidencia de pacientes ingresados con: *S.aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *E. coli* BLEE, *K. pneumoniae* BLEE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas, *P.aeruginosa* MR, según definición del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *A. Baumannii* MR (definición ECDC), *C. difficile*.

Para *Pseudomonas aeruginosa* MR y *Acinetobacter baumannii* MR se utilizan los siguientes criterios: *A. baumannii* MR solo se incluyen como

MR los resistentes a carbapenem (meropenem y/o imipenem). *P. aeruginosa* MR solo se incluyen como MR las siguientes: resistente a ceftazidima, resistente a carbapenem (imipenem y/o meropenem) y resistente a carbapenem, ceftazidima y piperacilina/tazobactam.

2. Indicadores PROA

2.1. Indicadores de proceso

1. Tasa global de tratamientos antimicrobianos inapropiados.
2. Tasa tratamientos antimicrobianos inapropiados en profilaxis quirúrgica.
3. Tasa tratamientos antimicrobianos inapropiados en tratamiento empírico.
4. Tasa tratamientos antimicrobianos inapropiados en tratamiento dirigido.

2.2. Indicadores de resultados

Para valorar el impacto del uso de antimicrobianos en términos de resultados clínicos se han seleccionado indicadores sobre el manejo del shock y mortalidad cruda a los 14 días, en bacteriemias por microorganismos seleccionados y en las neumonías comunitarias:

- Mortalidad cruda en bacteriemia por: *E. coli* (1), *P. aeruginosa* (2), *K. pneumoniae* (3), *A. baumannii* (4), *S. aureus* (5), *N. meningitidis* (5), *S. pneumoniae* (6), *Candidasp* (7)
- Mortalidad cruda de la neumonía comunitaria (8)
- Mortalidad de la neumonía comunitaria para índice CURB65 de 2 (9), 3 (10), 4 (11) y 5 (12).

2.3. Indicadores de presión antibiótica

La medición del consumo de antimicrobianos permite monitorizar su evolución en la comunidad, así como establecer comparaciones nacionales e internacionales. Para ello se utiliza el sistema ATC/DDD desarrollado por el Drug Utilization Research Group y el Nordic Council of Medicines, revisado y actualizado periódicamente por el WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. La DDD es la dosis media habitual de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Es una unidad técnica de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita.

Como indicadores se utilizan la medida de DDD por mil estancias de:

1. Total de Antimicrobianos	2. Amoxicilina	3. Amoxicilina/ácido clavulánico
5. Cefadroxilo	6. Cefazolina	7. Ceftriaxona
8. Cefotaxima	9. Ceftazidima	10. Cefepima
11. Piperacilina/tazobactam	12. Imipenem	13. Meropenem
14. Ciprofloxacino	15. Levofloxacino	16. Moxifloxacino
17. Cloxacilina	18. Vancomicina	19. Teicoplanina
20. Linezolid	21. Cotrimoxazol	22. Clindamicina
23. Metronidazol	24. Eritromicina	25. Claritromicina
26. Azitromicina	27. Gentamicina	28. Tobramicina
29. Amikacina	30. Fluconazol	31. Voriconazol
32. Micafungina		

3. INDICADORES DE GASTO

Indicador: Gasto en antibióticos y antifúngicos en pacientes ingresados
PLAN DE TRABAJO Y AGENDA DE IMPLANTACIÓN

ACTUACIÓN	FECHA	RESPONSABLE
Elaboración Plan Local	Noviembre 2017	Equipo IRAS+PROA
Presentación/ difusión PIRASOA a las unidades seleccionadas	Diciembre 2017	Dirección Médica y M. Intensiva
Inicio de uso del programa	Enero 2018	Equipo IRAS+PROA

El programa ya está implantado en todas las unidades de hospitalización.

Se realizan evaluaciones de su mantenimiento y resultados obtenidos cada tres meses. Con los datos obtenidos se realizan las intervenciones correspondientes para el control de los indicadores desviados.

RESULTADOS OBTENIDOS

1. Resultados IRAS de nuestro hospital.

Los indicadores del PIRASOA se comenzaron a emplear en 2018, incorporándose progresivamente en el primer y segundo trimestre. Al final del año se utilizaban el 100% de los indicadores del programa local del hospital.

El objetivo no ha sido comparar los resultados con otros hospitales, sino “compararnos con nosotros mismos” y, mediante las intervenciones necesarias, mejorar la calidad en lo concerniente a las IRAS.

De los indicadores IRAS previstos en el plan local, se han monitorizado 35. Se exponen en las tablas I y II de los Anexos correspondientes.

2. Resultados obtenidos en el PROA de nuestro hospital

2.1. Asesorías clínicas

En el anexo III se exponen los gráficos de los resultados generales: médico asesor, unidad clínica asesorada, tipo de tratamiento y antimicrobiano prescrito.

2.2. Resultados trimestrales de DDD por 1000 estancias de antibióticos en AÑO 2018. Recogidos con detalle en el anexo IV.

Como puede observarse, se ha conseguido una **reducción en el gasto en antimicrobianos de 6.760 euros** en el 4º trimestre de 2018, lo que supone un 37,27 % sobre el 1º trimestre de ese mismo año.

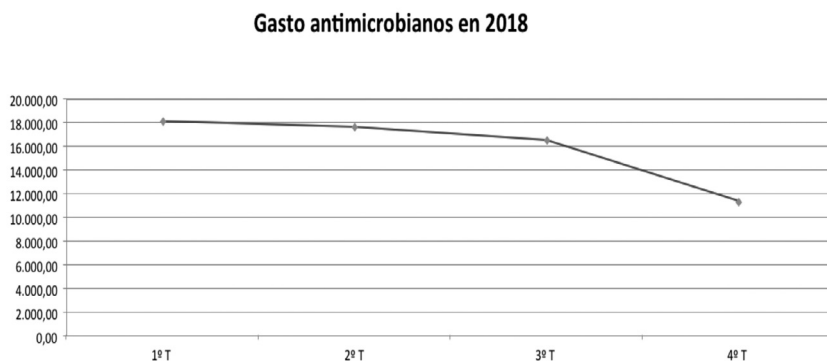


Gráfico 1. Evolución trimestral del gasto en antimicrobianos durante el año 2018.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este trabajo inédito en el ámbito de la sanidad privada andaluza pone de manifiesto que mediante la monitorización de indicadores IRAS y PROA, su puesta en funcionamiento y la realización de asesorías, son una herramienta de gestión clínica que permite mejorar la incidencia de infecciones relacionadas con la actividad asistencial, disminuir la resistencia de bacterias muy patógenas y mejorar la calidad de la prescripción antibiótica. Es una herramienta que nos permite “compararnos con nosotros mismos” de forma que podemos ir monitorizando y mejorando las infecciones rela-

cionadas con la actividad asistencial de forma trimestral. Ahora, dado que nuestro programa ha definido indicadores para nuestro hospital de forma exclusiva, en estos momentos la comparación con otros hospitales no tiene sentido, pues cada hospital tiene una realidad epidemiológica e infecciosa diferente. Más adelante el programa permitirá compararnos con otros hospitales de nuestro entorno que tengan indicadores seleccionados similares independientemente que pertenezcan a la sanidad pública o privada.

CONCLUSIONES

1. La aplicación del programa PIRASOA ha supuesto una disminución de IRAS en la mayoría de los indicadores analizados. Se estima que los resultados serán mejores a lo largo de 2019 cuando se pueda ir analizando la evolución de la disminución de IRAS anualmente.
2. Los médicos prescriptores han valorado como muy positiva la realización de las asesorías, por lo que en los datos de los próximos trimestres se espera una reducción superior al 4% en las DDD de antibióticos, que será mayor o menor dependiendo de la presión en la prescripción de un antibiótico determinado.
3. En cuanto a la utilidad y adecuación de las auditorías clínicas los resultados han sido del 100% con un grado de adecuación del 79,2%, lo que pone de manifiesto la eficacia clínica de la “revisión por pares” para evaluar la prescripción antibiótica. El objetivo es reducir el consumo de los “top ten” más prescritos y que tengan un mayor impacto ecológico.
4. Tras la implantación del programa en nuestro hospital la prevalencia de IRAS ha disminuido del 5,02% al 2,20% en el año 2018.
5. Existe una clara mejoría en las DDD por 1000 estancias, sobre todo en antibióticos que tienen un papel clave en evitar resistencias bacterianas y que son además actualmente los que tienen más potencia y sensibilidad para cepas multirresistentes. Se ha disminuido el uso claramente de carbapenems, quinolonas, penicilinas de 3ª y 4ª generación, glucopéptidos y antifúngicos como la micafungina. Esto supone una mejora en la calidad de la prescripción, en la calidad asistencial y en el ahorro económico en el año 2018, como puede verse en los resultados de DDD por 1000 estancias.

Como resumen, los resultados al año de su implementación ponen de manifiesto que las actividades realizadas han mejorado en muchos aspectos respecto a los obtenidos en el año anterior, pero que, obviamente, no son todavía los que se espera conseguir durante los próximos años.

ANEXO I

Tabla 1.- Resultados plan local del PIRASOA de nuestro hospital. Año 2018. IRAS anuales.

Código indicador	Indicador	%
IRASH001	Prevalencia de pacientes con Infección Nosocomial en el presente ingreso	2,20
IRASH002	Prevalencia de pacientes con Infección Nosocomial adquiridas en el propio Centro	2,20
IRASH003	Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en el hospital	2,20
IRASH004	Prevalencia de Infecciones Nosocomiales adquiridas en el hospital	2,20
IRASH005	Incidencia de pacientes con bacteriemia relacionada con catéter en UCI de adultos	0,64
IRASH006	Densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con catéter en UCI de adultos	1,11
IRASH007	Incidencia de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica en UCI adultos	1,52
IRASH008	Densidad de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en UCI de adultos	3,15
IRASH028	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en resección de cirugía colo-rectal	13,89
IRASH029	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cirugía colo-rectal para el índice de riesgo -1	0,00
IRASH030	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cirugía colo-rectal para índice de riesgo 0	3,57
IRASH031	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cirugía colo-rectal para índice de riesgo 1	21,74
IRASH032	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cirugía colo-rectal para índice de riesgo 2	15,00
IRASH033	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cirugía colo-rectal para índice de riesgo 3	100,00
IRASH034	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de cadera	0,00
IRASH035	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de cadera para índice de riesgo 0	0,00
IRASH036	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de cadera para índice de riesgo 1	0,00
IRASH037	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de cadera para índice de riesgo 2	0,00
IRASH038	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de cadera para índice de riesgo 3	0,00
IRASH039	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de rodilla	0,03
IRASH040	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de rodilla para índice de riesgo 0	0,00
IRASH041	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de rodilla para índice de riesgo 1	0,06
IRASH042	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de rodilla para índice de riesgo 2	0,00
IRASH043	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en artroplastia de rodilla para índice de riesgo 3	0,00
IRASH049	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía	4,14
IRASH050	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía para índice de riesgo -1	2,30
IRASH051	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía para índice de riesgo 0	4,65
IRASH052	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía para índice de riesgo 1	15,38
IRASH053	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía para índice de riesgo 2	0,00
IRASH054	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en colecistectomía para índice de riesgo 3	0,00
IRASH055	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cesáreas	2,38
IRASH056	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cesáreas para índice de riesgo 0	3,92
IRASH057	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cesáreas para índice de riesgo 1	0,00
IRASH058	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cesáreas para índice de riesgo 2	0,00
IRASH059	Incidencia de infección del sitio quirúrgico en cesáreas para índice de riesgo 3	0,00

ANEXO II

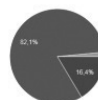
Tabla 2. Indicadores trimestrales IRAS Y PROA contemplados en plan local PIRASOA de nuestro hospital. Año 2018.

Código indicador	Indicador	1º T	2º T	3º T	4º T
PROAH001	Tasa global de tratamientos antimicrobianos inadecuados	19%	19,00%	23,50%	20%
PROAH002	Tasa de tratamientos antimicrobianos inadecuados en profilaxis quirúrgica	0%	0,00%	0	0%
PROAH003	Tasa de tratamientos antimicrobianos inadecuados en tratamiento empírico	19,00%	19,00%	0	20%
PROAH004	Tasa de tratamientos antimicrobianos inadecuados en tratamiento dirigido	0,00%	0,00%	23,50%	0%
PROAH006	Mortalidad cruda bacteriemia por E. coli			20	0,00
PROAH007	Mortalidad cruda bacteriemia por P. aeruginosa	77,00%	No recogido	0	0,00
PROAH008	Mortalidad cruda bacteriemia por K. pneumoniae	100,00%	91,67%	0	0,00
PROAH009	Mortalidad cruda bacteriemia por A. baumannii	0,14	0,45	0	0,00
PROAH010	Mortalidad cruda bacteriemia por S. aureus	0,00	0,00	33,33	0,00
PROAH011	Mortalidad cruda bacteriemia por N. meningitidis	0,42	0,61	0	0,00
PROAH012	Mortalidad cruda bacteriemia por S. pneumoniae	0,00	0,00	0	0,00
PROAH013	Mortalidad cruda bacteriemia por Candidasp.	0,00	0,00	100	0,00
PROAH014	Mortalidad cruda de la neumonía comunitaria	0,00	0,15	0,00	0,00
PROAH015	Mortalidad de la neumonía comunitaria para índice CURB65 de 2	0,00	0,00	0,00	0,00
PROAH016	Mortalidad de la neumonía comunitaria para índice CURB65 de 3	0,00	0,15	0,00	0,00
PROAH017	Mortalidad de la neumonía comunitaria para índice CURB65 de 4			0,00	0,00
PROAH018	Mortalidad de la neumonía comunitaria para índice CURB65 de 5			0,00	0,00
IRASH076	Densidad de incidencia de pacientes hospitalarios con C. difficile		0		0,30
IRASH075	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con A. baumannii multi-resistente		0		0,00
IRASH074	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con P. aeruginosa multi-resistente		0		0,15
IRASH073	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con Enterobacterias productoras de carbapenemasas		0		0,00
IRASH072	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con K. pneumoniae BLEE		0,18		0,00
IRASH071	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con E. coli BLEE			0,53	0,30
IRASH070	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con Enterococcus resistente a vancomicina		0		0,00
IRASH069	Densidad de incidencia de pacientes ingresados con S. aureus resistente a meticilina		0,18		0,30
IRASH068	Porcentaje de Cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto		80		86,36
IRASH067	Porcentaje de cumplimiento de listado de verificación Bacteriemia zero		100		92,86
IRASH066	Porcentaje de cumplimiento de las medidas preventivas en Neumonía zero				76,00
IRASH065	Porcentaje de adherencia a las indicaciones de higiene de manos		51,11		83,33

ANEXO III

Tipo de tratamiento

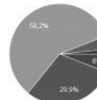
67 respuestas



- Profesion quirúrgica
- Empírico
- Dirigido

Asesor

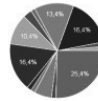
67 respuestas



- Dr. Francisco Asuñedo
- Dr. Luis Mejías
- Dr. Juan González
- Dr. Manuel Quirós
- Dra. Gordillo

Antimicrobiano prescrito (único o 1º en caso de combinado)

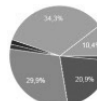
67 respuestas



- aciclovir
- amoxicilina
- amoxicilina-clavulánico
- ampicilina
- ampicilina
- ampicilina
- ampicilina

Unidad asesorada

67 respuestas



- Cardiología y cirugía cardíaca
- Cirugía general
- Cirugía pediátrica
- Cirugía plástica y quemados
- Cirugía traumatológica
- Dermatología
- Digestivo
- Endocrinología

TRATAMIENTO EMPÍRICO A continuación se exponen en gráficos el detalle los resultados obtenidos en el tratamiento empírico por la importancia que este tiene clínicamente.

E1. En este paciente ¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?

55 respuestas



- SI
- No

E3. ¿Se realizó correctamente la toma de muestras microbiológicas?

55 respuestas



- SI
- No

E5. La dosis prescrita ¿es la apropiada?

55 respuestas



- SI
- No

E2. ¿La precocidad de la administración ha sido apropiada?

55 respuestas



- SI
- No

E4. El antimicrobiano/s elegido ¿es el apropiado?

55 respuestas



- SI
- No

E6. La vía de administración indicada ¿es la apropiada?

55 respuestas



- SI
- No

E7. ¿Se han realizado correctamente las medidas de soporte y el control del foco de la infección?

55 respuestas



- SI
- No

Calificación final

Calificación de la asesoría

67 respuestas



- Excelente
- Buena

Encuesta de Satisfacción

¿Te ha resultado útil esta asesoría?

67 respuestas



- SI
- No

E8. La duración del tratamiento realizado y/o previsto ¿es apropiada?

55 respuestas



- SI
- No

ANEXO IV

Resultados trimestrales en DDD de antibióticos por 1000 estancias.
Año 2018.

Código indicador	Indicador	Periodo			
		T1 2018	T2 2018	T3 2018	T4 2018
PROAH019	DDD de amoxicilina por 1000 estancias	9,90	15,29	9,18	16,15
PROAH020	DDD de amoxicilina/clavulánico por 1000 estancias	167,90	168,88	199,77	188,25
PROAH022	DDD de cefazolina por 1000 estancias	46,56	48,25	51,16	61,22
PROAH023	DDD de ceftriaxona por 1000 estancias	83,00	79,86	80,20	69,39
PROAH024	DDD de cefoxatima por 1000 estancias	5,47	5,79	6,73	6,83
PROAH025	DDD de ceftazidima por 1000 estancias	0,22	10,64	4,85	3,52
PROAH026	DDD de cefepima por 1000 estancias	0,00	0,08	3,47	3,89
PROAH027	DDD de piperacilina/tazobactam por 1000 estancias	53,34	48,45	33,94	29,57
PROAH029	DDD de imipenem por 1000 estancias	0,70	59,73	47,45	34,78
PROAH030	DDD de meropenem por 1000 estancias	57,13	59,73	47,45	34,78
PROAH032	DDD de ciprofloxacino por 1000 estancias	32,24	51,76	48,92	37,11
PROAH033	DDD de levofloxacino por 1000 estancias	127,57	100,83	69,59	57,30
PROAH037	DDD de cloxacilina por 1000 estancias	6,36	17,26	4,29	48,36
PROAH038	DDD de vancomicina por 1000 estancias	15,93	22,60	7,45	12,09
PROAH039	DDD de teicoplanina por 1000 estancias	0	0,00	0,00	0,00
PROAH041	DDD de linezolid por 1000 estancias	16,93	12,72	11,12	9,11
PROAH042	DDD de cotrimoxazol por 1000 estancias	1,35	0,73	9,60	1,03
PROAH043	DDD de clindamicina por 1000 estancias	6,70	12,30	16,99	9,34
PROAH044	DDD de metronidazol por 1000 estancias	19,09	15,39	19,56	43,78
PROAH046	DDD de eritromicina por 1000 estancias	8,57	9,54	16,94	8,12
PROAH047	DDD de claritromicina por 1000 estancias	2,00	4,16	0,20	10,19
PROAH048	DDD de azitromicina por 1000 estancias	3,15	8,33	5,65	4,03
PROAH049	DDD de gentamicina por 1000 estancias	3,50	3,33	5,37	6,96
PROAH050	DDD de tobramicina por 1000 estancias	1,05	6,56	4,25	7,11
PROAH051	DDD de amikacina por 1000 estancias	0,74	0,00	5,31	2,40
PROAH052	DDD de fluconazol por 1000 estancias	7,17	15,52	16,43	17,47
PROAH053	DDD de voriconazol por 1000 estancias	0,00	2,35	0,00	3,23
PROAH060	DDD de micafungina por 1000 estancias	2,37	2,12	4,90	0,00
PROAH034	DDD de moxifloxacino por 1000 estancias	0,00	0,00	2,24	0,33
TOTAL DDD INDICADORES		678,94	725,60	686,68	691,70
Gasto en antibióticos y antifúngicos		18.134,45	17.676,84	16.520,52	11.374,35

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Documento_marco_Vigilancia_IRAS.pdf
2. Estudio EPINE-EPPS 2017. Disponible en: https://higieneambiental.com/sites/default/files/images/cai/epine-epps_2017_informe_global_de_espana_resumen_0.pdf
3. Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA). Sistema sanitario Andalucía.
4. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI (EN-VIN-HELICS).

PREMIO DR. ARGÜELLES TERÁN

NUEVO ALGORITMO DE SEGUIMIENTO PARA EL PACIENTE CELIACO PEDIÁTRICO

**Dres. y Dras. Joaquín Reyes Andrade,
D. Alfonso Rodríguez Herrera, Dña. M^a Lourdes Moreno Ama-
dor y Dña. Cristina Rubio Escudero.**

1. Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune crónica producida por el consumo de gluten en sujetos genéticamente predispuestos.¹

El único tratamiento efectivo de la EC es el seguimiento de una dieta sin gluten (DSG) de forma estricta. Es esencial que se realice de forma correcta dado que la transgresión, más o menos continuada, va a ser la principal responsable de la persistencia o reaparición de sintomatología, la presencia de daño intestinal y, por consiguiente, la aparición de complicaciones.¹

En cualquier enfermedad crónica uno de los aspectos más importantes es la frecuencia y metodología de seguimiento, como ocurre en enfermedades como la hipertensión arterial o en la diabetes mellitus. La frecuencia de seguimiento permite conocer la adherencia al tratamiento, la presencia de efectos adversos derivados de éste o la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad de base. En la EC esta frecuencia se realiza sin patrones claros establecidos, con métodos que han demostrado no ser precisos y basados en recomendaciones generales sin clara evidencia clínica.^{1,2}

El objetivo de nuestro trabajo es desarrollar un algoritmo de frecuencia de seguimiento basado en una revisión de las principales guías de la EC, incorporando las últimas herramientas diagnósticas y que atienda la necesidad de individualización del manejo en función del riesgo de transgresión del paciente.

Métodos clásicos de control de la dieta sin gluten

El seguimiento clásico y actual de un niño celiaco tras el diagnóstico se basa en:

- Encuesta dietética, integrada por preguntas generales tales como: ¿cómo ha realizado la dieta? ¿ha tenido transgresiones?, que no

son estandarizadas y se realizan sin la supervisión de un nutricionista en la mayoría de los casos.

- **Pruebas serológicas:** son las herramientas principales utilizadas para el seguimiento del cumplimiento de la DSG, siendo el anticuerpo anti-transglutaminasa (ATG) la principal referencia usada. Durante muchos años la negativización de los anticuerpos eran interpretados como una prueba irrefutable de un correcto control de la dieta, aunque es conocido que está sujeto tanto a falsos positivos como a falsos negativos.^{1,3,4} La importancia de la ATG radica en su capacidad diagnóstica, pero es habitual su determinación para medir la adherencia a la DSG. Diferentes estudios han demostrado que los niveles de ATG pueden ser útiles dentro del control del paciente con EC, pero no implican una correcta adherencia a la DSG ni curación de la mucosa intestinal.^{3,4}
- **Repetición de endoscopia:** método diagnóstico de referencia. Tras el diagnóstico, sólo se repetirá en edad pediátrica de forma excepcional ante la existencia de una mala evolución clínica y/o analítica.

Nuevas herramientas para la monitorización de la dieta sin gluten

El particular contenido en los aminoácidos prolina y glutamina que posee el gluten hace que sea altamente resistente a las proteasas digestivas humanas y que por tanto éste se convierta en una mezcla compleja de cientos de péptidos de distintos tamaños que se conocen como péptidos inmunogénicos de gluten (GIP). Los GIP atraviesan el tubo digestivo siendo finalmente excretados a través de las heces y la orina, pero exclusivamente cuando se ingiere gluten, por lo que su detección implica siempre exposición al gluten. Los GIP son detectables en la orina a las 6-48 horas después de la ingesta de gluten, mientras que en las heces puede ser hallado hasta 4 días después de la transgresión dietética.^{20,28}

Varios estudios de relevancia, como el de *Comino et al*³, han demostrado la importancia de los GIP en base a los siguientes puntos:

- **Mayor detección de transgresiones:** Se detectaron GIP positivo en heces en más de un 30% de pacientes. En esos mismos pacientes, con las herramientas clásicas (cuestionario dietético o serología) sólo se detectó incumplimiento en un 18% de los casos.
- **Mejora control que la serología:** Se demostró claramente que la serología no es un método fiable para conocer la presencia de transgresiones en la DSG, ya que hasta el 71% de la población con presencia de GIP en las heces tenían valores de ATG negativos.
- **Detección de grupo de riesgo:** permitió observar grandes diferencias de incumplimiento en función de la edad del paciente. Así,

en los menores de 3 años (15%) se apreciaron las mejores tasas de cumplimiento, siendo las peores las que pertenecían a los mayores de 13 años (40%). Se aprecia también una clara tendencia a la presencia de GIP positivo cuantos más años de DSG acumula el paciente. Los pacientes con mayor adherencia fueron aquellos que están entre 1-2 años en DSG (25% GIP positivos) siendo peores las tasas de incumplimiento las de aquellos que la llevaban realizando entre 2 y 5 años (33,3% GIP positivos) o durante más de 5 años (GIP positivo en el 36,8% de los casos). Por tanto, la edad del paciente y el tiempo de DSG tienen importancia en la adherencia al tratamiento en la EC.³

Respecto a la detección de GIP en orina, se realizó un estudio en adultos con EC y con más de un año de DSG, donde se apreció una relación estadísticamente significativa entre la presencia de GIP en orina, la presencia de lesión en la mucosa intestinal e incluso la severidad de la lesión (medida mediante la escala de Marsh), sin que existiera correlación con la serología. Se observó que en el 71,4% de los casos que mantenían un grado de lesión importante (Marsh 2-3) tenían valores normales de ATG y anti-gliadina, mientras que el 100% de los pacientes con lesión mucosa se presenció GIP positivo en orina.⁴

En un trabajo reciente de *Rodriguez-Herrera*⁵ se establece un primer algoritmo para pacientes de mayor riesgo de incumplimiento de la DSG a través de métodos de minería de datos y basado en los datos del estudio anteriormente comentado de *Comino et al.*³ La minería de datos es un método que ha despertado un gran interés en la comunidad científica en los últimos años ya que permite la creación de modelos de conocimiento para la toma de decisiones clínicas. En este estudio establecen que presentar una edad inferior a 3 años para ambos sexos, las mujeres con menos de 2 años de DSG y los hombres con menos de 2 años de DSG y menos de 14 años de edad son los principales candidatos a adherirse de forma estricta a la dieta. Por tanto, pacientes con más de 3 años de edad y más de 2 años de DSG y hombres con edad superior a 14 años (aunque lleven menos de 2 años de DSG) serán sobre los que más sospechas de incumplimiento de la DSG deberemos tener.

Adolescencia y celiaquía

El seguimiento de la dieta en el paciente adolescente celíaco ha sido muy estudiado al tratarse de un periodo frágil y de mayores probabilidades de incumplimiento, tanto de forma accidental como consciente. *Czaja-Bulsa et al.*⁶ encontró que las peores tasas de incumplimiento de la dieta a nivel pediátrico se encontraban en la franja de los 13-18 años, siendo ésta 5 veces mayor que la de los niños más pequeños (sobre un 40% en comparación con el 8% de incumplimiento de los menores de 12 años). Además

se apreciaron interrupciones voluntarias hasta en un tercio de los pacientes adolescentes, siendo su principal razón la falta de síntomas que presentaban con la ingesta de pequeñas cantidades de gluten.⁶ En estudios recientes con el uso de GIP se refrenda esta franja de edad como la de mayor riesgo para el incumplimiento de la DSG.³ Por tanto, es esencial la monitorización sistemática de la adherencia, con una especial atención en la adolescencia por un mayor riesgo, incluso tras años de correcto cumplimiento en la infancia.⁶

Recomendaciones actuales de frecuencia de seguimiento en la EC

Las guías de práctica clínica actuales sobre EC presentan recomendaciones poco específicas en relación con el tipo de seguimiento y la frecuencia con que realizar el seguimiento (**Tabla 1**).

Dichas recomendaciones están basadas simplemente en sugerencias de visitas periódicas, generalmente anuales.⁷ Además, sólo en 2 de estas guías se nombra la posibilidad del uso de GIP, sin una clara frecuencia de su uso. Tampoco existe mención a realizar un control más exhaustivo en pacientes adolescentes, a pesar de ser un factor conocido de aumento de incumplimiento de la DSG.

Tabla 1. Resumen de las principales guías y documentos de consenso de EC sobre frecuencia de seguimiento^{1,2,7-10}

Guía / Documento	Frecuencia de seguimiento	Referencia pediátrica	Referencia a los GIP
ESPGHAN	No de forma clara (¿anual?)	Si	No
Británica	Anual	No	No
EssCD	Primer año: cada 3-6 meses Después: anual	Si	Si
NICE	Anual	Si	No
ACG	Si. Incluye situaciones de mayor seguimiento	No	No
España	Primer año: cada 6 meses Después: cada 1-2 años	Si	Si

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. **Británica:** Guidelines from the British Society of Gastroenterology. **EssCD:** European Society for the Study of Coeliac Disease. **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence. **ACG:** American College of Gastroenterology clinical guidelines. **España:** Protocolo para el diagnóstico precoz de la Enfermedad Celiaca.

2. Objetivos

En base a los antecedentes expuestos anteriormente, es obvia la necesaria realización de unos algoritmos de frecuencia de seguimiento claros que permitan al gastroenterólogo pediátrico tener un patrón claro de ac-

tuación ante el niño celiaco, incluyéndose dentro de estos algoritmos las variables que influyen en la adherencia al tratamiento como son la edad del paciente y los años de DSG, así como herramientas novedosas que mejoran la detección de transgresiones en la misma.

Para la consecución de este objetivo es necesario tener en cuenta una serie de parámetros:

1. **Tiempo en DSG:** se ha demostrado en la EC que conforme el paciente acumula años de DSG existe una mayor tasa de transgresiones en la dieta al ser menos estricto o presentar menos sensación de peligro ante la ingesta “accidental” de gluten, entre otros motivos.¹⁴ La decisión de diferenciar los dos primeros años de los siguientes obedece a que este es el periodo de tiempo, a partir del cual, la enfermedad debe encontrarse en una fase estable, deben haber mejorado todos los síntomas en la mayoría de los paciente y los marcadores serológicos tienen que ser negativos.^{1,2}
2. **Valoración clínica:** ante la presencia de síntomas es necesario sospechar el consumo de gluten de forma exhaustiva al ser el principal motivo de una evolución negativa en la EC.
3. **Serología:** la serología, aunque está sujeta a falsos negativos y positivos, actualmente supone nuestro principal método de seguimiento a la espera de más estudios de efectividad de otras herramientas.
4. **Detección de GIP en heces y en orina:** Esta herramienta novedosa es clave para la identificación de transgresiones de la DSG y mejorar la salud del paciente celiaco. No debe entenderse nunca como un sustituto de la serología, sino como un elemento de control con otras características. Además permite al paciente ser libre de hacerse autocontroles ante la aparición de síntomas o situaciones de sospecha de transgresiones, otorgando una mayor autonomía. Ante sospecha elevada podría intensificarse la medición de GIP en heces con periodos de 4 días (lunes-jueves) lo que nos permite conocer si han existido transgresiones a lo largo de esa semana. Conocer si la transgresión ha sido entre semana o los fines de semana puede ser de interés para identificar su origen. Por ejemplo, entre semana el paciente puede estar expuesto a errores en el comedor escolar y en el fin de semana es más frecuente comer fuera de domicilio.

Así, de forma resumida, la valoración de la serología junto con los GIP nos va a permitir enfrentarnos a tres posibles situaciones:

- **Serología y GIP negativos:** si el paciente está asintomático deberemos considerar que existe un buen control dietético. Si presentara síntomas podría intensificarse la búsqueda con la determinación seriada de GIP, así como la búsqueda de otras patologías digestivas que se asocian más a la EC.

- **Serología positiva y GIP negativo:** en este caso es muy importante el tiempo de exposición a una DSG, ya que en algunas personas se aprecia una negativización de los anticuerpos muy lenta. Por tanto si el paciente llevara menos de 2 años de DSG (sobre todo menos de 1 año de DSG) y estuviera asintomático, podríamos pensar que existe un buen control nutricional. Si el paciente llevara más de 2 años de DSG aunque no presentara síntomas debería intensificarse la determinación de GIP en el siguiente mes. Si el resultado siguiera siendo negativo, repetir la serología en 3 meses. Si el resultado fuera positivo, manejar al paciente como en el siguiente punto.
- **GIP positivo:** independientemente del resultado de la serología y de la presencia o no de sintomatología, el resultado de GIP positivo es sinónimo de consumo de gluten. En este caso será necesario identificar el origen de la transgresión, idealmente a través de un control con un dietista-nutricionista, así como un control más frecuente de GIP. Tras intervención nutricional y corrección de la dieta debe realizarse un nuevo control de heces y serología a los 3 meses.

5. Adolescencia (edad mayor o igual a 13 años): Como han puesto de manifiesto varios estudios, la adolescencia es un periodo frágil, sujeto a un mayor número de transgresiones de la DSG, incluso en aquellos con varios años de un correcto cumplimiento. Por ello en este caso se han hecho consideraciones especiales en el adolescente para buscar más activamente el consumo de gluten, tanto en sintomáticos como en asintomáticos, así como revisiones más frecuentes.

3. Resultados

3.1. Algoritmo para pacientes asintomáticos en DSG menos de 2 años

Diagnóstico

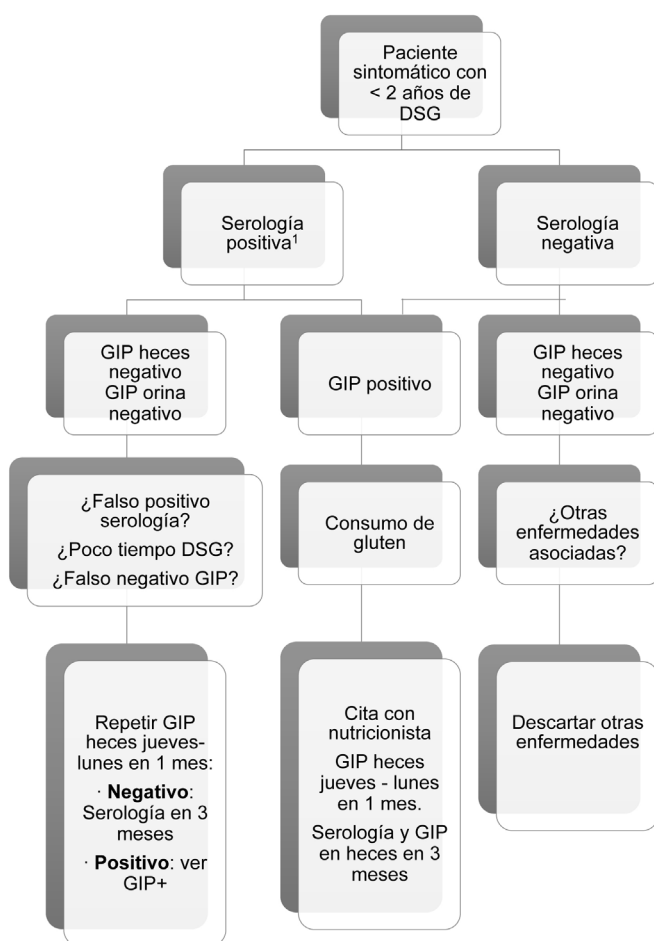
- Explicación detallada de la enfermedad
- Cita con nutricionista o persona expertada en nutrición de paciente celiaco (valorar más de una sesión si disponibilidad en el centro)
- Explicación del uso del GIP en heces y en orina.

Primera revisión: 3 meses

- Primer control serológico junto con GIP en heces y en orina.
- Resolución de dudas médicas.

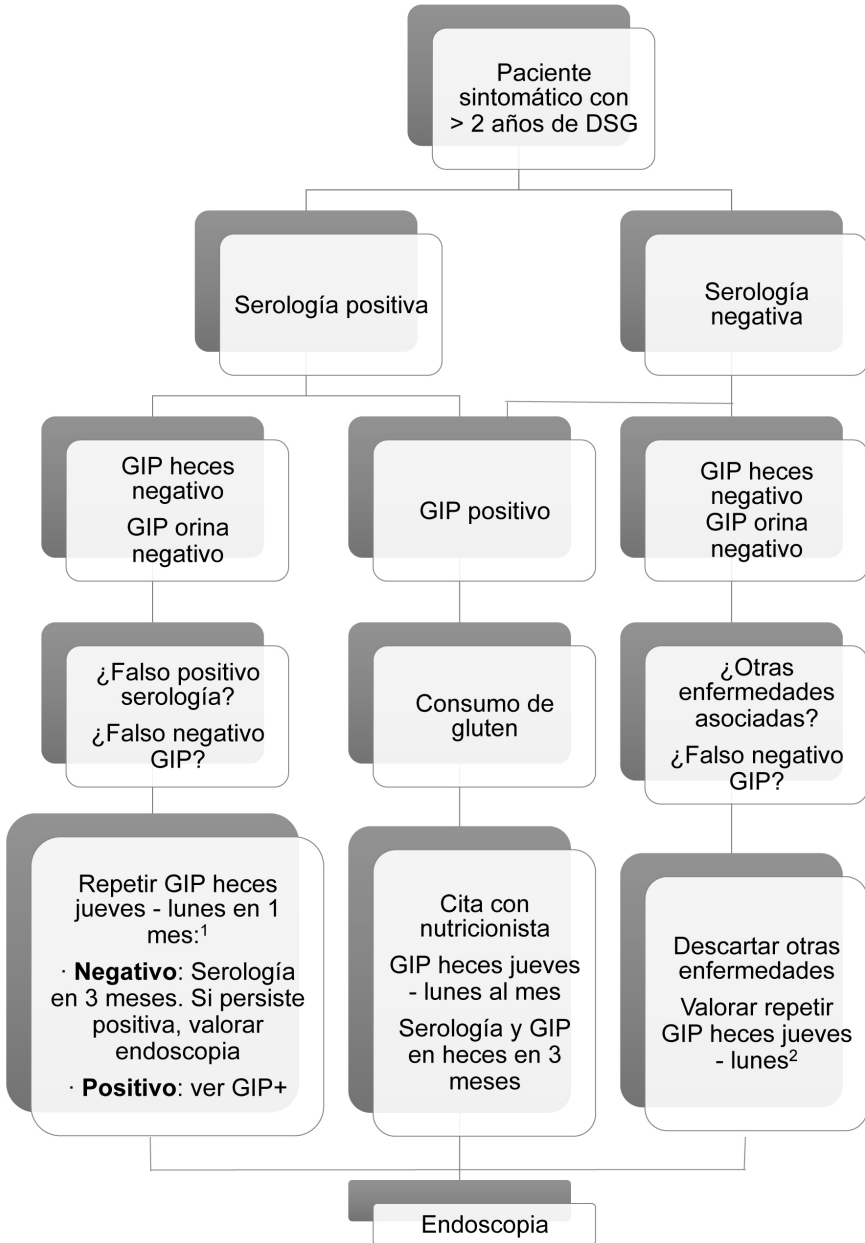
- Próximo control en función de síntomas y controles analíticos:
 - **Asintomático + descenso serología + GIP negativos:** CONTROL en 6 MESES con serología y GIP en heces. Si en el proximo control existe la misma situación, realizar CONTROL en un año (ver algoritmo 3-4)
 - **Asintomático + no claro descenso serología y/o GIP positivo:** CONTROL en 3 MESES con repetición de la serología y GIP en heces y en orina.
 - **Sintomáticos** (ver algoritmo 2)

3.2. Algoritmo para pacientes sintomáticos en DSG menos de 2 años



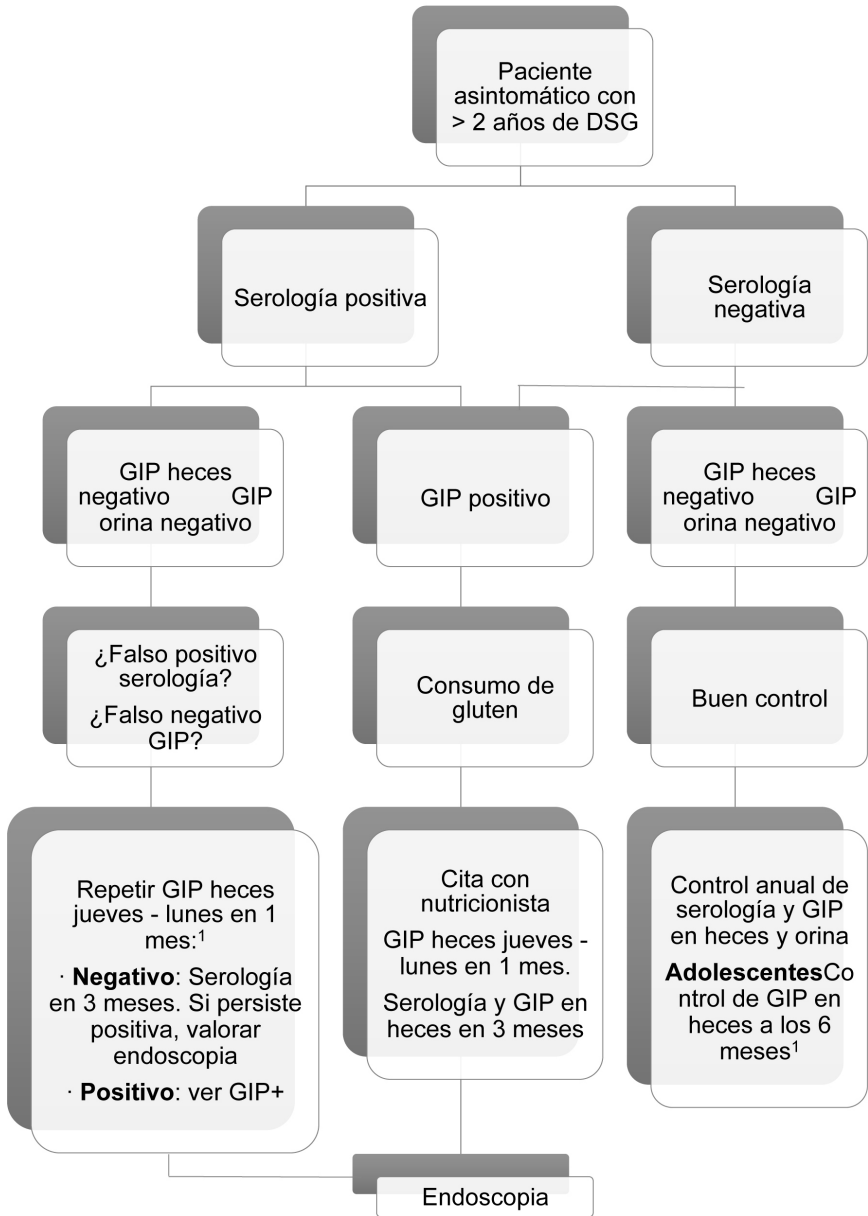
¹Que no se aprecie un descenso desde el último control de títulos de anticuerpos o un aumento.

3.3. Algoritmo para pacientes asintomáticos en DSG más de 2 años



¹Valorar determinaciones sin avisar al paciente adolescente; ²Recomendado en adolescente; valorar en otras edades control clínico vs repetición de GIP en función de síntomas e historial de transgresiones.

3.4. Algoritmo para pacientes sintomáticos en DSG más de 2 años



¹Valorar determinaciones sin avisar al paciente adolescente

3. Conclusiones

El único tratamiento actual en la EC es la retirada estricta del gluten de la dieta. Asimismo, el principal motivo de que se produzcan complicaciones consiste en la realización de transgresiones en la dieta. Entre las conclusiones derivadas del presente estudio, podemos citar:

1. Aunque se han realizado muchos estudios sobre avances en el diagnóstico y tratamiento, el volumen de investigación sobre el seguimiento de los pacientes es significativamente menor.
2. La frecuencia de seguimiento no ha sido analizada en profundidad y se ha basado en recomendaciones generales, sin individualización ante factores de riesgo de transgresiones demostrados.
3. Los métodos clásicos de seguimiento (serología y encuesta dietética) han demostrado en diversos estudios que no presentan la fiabilidad necesaria para medir el cumplimiento del tratamiento dietético.

Por tanto, es mandatorio incorporar cuanto antes nuevas herramientas para potenciar el control de la adherencia a la DSG de los celíacos. La aportación original de este trabajo consiste en la presentación de un protocolo dinámico para el seguimiento de la EC pediátrica que incluye factores de riesgo de transgresión (tiempo de DSG, edad del paciente) y nuevas herramientas (GIP en heces y orina).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) [Internet]; 2018 [citado 20 Aug 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
3. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-1465.

4. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-257.
5. Rodríguez-Herrera A. Guidelines to determine Follow-up Intervals for Celiac Disease based on data mining techniques. En: 18th International Celiac Disease Symposium (ICDS); 2019 Sep 5-7; Paris, France.
6. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. Adherence to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(10).
7. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESs-CD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613
9. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D; Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h4513.
10. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76.

PREMIO PROF. ALBERTO VALLS Y SÁNCHEZ DE PUERTA

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN UNA CONSULTA DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA PEDIÁTRICA

Dra. Dña. M^a Jesús Balboa Vega.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) engloba tres entidades clínicas cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo que cursa en forma de brotes (1). Se trata de un proceso de naturaleza inmune, de etiología multifactorial, que a menudo puede presentar manifestaciones sistémicas o extraintestinales. El incremento de la prevalencia de la EIIP, a expensas principalmente de la EC, es una realidad en todos los países europeos. Aproximadamente el 25% de los casos nuevos de EII se diagnostican en la infancia y adolescencia (5% en menores de 5 años y 20% entorno a los 10 años).

Para valorar el grado de actividad clínica de la EIIP pueden emplearse índices de actividad, con el fin de poder comparar pacientes y establecer criterios de respuesta al tratamiento. En nuestro estudio hemos usado el wPCDAI (índice de actividad de la EC pediátrica modificado) para la EC (2), mientras que para la CU y la EIInC se ha empleado el PUCAI (Índice de actividad pediátrico de la CU) (3), ambos de fácil aplicación.

La clasificación de la EIIP permite definir los diferentes fenotipos y valorar el tiempo y evolución de la enfermedad en la infancia. La Clasificación de París usada en pediatría (4), refleja algunos de los cambios fenotípicos que pueden ocurrir a lo largo del tiempo en la infancia, como son las diferencias en extensión y comportamiento de la enfermedad. Asimismo, contempla las alteraciones del crecimiento. En nuestro trabajo esta clasificación nos servirá para valorar el comportamiento de la enfermedad teniendo en cuenta en la EC el patrón inflamatorio (B1), estenosante (B2) o fistulizante (B3) y la afectación o no perianal (P) y del crecimiento (G1/0) y en la CU o EIInC valoraremos la extensión (E1, E2, E3, E4), la severidad (S0/1) y la afectación del crecimiento (G1/0). El diagnóstico de la EIIP se realiza atendiendo a criterios clínicos, analíticos, endoscópicos, histológicos y radiológicos, no existiendo ningún hallazgo patognomónico (criterios de Oporto 2014) (5).

En la EII se produce una estimulación del sistema inmune que pone en marcha una cascada inflamatoria dirigida hacia una diana antigénica, que supone la liberación de moléculas al torrente sanguíneo, conocidos como biomarcadores serológicos, y también una serie de moléculas a nivel intestinal, son los denominados biomarcadores fecales. Estos marcadores biológicos tienen distintas utilidades a parte de su aportación al diagnóstico, van a permitir estratificar la enfermedad, estimar la actividad, la evolución o el pronóstico y predecir tanto futuros brotes como la respuesta al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

La actividad clínica no refleja fielmente la actividad inflamatoria a nivel tisular. El objetivo tradicional del tratamiento de inducir y mantener la remisión clínica no ha demostrado claramente que modifique la historia natural de la enfermedad. La curación de la mucosa se ha convertido en un objetivo terapéutico, demostrando una mejor evolución general y mejor pronóstico a largo plazo (6). Por todo ello, y para evitar técnicas invasivas, es preciso identificar marcadores biológicos como indicadores indirectos pero objetivos de actividad de la EII que se correlacionen de manera adecuada con la inflamación intestinal y la evolución clínica.

OBJETIVOS

1. Cuantificar y comparar los distintos marcadores biológicos analizados en el momento del diagnóstico según la entidad clínica diagnosticada (EC, CU o EIInC).
2. Correlacionar los marcadores biológicos con la evolución de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

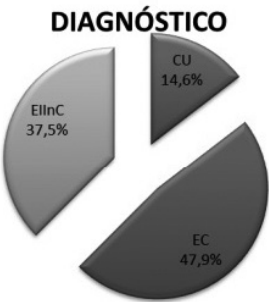
Estudio retrospectivo, observacional, de una única cohorte, en el que se incluyeron niños de nuestra área sanitaria, diagnosticados de EIInC, cuya edad no fuera superior a los 14 años en el momento del diagnóstico. Mediante la revisión de historias clínicas se realizó una base de datos que recogió datos demográficos y de laboratorio analizados en el momento del diagnóstico, a los tres meses y anualmente hasta los cinco años de seguimiento o durante su seguimiento anual en aquellos de más reciente diagnóstico. Los parámetros registrados se correlacionaron temporalmente con la evolución clínica del paciente mediante los índices de actividad, con la evolución fenotípica y los requerimientos terapéuticos. Para la descripción de la muestra se calculó, según sea el tipo de variable, la media, la desviación típica, la proporción, la mediana y el rango intercuartílico. Para el análisis estadístico, se aplicaron las pruebas de chi cuadrado, prueba T para

muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney. Para la obtención de conclusiones se tuvo en cuenta un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 48 pacientes (29 varones y 19 mujeres), con una media de edad al diagnóstico de 9.06 años.

Diagnóstico



Gráfica 1

Forma de debut

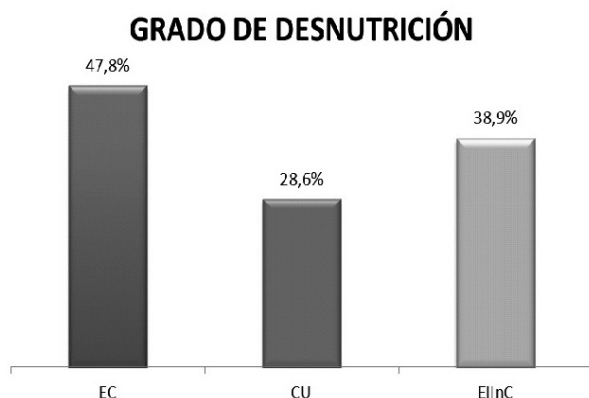
Al diagnóstico de la EC el 47.8% lo hizo con un brote leve, el 26.1% con un brote grave y el 26.1% restante con un brote moderado. En la CU el 71.4% con un brote leve, el 28.6% con brote moderado y ningún paciente con un brote grave. En la EIIInC el 83.3% con brote leve y el 16.7% con brote moderado.

Fenotipo al debut. Tabla 1

	N	%
Patrón EC		
B1	15	65,2
B2	5	21,7
B3	3	13,0
Afectación perianal	9	39,1
Afectación del crecimiento	3	13,0
Patrón CU		
E1	1	14,3
E2	2	28,6
E3	2	28,6
E4	2	28,6
Patrón EIIInC		
E2	4	22,2
E4	14	77,8

Índice Nutricional al debut

En el momento del diagnóstico el 41.7% presentaba afectación del estado nutricional, con algún grado de desnutrición de forma global, por grupos según el diagnóstico (Gráfica 2).



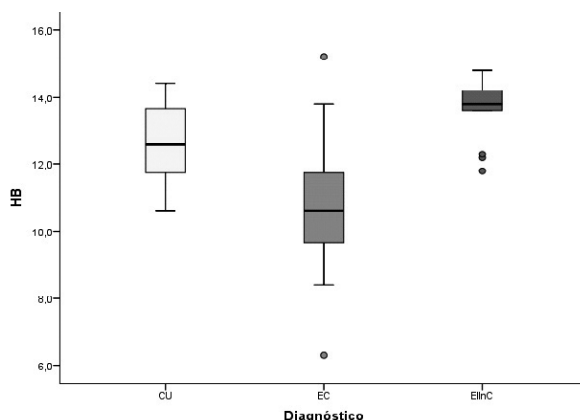
Gráfica 2

Tratamiento al debut

El tratamiento empleado en la EC fue en el 69.6% nutrición enteral exclusiva combinada con azatioprina, salicilatos sistémicos 17.4%, corticoides sistémicos 13% y sólo dos pacientes recibieron tratamiento biológico con antiTNF. La CU se trató en el 100% de los niños con salicilatos sistémicos combinados con corticoides sistémicos en el 85.7%, con azatioprina y salicilatos tópicos en el 14.3% respectivamente. En la EIInC se usaron salicilatos sistémicos en el 100% de los casos combinados con azatioprina y corticoides tópicos en el 5.6%

MARCADORES BIOLÓGICOS AL DIAGNÓSTICO

La VSG media para todos los pacientes incluidos en el estudio fue de 21.25 mm/h, siendo en el grupo de EC la media de 33.45 mm/h, en la CU media de 9 mm/h y en la EIInC 9,07 mm/h. Al emplear pruebas estadísticas Post-Hoc se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) entre los valores obtenidos para el grupo de los pacientes con EC y los otros dos grupos. Los valores medios de PCR de forma global fueron de 22.40 mg/l, en la EC la media fue de 38.05 mg/l, en la CU 5.02 mg/l y en la EIInC de 4.10 mg/l. En este caso y usando las pruebas estadísticas ya mencionadas se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) entre la EC y la EIInC. Los valores de hemoglobina media fueron de 12.07 gr/dl, en la EC la media fue de 10.7 gr/dl, en la CU



Gráfica 3

de 12.62 gr/dl y en la EIInC de 13.7 gr/dl y diferencias estadísticamente significativas entre la EC y la EIInC ($p < 0.05$) (Gráfica 3).

La ferritina media de forma global fue de 50.61 ng/ml, en la EC la media fue 51.17 ng/ml, en la CU 23.87 ng/ml y la EIInC de 56.97 ng/ml, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las tres entidades clínicas. El valor medio de proteínas totales fue de 7.01 gr/dl, sin encontrar diferencias significativamente estadísticas entre los tres grupos de enfermos. La albúmina media global fue de 4.13 gr/dl, en la EC la media fue de 3.67 gr/dl, en la CU de 4 gr/dl y en la EIInC de 4.8 gr/dl, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el grupo de enfermos con EC y EIInC. La alfa 1 glicoproteína ácida media fue de 135.48 mg/dl, por grupos fue de 179.98 mg/dl para la EC, para CU fue de 112.8 mg/dl y para la EIInC fue de 75.76 mg/dl, igualmente se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la EC y la EIInC. La calprotectina media al diagnóstico fue de 1441.97 ug/gr y por enfermedad fue de 2086.74 ug/gr para la EC, 386 ug/gr para la CU y 597.083 ug/gr para la EIInC, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre la EC y la EIInC ($p = 0.004$). En el grupo de CU solo está recogida en dos pacientes, por eso no encontramos significación estadística.

RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOLÓGICOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

En los pacientes con EC la PCR y el wPCDAI al diagnóstico tienen un coeficiente de correlación de 0.736 ($p < 0.05$) lo que indica que existe una relación fuerte entre ambas variables. Analizando el índice wPCDAI de forma cualitativa, las diferencias se encontraron entre el brote leve y el brote grave ($p = 0.002$). Esto ocurre también a los 3 meses de diagnóstico, donde las diferencias entre la PCR y el wPCDAI cualitativo se observaron entre el grupo de remisión y el brote moderado ($p = 0.040$). Al

año de diagnóstico ambas variables tienen un coeficiente de correlación de 0.600 ($p=0.011$) manteniendo una relación moderada. La hemoglobina al diagnóstico tiene un coeficiente de correlación de -0.474 lo que expresa una relación débil entre ambas variables pero con significación estadística ($p=0.022$), al año de diagnóstico esta relación es moderada con un coeficiente de -0.569 y una $p=0.014$. La ferritina también tiene una relación significativamente estadística con el wPCDAI al diagnóstico ($p=0.001$) con un coeficiente de correlación moderado 0.656. Analizando el índice wPCDAI de forma cualitativa, las diferencias se encontraron entre el brote leve y el brote grave con una $p=0.014$. En los pacientes con CU las proteínas totales y el PUCAI al diagnóstico tienen un coeficiente de correlación de -0.837 ($p=0.019$) existiendo una relación fuerte entre ambas variables de forma inversamente proporcional. En los pacientes con EIInC la VSG y el PUCAI a los tres meses de seguimiento tienen un coeficiente de correlación de 0.501 ($p<0.048$), existe, por tanto, una relación moderada entre ambas variables. De igual forma la PCR y el PUCAI a los 3 meses también tienen un coeficiente de correlación moderado 0.622 con significación estadística ($p=0.013$).

RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOLÓGICOS Y EVOLUCIÓN FENOTÍPICA

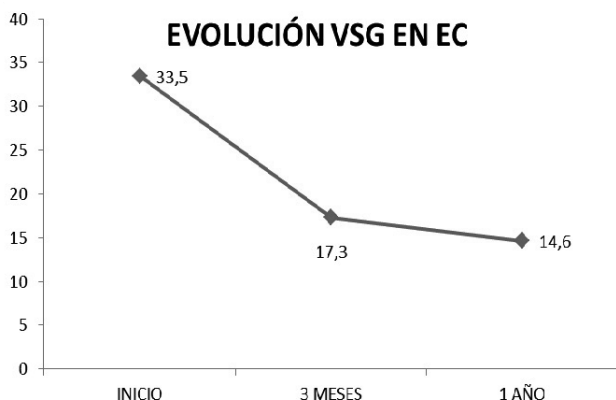
No se encontró relación estadísticamente significativa entre los marcadores de inflamación y la evolución fenotípica de la enfermedad. Sólo tres niños con EC evolucionaron de un patrón B1 a B2. En la CU sólo dos niños evolucionaron de un patrón E1 y E2 respectivamente a E4. En la EIInC no existen cambios fenotípicos en ningún paciente.

RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOLÓGICOS Y NECESIDADES TERAPEÚTICAS

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los marcadores de inflamación y las necesidades terapéuticas de la enfermedad. De 23 pacientes con EC al diagnóstico sólo 2 requirieron tratamiento biológico, aumentando a 6 pacientes a los 3 meses y 8 pacientes al año. Sólo un paciente se sometió a cirugía al año de seguimiento. De los 7 pacientes con CU un sólo paciente requiere tratamiento biológico al quinto año de seguimiento coincidiendo con cambio de patrón de E2 a E4. Del grupo de pacientes con EIInC sólo uno precisa tratamiento biológico al año de seguimiento.

EVOLUCIÓN DE LA MISMA VARIABLE EN EL TIEMPO

En la EC si analizamos la evolución de la VSG en el tiempo observamos un descenso de la misma con significación estadística a los 3 meses ($P=0.012$) y al año ($p=0.039$) (Gráfica 4). Con la PCR también objetiva-



Gráfica 4

mos un descenso significativo a los 3 meses ($p=0.002$) y al año ($p=0.008$). Las cifras de hemoglobina ascienden de forma significativa a los 3 meses ($p=0.002$) y al año de tratamiento ($p=0.001$). El IN a los 3 meses no sufre modificaciones significativas, pero sí al año de seguimiento ($p=0.001$) y a los 2 años de seguimiento ($p=0.011$) con mejoría del estado nutricional de los pacientes.

En la CU sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas al año de seguimiento en el IMC con mejoría del mismo ($p=0.023$).

DISCUSIÓN

La EII es compleja tanto por su evolución como por su tratamiento. Por esto, conocer mejor su historia natural y posibles factores que nos ayuden a predecir respuesta y/o necesidades de tratamiento es fundamental para un mejor abordaje. Los estudios prospectivos pediátricos ponen de manifiesto una mayor incidencia de EC que de CU. En nuestra serie se evidencia una prevalencia tres veces más de EC que de CU. Sin embargo, la EIInC supone en nuestro estudio un 37.5% de los pacientes mientras que en el último estudio prospectivo realizado en España sobre la situación de la EIIP (7) describen esta forma clínica sólo en el 9.3% del global. Este dato ha podido influir en los resultados ya que el número de pacientes con CU queda reducido y en algunos de los análisis realizados comparativos no se alcanza significación estadística. La distribución por sexos se comporta de forma similar a lo descrito en la literatura con un predominio del sexo masculino y la edad media al diagnóstico es de 9.06 años discretamente inferior a los datos obtenidos en registro español. Al diagnóstico, la EC tiende a una agresividad mayor (cuarta parte debutaron con un brote grave) frente a las otras entidades. El fenotipo de presentación en la EC es el inflamatorio predominantemente (B1) lo más habitual en la edad pediátri-

ca, y por su seguimiento escaso en el tiempo (cohorte pediátrica), no nos permite relacionar los marcadores analizados con los cambios fenotípicos. La afectación perianal se presenta en el 39.1%, aunque la incidencia de su aparición en la edad pediátrica es poco conocida, se estima que puede variar entre un 13.6 a 62%. Solo dos niños al diagnóstico fueron tratados con fármacos biológicos y ambos pertenecían al grupo con afectación perianal. En la CU pediátrica la localización predominante es la pancolitis sobre la colitis izquierda y la proctitis, aunque en nuestro estudio no se refleja esta realidad y no hallamos diferencias entre los distintos patrones. La EIInC si muestra un predominio de afectación total del colon en un 77.8% de los pacientes. En la CU sólo evolucionaron de patrón dos niños a un E4 a los tres años de seguimiento y ninguno evolucionó en el grupo de la EIInC.

La nutrición enteral exclusiva se recomienda como tratamiento de primera línea para inducir remisión en niños con EC luminal activa con una eficacia similar a los corticoides. En nuestra revisión se usó en el 69.6% de los pacientes consiguiendo la remisión clínica del brote en el 62.5%. En el caso de la CU y la EIInC se usaron en el 100% de los casos los salicilatos asociados o no a otros fármacos, como se sabe, son el tratamiento de primera línea en las formas leves o moderadas.

En cuanto a los resultados de los parámetros biológicos, la VSG se muestra elevada de forma global al diagnóstico en todas las entidades clínicas, sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas entre la EC y los otros dos grupos, esto posiblemente se podría explicar porque el debut clínico de la EC en nuestro estudio se ha presentado mayoritariamente con un brote grave. En la evolución clínica, sí que existe una relación con el PUCAI estadísticamente significativa a los 3 meses de seguimiento en el grupo EIInC, no observamos esta asociación en la CU. Si analizamos en el tiempo la evolución de la VSG en los pacientes con EC de nuestro estudio vemos como el descenso de la misma tras el tratamiento es significativo a los 3 meses y al año con lo cual se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento. Padecer EC al diagnóstico se asoció con cifras mayores de PCR comparados con la CU o EIInC (diferencias marcadas con este último grupo $p=0.001$). Este hecho es atribuible, por una parte, como ocurre con la VSG, a que un mayor número de pacientes con EC debutan con brote grave y también a que en la CU, o en este caso en la EIInC, la afectación es exclusivamente mucosa, lo que no sería un estímulo suficiente para inducir una respuesta a nivel hepático. Por otra parte, la PCR en nuestro trabajo se muestra como el marcador biológico con mayor correlación con la actividad clínica durante el primer año de seguimiento en la EC; y en la EIInC durante los 3 primeros meses, asociado a un aumento con significación estadística del PUCAI ($p=0.013$). Las cifras de hemoglobina están descendidas de forma global, con diferencias relevantes entre los pacientes con EC y con EIInC. Se ha estimado que un 70% de niños presentan anemia en el

momento del diagnóstico, siendo esta alteración analítica la segunda en frecuencia. En cuanto a la evolución clínica la hemoglobina mantiene una correlación inversa con el wPCDAI durante el primer año, a medida que baja la puntuación del índice de actividad aumentan los niveles de hemoglobina en la EC, no se observa esta correlación en la CU ni en la EIInC, probablemente porque los niveles de hemoglobina son superiores en ambas entidades al diagnóstico. En relación a esto, el primer año las cifras de hemoglobina ascienden desde el diagnóstico a los 3 meses y posteriormente al año en el grupo de EC con significación estadística ($p=0.011$). La ferritina al diagnóstico en los niños con EC, muestra una correlación con el wPCDAI, especialmente entre niños con brote leve y brote grave comportándose por tanto como un reactante de fase aguda y no como un indicador de ferropenia.

De forma global la EIIP tiene un impacto sobre el crecimiento y el estado nutricional; al diagnóstico la afectación del crecimiento se presenta en 10.41% y la desnutrición en 41.7% de los pacientes, preferentemente esta última en los pacientes con EC, que se correlaciona con cifras más bajas de albumina al diagnóstico frente a las otras entidades clínicas marcando diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes con EIInC ($p < 0.05$). La malnutrición se va a relacionar con la extensión y la actividad de la enfermedad, la pérdida proteica sobrepasa la capacidad de síntesis hepática compensatoria, afectando sobre todo a las proteínas de vida media larga como la albúmina. Así, vemos como el IN de nuestros niños hasta el año de seguimiento no sufre una recuperación con significación estadística y esto se vuelve a observar a los dos años de seguimiento. En el grupo de CU lo que si se aprecia es mejoría del IMC al año de seguimiento respecto al diagnóstico.

La alfa 1 glicoproteína ácida por su larga vida media (5 días) se ha sustituido ampliamente por la PCR (19 horas). Al diagnóstico, se objetivan cifras altas de la misma con diferencias entre el grupo EC y la CU o EIInC ($p < 0.05$ para este último grupo) propios del debut con mayor actividad clínica en los pacientes con EC. La calprotectina se ha implantado como otro parámetro de seguimiento en nuestros pacientes. En el momento del diagnóstico las cifras fueron más elevadas en la EC, marcando claras diferencias sobre todo con la EIInC y es que, según distintos estudios, parece que presenta mayor sensibilidad y especificidad para la EC (S: 83% y E: 85%) que para la CU (S:72% y E:74%) en el momento del diagnóstico. La correlación de la calprotectina con los índices de actividad clínica para EC es pobre y su valor parece ser mayor cuando el colon se encuentra afectado, sin estar clara la relación con la actividad de localización ileal.

No ha sido posible establecer una relación entre los marcadores biológicos y la necesidad de aumentar la escala terapéutica pero sí se ha visto que un alto porcentaje de pacientes con EC al año de tratamiento precisan tratamiento biológico, concretamente fármacos Anti TNF α , que han supuesto un cambio radical en el tratamiento y pronóstico de la EIIP.

CONCLUSIONES

- 1.- La EC debuta de forma más grave que la CU.
- 2.- Marcadores más elevados en la EC (se encuentra mayor significación estadística), buena correlación clínica entre la PCR y la hemoglobina.
- 3.- La PCR y la calprotectina se correlacionan mejor con la gravedad de la EC.
- 4.- No se encontraron marcadores que nos indiquen qué pacientes van a precisar tratamiento biológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Sánchez C, Álvarez Calatayud G, Tolín Hernani MM. Manual práctico de Enfermedad Inflamatoria intestinal pediátrica. ISBN 978-84-16270-29-3. Capítulo 2; Pág: 9-16.
2. Dan Turner, MD, PhD, Anne M. Griffiths, MD, Thomas D. Walters, MD, Tong Seah, James Markowitz, MD, et al. Mathematical Weighting of the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) and Comparison with Its Other Short Versions. *Inflamm Bowel Dis* Volume 18, Number 1, January 2012: 55-62.
3. Dan Turner, Anthony R. Otley, David Mack, Jeffrey Hyams, J. De Bruijne,* Krista Uusoue et al. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2007;133:423–432.
4. Levine A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-2.
5. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58 (6):795-806.
6. Savini L. Santha, MD, Prabhu R. Shankar, MD, MS, Anqi Pan, BE, Bess Schoen, MD, Subra Kugathasan, MD, and Cary G. Sauer, MD, MS. Mucosal Healing in Clinical Practice: A Single-Center Pediatric IBD Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Aug; 23 (8):1447-1453.
7. Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez Gómez MJ, Medina E, on behalf of the SPIRIT-IBD Working Group of SEGHN. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2012: 10.1002/ibd.22980.

RESOLUCIÓN DEL CONCURSO CIENTÍFICO DE PREMIOS CONVOCADOS POR LA FUNDACIÓN DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA CORRESPONDIENTES AL AÑO 2019

Una vez oídas las propuestas de los jurados calificadores, el Patronato ha acordado conceder:

Premio de la Fundación Real Academia de Medicina de Sevilla, sobre tema libre socio-sanitario Odontológico, con el patrocinio del Colegio Oficial de Dentistas de Sevilla, al trabajo titulado **“El pie del candil”**, cuyos autores son Dña. Irene Sánchez Blanco, D. Manuel Rodríguez Téllez D. José Ramón Concuera Flores, Dña. Aída Gutiérrez Corrales, D. Daniel Torres Lagares, Dña. M^a Ángeles Serrera Figallo y D. Guillermo Machuca Portillo.

Premio de la Fundación Real Academia de Medicina de Sevilla, a la investigación básica y/o traslacional en tumores genito-uritarios, con el patrocinio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla y del Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer del CIMES (UMA), al trabajo titulado **“ Estudio del valor pronóstico de dos variables histopatológicas en el cáncer de próstata: márgenes quirúrgicos y discordancia de gradación de Gleason entre pieza de prostatectomía radical y biopsia preoperatoria “**, cuyos autores son D. Manuel Carballo Quintá y Dña Sabela López García

Publicamos un resumen de los trabajos premiados que han sido facilitados a tal fin por los autores de los mismos.

PREMIO DE LA FUNDACIÓN REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SEVILLA, SOBRE TEMA LIBRE SOCIO-SANITARIO ODONTOLÓGICO, CON EL PATROCINIO DEL COLEGIO OFICIAL DE DENTISTAS DE SEVILLA

MANIFESTACIONES ORALES Y EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN SALIVAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO*.

**Dres. y Dras. Irene Sánchez-Blanco, Manuel Rodríguez-Téllez,
José-Ramón Corcuera-Flores, Aida Gutiérrez-Corrales, Daniel Torres-
Lagares, María-Ángeles Serrera-Figallo, Guillermo Machuca-Portillo**

Introducción

El reflujo gastroesofágico es un movimiento retrógrado del contenido del estómago hacia la luz esofágica, siendo una situación fisiológica y asintomática ⁽¹⁾. Cuando los episodios de reflujo son más frecuentes y duraderos, causando síntomas o daño tisular, adquieren un carácter patológico ⁽²⁾. En 2006 se estableció por consenso global una definición de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la denominada definición de Montreal, considerándose ésta la patología que se produce cuando el contenido refluído del estómago causa síntomas patológicos y /o complicaciones. El síndrome típico por reflujo se caracteriza por la presencia síntomas de pirosis y/o regurgitación. Se ha establecido una clasificación para las manifestaciones de la ERGE, existiendo síndromes esofágicos, y síndromes extraesofágicos. Dentro de los cuadros extraesofágicos con relación demostrada con la ERGE está el síndrome de erosión dental por reflujo ⁽³⁾.

Aunque los investigadores se han centrado principalmente en las lesiones de los tejidos duros, se han intentado establecer relaciones entre otras manifestaciones orales y la ERGE ⁽⁴⁾. Entre estas manifestaciones orales está la sensibilidad dental, gusto ácido ⁽⁵⁾, sensación de ardor en la boca y faringe, úlceras orales ⁽⁶⁾, eritema en paladar y úvula ⁽⁷⁾. Se ha estudiado poco sobre la afectación de la ERGE en la patogenia de la caries y la enfermedad periodontal. Katunari ⁽⁸⁾ al igual que Song y cols. ⁽⁹⁾ detectaron la presencia de cambios patológicos gingivales en los pacientes con ERGE.

* Este trabajo fue presentado en la plica con el título "El pie del candil".

Otros autores han focalizado su atención a las repercusiones de la secreción salival en el estado oral del paciente con ERGE, debido a que la secreción salival es un mecanismo protector que ayuda a aclarar el reflujo ácido del esófago, disminuyendo su capacidad nociva en los tejidos ⁽¹⁰⁾. La introducción del hecho de mascar chicle en el tratamiento habitual de la ERGE ha sido comentada por varios autores. Al estimular las glándulas salivales, aumenta la producción de saliva y con ello se compensan las bajadas de pH tanto orales como esofágicas y evitamos la llegada del ácido hacia las zonas distales ⁽¹¹⁾.

Objetivos

Comprobar la relación entre la ERGE y la presencia de patología oral.

Valorar la posible mejoría de las manifestaciones orales en los pacientes con ERGE que pudieran recibir tratamiento para estimular la secreción salival.

Material y métodos

Se llevaron a cabo dos estudios en paralelo, que a continuación se describen.

A) El primer estudio se trató de un estudio de casos y controles. Los pacientes fueron remitidos a la Unidad de pruebas funcionales de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. En todos los casos se realizaron una prueba pH-métrica, que permitió diagnosticar o excluir la ERGE. Los “casos” fueron pacientes derivados para evaluar una posible ERGE, cuyas pruebas pH- métricas confirmaron dicha patología. El grupo “control” se compuso con pacientes cuya prueba pH-métrica fue negativa. Como criterios de inclusión ^(12, 13) el paciente debería poseer al menos 16 dientes remanentes, no existirían otras situaciones favorecedoras del reflujo y de erosiones dentales, el rango de edad estaría comprendido entre los 18-70 años de edad y el paciente no debería estar tomando medicación antiinflamatoria, anticolinérgica o antidepressiva. Los síntomas fueron registrados de manera previa a las pruebas esofágicas utilizando diferentes cuestionarios: uno sobre el tiempo de evolución y la frecuencia de los síntomas, otro cuestionario sobre alteraciones por reflujo gastroesofágico (RDQ) y un tercer cuestionario para pacientes con síntomas gastrointestinales superiores (GerdQ) ^(14, 15). Se realizó un interrogatorio inicial del que se obtuvieron los datos médicos y odontológicos, tales como los síntomas extraesofágicos, los fármacos que consumía el paciente en la actualidad. Los síntomas orales que fueron registrados mediante un interrogatorio de respuestas dicotómicas sobre xerostomía, ardor bucal y disgeusia. Se realizó una exploración clínica intraoral, prestando atención tanto a tejidos duros como blandos. Las caries se valoraron con el índice CAOD, el

estado periodontal mediante el índice de sangrado, de placa y un periodontograma completo, el estado de las mucosas orales se registró con el índice de Chainani-Wu que se trata de una escala para cuantificar el eritema y las ulceraciones orales ⁽¹⁶⁾. Para la evaluación de los desgastes orales se utilizó el Tooth Wear Index score (TWI), en base al protocolo desarrollado por Smith y Knight ⁽¹⁷⁾. El análisis salival permitió obtener valores objetivos sobre la cantidad y calidad salival. Éste se llevó a cabo siempre en ayunas, por la mañana, y a la misma hora. Se procedió a la medición tanto del flujo basal como del estimulado con parafina ⁽¹⁸⁾. Se valoró el pH y capacidad buffer de la saliva basal y la estimulada mediante Kits comerciales con tiras colorimétricas.

B) El segundo estudio fue diseñado como un estudio piloto prospectivo, aleatorizado, abierto, para valorar, en pacientes con ERGE, el efecto de la estimulación de la secreción salival sobre las manifestaciones orales. Se aleatorizaron (1:1) los pacientes con ERGE en dos grupos, para recibir el estándar de tratamiento (IBP, grupo control) o el experimental (IBP + Comprimido, grupo experimental). En todos los casos se utilizaron dosis dobles de omeprazol (40 mg), cuya ingesta se realizó una vez al día. Este tratamiento básico se complementó con los comprimidos específicos para la estimulación de la secreción salival XEROS DENTAID, indicados para el tratamiento de la sequedad oral. A cada paciente se le aportó una caja con envases individuales que debería chupar hasta su disolución, 3 veces al día, tras las principales comidas. Los parámetros orales valorados fueron: Xerostomía, Ardor bucal, Lesiones mucosas, Caries (CAOD), erosión dental (TWI), Estado periodontal y Parámetros salivales. Se realizaron revisiones al mes y 6 meses para valorar la evolución de estos parámetros orales en cada paciente. Debido a que su evolución es menos evidente, las lesiones de los tejidos duros y las lesiones periodontales se monitorizaron sólo transcurridos los primeros 6 meses.

El estudio se desarrolló según los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos definidos en la declaración de Helsinki y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica. Se obtuvo de manera previa al inicio del estudio, la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Sevilla. Cada paciente fue debidamente informado, siendo imprescindible el consentimiento informado oral y escrito.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 12.0. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para comprobar la normalidad en variables cuantitativas. Las diferencias estadísticas entre los dos grupos se compararon en el caso de las variables cualitativas con el test de chi-cuadrado, aplicando post-hoc el test de Haberman. En el caso de variables numéricas con distribución normal se aplicó el test de Análisis de la Varianza (ANOVA) y con distribución no normal, el test de la U de Mann-Whitney. Para valorar la evolución de una variable entre las distintas

visitas se recurrió a la prueba no paramétrica de Mc Nemar en variables dicotómicas, la prueba de t-Student en variables numéricas con distribución normal y la Prueba de Wilcoxon en las variables numéricas con distribución normal y variables cualitativas ordinales. Los valores de $p<0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

Resultados

1) Análisis de la primera visita:

De los 28 paciente estudiados, 18 fueron mujeres y 10 fueron hombres, de los cuales 17 eran menores de 55 años y 11 mayores de esta edad. En total, en la presente muestra de 28 pacientes, 14 (50%) presentaban reflujo y 14 (50%) no presentaban reflujo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin reflujo en las manifestaciones extraesofágicas, antecedentes médicos, síntomas orales, datos salivales, índice de higiene oral, índice CAOD, desgaste dental, sangrado y presencia de enfermedad periodontal.

Se establecieron diferencias significativas al tratar los datos de los cuestionarios (Cuestionario sobre pirosis, regurgitación y disfagia, Gerd Q y RDQ) en referencia a la sensación de ardor detrás del esternón y del estómago (Tablas 1 y 2).

GerdQ	Todos		Según reflujo					Sign.
			No		Sí			
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.		
Sensación ardor detrás del esternón	2,46	1,35	1,64	1,01	3,29	1,14	<0,001	
			No		Sí		Sign.	
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.		
Ardor detrás del esternón	3,43	2,22	2,07	1,64	4,79	1,89	<0,001	
Ardor en el estómago	3,29	2,23	2,00	1,47	4,57	2,14	<0,01	
RDQ (Intensidad)	Todos		Según reflujo					Sign.
			No		Sí			
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.		
Ardor detrás del esternón	3,21	2,04	2,07	1,64	4,36	1,78	<0,01	
Ardor en el estómago	2,96	1,97	1,93	1,44	4,00	1,92	<0,01	

Tabla 1. Cuestionario sobre pirosis, regurgitación y disfagia

GerdQ	Todos		Según reflujo				
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Sensación ardor detrás del esternón	2,46	1,35	1,64	1,01	3,29	1,14	<0,001
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Ardor detrás del esternón	3,43	2,22	2,07	1,64	4,79	1,89	<0,001
Ardor en el estómago	3,29	2,23	2,00	1,47	4,57	2,14	<0,01
RDQ (Intensidad)	Todos		Según reflujo				
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Ardor detrás del esternón	3,21	2,04	2,07	1,64	4,36	1,78	<0,01
Ardor en el estómago	2,96	1,97	1,93	1,44	4,00	1,92	<0,01
GerdQ	Todos		Según reflujo				
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Sensación ardor detrás del esternón	2,46	1,35	1,64	1,01	3,29	1,14	<0,001
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Ardor detrás del esternón	3,43	2,22	2,07	1,64	4,79	1,89	<0,001
Ardor en el estómago	3,29	2,23	2,00	1,47	4,57	2,14	<0,01
RDQ (Intensidad)	Todos		Según reflujo				
			No		Sí		Sign.
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	
Ardor detrás del esternón	3,21	2,04	2,07	1,64	4,36	1,78	<0,01
Ardor en el estómago	2,96	1,97	1,93	1,44	4,00	1,92	<0,01

Tabla 2. Cuestionarios GerdQ y RDQ tratados cuantitativamente

2) Análisis de la segunda visita.

Se evaluaron al mes los pacientes con reflujo, dividiéndose en 2 grupos: pacientes sin comprimidos ($n=7$) y pacientes con comprimidos ($n=7$). No se establecieron diferencias significativas entre grupos en las manifestaciones extraesofágicas. En lo referente a los antecedentes odontológicos, el 100,0% de los pacientes que no tomaban comprimido refirió xerostomía mientras que sólo el 28,6% de los pacientes que sí los tomaban refirieron sequedad bucal, estableciéndose diferencias significativas $p<0,01$. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin comprimidos al valorar la intensidad de eritema en la úvula, presencia de ulceraciones en la úvula, datos salivales y variables de los cuestionarios GerdQ y RDQ.

3) Análisis de la tercera visita:

No se establecieron diferencias significativas entre los pacientes que tomaban comprimidos y los que no con respecto a las manifestaciones extraesofágicas, desgaste dental, índice CAOD, índice de higiene de O'leary, ardor bucal, disgeusia, enfermedad periodontal, sangrado gingival y resultados del cuestionario GerdQ.

Con respecto al análisis salival, al valorar de forma cuantitativa la variable capacidad buffer de la saliva (siendo 1 baja y 3 alta) la media de la muestra fue de $2,43 \pm 0,51$, siendo esta media de $2,14 \pm 0,38$ para pacientes que no tomaban comprimido y de $2,71 \pm 0,49$ para los pacientes que sí tomaban comprimidos, estableciéndose diferencias significativas entre ambos grupos $p<0,05$. Al analizarse de forma cualitativa la variable capacidad buffer de la saliva, presentaban una capacidad media 8 pacientes (57,1%), de ellos 6 (85,7%) de los que no tomaban comprimidos y 2 (38,6%) de los que sí tomaban comprimidos $p < 0,05$. 6 (42,9%) pacientes presentaban capacidad buffer alta, de ellos 1 (14,3%) no consumió comprimidos y 5 (71,4%) sí los consumieron. Presentaban xerostomía 8 pacientes (57,1%); 7 (100,0%) entre los pacientes que no tomaban comprimido y 1 (14,3%) entre los que sí lo tomaban, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p<0,01$.

Al analizar la intensidad del eritema en el paladar blando, ningún paciente lo presentaba entre los pacientes que no tomaban comprimidos, mientras que la media fue de $0,71 \pm 0,76$ entre los pacientes que sí los tomaban, estableciéndose diferencias significativas entre ambos grupos $p<0,05$.

Con respecto a la valoración del Cuestionario RDQ, al valorarse la frecuencia de sabor ácido en la boca se obtuvo una media de $3,00 \pm 2,24$ para los que no tomaban comprimidos y de $1,00 \pm 0,00$ para los pacientes que sí tomaban comprimidos, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p<0,05$. Con relación a los resultados relativos a la intensidad del sabor ácido en la boca, la media fue de 3,00

$\pm 2,24$ para los pacientes que no tomaban comprimido y de $1,00 \pm 0,00$ para los pacientes que sí los tomaban, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p<0,05$. No se encontraron diferencias significativas en los demás apartados.

4) Análisis comparativo de la segunda y primera visita:

No hubieron diferencias significativas al entre ambas visitas con respecto a las manifestaciones extraesofágicas. Hubieron diferencias significativas con respecto al volumen de la saliva estimulada; siendo de 9,82 ml y de 8,30 ml en la segunda y primera visita respectivamente para los pacientes que sí tomaban los comprimidos, estableciéndose entre ambas visitas diferencias estadísticamente significativas en este grupo de pacientes. $p<0,05$. Se establecieron diferencias significativas al tratar cuantitativamente los datos de los cuestionarios Gerd Q y RDQ en referencia a la sensación de ardor detrás del esternón y del estómago, y el ascenso de alimento (Tabla 3).

GerdQ	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,
Sensación ardor detrás del esternón	1,43	2,46	<0,01	1,71	4,00	<0,05	1,14	2,57	<0,05
El contenido del estómago asciende	1,43	1,93	<0,05	1,43	2,86	cuasi	1,43	1,86	
RDQ (Frecuencia)	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,
Ardor detrás del esternón	1,77	3,43	<0,01	2,14	6,00	<0,05	1,33	3,57	<0,05
Ardor en el estómago	1,46	3,29	<0,01	1,86	6,00	<0,05	1,00	3,14	cuasi
RDQ (Intensidad)	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,	Segunda	Primera	Sig,
Ardor detrás del esternón	1,77	3,21	<0,01	2,00	5,29	<0,05	1,50	3,43	<0,05
Ardor en el estómago	1,39	2,96	<0,01	1,71	5,29	<0,05	1,00	2,71	cuasi

Tabla 3. Cuestionarios GerdQ y RDQ tratados cuantitativamente 2ª-1ª visita

5) Análisis comparativo entre la tercera y la primera visita

No se establecieron diferencias significativas al comparar las manifestaciones extraesofágicas, síntomas orales, índice CAOD, índice de higiene, presencia de enfermedad periodontal, índice de sangrado, eritema en paladar, ulceraciones orales y desgastes dentales. En cuanto a los

datos salivales, solo hubo diferencias estadísticamente significativas en el volumen de la saliva basal media de toda la muestra $p<0,05$, que fue de 3,29 ml en la tercera visita y de 2,41 ml en la primera. Se establecieron diferencias significativas al tratar cuantitativamente los datos de los cuestionarios GerdQ y RDQ en referencia a la sensación de ardor detrás del esternón y del estómago (Tabla 4).

GerdQ	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.
Sensación ardor detrás del esternón	1,64	2,46	<0,01	2,00	4,00	<0,05	1,29	2,57	<0,05
RDQ (Frecuencia)	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.
Ardor detrás del esternón	2,00	3,43	<0,01	2,57	6,00	<0,05	1,43	3,57	<0,05
Ardor en el estómago	1,86	3,29	<0,01	2,29	6,00	<0,05	1,43	3,14	cuasi
RDQ (Intensidad)	Todos (Med.)			Sin comprimidos (Med.)			Con comprimidos (Med.)		
	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.	Tercera	Primera	Sig.
Ardor detrás del esternón	1,79	3,21	<0,01	2,29	5,29	<0,05	1,29	3,43	<0,05
Ardor en el estómago	1,64	2,96	<0,01	2,00	5,29	<0,05	1,29	2,71	cuasi

Tabla 4. Cuestionarios GerdQ y RDQ tratados cuantitativamente 3^º-1^º visita

Discusión

En el presente estudio se comprobó que los pacientes con ERGE habían padecido con más frecuencia ardor en el pecho y estómago, y regurgitación ácida en el último año. Es una conclusión lógica ya que tanto la sensación de ardor y como la regurgitación ácida son síntomas típicos asociados a la ERGE (19, 20, 21, 22)

Tras el análisis de los datos, no se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia de desgastes dentales entre pacientes con y sin ERGE. Aunque existe en algún estudio que no encuentra esta relación (7, 23, 24), pero en general se considera una asociación claramente esta-

blecida, respaldada por gran número de estudios en la literatura. Los desgastes parecen estar producido por acción directa de los ácidos refluidos desde el estómago hacia la cavidad oral. ^(25,26,27,28,29,30)

Al estudiar la muestra, no se encontraron diferencias significativas con respecto a caries y a enfermedad periodontal en relación al ERGE, coincidiendo con los resultados del estudio de Muñoz y cols. (26) que estudiaron los efectos de la ERGE sobre la cavidad oral. Sin embargo, Song y cols. ⁽³¹⁾ en su estudio sí definieron a la ERGE como un factor de riesgo para el desarrollo de periodontitis crónica y caries dental.

Los comprimidos se utilizaron como tratamiento coadyuvante de la ERGE y sus manifestaciones. Al introducir el comprimido en la cavidad oral el paciente vería estimulada la secreción de saliva y las degluciones, y con ello el aclaramiento esofágico. La saliva puede constituir una protección de la cavidad oral disminuyendo la llegada de material gástrico, neutralizando los ácidos y creando una barrera protectora a nivel oral. En las visitas de revisión al mes y los 6 meses de los pacientes con ERGE se observó que ningún paciente del grupo que consumían comprimidos presentó xerostomía, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que no lo hacían. Estos hallazgos se asemejan a los del estudio de Lapiedra y cols. ⁽³²⁾ donde se utilizaron comprimidos específicos para el tratamiento de la xerostomía hechos a base de xilitol y comparándolos con comprimidos de maltosa. Ambos comprimidos disminuyeron la xerostomía pero la reducción fue significativa sólo en el primer grupo. Otro estudio realizado por Peres y cols. ⁽³³⁾ observó un aumento objetivo de la salivación junto con reducción de la sensación subjetiva de xerostomía con comprimidos masticables de maltosa. En sus revisiones sistemáticas, Brosky y cols. ⁽³⁴⁾ y Plemons y cols. ⁽³⁵⁾ aseguraron que los comprimidos masticables aumentaban la secreción salival en pacientes con xerostomía, lo que influiría de manera directa en su calidad de vida.

La capacidad buffer fue mayor en pacientes que tomaban comprimidos en la tercera visita, pudiéndose deducir que los comprimidos no solo podrían aumentar la cantidad de saliva sino que también sus propiedades químicas, tal y como es la capacidad de tamponar ácidos. Karevich en su estudio con comprimidos masticables de xilitol también observó que aumentaban la capacidad buffer y disminuían la sensación de xerostomía ⁽³⁶⁾.

Por otra parte, se observaron diferencias significativas en cuanto al sabor ácido en la boca. Los pacientes con comprimidos no notaron sabor ácido mientras que los pacientes si lo notaron con mayor frecuencia e intensidad. El sabor ácido es un síntoma que se da con frecuencia en pacientes con ERGE como consecuencia de la subida de material ácido ⁽³⁷⁾. Los tratamientos habituales suelen mejorar la sintomatología pero el sabor ácido suele persistir ⁽³⁸⁾. Enjuagues, dentífricos y chicles mejoran la sensación de sabor ácido en la boca de pacientes con ERGE pero ningún estudio previo a este, habla de la reducción con éxito del sabor ácido utilizando comprimidos masticables ⁽³⁹⁾.

Se necesitan estudios más amplios, para contrastar estos resultados. De cualquier forma, a la luz de estos resultados, pude concluirse que, en la muestra estudiada, la ERGE, no ha tenido ningún impacto a nivel de la patología periodontal, de la caries dental, de las erosiones dentales, de la presencia de eritema y/o ulceraciones en la cavidad oral, de la existencia de disgeusia, ni en la presencia incrementada de ardor bucal. En cambio, los comprimidos Xeros DENTAID han demostrado su capacidad a la hora de mejorar la calidad de vida de los pacientes con ERGE, haciendo disminuir la sequedad bucal, aumentando el volumen de la saliva estimulada, rebajando el sabor ácido en la boca de los pacientes, y disminuyendo la sensación de ardor detrás del esternón, tanto en frecuencia como en intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gitnick G. Gastroesophageal Reflux Disease: A Clinician's Guide. Professional Communications New York; 2008.
2. Miño Gugarolas G, Naranjo Rodríguez A. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. El Cid Editor Argentina: 2003.
3. Vakil N et al. Global Consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *J Gastroenterol* 2007;45:1125-40.
4. Ranjitkar S, Smales RJ, Kaidonis JA. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:21-7.
5. Corrêa MC, Lerco MM, Henry MA. Study in oral cavity alterations in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2008; 45:132-6.
6. Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Rozej A, Bajbouj M, et al. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health* 2015;15:84
7. Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, et al. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *J Oral Pathol. Med* 2008; 37:336-40.
8. Katunari M, Juki S, Staudt-Skaljac G, Mehuli K, Komar D. Some periodontological parameters in patients with oesophagogastric passage insufficiency. *Coll Antropol* 1998; 22 Suppl:199-203.
9. Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver* 2014;8:35-40.
10. Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugar-free gum on gastro-esophageal reflux. *J Dent Res* 2005; 84:1062-5.

11. Humphrey SP,Williamson RT.A review of saliva: normal composition, flow and function. *J Prosthet Dent* 2001;85:162-9.
12. Silva MA, Damante JH, Stipp AC, Tolentino MM et al. Gastroesophageal reflux disease: New oral findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:301-10
13. Bartlett DW. The role of erosion in tooth wear: aetiology, prevention and management. *Int Dent J* 2005; 55(4 Suppl 1):277-84.
14. Paszyriska E, Jurga-Krokowicz J, Shaw H. The use of parotid gland activity analysis in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) and bulimia nervosa *Adv Med Sci.* 2006;51:208-13.
15. Nuevo J, Tafalla M, Zapardiel J. Validation of the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) and Gastrointestinal Impact Scale (GIS) in patients with gastroesophageal reflux disease in the Spanish population. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32:264-73.
16. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A, Bostrom A et al. Validation of instruments to measure the symptoms and signs of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:51-8.
17. Smith BG, Knight JK. An index for measuring the wear of teeth. *Br Dent J* 1984;156:435-8.
18. Mäkinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. *Med Princ Pract* 2011; 20:303-20.
19. Tack J, Vanuytsel T, Pauwels A. Established and Emerging Treatment Options for Functional Heartburn and Chest Pain. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016 ;14:19-27.
20. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D. Gastroesophageal reflux disease symptoms in the Greek general population: prevalence and risk factors.*Clin Exp Gastroenterol.* 2016 21;9:143-9.
21. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015.*J Gastroenterol.* 2016 ;51:751-67.
22. Miwa H, Kondo T, Oshima T. Gastroesophageal reflux disease-related and functional heartburn: pathophysiology and treatment.*Curr Opin Gastroenterol.* 2016 ;32:344-52.
23. Jensdottir T, Arnadottir IB, Thorsdottir I, Bardow A, Gudmundsson K et al. Relationship between dental erosion, soft drink consumption, and gastroesophageal reflux among Icelanders. *Clin Oral Investig* 2004;8:91–6.

24. Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 1995;79:185–9.
25. Moazzez R, Anggiansah A, Bartlett DW. The association of acidic reflux above the upper oesophageal sphincter with palatal tooth wear. *Caries Res* 2005; 39:475–8.
26. Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2003; 35:461–7.
27. Bartlett DW, Lussi A, West NX, Bouchard P, Sanz M, Bourgeois D. Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *J Dent.* 2013;41:1007-13.
28. Tantbirojn D, Pintado MR, Versluis A, Dunn C, Delong R. Quantitative analysis of tooth surface loss associated with gastroesophageal reflux disease: a longitudinal clinical study. *J Am Dent Assoc.* 2012 ;143:278-85.
29. Marsicano JA, de Moura-Grec PG, Bonato RC, Sales-Peres Mde C, Sales-Peres A, Sales-Peres SH. Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ;25:135-41.
30. Li W, Liu J, Chen S, Wang Y, Zhang Z. Prevalence of dental erosion among people with gastroesophageal reflux disease in China. *J Prosthet Dent* 2017;117:48-54.
31. Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver.* 2014 ;8:35-40
32. Lapiedra RC, Gómez GE, Sánchez BP et al. The Effect of a Combination Saliva Substitute for the Management of Xerostomia and Hyposalivation. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 ;14:653-8.
33. Peres JC, Rouquette JL, Miočević O, Warner MC, Slowey PD, Shirtcliff EA. New techniques for augmenting saliva collection: bacon rules and lozenge drools. *Clin Ther.* 2015;37:515-22.
34. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol.* 2007 ;5:215-25.
35. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014;145:867-73.

36. Kharevich O, Shipman B, Goldman BM, Nahon M. Salese to buffer saliva in elderly patients with xerostomia: a pilot study. *J Prosthodont.* 2011 ;20:135-8.
37. Budylna SM, Dmitrieva LA, Kostina NV, Georgieva OA, Pertsov SS. Taste perception during clinical symptom complex of gastro-esophageal reflux disease. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2015 ;59:51-6.
38. Woodland P, Sifrim D. Management of gastro-oesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 ;29:431-6.
39. Yuan YZ, Fang JY, Zou DW, Levinson N, Jenner B, Wilkinson J. Alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets reduce esophageal acid exposure in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease and heartburn symptoms. *J Dig Dis.* 2016 016;17:725-734.

ADMINISTRACIÓN. MEJORA DE NUESTRAS INSTALACIONES

Organización administrativa

Las actividades recogidas en las presentes Memorias Académicas se encuadran en la vida de la Academia y requieren de una delicada y eficiente labor organizativa y administrativa.

Plenos

En el curso del Año Académico 2019 se han celebrado tres plenos Ordinarios y uno Extraordinario

Como dato relevante se menciona la aprobación del paso de dos Académicos de Número a Académicos Honorarios por deseo expreso de los mismos: Excmo. Sr. Dr D. Hugo Galera Davidson e Ilmo. Sr. Dr. D. Ángel Martínez Sahuquillo

También se han aprobado dos Plazas de Académicos de Honor a los Dres. D. Ramiro Rivera López y D. José M^a Gil-Vernet Vila.

Se han aprobado en Pleno Ordinario la publicación en BOJA de seis plazas de Académicos de Número, que se convocarán de forma progresiva. Estas plazas son: Medicina Familiar y Comunitaria, Otorrinolaringología, Historia de la Medicina, Nefrología, Neurología y Neurocirugía.

Juntas de gobierno.

Se han celebrado siete juntas de gobierno a lo largo del año para tratar temas de especial interés para la vida de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Conservación y mejora de instalaciones

Se ha finalizado la restauración y puesta a punto del despacho antiguo de la Secretaría del edificio de calle Abades.

RECONOCIMIENTO Y DISTINCIONES OTORGADAS A MIEMBROS DE NUESTRA CORPORACIÓN

Ilmo. Dr. D. José López Barneo. Medalla de Andalucía otorgada al Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) que fundó y dirige. Distinción otorgada por el Gobierno autonómico.

Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo. Hijo predilecto de Morón de la Frontera.

Ilmo. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante. Medalla de Oro de la Sociedad de Vitreo y Retina de España, 2019.

Nombrado Presidente de la Sociedad Española de Oftalmología, en Septiembre de 2019

Excmo. Sr. D. Pedro Brugada i Terradellas. Académico de Honor, Gran Premio Científico del Instituto de Francia, promovido por la Fundación Lefoulon Delalande.

Excmo. Sr. Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán. Socio de Honor de la Sociedad Sevillana de Médicos Escritores y Artistas «Nicolás Monardes».

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros. Hijo Predilecto de la ciudad de Sevilla.

Ilma. Sra. Dra. Dña. Salud Borrego. Concepción del Premio Ciudadano Europeo al Departamento de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), cuyos laboratorios dirige. Es una distinción que concede la Eurocámara a los proyectos que mejor promueven los valores de la Unión Europea.

LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA EN EL SIGLO XX NOTAS HISTÓRICAS

DEL 98 A LA II REPÚBLICA

Dr. Joaquín Núñez Fuster

Académico de Número de la RAMSE

A comienzos del siglo XX, Sevilla era una ciudad con poco menos de 150.000 habitantes, y graves desequilibrios económicos, sociales y culturales; inerte, frustrada y con una clara conciencia de pasadas grandezas.

La Academia participaba también de este ambiente de pesimismo, a lo que sin duda contribuía el grave deterioro de su sede situada en la calle Alfonso XII, antigua calle de las Armas (Fig. 1)

El edificio se había levantado en 1592, reinando Felipe II, para acoger la formación sacerdotal, confiada a los jesuitas, de jóvenes ingleses que luego marchaban a su país para difundir el catolicismo, aún con el riesgo de ser perseguidos y martirizados. Conocido como colegio “de los ingleses”, se puso bajo la advocación de San Gregorio, cuya iglesia se mantiene en la actualidad.

Cuando los jesuitas fueron expulsados de España en 1776, Carlos III otorgó la propiedad en uso del edificio a la entonces llamada “Regia Sociedad”, que había perdido su sede por una por una desafortunada gestión de sus caudales.



Fig. 1. Fachada de la Real Academia de Medicina de Sevilla en la calle Alfonso XII

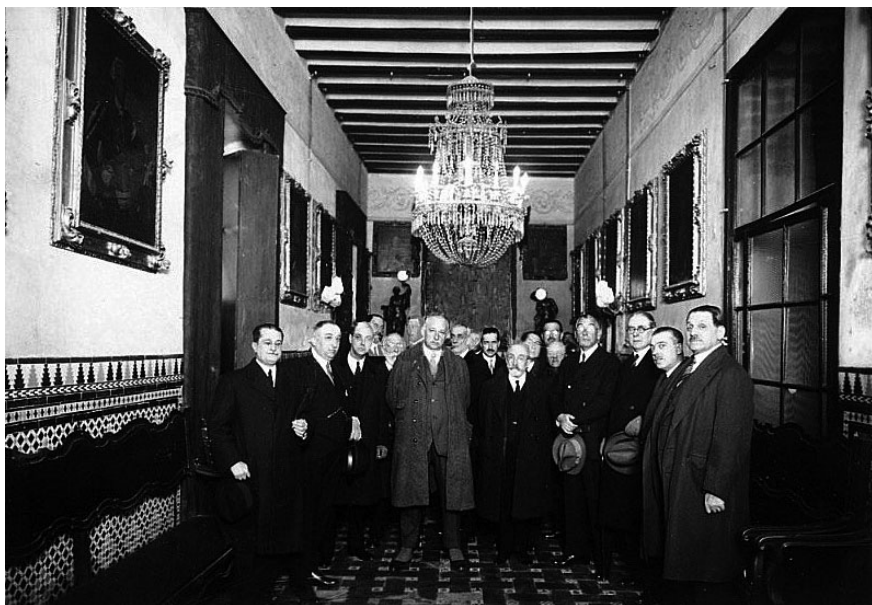


Fig. 2. Visita a la Academia de D. Miguel Primo de Rivera, en 1927. Aparecen de izquierda a derecha el delegado de Hacienda, los Dres. Galnares y Franco Pineda; el gobernador civil; D. Alejandro Sandino, secretario de la Academia; Primo de Rivera; y a partir de aquí los Dres. Vela, Domínguez Adame, Rodríguez Palacios, José González Meneses, Hernández Irala, Lupiáñez, Vázquez Elena y el conde de Villafuente Bermeja, anfitrión de Primo de Rivera en Sevilla (Archivo Domínguez Rodiño)

Al comienzo del siglo XX, el antiguo caserón era un edificio parcialmente en ruina. Allí tenía su sede la Academia, el Colegio de Médicos, varios médicos jubilados y algunas viudas y huérfanos de compañeros sin medios económicos. Todavía, en 1919, se trasladaron al maltrecho caserón la Academia de Buenas Letras y el Colegio de Farmacéuticos.

El ambiente propicio, motivado por la puesta en marcha, en 1915, de una deseada modernización de la ciudad, preparatoria de una futura exposición internacional, condicionó que los señores académicos comenzaran buscar una nueva sede para la Academia. Intentaron que el Estado levantara un edificio en terrenos donde luego se construiría el teatro Lope de Vega. Aquello no prosperó. Entre los años 1919 y 1920, enviaron varios escritos a los organismos competentes del Estado, denunciando la precariedad del edificio. En 1921 se hundió parte de la techumbre y desde el Gobierno Civil se llamó al “ilustre arquitecto” D. José Gómez Millán para que revisara el local y emitiera su informe. Así se hizo y nada se resolvió. Seis años más tarde (1927), por mediación del Académico D. Francisco Galnares y Díaz de Lama, siendo presidente D. Mauricio Domínguez Adame, visitó el edificio D. Miguel Primo de Rivera (a la sazón pre-sidente del Gobierno) y comprobó el estado ruinoso del edificio.



Fig. 3. Apertura de curso en la Real Academia de Medicina. Año 1929. De izquierda a derecha, Dres. Vela, Galnares, Benítez, Hernández, Sandino, D. Miguel Royo (presidente), Antonio González Meneses, Tello, Muñoz, José González Meneses, Rodríguez Palacios y Vázquez Elena. (*Archivo Domínguez Rodiño*)

La fotografía adjunta (Fig. 2) permite hacernos una idea del salón de actos, con la colección de retratos reales y la lámpara del actual salón de plenos.

Pasado un año (1928) de nuevo Gómez Millán informa a la Dirección General de Bellas Artes del estado de “próximo derrumbamiento” del edificio. Pocos meses después la techumbre de la biblioteca Hauser se vino abajo. La prensa se hizo eco de esta escandalosa situación.

Unas semanas más tarde el Ministerio de Hacienda (sin resolver el asunto) cedía el edificio al Ayuntamiento a cambio de 150 000 pts y el compromiso de dotar a la Academia de una nueva sede. Se pensaron varias ubicaciones (en la calle Santo Tomás, en la calle Mateos Gago ...). De esta última incluso se hizo un proyecto que no prosperó porque el ayuntamiento, empañado como estaba (en todos los sentidos) en las obras de la Exposición Iberoamericana, terminó olvidándolo.

La situación fue tan angustiosa que, en 1929, el año de la Exposición Iberoamericana, ante la amenaza de derrumbe del edificio, la Academia suspendió sus sesiones. Todavía, los señores académicos le echaron valor para hacerse la fotografía que adjuntamos (Fig. 3) la cual corresponde a la apertura de curso en el salón de actos, bien modesto, por cierto. Nadie Mira al techo.

Un año después, en septiembre de 1930, el Ayuntamiento concedió a la Academia su traslado al Pabellón de Uruguay. Se demoró el traslado, y proclamada la República en abril del año siguiente, aquello se olvidó.

Mientras tanto, en el edificio de la calle Alfonso XII (ahora llamada 14 de abril), que no entendía de política, la ruina era inminente, de forma que el día 21 de marzo de 1932 la alcaldía decretó el desalojo de la Academia de Medicina (que por entonces no era “Real”) “en el plazo improrrogable de 48 horas” (¡Tarde y con prisas...!) autorizando su traslado, con carácter provisional, a unas dependencias del Patio Central de la Plaza de España, donde la dejamos celebrando su primera sesión el 11 de junio de 1933. Habían transcurrido 162 años desde la donación por Carlos III a la Academia del colegio de San Gregorio.

Contrasta esta pasividad de las administraciones (del Estado y del Ayuntamiento) para buscar una nueva sede a la Academia, con la gran actividad constructora en Sevilla a partir de 1915 favorecida por la mejora de la economía nacional (neutral en la Gran Guerra) y por el plan de embellecimiento de la ciudad con vista a la Exposición Iberoamericana. Así venía siendo: en la cercanía de los años 20 y sobre todo a partir de 1923, con la dictadura de Primo de Rivera y el nombramiento de Cruz Conde como comisario de la Exposición, se produjeron importantes transformaciones que embellecieron la ciudad y mejoraron sus infraestructuras: se realizaron importantes mejoras urbanísticas como fueron los ensanches de la Avenida y de la calle San Fernando, de la Campana y de la calle Mateos Gago que daba entrada a un barrio de Santa Cruz reinventado; se adecuó a la Exposición el parque de María Luisa; se crearon nuevos barrios como fueron Nervión y Heliópolis y se levantaron muchos y bellos edificios.

Cambió la fisonomía de la ciudad y aumentó el número de vecinos hasta 230.000 en 1930, casi todos dentro del casco antiguo. Quienes llegaban a Sevilla percibía un ambiente de renovación y prosperidad. En 1927, Ortega y Gasset escribe en su *Teoría de Andalucía*: “en una ciudad tan importante como Sevilla tiene el viajero la sospecha de que los vecinos ha aceptado el papel de comparsas y colaboran en la representación de un magnífico ballet anunciado en los carteles con el nombre de Sevilla”. Una Sevilla recreada –sevillanizada– en las primeras décadas del siglo XX.

Y, sin embargo, aunque mejorado, el ambiente sanitario era muy deficiente. A comienzos del siglo Sevilla era una ciudad in-



Fig. 4. En Triana. Cava de los gitanos. 1930

salubre y peligrosa, con riadas frecuentes, donde era endémica la tuberculosis, la hepatitis y la viruela, la sífilis, la fiebre tifoidea y el sarampión, las neumonías, las diarreas y la desnutrición, con mayor incidencia en la población infantil (Fig. 4).

La sanidad municipal era pésima, con un deficiente alcantarillado y mal control del abastecimiento del agua. También faltaba higiene en las viviendas, sobre todo en los corrales de vecinos, muy numerosos en el sector norte de la ciudad (Macarena, San Julián...) y en Triana, donde malvivía más de un tercio de la población con un alto grado de miseria y analfabetismo. Peor era la vida en las chabolas...

En 1900, la esperanza de vida de los sevillanos, mediatizada por la terrible mortalidad infantil era de 35 años, aumentado a 45 años en 1930. Al comienzo de siglo morían 2 niños de cada diez menores de un año y 4 entre los menores de cinco años. En 1930 estas cifras se habían reducido a poco más de la mitad, indicando de forma sensible que había mejorado la situación sanitaria: mejoró el suministro de agua potable y la pavimentación de las calles y se fue extendiendo la electricidad para uso doméstico y público (hasta la década de los 20 Sevilla fue una ciudad alumbrada por gas)

Dentro del ambiente de “regeneración” que vivió la ciudad se crearon nuevas instituciones sanitarias y se rehabilitaron otras.

En 1912 se dota al Laboratorio Municipal de un nuevo edificio en María Auxiliadora. También los Dres. Leopoldo Murga y Antonio Seras levantaron, a sus expensas, sus “institutos de higiene”; el primero en la actual calle Marqués de Paradas y Seras al comienzo de Luis Montoto.

Varias fueron las instituciones de protección a la infancia. De carácter benéfico y privado fue la Gota de Leche de Sevilla, creada en 1906 para luchar contra la mortalidad infantil. En los años 30 compraron la casa de la Calle Manuel Rojas Marcos, donde mantiene su sede (Fig. 5) Con el mismo fin, a comienzo de los años 20, por iniciativa de los Dres. José González Meneses y Francisco Galnanes, los médicos ateneístas fundaron la Asociación Amigos del Niño, que desarrolló su actividad en los corrales de vecinos de Sevilla)

Importante fue la creación de la nueva Casa Cuna, construida por la Diputación entre 1914 y 1917 a instancias de una “Junta de Damas protectoras de



Fig. 5. La Gota de Leche, en el patio de la casa de Manuel Rojas Marcos. 1930. Familias acogidas y algunas “damas protectoras”.

los niños expósitos de Sevilla” y de D. José González Meneses, su primer director.

Los doctores Seras, González Meneses y Galnares, ingresaron en la Academia con posterioridad a los hechos citados durante la presidencia de D. Mauricio Domínguez Adame.

Otro patronato de damas creó en 1916 una “Junta Antituberculosa”. Al año siguiente se levantó el primer dispensario antituberculoso de Sevilla, en la Ronda de Capuchinos y tres años más tarde (1920) comenzaron las obras del Sanatorio del Tomillar. En 1927 se inauguró el dispensario de Triana.

La Cruz Roja se instituye en Sevilla en 1907 y participa activamente en la lucha contra las epidemias de tifus (1909) y gripe. En 1923 comenzó su actividad la Cruz Roja de Capuchinos bajo el patrocinio de S.S.M.M. los Reyes D. Alfonso XIII y Doña Victoria Eugenia, que dio nombre al hospital. Bajo la dirección del Dr. Francisco Galnares y Díaz de Lama, pronto alcanzó gran pujanza y prestigio en la ciudad. Importante fue el servicio prestado como hospital de sangre en la Guerra de Marruecos (1920-1927) y en la Guerra Civil española.

En 1928 la Cruz Roja abre el dispensario Infanta Luisa, en Triana. En 1917 se refunda la Facultad de Medicina de Sevilla, vinculada a la Universidad. Muchos de los académicos fueron profesores universitarios, como lo fueron con anterioridad en la Escuela Provincial y en la Facultad Provincial de Medicina” (herederas de la Escuela Libre de Medicina y Cirugía de Sevilla de Federico Rubio)

Otras instituciones sanitarias abiertas al comenzar el siglo XX eran muy anteriores, algunas muy antiguas. La mayoría eran “asilos” y así se les llamaba.

Sólo citar que muchos académicos participaron en estos años en los dos congresos de medicina de alcance nacional celebrados en Sevilla, uno en 1925 y otro en 1930 así como en la publicación y mantenimiento de la Revista de Medicina de Sevilla.

Sevilla estaba cambiando de forma rápida y un tanto desordenada con transformaciones de todo tipo: urbanas y culturales; sociales y políticas... Irrumpieron y se desarrollaron nuevos partidos obreros (socialistas, comu-

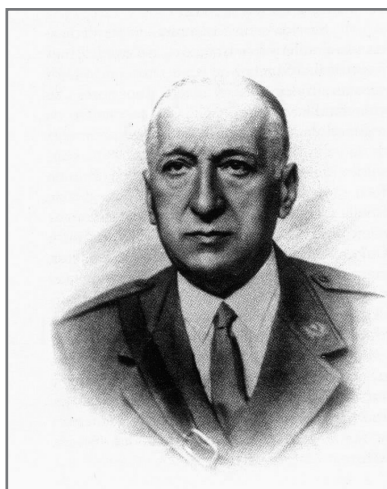


Fig. 6. Dr. D. Francisco Galnares y Díaz de Lama.

nistas y anarquistas). Se produjeron huelgas gremiales y generales con manifestaciones e incluso asesinatos (entre ellos y de los patronos)

A pesar de todo, según nos contaron quienes lo vivieron, se percibía un ambiente de buen humor, con corrillos en los barrios, en las tabernas y en los talleres.

Fig. 7.
PRINCIPALES TAREAS ESPECÍFICAS ENCOMENDADAS A LA ACADEMIA
según Estatuto (1886) y Reglamento (1888)
vigentes hasta 1945

- Estudio de las producciones científicas e inventos que se le remitan
- Fomento y distribución de las vacunas
- Evacuar consultas remitidas por autoridades, organismos e instituciones, de los órganos judiciales y de los particulares
- Designar académicos para los tribunales de oposiciones y concursos de méritos para cubrir plazas en los Organismos de Sanidad.
- Proponer e informar la provisión de diversas vacantes en el ámbito sanitario (médicos de aduanas, profesores agregados...)

Un mundo nuevo se entreveraba con el viejo, chocando de forma caótica y mantenida los anacronismos y los contrasentidos. Chaves Nogales lo describe magistralmente cuando dice: “a las tapias del convento suceden los paredones de las fábricas; en el corralón de las viejas paredes ponen cinematógrafos y por la calzada donde antes saltaban las carretas, zizaguean los taxímetros. Ya ha surgido el gran edificio de las pañerías inglesas y aún hay al lado un ropavejero; junto a la Hermandad del Santísimo Cristo de las Llagas está el local del sindicato marxista; los carros de los entradores del mercado llevan a su paso moroso a los automóviles que vienen detrás bocineánlos inútilmente [...] Todo está vivo en la ciudad, palpitante, naciendo y muriendo simultáneamente”.

A grandes rasgos, esta era la ciudad donde la Academia, malviviendo en un edificio ruinoso, desarrollaba sus funciones (Fig. 7) antaño muy numerosas, y ahora más reducidas desde que, a partir de los años centrales del siglo XIX, el Estado, los ayuntamientos y las diputaciones, fueron asumiendo competencias que, con anterioridad, se encomendaban a las Academias.

El ambiente de atonía que invadía la ciudad en los últimos años del siglo XIX se notaba también en la Academia, donde los Numerarios eran sólo nueve, a pesar de que el Reglamento en vigor preveía que la corporación estuviera formada por 24 Numerarios, de los cuáles 20 serían “profesores de medicina”, 3 farmacéuticos y un veterinario de primera clase.

Los nueve Académicos al comenzar el siglo fueron los Dres: Muñoz de las Cajigas, Mejías del Castillo, Rodríguez Jiménez, Velasco y Cabezón, Romero Pedreño, Lasso de la Vega Cortezo, Yáñez Manteca, Poderón y Espejo (Farmacéutico) y Rodríguez Porrúa.

En las elecciones de 1900 los seis primeros formaron la Junta de Gobierno (la primera del siglo XX) quedando sólo tres sin cargo alguno (¡?)

Coincide el auge de la ciudad con el aumento progresivo de la nómina de los Numerarios (ingresaron 34 académicos), de manera que al final del

periodo estudiado el número de los mismos era de 20 con 4 vacantes, a pesar de las bajas producidas (Fig. 8). Causaron baja 23 académicos: 20 por fallecimiento y 3 por traslado.

Once fueron **los presidentes de la Academia**, que veremos con algún detenimiento. Durante la presidencia de D. Teodoro Mu-

ñoz de las Cajas ingresaron tres numerarios. Destacamos a D. Alejandro Sandino y a D. Pedro Martínez de Torres; el primero secretario perpetuo desde 1909 hasta su fallecimiento en 1938; D. Pedro, académico de Buenas letras y de Medicina y, además catedrático de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Le sigue en la presidencia D. Javier Lasso de la Vega Cortezo, larga presidencia de ocho años, durante los cuales ingresan D. Mauricio Domínguez Adame, D. Enrique Tello, D. Francisco Sánchez Pizjuán y D. Gabriel Lupiáñez, que luego fueron presidentes de la Academia. También ingresó D. Ramón de la Sota y Lastra en 1909 (mucho antes lo fue de Buenas Letras de la que llegó a ser Director)

A Lasso de la Vega siguieron como presidentes D. Enrique Romero Pedreño; D. Gabriel Lupiáñez, D. Francisco Sánchez Pizjuán, D. Enrique Tello, D. Pedro Martínez Torres y D. Mauricio Domínguez Adame (1924-1927)

De los 34 académicos numerarios ingresados durante este periodo de 33 años, sólo 16 (menos de la mitad) lo fueran durante los primeros 16 años; es decir, uno por año. Esta circunstancia, que puede achacarse a la atonía de la ciudad a comienzos de siglo, contrasta con la vitalidad que en este aspecto imprime a la Institución D. Mauricio Domínguez Adame, bajo cuya presidencia (1924-1927), en cuatro años ingresan nada menos que 14 académicos (Fig. 9), entre ellos los luego presidentes Miguel Royo, Vicente Hernández Irala y Luis Vázquez Elena, Y académicos tan destacados como D. José González-Meneses, D. Francisco Galnares y D. Estanislao del Campo. Precisamente, el ingreso de D. Estanislao, en 1927, fue el último en la sede de Alfonso XII, ya ruinosa. A partir de entonces los ingresos se celebraban en el colegio de Farmacéuticos y en el paraninfo de la Universidad de Sevilla.

Fig. 8 ACADÉMICOS DE NÚMERO EN 1933, AL CONCLUIR EL PERIODO ESTUDIADO	
D. José Yáñez Manteca	D. José María Franco de Pineda
D. Alejandro Sandino Romera	D. Luis Vázquez Elena
D. Antonio Rodríguez Palacios	D. Frco. Galnares Díez de Lama
D. Miguel Royo González	D. Estanislao del Campo López
D. Vicente Hernández Irala	D. Manuel Benítez Tatay
D. Antonio de Seras González	D. Emilio Muñoz Rivero Olmo
D. José Glez-Meneses Jiménez	D. Antonio Cortés Lladó
D. Antonio Glez Meneses Jiménez	D. Blas Tello Rentero
D. Manuel Vela González	D. José Pascual Vila
D. J. José Salvador Gallardo	D. Daniel Mezquita Moreno





Fig, 9



D. MAURICIO DOMÍNGUEZ ADAME
Presidente: 1924- 1927

Académicos de Número ingresados durante su presidencia:

1924. D. Miguel Royo González
1924. D. Vicente Hernández Irala
1925. D. Eduardo Fedriani del Pozo
1925. D. Antonio Seras González
1926. D. José González-Meneses Jiménez
1926. D. Antonio Gnzález-Meneses Jiménez
1926. D. Manuel Vela González
1926. D. José Salvador Gallardo
1926. D. José María Franco Pineda
1926. D. Luis Vázquez Elena
1926. D. Francisco Galnares Díez de la Lama
1927. D. Estanislao del Campo López
1927. D. Manuel Benítez Tatay
1927. D. Emilio Muñoz Rivero



Fig. 10. Recepción de D. Antonio González-Meneses 14-02-1926 (Archivo Domínguez Rodiño) Facultad de Medicina de Sevilla, en la sede de la C/ Madre de Dios. De izquierda a derecha a los Dres. Fontán, Royo, Mezquita, Domínguez Adame (presidente), José González Meneses, Salvador, Antonio González Meneses, Tello, Seras y Rodríguez Palacios.

Tenemos información gráfica del ingreso de D. Antonio González-Meneses (Fig 10) y de D. Antonio Cortés (Fig. 11)



Fig. 11. Ingreso de D. Antonio Cortés Lladó. 29 de enero de 1928. Colegio Farmacéuticos. (Archivo Domínguez Rodiño). De izquierda a derecha, Dres. Fombuena (Farmacia), Franco, Vázquez, Seras, Vela, José González Meneses, Galnares y Sandino; general Rodríguez Vaquerizo y Dres. Mezquita, Tello (Colegio Médicos), Domínguez Adame, Muñoz, Salvador, Antonio González Meneses, Benítez y Estanislao del Campo.

D. Antonio Cortés ingresa el 29 de enero de 1928, ya en la sede del colegio de Farmacéuticos, siendo presidente de la Academia D. Vicente Hernández Irala.

A D. Mauricio Domínguez Adame le siguieron como presidentes D. Vicente Hernández Irala, D. Miguel Royo González y D. Luis Vázquez Helena.

Durante la presidencia del primero ingresó D. Blas Tello, que fue concejal del ayuntamiento de Sevilla y presidente del Colegio de Médicos y de la Academia en 1944.

La última Junta de Gobierno, la que lleva la Academia a la Plaza de España estaba compuesta por los Dres. Luis Vázquez Elena (Presidente), José Salvador Gallardo (Vicepresidente), Alejandro Sandino Romera (Secretario Perpetuo), Blas Tello Rentero (Vicesecretario-contador), Antonio Cortés Lladó (Tesorero) y D. Antonio González-Meneses Jiménez (Bibliotecario)

Aunque el Estatuto de 1886 recogía el carácter de perpetuidad del cargo de **Secretario** fueron cuatro los Numerarios que ocuparon el cargo: D. Francisco Rodríguez Jiménez (1886-1902 †), D. Juan Velasco Cabeazón (1902-1905 †), D. José Yáñez Manteca (1905-1908 por dimisión) y D. Alejandro Sandino Romera (1908-1938 †). A destacar D. Alejandro Sandino, que ocupó el cargo durante treinta años.

Organización: la Academia se organizaba con cinco **secciones** “estables” y otras tantas comisiones, cuyos miembros podían variar.

Las secciones eran las que siguen:

Sección 1ª: De Anatomía y Fisiología: cinco médicos y un veterinario

Sección 2ª: De Medicina: cinco médicos

Sección 3ª: De Cirugía: cinco médicos

Sección 4ª: De Higiene, Farmacología y farmacia: dos médicos y tres farmacéuticos

Sección 5ª: De Literatura y Filosofía médicas: tres médicos

Hoy nos puede extrañar la presencia de un veterinario entre los académicos, justificado entonces no sólo por la relación entre medicina humana y animal, sino porque con frecuencia había que evacuar consultas periciales donde era necesaria su participación.

La Sección 5ª (literatura y filosofía médicas), de larga tradición en la Academia y hoy, a mi entender, bastante olvidadas, se define por sí sola.

Las cinco **comisiones** eran: de *Medicina forense (con tres turnos)*; de *Geografía médica y Epidemiología*; de *Examen de remedios nuevos o secretos*; de *Historia y Bibliografía del Distrito*; de *Revisión de estilo*. Esta última relacionada con la sección quinta que hemos mencionado antes.

Aunque el lamentable estado de la sede de la Academia y el tiempo dedicado a buscar una nueva, limitara sus **actividades**, se celebraron, en los 33 años estudiados, más de 400 Sesiones Académicas Ordinarias. Los temas tratados (cuya mención detallada excede los límites de este trabajo) fueron muy variados y respondían a cuestiones relacionadas con la medicina de la época, abundante en avances científicos.

Las Sesiones Extraordinarias fueron cerca del centenar, la mayoría reglamentarias: inaugurales de curso, recepción de Académicos Numerarios, necrológicas y alguna otra excepcional como la celebrada el día 1º de mayo de 1922, en homenaje a D. Santiago Ramón y Cajal, con motivo de su jubilación como catedrático de Histología Normal y Anatomía patológica en la Universidad Central de Madrid, el cual fue nombrado “Académico Correspondiente Preeminente”, nombramiento precursor de los que fueron nombrados luego Académicos de Honor, a partir de 1947 (citamos entre otros a científicos tan sobresalientes como Fleming, Severo Ochoa y Gregorio Marañón). En el acto intervino el Dr. Domínguez Adame, catedrático en Sevilla de la misma especialidad que D. Santiago en Madrid, que elogió la personalidad científica del homenajeado y de su obra, merecedora del Nobel de Medicina. Por mediación de la Academia se denominó Avenida de Ramón y Cajal a la que fuera antes “Avenida del Nuevo matadero”.

Durante estos poco más de 30 años la Academia emitió centenares de **informes periciales** solicitados generalmente desde los Juzgados, aunque también lo fueron por otras Instituciones civiles, militares, religiosas y particulares.

La mayoría de los informes solicitados lo fueron por accidentes laborales, aunque algunos por otros motivos resulten ser los más curiosos hoy en día, como aquel en que se remiten a la Academia unos huesos para saber si eran humanos o de animales; o para saber si una mujer fallecida en accidente fue atropellada por un carro o un automóvil; o si una mujer menopaúsica puede concebir

En 1909, el Ayuntamiento de Sevilla solicita informe sobre “salubridad de unas carnes” del Matadero y en otra ocasión pregunta que a qué distancia de las viviendas debían situarse los establecimientos insalubres. En 1926 informa la Academia sobre unas escuelas que se iban crear en las murallas de la Macarena con el nombre de “Escuelas del Sol”; por iniciativa de la Academia cambiaron el nombre por “Escuelas al Aire Libre”.

Otro: en 1906, la Academia contestó la solicitud de un informe de D. Andrés Pedrosa, que quería conocer las cualidades medicinales de una zarzaparrilla de su invención, como si quisiera adelantarse al éxito industrial de la Coca-cola (que no llegó a España hasta 1953)

Así fue transcurriendo el primer tercio del siglo XX, nada fácil para la Academia en una situación política y social complicada. A los graves desórdenes públicos, se unió la pésima evolución de la guerra en Marruecos y el auge de los nacionalismos periféricos. Todo esto,



Figura 12

y el triunfo del fascismo en Italia, favorecieron, en 1923, el golpe de Estado de Primo de Rivera y en Sevilla, de forma colateral, la definitiva celebración de la tantas veces aplazada celebración de la Exposición Iberoamericana de 1929 cuyas instalaciones acogieron a la Academia durante 43 años.

Acabada la Exposición aumentó en Sevilla el paro, la pobreza y los problemas sociales, que generaron frustración y violencia. En abril de 1931 se proclamó la República, que no mejoró la situación.

Continuaron las huelgas y desórdenes: se produjeron frecuentes asesinatos entre anarquistas y comunistas, y también de patronos. En este ambiente en el que se tildaba de fascista a todo el que defendiera el capitalismo, ninguna importancia concedieron los socialistas a la apertura en Sevilla, en 1933, de la primera sede de Falange Española, uno de cuyos

triunviros en la primera Junta de Mando era José María Cañadas, ya entonces catedrático de Anatomía (1928) y luego destacado académico (Fig. 12). Un año antes, en agosto de 1932, Estanislao del Campo, académico, miembro destacado del Partido Republicano Radical de Martínez Barrio, rector de la Universidad y vicepresidente de la Diputación, plantó cara al levantamiento militar en Sevilla del general Sanjurjo, que no prosperó en parte por su fuerte oposición al golpe. D. Estanislao falleció en 1934.

Dos años más tarde comenzó en España la Guerra Civil y sus terribles consecuencias.

Como resumen y conclusión de lo aquí expuesto en relación con el periodo estudiado, hay que decir que desde una situación de atonía y decadencia a comienzo del siglo, la Academia aumentó en estos años su vitalidad y el número y calidad de sus componentes, participando de forma destacada en el regeneracionismo de la Sevilla del primer tercio de siglo; y todo ello a pesar de la falta de atención de las administraciones públicas (del Estado y del Ayuntamiento) a las reiteradas solicitudes de los académicos para rehabilitar su antigua y arruinada sede o poner a disposición de la Academia un nuevo asentamiento digno y respetable, consecuente con su historia y los servicios prestados.

FUENTES DOCUMENTALES Y BIBLIOGRAFÍA

• Archivo Histórico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

• Libros:

- Chaves Nogales, Manuel. *La ciudad. Ensayos*. Córdoba, 1921.
- Hauser Philippe. *Estudios medico-topográficos de Sevilla* 2+1 vols [Presentación de Juan Luis Carrillo Martos. Índices de Inmaculada Franco Idígoras]. Área de Cultura, Ayuntamiento de Sevilla [Colección Clásicos Sevillanos]. Sevilla, 2005.
- Ortega y Gasset, José *Teoría de Andalucía y otros ensayos*. Revista de Occidente. 1927.
- VV.AA. *Historia de Sevilla. Sevilla en el siglo XX (1868-1950)*. Tomos I y II. Univ. Sevilla. Sevilla, 1990.
- VV.AA. *Historia de Sevilla. La memoria del siglo XX*. Diario de Sevilla. Sevilla, 2001.
- “Memorias Académicas” (M.A.) de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla
 - Jiménez Castellanos Calvo-Rubio, Juan, *La biblioteca de la Real Academia de Medicina de Sevilla: pasado, presente y futuro*, M.A. 1992, Sevilla, 1993.

- Muñoz González, Pedro
 - *La Real Academia en el siglo XX*. M.A., 2000 a 2003.
 - *La Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Académicos numerarios ingresados en el siglo XX*. M.A. 2003, Sevilla, 2004.
 - *La Universidad Hispalense y la Real Academia de Medicina de Sevilla*, M.A., 2005, Sevilla, 2006.
 - *Relación de los Señores Académicos Numerarios que sucesivamente, desde el principio del siglo XX, han ocupado los sillones de la Academia*. M.A.2006, Sevilla, 2007.
 - *Trabajos publicados en los veinticinco volúmenes editados de las Memorias Académicas*. M.A., 2007, Sevilla, 2008.
 - *Ordenanzas y Estatutos de la Regia Sociedad de Medicina y otras ciencias y de la Real Academia de Medicina de Sevilla, y farmacéuticos que fueron miembros de número de dichas instituciones*, M.A., 2009, Sevilla, 2010.
- Sánchez Guijo, Pedro, *El Dr. D. Gregorio Marañón y la Real Academia de Medicina de Sevilla*, M.A., 2010, Sevilla, 2011.

LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA EN LA PLAZA DE ESPAÑA (1933-1976) *DE LA 2ª REPÚBLICA A LA TRANSICIÓN*

Dr. Jorge Domínguez-Rodiño Sánchez-Laulhé

Académico correspondiente y electo de número de la RAMSE

La segunda parte de esta mesa redonda trata de la estancia de la Academia durante 43 años en la Plaza de España. Para situarnos históricamente, referiré de forma breve cómo estaba nuestra ciudad en esos años. Sevilla tenía alrededor de 312.000 habitantes y se encontraba sumida en la decadencia económica que siguió a la celebración de la Exposición Iberoamericana del 29, la cual dejó una pesada carga financiera. A ello se sumó además el coste de las obras de abastecimiento de aguas y las de defensa de la ciudad contra las avenidas del Guadalquivir, que dejaba periódicamente sus riadas. En lo político, acababa de instaurarse la 2ª República en 1931 y el 10 de agosto de 1932 había sucedido el pronunciamiento de Sanjurjo; la ciudad vivía un gran problema de gobernación, en donde

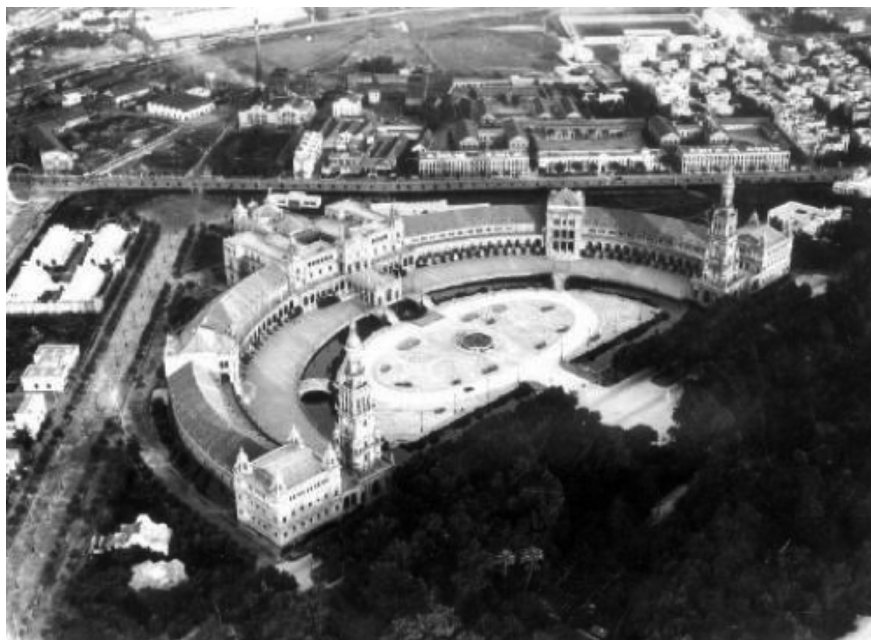


Fig. 1. La Plaza de España en 1929

radicales y socialistas se atacaban, mientras contra ambos estaban la CNT y el Partido Comunista, y contra todos, las derechas. En el aspecto sanitario, la vida médica sevillana la constituían la Facultad de Medicina, la Beneficencia Provincial y Municipal, la Sanidad Militar, la Cruz Roja, el Colegio de Médicos y la Academia. A nivel privado había instituciones con suntuosos edificios, como los Institutos de Higiene de los doctores Murga y Seras; o la recién abierta clínica Santa Isabel, de los doctores Tello y Cortés. Especial importancia tuvo la creación de una sociedad científica que abarcó a todas estas instituciones, la Sociedad Médica de Hospitales de Sevilla, cuya primera junta tuvo lugar el 5 de julio de 1933, bajo la presidencia de D. Antonio Cortés Lladó. El germen de esta Sociedad nació en un Seminario Médico dirigido por el profesor Cuatrecasas en 1930, catedrático de Patología Médica en Sevilla, el cual estaba destinado a ser el primer presidente, pero su marcha por traslado a Barcelona hizo que el nombramiento recayera en el profesor Cortés. En cuanto a publicaciones médicas destacar dos, en 1944 aparece la revista *Hispalis Médica*, fundada por el Dr. Miguel Ríos Sarmiento, y que pervivirá hasta 1992. La otra fue *Anales de Medicina de Sevilla*, editada por la Sociedad Médica de Hospitales con la colaboración de la Facultad y de la Real Academia, y cuyo director fue el profesor León Castro.

En este contexto la Academia se traslada a la sede de Plaza de España (Fig. 1). En una primera etapa es al patio central de la misma, de 1933 a 1938. El presidente D. Luis Vázquez Elena, elegido el 9 de diciembre de 1931, fue quien ante el desalojo del local de calle Alfonso XII, solicitó de la Comisión Liquidadora de la Exposición Ibero-Americana, urgentemente, un local de los que hubiesen quedado disponibles tras la clausura de la misma. Reunida esta Comisión el 15 de marzo de 1933, a la vista de un telegrama del Ministerio de Instrucción Pública, se acordó autorizar el traslado de la Academia a unos salones del patio central de la Plaza de España.

Las recepciones tendrían lugar en el actual, magnífico y poco conocido, salón de actos de Capitanía General. La inauguración se produjo el 11 de junio de 1933, con motivo de la recepción como académico numerario del D. Daniel Mezquita Moreno. Fue catedrático de Anatomía en Sevilla de 1923 a 1951, trasladándose posteriormente a Madrid. Las dificultades por las que pasaba en esos años la Academia se reflejan en el hecho de que Mezquita fue electo en 1924, presentó su discurso de recepción en 1928 y no pudo leerlo hasta 1933. Durante la República se suprimiría el título de Real a la Corporación.

En esta época la Academia vio muy disminuida y casi paralizadas sus tareas, llegando a suspender sus sesiones científicas, si bien se mantuvieron en plena actividad las Comisiones Académicas encargadas de emitir informes judiciales.

La siguiente recepción fue la de D. Eloy Domínguez Rodiño, el 27 de mayo de 1934, y que había sido electo en 1929, con un discurso titulado “El problema de la anemia perniciosa”, en el cual se aunaban las dos especialidades que cultivó, la Gastroenterología y la Hematología (Fig. 2).

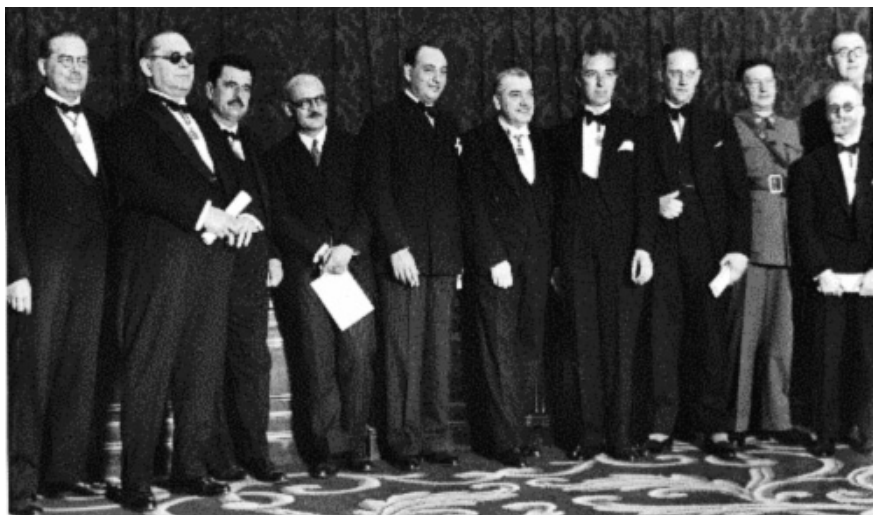


Fig. 2. Recepción de D. Eloy Domínguez Rodiño. 27-5-1934 .De Izquierda a derecha, Dres. José González-Meneses Jiménez, Antonio González-Meneses Jiménez, José Salvador Gallardo, el decano y académico electo Francisco Aguilar Castelló; D. Álvaro Díaz Quiñones, gobernador civil; Dres. Luis Vázquez Elena (presidente de la Academia), Eloy Domínguez Rodiño, Dr. Francisco Blázquez Bores (concejal del Ayuntamiento y académico en 1940); teniente coronel Jesús Bravo Ferrer (director del Hospital Militar); y Dres. Antonio Cortés Lladó y Blas Tello Rentero



Fig. 3. Recepción de D. Cristóbal Pera Jiménez. 1-12-1935. De Izquierda a derecha. 2ª fila: Dres. José González-Meneses Jiménez, Blas Tello Rentero, Manuel Vela González, Eloy Domínguez Rodiño, Vicente Hernández Irala, José Salvador Gallardo y Francisco Galnares Díez de la Lama. 1ª fila: Dres. José María Franco Pineda, Antonio Cortés Lladó, Luis Vázquez Elena (Presidente), Cristóbal Pera Jiménez y Manuel Benítez Tatay

Nuestro siguiente académico fue D. Cristóbal Pera Jiménez, quien leyó su discurso el 1 de diciembre de 1935. D. Cristóbal había estudiado en Cádiz, siendo un alumno excepcional, obteniendo el Premio Extraordinario de la Sección de Ciencias de Bachillerato y terminando su licenciatura de Medicina con un brillantísimo expediente; todas sus calificaciones fueron Matriculas de Honor, lo que le valió ganar no solo el Premio Extraordinario de Fin de Carrera, sino también algo realmente insólito, la Cruz de Alfonso XII, que después se reconvirtió en la de Alfonso X el Sabio (Fig. 3).

Para el periodo 1936-39 fue elegido presidente D. José Salvador Gallardo. Eminente dermatólogo, se encargó de la enseñanza de esta disciplina en la Facultad de 1920 hasta 1950, año en que se jubiló. Destacada personalidad en nuestra ciudad porque fue Teniente de Alcalde y Alcalde accidental del consistorio, además de presidente del Ateneo hispalense durante varios años.

Poco antes de la tragedia que se avecinaba, la Guerra Civil, tuvo lugar la recepción como numerario de D. Manuel Lora Tamayo. Lora leyó su discurso el 31 de mayo de 1936. Llegó a ser ministro de Educación y Ciencia de 1962 a 1968. Ha sido el único miembro de la Academia que ha ocupado en la misma todos los escalafones: corresponsal en 1930, numerario en 1936, correspondiente en 1942 —por su traslado a Madrid—, honorario en 1948 y de honor en 1974. También durante esos años se vio patente la precariedad de la cesión del local destinado a sede de la Academia. A los tres meses de iniciarse la Guerra Civil, el 20 de octubre de 1936, las autoridades militares ordenaron el traslado



Fig. 4. Salón de actos de la Torre Sur de la Plaza de España.

de la misma al Pabellón Real de la Plaza de América, con carácter provisional, porque se iban a realizar obras en las dependencias de la Plaza de España para adecuar sus estructuras interiores al albergue de los múltiples organismos y entidades dependientes del Estado. Uno de los encargados esas obras fue mi abuelo materno, el entonces teniente coronel de Ingenieros D. José Sánchez-Laulhé del Valle.

La Academia había recibido la promesa de que se le destinaría un local digno. Mientras, realizó la mudanza de sus enseres al Pabellón Real. Pero de nuevo surge otro acontecimiento, la celebración en este Pabellón de una exposición nacional de objetos religiosos, con lo que se le trasladó al Pabellón Mudéjar de la Plaza de América. Clausurada esta exposición volvió al Pabellón Real.

Terminadas las obras, la Corporación retornó a Plaza de España. El nuevo local se le había habilitado en el segundo piso de la Torre Sur (Fig. 4). Su inauguración tuvo lugar el 12 de junio de 1938, con motivo de la recepción como numerario de D. Valentín Matilla Gómez. Fue catedrático de Higiene y Microbiología en Sevilla desde 1929, y en 1941 pasó a académico corresponsal por su traslado a Madrid. Es de destacar que llegó a ser numerario de la Real Academia Nacional de Medicina, número uno de su escalafón y secretario perpetuo de la misma. En 1988 será nombrado académico de honor de la de Sevilla.

Durante esta segunda fase (1938-1976), una vez terminada la Guerra Civil y con una mayor estabilidad de la situación, la Academia inició una etapa de normalización, cubriendo las plazas vacantes de académicos numerarios y reanudando las Sesiones Científicas.

El 27 de noviembre de 1938 ingresó como numerario D. Julio Cobos Carceller, profesor de ORL en Sevilla, y el 14 de mayo de 1939 lo hizo D. Pedro Bernáldez Fernández ocupando plaza de dermatólogo —ya que era profesor agregado de la cátedra de esta especialidad—, aunque en su vida profesional se dedicó sobre todo a la Traumatología.

A finales de 1939 es elegido presidente por segunda vez —ya que lo había sido de 1927 a 1929— D. Vicente Hernández Irala, para el bienio 1940-41. Fue especialista en Neurología y Psiquiatría.

D. Francisco Blázquez Bores es el siguiente numerario en ingresar, el 24 de noviembre de 1940, fue además académico de Buenas Letras, como lo habían sido anteriormente durante el siglo los doctores D. Pedro Martínez de Torres, D. Ramón de la Sota Lastra y D. Gabriel Lupiáñez Estévez. Blázquez Bores fue además presidente del Ateneo.

De 1942 a 1943 será presidente D. José González-Meneses Jiménez, y durante su mandato ingresarán los numerarios D. Miguel Gérez Olmedo, que fue académico durante 45 años, y D. Juan Delgado Roig, que llegará a ser también académico de Buenas Letras en 1952.

Para el bienio 1944-45 es elegido presidente D. Blas Tello Rentero, quien anteriormente había presidido el Colegio de Médicos. En ese período

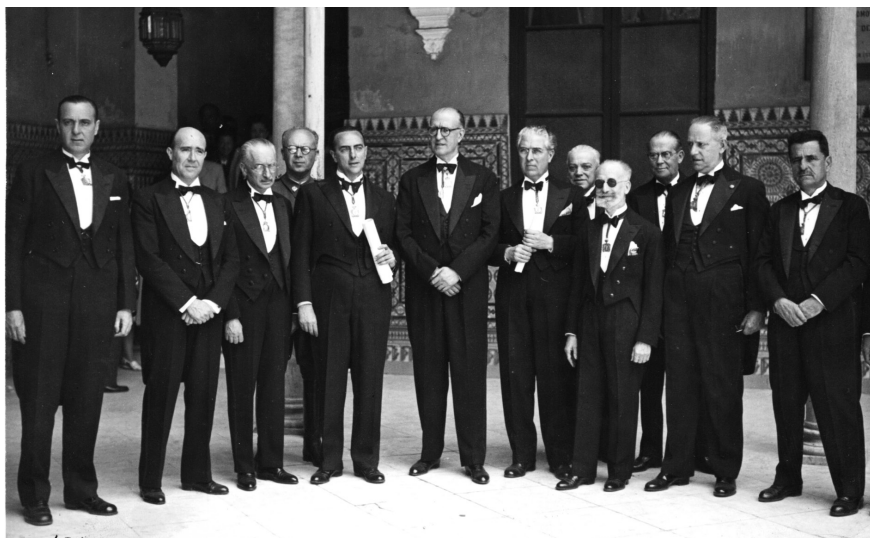


Figura 5. Recepción de D. Ildefonso Camacho Baños. 21-5-1944. De Izquierda a derecha, los Dres. Juan Delgado Roig, Cristóbal Pera Jiménez, Manuel Vela González, Ildefonso Camacho Baños, el presidente Blas Tello Rentero, Eloy Domínguez Rodiño, Luis Vázquez Elena, Antonio Cortés Lladó, José González-Meneses Jiménez, Francisco Blázquez Bores y José Salvador Gallardo



Figura 6., Recepción del Dr. José Pascual del Pobil Bensusán. 15-4-1951 En la fotografía, el general de Sanidad D. Tomás Mancholas Prado; el Dr. Daniel Mezquita Moreno; el coronel de Sanidad de Aviación y académico electo Dr. Federico Jiménez Ontiveros, el gobernador civil de Sevilla D. Alfonso Ortí Meléndez-Valdés; el Dr. Eloy Domínguez Rodiño (Presidente) y el director de la Real Academia Sevillana de Buenas Letras, D. Carlos García Oviedo.

ingresaron D. Ildefonso Camacho Baños —quien leyó en el Paraninfo de la Universidad— (Fig. 5) y D. Adolfo Caro Villegas; los dos en 1944. El 23 de febrero fallece repentinamente D. Blas Tello y el vicepresidente D. Eloy Domínguez Rodiño ocupa interinamente la presidencia. Es ratificado posteriormente por votación para presidir el bienio 1946-47 y reelegido sucesivamente para 1948-49 y 1950-51 (Fig. 6). En este periodo ingresaron los doctores D. José Sopeña Boncompte (1946), D. José Escobar Delmás (1947), D. Miguel Martínez Martínez (1948) y D. Mauricio Domínguez-Adame Romero (1948), quien leyó en el Paraninfo. Mi tío abuelo D. Mauricio ha sido hijo y padre de académicos numerarios, al igual que sucede en la familia González-Meneses. Posteriormente ingresaron D. Tomás Peset Alexandre (1949, en el Paraninfo) y que fue también numerario de la Academia de Valencia, D. Gabriel Sánchez de la Cuesta y Gutiérrez (1949, en el Paraninfo) y D. José Pascual del Pobil Bensusán (1951).

Debemos mencionar que, en 1945, siendo ministro de Educación Nacional D. José Ibáñez Martín, se aprueban los nuevos Estatutos para las Reales Academias de Medicina de Distrito, la nuestra comprendía las provincias de Sevilla, Córdoba, Huelva y Badajoz.

Dichos Estatutos fueron redactados previamente en la primavera de 1944, durante la celebración en Sevilla de la Reunión Nacional de Academias de Medicina. En esta empresa colaboraron intensamente D. Eloy Domínguez Rodiño y su gran amigo, el presidente de la Academia de Zaragoza, D. Ricardo Horno Alcorta.

En estos Estatutos aparece por primera vez la nominación de académico de honor, que en su artículo 11 especificaba que “dicho nombramiento deberá recaer en un sabio de universal renombre, pudiendo ser español o extranjero”.



Fig. 7. Sir Alexander Fleming es recibido como Académico de Honor. 8-6-1948. Fleming, el presidente Eloy Domínguez Rodiño, Juan Delgado Roig al fondo, y el rector José Mariano Mota Salado.

Durante el mandato del Dr. Domínguez Rodiño se sucederán varios nombramientos de académicos de honor.

El primero recayó en el Dr. D. José Arce, argentino, prestigioso cirujano nacido en Lobería, provincia de Buenos Aires en 1881. Arce fue catedrático de Quirúrgica y rector de la Universidad en la capital argentina. En 1924 fue nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad de Madrid. Además, fue un destacado político que finalmente desarrolló una carrera diplomática, siendo nombrado Embajador en China en 1945. Tras un breve período en este destino es nombrado jefe de la Delegación de Argentina ante la ONU, de la que llegará a ser presidente del Consejo de Seguridad en 1948. Arce tuvo una importante intervención en la llamada *Cuestión Española* que se debatió en la ONU, haciendo una ardiente defensa de nuestro país. Aprovechando una de sus estancias en España, Arce fue propuesto el 26 de abril de 1946 por la Real Academia de Medicina de Sevilla como académico de honor, siendo declarado electo el 24 de mayo de 1947. Por motivos que desconocemos no se llegó a celebrar la recepción solemne. La medalla de oro que se realizó quedó depositada en la Academia y más tarde fue adquirida por D. Adolfo Caro Villegas, quien la ostentó hasta su fallecimiento, y hoy debe de estar en poder de sus herederos. Falleció el Dr. Arce el 27 de julio de 1968 en la capital bonaerense.

La segunda medalla de honor que se concedió fue para Sir Alexander Fleming, nacido en Lochfield, Escocia, el 6 de agosto de 1881. (Fig. 7). Descubridor de la Penicilina, recibió el Premio Nobel de Medicina en 1945, compartido con los doctores Sir Walter Howard Florey, patólogo australiano y Ernst Boris Chain, químico alemán, refugiado en Inglaterra. Florey y Chain fueron los que dieron estabilidad al antibiótico y gracias a ellos se pudo hacer realidad su empleo en la clínica. La Real Academia de Medicina de Sevilla le nombró académico de honor el 16 de abril de 1948 y su recepción tuvo lugar en un solemne acto público en el Teatro Lope de Vega el 8 de junio de ese mismo año. El discurso de ingreso versó sobre “La penicilina como descubrimiento” y fue leído en castellano por el Dr. D. Cristóbal Pera Jiménez. La medalla que se le impuso, labrada en oro de ley, fue costeadada por los Colegios de Médicos, Farmacéuticos y Veterinarios, por suscripción popular entre ellos. La estancia de Fleming en Sevilla fue glosada en el libro de su vida, en el que por cierto se dice que el famoso sabio se durmió durante la recepción, lo que no deja de ser una humorada del mismo. Según los que le vieron de cerca, permaneció bastante despierto durante el acto, mientras leía una traducción inglesa de los discursos que se estaban oyendo. Falleció en Londres el 11 de marzo de 1955.

D. Carlos Jiménez Díaz es la tercera personalidad a quien se le otorga la distinción. Había nacido en Madrid en 1898, realizando sus estudios en la Facultad de Medicina de San Carlos donde los terminó en 1919, incluido el doctorado. Con solo 26 años de edad gana la plaza de catedrático de Patología Médica en Sevilla. D. Eloy Domínguez Rodiño era el que hasta

entonces explicaba la asignatura, por ausencia de catedrático. Es en el mes de febrero de 1924 cuando llega el nuevo profesor y se le espera con expectación, porque se había hablado ya mucho de él durante el desarrollo de la oposición. Era un hombre joven. La llegada de D. Carlos a Sevilla supone un revuelo en la Facultad, no porque llegase dando de lado a los que en ella estaban, sino porque representaba un ideario nuevo y el ansia de otros horizontes. D. Eloy, sin dudarlo, se queda con quien era más joven que él. Sin embargo, llevará la compensación de ser el primero en descubrir, que bajo “aquel chiquillo” se ocultaba una gigantesca figura que tendrían que reconocer después todos los ambientes médicos. Él fue su auténtico introductor y D. Carlos gustó de repetirlo en más de una ocasión. Desde aquel momento, catedrático y profesor auxiliar quedarán envueltos en una noble y sincera amistad, basada en una mutua y recíproca admiración. Patente se hará en más de una ocasión esta desinteresada entrega. En un momento trágico, donde todas las circunstancias se tornaban adversas, a D. Eloy no le importará salir a la defensa de Jiménez Díaz, aunque se trataran de momentos muy graves. D. Carlos, desde la altura a que llegó, nunca pudo olvidar a aquel primer profesor auxiliar que encontró cuando llegó a Sevilla, y al que acompañó hasta en el día de su muerte.

D. Carlos fue propuesto para académico de honor el 26 de mayo de 1948 y la recepción tuvo lugar el 25 de febrero de 1949 en el Teatro Lope de Vega, con un discurso titulado “Veinticinco años de atención sobre el asma”. El acto se desarrolló en un ambiente realmente popular, debido a las muchas amistades con que contaba en Sevilla, bien dejadas aquí o bien después, ya que contaba en Sevilla, bien dejadas aquí o bien después, ya que son incontables las personas de nuestra ciudad que peregrinaron a Madrid en busca de la ciencia de D. Carlos. La medalla de oro que se le impuso fue costeada, como diría Domínguez Rodiño: “con el oro de la mejor ley, ya que ha sido hecha con el cariño de vuestros primeros discípulos de Sevilla” (Fig. 8).

La cuarta medalla de honor fue en extremo especial. Se le concedió a D. Gregorio Marañón por propuesta hecha el 26 de mayo de 1948, y se le impuso en un sencillo acto en el local de la Academia. Esta recepción, llevada a cabo el 27 de noviembre de 1949, se hizo de forma mucho menos solemne, pedido así por el propio Marañón, que solo hacía tres años que había regresado a España, después de su exilio. D. Gregorio pidió por carta “que todo fuese muy sencillo, casi en privado”. Hubo para esta concesión sus más y sus menos, incluso en el seno de la misma Academia, debido a las circunstancias políticas de entonces. Marañón leyó su discurso “Crítica Feijooniana de la Medicina actual” en un acto al que faltaron incluso algunas autoridades de la ciudad. No faltó la eclesiástica, a pesar de que la silla arzobispal la ocupaba en aquellos días el cardenal D. Pedro Segura. Marañón y Segura habían mantenido con anterioridad estrecha amistad, debido quizás a una mutua admiración. Sin embargo, la proclamación de la República les separó, consiguiendo lo que solo unos años antes hubiera



Fig. 8. Recepción de D. Carlos Jiménez Díaz como Académico de Honor 25-2-1949

sido difícil predecir. D. Pedro envió al acto al entonces capellán real D. José Sebastián y Bandarán, hombre liberal y culto, académico de Buenas Letras, que no tuvo inconveniente en asistir y estrechar la mano de D. Gregorio, cosa que no quisieron hacer otros. Tampoco faltó la autoridad militar, representada por el general inspector de Sanidad D. Alberto Conradi Rodríguez. Asistió escaso público pero que escuchó emocionado uno de los más bellos trabajos que salieron de la pluma de Marañón. Apenas una pequeña columna en ABC reflejaba la crónica del acto dos días después. Quizás la mejor conclusión, a pesar de los momentos políticos que se vivían, es la rectitud de conciencia, la seguridad en la concesión de aquella medalla y el criterio médico-académico del Dr. Domínguez Rodiño, al otorgársela a quien la merecía por encima de todo (Fig. 9).

El siguiente presidente de la Academia, elegido para el cuatrienio 1952-55 será D. Cristóbal Pera Jiménez. Durante su mandato ingresarán, en 1952, D. Juan Andreu Urra, D. Manuel Laffón Soto, D. Federico Jiménez Ontiveros y D. Enrique Zbikowski Margarida. En 1953 lo hará D. Luis Recasens Serrano.

Un importante acontecimiento sanitario en nuestra ciudad sería la apertura en enero de 1955 de la Residencia Sanitaria del Seguro Obligatorio de Enfermedad García Morato, la popular “Residencia” como se le conoció siempre en Sevilla. De ahí vendría el que a los jóvenes médicos en formación allí se les conociera como los “Residentes” ya entonces, al igual que, pero por distinto motivo, a los que después nos formamos en el sistema MIR de especialización. El mentor e impulsor de esta obra fue José Antonio Girón de Velasco. Girón fue ministro de Trabajo de 1941 a 1957, y el creador del Seguro Obligatorio de Enfermedad en 1942, embrión del que después será nuestro Sistema Nacional



Fig. 9. Recepción de D. Gregorio Marañón como académico de honor. 27-11-1949. En la mesa, los Dres. Marañón, Eloy Domínguez Rodiño (Presidente) y el rector de la Universidad de Sevilla, D. José Mariano Mota Salado

de Salud actual, proclamando ya por aquel entonces una “sanidad universal y gratuita para todos”. La ciudad iba camino de los 400.000 habitantes, la mortalidad infantil era aún muy alta y todavía las madres morían con frecuencia en los partos mientras daban a luz en sus casas.

Pasamos ahora a la llegada a la presidencia de uno de los académicos más importantes en nuestra historia. D. Antonio Cortés Lladó, numerario desde 1928, fue elegido para el cargo en 1956 e ininterrumpidamente, por elecciones sucesivas, lo será hasta finales de 1973. La importancia del mandato del profesor Cortés se pone de manifiesto en que fue elegido en 1974 Presidente de Honor y medalla de oro de la Real Academia. D. Antonio tuvo innumerables cargos y distinciones durante su vida, entre las que destacan haber sido catedrático de Patología Quirúrgica, académico de honor de la de Madrid y de Barcelona, miembro de honor de la Sociedad Internacional de Cirugía en 1965, presidente del Colegio de Médicos de Sevilla y colegiado de honor, Medalla de Oro de la Cruz Roja, hijo adoptivo de Sevilla, etc... Falleció en 1981, habiendo sido académico durante 53 años. Durante su mandato ingresarían en la Academia los siguientes doctores: en 1956, D. Antonio González-Meneses Meléndez; en 1957, D. Pablo Gotor González y D. José Antonio Cuéllar Rodríguez; en 1958, D. Ricardo Sánchez Carrera; en 1959, D. José Cruz Auñón; en 1960, D. Juan Luis Morales González; en 1963, D. José León Castro; en 1964, D. José Conejo Mir; en 1965, D. Gonzalo Díaz de Iraola; en 1966, D. José María Cañadas Bueno, D. Juan Jiménez-Castellanos Calvo-Rubio y D. Francisco Duclós Pérez; en 1967, D. Manuel Espejo y Gómez de Avellaneda; en 1968 D. Ángel Rodríguez de Quesada y Cobián y D. Eloy Domínguez-Rodiño y Domínguez-Adame; en 1969, D. José Martín Aranda y D. José Villar Caso;



Fig. 10. D. Severo Ochoa es recibido como Académico de Honor. 25-5-1971. De izda. a dcha., Dres. Juan Luis Morales González, Francisco Blázquez Bores, Juan Jiménez-Castellanos Calvo-Rubio, Ángel Rodríguez de Quesada Cobián y detrás Eloy Domínguez-Rodiño Domínguez-Adame, José León Castro, Severo Ochoa de Albornoz, Antonio Cortés Ildad, Antonio González-Meneses Meléndez, José Villar Caro y detrás Gabriel Sánchez de la Cuesta, Ricardo Sánchez Carrera, Gonzalo Díaz de Iraola, Ildefonso Camacho Baños, José Martín Aranda y Francisco Grande Covián

en 1972, D. José Arriaga Cantullera y en 1973, D. Lucas Bermudo Fernández. D. José Arriaga publicaría un magnífico trabajo, con ilustraciones, en “Archivo Hispalense” en 1951: “Historia de la Regia Sociedad de Medicina y demás Ciencias de Sevilla”

Bajo la presidencia del Dr. Cortés se sucedieron cuatro nombramientos de académicos de honor. El primero sería D. Teófilo Hernando Ortega, y que tuvo un raro privilegio en su vida, fue alumno y a la vez profesor de dos premios nobel, D. Santiago Ramón y Cajal y D. Severo Ochoa de Albornoz, alcanzando la cátedra de Terapéutica de la Universidad Central y un gran prestigio. Fue nominado el 19 de enero de 1961 y leyó su discurso de recepción el 29 de octubre de ese año, que se tituló “La Filosofía en las obras de Descartes”, cuando acababa de cumplir ochenta años, en sesión celebrada en la Plaza de España.

El segundo nombramiento de honor sería para D. Hermenegildo Arruga Liró, prestigioso oftalmólogo barcelonés, que fue propuesto el 15 de diciembre de 1960 y nominado como tal el 19 de enero de 1961. Ingresó como académico de honor el 11 de febrero de 1962, con un discurso titulado “Comentarios sobre el tratamiento del desprendimiento de retina y su descubridor el profesor Gonin”. En 1950, Franco le concedió el título nobiliario de Conde de Arruga, el primero concedido a un médico en la historia de España. Arruga llegaría a realizar durante su ejercicio profesional 8.000 intervenciones de cataratas y 5000 de desprendimiento de retina. El tercer nombramiento en la presidencia del profesor Cortés sería para D. Severo Ochoa de Albornoz.

D. Severo había recibido el Premio Nobel de Medicina en 1959, compartido con su discípulo Arthur Kornberg, por sus estudios sobre la replicación de los ácidos nucleicos. El 27 de mayo de 1969 fue su elección y recibido como tal el 25 de mayo de 1971, con un discurso que tuvo por título “La base molecular de la herencia y la evolución”. Ochoa estaba acompañado en su viaje a España por el premio nobel de Química Wendell Meredith Stanley y por el Dr. D. Francisco Grande Covián (Fig. 10).

El último académico de honor de la Plaza de España fue D. Manuel Lora Tamayo. Este prestigioso investigador, nacido en Jerez de la Frontera, estaba muy ligado a Sevilla y a su Academia. En nuestra ciudad fue catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Ciencias, así como académico. Llegó a ser Ministro de Educación Nacional de 1962 a 1968, y que él denominó posteriormente de Educación y Ciencia. La recepción tuvo lugar el 24 de mayo de 1973, con un discurso titulado “Sucinta historia de un Instituto de Investigación”, y la medalla de oro fue costeada por los farmacéuticos sevillanos a cuyo Colegio oficial perteneció.

Con el paso de los años fue surgiendo entre los académicos la necesidad de empezar a plantear la búsqueda de un nuevo local para la Corporación. El incremento de las actividades, junto con el aumento del número de miembros numerarios, dio lugar a que las instalaciones de la Academia resultasen insuficientes para el buen desarrollo de sus funciones. El 10 de enero de 1969 fue nombrada una Comisión presidida por el Dr. Sánchez de la Cuesta y compuesta además por los doctores González-Meneses y Domínguez-Rodiño, para que estudiasen, junto con las autoridades competentes, encontrar un nuevo local y los medios para conseguirlo. El 4 de diciembre de 1969 la comisión presentó a la Junta de Gobierno un amplio informe. En él se daba cuenta de las posibilidades existentes, bien por cesión de algunos de los inmuebles oficiales o bien por la adquisición de alguno de los edificios suntuosos en venta que habían sido visitados por los comisionados. Pero la parte más interesante del informe, y que al final resultó más decisiva, fue la entrevista que tuvieron con el director general de Bellas Artes, D. Florentino Pérez Embid, el cual no solo tomó en consideración la propuesta sino que la hizo suya, gestionando y consiguiendo que el Ayuntamiento de Sevilla, presidido entonces por D. Juan Fernández Rodríguez y García del Busto, cediera el Palacio de los Pinelo (donde se alojarían las Academias de Buenas Letras y Bellas Artes) y un solar vecino donde se edificaría una nueva sede para la de Medicina.

Llegamos al último período de nuestro relato, los años finales en Plaza de España, bajo la presidencia de D. Gabriel Sánchez de la Cuesta. El 20 de diciembre de 1973 es elegido por votación unánime, para el cuatrienio 1973-77. Como comprenderéis la labor más importante de esos años fue la consecución de ansiada sede de calle Abades.

Los últimos académicos que ingresaron en Plaza de España fueron D. Francisco Javier Loscertales Fontenla y D. Rafael Martínez Domínguez en 1974; D. Antonio Hermosilla Molina, D. José María Montaña Ramonet,

D. Jaime Marco Clemente y D. Sebastián García Díaz en 1975; y D. José María Domínguez Martínez y D. Luciano Azagra Cotado en 1976.

Yo he sido testigo directo de los años de presidencia de D. Gabriel, y de la estrecha relación que tuvo con mi padre. Siempre recordaré su característica voz cuando cogía yo el teléfono, por el que hablaban a diario más de una vez. Se veían dos o tres veces por semana normalmente, bien en la Academia o bien en calle Fabiola, siempre los dos con un enorme entusiasmo por nuestra Corporación.

D. Gabriel fue además de catedrático de Farmacología, profesor de Historia de la Medicina y académico numerario de Buenas Letras en 1952.

Terminamos aquí nuestro relato de la Real Academia durante su permanencia en la Plaza de España con una fotografía, que nos muestra la audiencia que concedió el rey D. Juan Carlos a D. Gabriel y a D. Eloy en 1976, cuando le solicitaron que aceptase la presidencia de honor del I Congreso Mundial de Academias de Medicina, que se celebraría brillantemente en Sevilla en 1977. Están acompañados de D. Manuel Bermejillo Martínez y de D. Valentín Matilla Gómez, presidente y secretario respectivamente de la Real Academia Nacional de Medicina (Fig. 11)



Fig. 11. S.M. el Rey D. Juan Carlos I en la audiencia a representantes de las Reales Academias de Medicina de Sevilla y Nacional, con motivo de su aceptación de la Presidencia de Honor del I Congreso Mundial de Academias de Medicina en 1976. Con S.M. el Rey, los Dres. Gabriel Sánchez de la Cuesta y Eloy Domínguez Rodiño (Presidente y Secretario respectivamente de la Academia de Sevilla), Manuel Bermejillo Martínez y Valentín Matilla Gómez (Presidente y Secretario respectivamente de la Academia Nacional de Medicina)

VIDA DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA DURANTE EL ÚLTIMO TERCIO DEL SIGLO XX.

Dr. José Luis Serrera Contreras
Académico de Número de la RAMSE

Realmente el último tercio del siglo XX cronológicamente empieza en el año 1966, y justo en estos primeros años de este tercio ocurrieron dos hechos, muy distintos, pero que desde mi punto de vista merecen la pena señalarlos.

El 20 de julio de 1969 a las 20 horas y 17 minutos, el módulo Eagle del Apolo XI se posó sobre la superficie lunar y a las 22 horas y 56 minutos de ese mismo día, el comandante Neil Armstrong pisó la superficie lunar, hecho que fue visto en directo por más de 600 millones de espectadores, uno de los cuales fue el que hoy os habla, totalmente emocionado. Pero ¿Fue realmente este hecho “un paso trascendente para la humanidad?”

El 1 de julio del año 1968 se constituyeron en la antigua Residencia del Seguro Obligatorio de Enfermedad, los Departamentos de Medicina Interna, de Cirugía, de Radiodiagnóstico y de Análisis Clínicos, formando esto parte de una transformación fundamental de la sanidad española, ya que supuso un cambio en la manera de ejercer la medicina

Dos fueron los hechos más trascendentales de esta nueva etapa. Por un lado, un profundo cambio en la manera de trabajar de los médicos, debido a la departamentalización de los servicios, y la jerarquización de



Fig. 1. Toma de posesión como Académico de Honor del Prof. Mayor Zaragoza.

sus profesionales con un trabajo a plena dedicación. Junto a ello se produjo una profunda modernización de las instalaciones sanitarias, donde se empezó a hacer una medicina moderna, acompañada de una docencia y un cierto grado de investigación clínica.

Todos estos profundos cambios se hicieron en aquellos años sin ningún soporte legal ni normativa que los amparase. Hubo que esperar al 7 de julio de 1972 para que a través de una Orden Ministerial se publicara el “Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones sanitarias de la Seguridad Social”, en la que se regulaba lo que ya venía funcionando desde cerca de diez años antes.

Acontecimiento importante en Sevilla fue la inauguración el 24 de junio del 1968 del nuevo “Centro de Rehabilitación y Traumatología” en la que, el entonces Ministro de Trabajo Sr. Romeo Gorría, en presencia del anterior Jefe del Estado, anunció la pronta inauguración del “Centro Maternal” y la “Clínica Infantil” y que *“a petición de los beneficiarios, estos centros se ponen bajo la advocación y nombre de la Virgen del Rocío”*. Así nació oficialmente la *“Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío”*, que tan profundos cambios realizó en el ejercicio de la medicina sevillana.

Pero realmente para la vida de esta Real Academia de Medicina de Sevilla, el último tercio del siglo XX empezó con el traslado de la sede de la misma, desde el local que tenía en la torre sur de la Plaza de España, al nuevo local de la calle Abades 10-12.

Viví personalmente y de manera muy intensa este profundo cambio, así como sus muchas vicisitudes, ya que tomé posesión de mi plaza como Académico Correspondiente en 1973 en el antiguo local de la Plaza de España, y de la plaza d Académico Numerario en 1990, en el nuevo local de Abades.

Fueron estos años de este último tercio del siglo XX, de una actividad tremenda para la Academia, empezando por las vicisitudes para la adquisición del nuevo terreno y el levantamiento del edificio que hoy ocupamos, hasta su inauguración el 25 de noviembre del 1976, con una sesión solemne, presidida por el Profesor Sánchez de la Cuesta como Presidente de la Academia, y en la que se le dio posesión de una plaza de Académico de Honor al Dr. D. Federico Mayor Zaragoza (Fig. 1)

Creo que no es el momento de dedicarle mucho tiempo a este hecho, por otro lado, tan importante para la vida de nuestra Academia, ya que, en fecha reciente, el 11 de diciembre del 2017, el Profesor D. Rafael Manzano Martos, responsable del diseño y de las obras de este nuevo edificio, nos dio una magistral conferencia sobre todos los detalles de este acontecimiento.

Pero desde los primeros días de la ocupación de este nuevo local, apareció un problema. La gran cantidad de libros antiguos, legajos, documentos y publicaciones que durante el tiempo que la Academia estuvo en el local de la Plaza de España estuvieron guardados en cajas, y para muchos de ellos no había sitio en el nuevo local, quedando de nuevo parte de este tesoro que tiene nuestra Academia, sin poderse estudiar de forma adecuada.



Fig. 3. Excmo Sr. Dr. D. Juan Jiménez Castellanos, presidente de la RAMSE (1983-2001)

Fue por ello una de las primeras preocupaciones de nuestro Presidente el Profesor Sánchez de la Cuesta, intentar solucionar este problema, dada la casualidad de que el terreno que había en la calle Argote de Molina nº 9, colindante totalmente con el nuevo local, estaba sin edificar, por lo que puso en marcha una comisión a fin de buscar la posibilidad de incorporarlo al edificio de la calle Abades.

Tampoco creo que es el momento de contar todas las vicisitudes que se pasaron para la compra de este terreno y su posterior edificación, siendo curioso que la última aportación económica la hizo la Consejería de Educación de la Junta de Andalucía, pero con la condición que se le cediera un espacio a la Academia de Ciencias de Sevilla, de nueva creación. Lo que así se hizo, aunque con el tiempo ésta no llegó nunca a ocupar el espacio cedido. Este nuevo edificio fue bendecido por el Cardenal Amigo Vallejo, que ya era Académico de Erudición de nuestra Academia, e inaugurado el 25 de mayo de 1996, siendo ya Presidente de la corporación el Profesor D. Juan Jiménez Castellanos.

Pero lo que de verdad caracterizó la vida de esta Real Academia de Medicina durante el último tercio del siglo XX fue su intensa actividad académica. Curiosamente durante estos 22 años sólo tuvo dos Presidentes, El Dr. Sánchez de la Cuesta (1973 – 1982) (Fig. 2) y el Dr. Jiménez Castellanos (1983 – 2001), (Fig. 3) siendo realmente digno de elogio la entrega y dedicación que ambos tuvieron a la vida de esta Corporación, y que intentaré de forma muy resumida exponer en el tiempo que me queda.



Fig.4. Doctor D. Javier Lasso de la Vega y Chinchón, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla



Realmente impresiona cuando se echa la vista atrás y se recuerda la cantidad de actividades que se desarrollaron en este nuevo local.

Así durante este periodo de 1976 al 2000, ingresaron 35 nuevos **Académicos Numerarios**. Realmente cuando la Academia se trasladó al local de la calle Abades, sólo estaban ocupadas 29 de las plazas de Académicos Numerarios, pero también es verdad que durante este tiempo fallecieron 28 de los mismos. Por lo que al final del siglo esta Corporación estuvo formada por 36 Académicos Numerarios, de los 40 que fijaba el Reglamento vigente en aquellos tiempos. Vaya mi recuerdo más sentido para este importante número de compañeros que nos dejaron durante este tiempo.

Me vais a permitir que con respecto a este punto haga una alusión personal. En el año 1977 ingresó como Académico Numerario el Dr. D. Casimiro Serrera Sáinz, mi padre, siendo el segundo que ingresó en este nuevo local. Pues bien, en el año 1990 ingresó también como Académico Numerario el que hoy os habla, hijo del Dr. Serrera Sáinz, dándose en esta Academia un hecho singular, como fue la coincidencia en la misma de padre e hijo, hecho que por otra parte ya se había producido en esta Academia en dos circunstancias anteriores. Una a finales del siglo XVIII y la otra en el último tercio del siglo XIX, con el hecho que en este último caso los dos, fueron unos grandes Presidentes de esta Corporación, D. Javier Lasso de la Vega Chinchón (Fig. 4) y D. Javier Lasso de la Vega Cortezo (Fig. 5)

Con respecto a la entrada durante este último tercio del siglo XX de **Académicos Correspondientes**, voy a aprovechar para hacer de nuevo una reflexión. Durante estos 22 años entraron 225 nuevos Académicos Correspondientes, siendo de ellos 160 por haber obtenido un premio de los convocados por la Academia, y 65 por elección.

Realmente se superó con mucho el número de los que el Reglamento vigente en aquellos años permitía, a pesar de que en el mismo, cuando se fijaba este número, hacía referencia sólo a los Académicos Correspondientes por elección, es decir, ya en aquellos años se establecía una diferencia entre unos y otros, lo que confirma lo acertado de la redacción del Estatuto actual, que sólo considera a los Académicos Correspondientes por elección.

Es interesante lo que durante el periodo que estamos considerando ocurrió con los **Académicos de Erudición**.

Según las “Ordenanzas de la Real Sociedad de Sevilla”, firmada por el rey Felipe V en el año 1737, entre los componentes de la Academia se hablaba de Socios de Número, Socios Supernumerarios y Socios de Erudición.

Es curioso que en estas Ordenanzas se hablara de Socios y no de Académicos, como posteriormente se han venido denominando. Pero además en la misma figuran dos tipos de Socios que tienen su historia.

En primer lugar, el de **Socio Supernumerario**, que sólo fue recogido de nuevo en el “Estatuto de las Reales Academias de Distrito” del 1970, que fue el que estuvo vigente durante el periodo que estudiamos, y que anecdóticamente creo que sólo se aplicó en una ocasión, al Dr. Serrera Sáinz, por no haber presentado su discurso de ingreso en el tiempo reglamentario. Curiosamente en este caso, mi padre fue elegido de nuevo Académico Electo, y esta vez sí leyó el discurso reglamentario en su debido tiempo y tomó plaza de Académico Numerario en el 1977.

Pero también figuraba el de **Socio de Erudición**, y según estas Ordenanzas de 1737 en su Capítulo II decía: “*Es costumbre muy decorosa admitir como Socios de Erudición a sujetos de relevantes prendas y literatura en otras facultades,*” y añadía: “*Otrosí se ordena que en la Sociedad se tenga atención a no multiplicar el número de Socios de Erudición y que se elijan a quienes concurren especiales motivos de Erudición y afición a las Doctrinas de Philosophía Moderna*”.

Aplicando estas Ordenanzas de 1737 a lo largo de la vida de la Academia se eligieron sólo a cuatro Socios de Erudición: Fray Benito Jerónimo Feijóo, Fray Diego José de Cádiz, D. Alonso Marfcos Llanes y D. Luis de Borbón Villabriga.

Fray Benito Jerónimo Feijóo, (1676 – 1764), fue el primero que ingresó en 1728 como “Socio Teologal dela Regia Sociedad”. Fue un religioso benedictino, ensayista y polígrafo, figura de la primera ilustración española. Fue también Socio Numerario de la Sociedad Económica de amigos del país de Sevilla.

Fray Diego José de Cádiz (1743 – 1801), fue fraile capuchino, predicador y misionero. Fue una de las personalidades que llegó a predicar en el púlpito del Patio de los naranjos de la Catedral de Sevilla. Ingresó en la Regia Sociedad de Medicina y otras ciencias de Sevilla, como Socio Erudito en Teología por sus méritos literarios y su labor en el Cabildo catedralicio sevillano.

D. Alonso Marcos Llanez y Argüelles (1732 – 1795), fue un aristócrata, escritor y Arzobispo de Sevilla, realizando grandes reformas en la Catedral

y sobre todo en el Palacio Arzobispal, donde regaló una importante colección xde obras de arte. Ingresó como “Socio Honorario de Erudición” en 1789.

D. Luis de Borbón Villabriga (1777 – 1823), fue nieto de Felipe V, llegando a ser Cardenal de Sevilla. A la salida de los franceses en 1813, presidió el Consejo de Regencia hasta la llegada del rey Fernando VII, siendo posteriormente uno de los que le hicieron jurar la Constitución de Cádiz, lo que le costó el Arzobispado de Sevilla. En 1800 la Regia Sociedad “le envió” el título de Socio de Erudición.

Pero a partir del siglo XIX no volvió a aparecer este tipo de Socio de Erudición en ninguno de los Estatutos ni Reglamentos que se hicieron. Fue por ello por lo que, en 1978, el entonces Presidente de la Corporación el Profesor D. Gabriel Sánchez de la Cuesta, propuso al Pleno Académico la creación de unas plazas especiales de Académicos de Erudición para ser ocupadas por “*personalidades que, no teniendo el título de Doctor en Medicina, pudieran ser de gran interés y utilidad para el mejor desenvolvimiento de la vida de la Academia*”. Esta propuesta, se aprobó en el Pleno del 20 de noviembre del 1979, y con arreglo a ello entraron en este periodo cuatro Académicos de Erudición, el Padre Fray Serafín de Ausenjo, D. Jesús de las Cuevas, D. José Hernández Díaz y el último Fray Carlos Amigo Vallejo.

Afortunadamente en el nuevo Reglamento de esta Real Academia de 2011, se recoge de nuevo este tipo de Académico de Erudición, “*siguiendo una antiquísima tradición*”, como reza literalmente el Artículo 31 del mismo.

También en este periodo de tiempo que estudiamos, en este caso bajo la Presidencia del Profesor Jiménez Castellanos, se creó la posibilidad de reconocer y agradecer los servicios prestados a esta Institución, creándose la Medalla de Honor y el Diploma de Reconocimiento para personas o entidades que hubiesen realizado extraordinarios servicios o alguna colaboración especial en favor de la Academia, según está recogido en Artículo 78 del actual Reglamento de Régimen Interior (marzo de 2015) de nuestra Corporación.

En el tiempo que se me asigna para esta intervención, es imposible, ni siquiera resumir un poco, la gran actividad que tuvo esta Real Academia durante este periodo que nos toca reseñar, pero creo que no debería dejar de mencionar algunas de las sesiones celebradas.

Así el 25 de mayo de 1977, y por una iniciativa muy especial del Presidente, Prof. Sánchez de la Cuesta, se celebró en la sede de la calle Abades el “I Congreso Mundial de Academias de Medicina” que, aunque no estuvo muy concurrido, sí marcó una tradición, que después no se ha seguido.

Realmente fueron muchas las sesiones especiales que se celebraron. Así el 16 de diciembre del 1982 se conmemoró el tercer centenario de la muerte del gran pintor sevillano Bartolomé Esteban Murillo. El 24 de noviembre del 1994, se celebró una sesión en memoria y recuerdo de la Sociedad Médica de Hospitales de Sevilla, la primera corporación de tipo



Fig. 6. Dres. E. Domínguez-Rodiño; A. Hermosilla Molina; G. Sánchez de la Cuesta; I. Camacho Baños y J.M. Domínguez Martínez con el cuerpo incorrupto de Dña. María Coronel

médico, aparte la Academia, que se creó en Sevilla. También se celebró la Conmemoración del primer centenario del descubrimiento de los Rayos Roentgen el 14 de diciembre de 1995, entre otras muchas.

Sin embargo, sí quiero resaltar los muchos informes que se solicitaron a esta Real Academia, y sobre todo cuatro de ellos que tuvieron una especial repercusión.

Fig. 6. Dres. E. Domínguez-Rodiño; A. Hermosilla Molina; G. Sánchez de la Cuesta; I. Camacho Baños y J.M. Domínguez Martínez con el cuerpo incorrupto de Dña. María Coronel

El primero fue en 1978, solicitado por el Hermano Mayor de la Hermandad de la Santa Caridad, para hacer un reconocimiento médico-legal de los restos de D. Miguel de Mañara, para incoarlo al expediente de su proceso de beatificación. El informe sellado y lacrado se entregó a la Autoridad Eclesiástica que lo había solicitado.

Poco tiempo después, la Abadesa del Real Monasterio de Santa Inés, invitó a la comisión que había realizado el anterior informe, a que examinara el cuerpo incorrupto de Doña María Coronel (Fig. 6), lo que se realizó tras obtener el oportuno permiso de la autoridad Eclesiástica. Se llevó a cabo el 25 de marzo del 1979 y en otras sesiones, no pudiéndose sacar ninguna conclusión definitiva.

En 1984 y por la Jerarquía Eclesiástica, y a fin de incoarlo al correspondiente proceso de beatificación y canonización, se solicitó a esta Real Academia un examen tautológico de los restos de la Sierva de Dios Sor Ángela de la Cruz. El informe se llevó a cabo el 26 de octubre de 1982, y



Fig. 8. Ilmo. Dr. D. Pedro Muñoz González, Académico de Número de la RAMSE

del mismo es preciso recoger su último párrafo que dice: *“Los que suscriben desean hacer constar que el cumplimiento de la misión a ellos confiada, les ha deparado el gozo espiritual que a todo creyente le proporciona la contemplación y palpación de una muy preciada reliquia, como la constituida por los restos mortales de la Sierva de Dios, que en fecha ya inmediata va a ser beatificada por el Sumo Pontífice precisamente en esta ciudad.”*

Por último, en el año 1987 también esta Real Academia recibió el encargo del Señor Arzobispo de Sevilla, de estudiar los restos mortales del Cardenal Marcelo Spínola, al objeto también de incoarlo a su proceso de beatificación. Este reconocimiento se hizo el 7 de febrero de 1987 del que se hizo el correspondiente informe.

Es imposible en este corto espacio de tiempo, ni siquiera resumir la gran actividad académica de esta corporación en este último tercio del siglo XX. Pero no quisiera terminar mi exposición sin resaltar la gran labor que en este sentido ha realizado nuestro compañero el Dr. D. Pedro Muñoz González (Fig. 7). Han sido casi infinitas las horas que ha dedicado a analizar y recoger datos sobre la vida de nuestra Academia, la lista de todos sus Presidentes, de todos sus Numerarios del siglo XX, de todos los Académicos Correspondientes, señalando su cualificación y fecha de entrada,

de todas las sesiones celebradas y tantas y tantas cosas más, de las que he de reconocer que las he utilizado para hacer este pequeño resumen que he presentado.

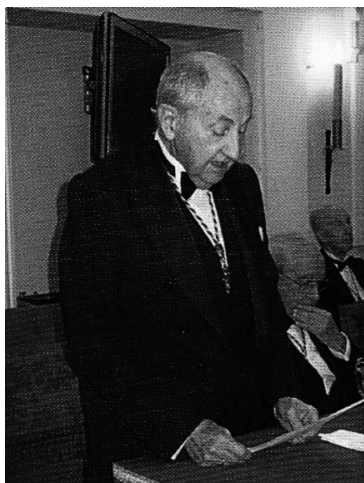


Fig. 9. Excmo Dr. José Mª Montaña Ramonet († 2017) Académico de Número de la RAMSE

También he de reconocer el gran trabajo que hizo nuestro anterior Bibliotecario, el Dr. D. José María Montaña Ramonet (Fig. 9), para recoger gran parte de estas actividades en las Memorias Académicas, que cada año se han publicado, y que es uno de los muchos tesoros que tiene nuestra corporación, e importante fuente de información también para recordar la vida de nuestra Real Academia.

Gracias a ellos se puede estudiar mucho más fácilmente esta apasionante vida de nuestra querida Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

COMPOSICIÓN ACTUAL DE LA ACADEMIA

JUNTA DE GOBIERNO

Presidente: Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández
Vicepresidente: Ilmo. Sr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch.
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Federico Argüelles Martín
Vicesecretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Miguel Ángel Muniaín Ezcurra
Tesorero: Ilmo. Sr. Dr. D. José Rojas Rodríguez
Bibliotecario: Ilmo. Sr. Dr. D. Joaquín Núñez Fuster
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. Federico Mayor Zaragoza
Excmo. Sr. D. Demetrio Sodi Pallarés (†)
Excmo. Sr. D. Ramón Castroviejo Briones (†)
Excmo. Sr. D. Valentín Matilla Gómez (†)
Excmo. Sr. D. Diego Figuera Aymerich (†)
Excmo. Sr. D. José Palacios Carvajal
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 Terradellas
Excma. Sra. Dña. Ann Graybiel (EEUU)
Excmo. Sr. Dr. D. Ramiro Rivera López

ACADÉMICOS HONORARIOS

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Losada Villasante

Excmo. Sr. Dr. D. Javier Aracil Santonja

Ilmo. Sr. Dr. D. Mauricio Domínguez-Adame Cobos.

Excmo. Sr. Dr. D. Hugo Galera Davidson

Ilmo. Sr. Dr. D. Ángel Martínez Sahuquillo

ACADÉMICOS DE ERUDICIÓN

- Rvdo. Padre Fray Serafín de Ausejo (†). Teología.
- Dr. D. Jesús de las Cuevas Velázquez –Gaztelu (†) Literatura
- Excmo. Sr. D. José Hernández Díaz (†). Historia del Arte.
- Excmo. y Rvdmo. Sr. D. Fray Carlos Amigo Vallejo, Cardenal Arzobispo de Sevilla. Teología
- 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. Teología.

ACADÉMICOS DE NÚMERO

1. Excmo. Dr. D. Amador Jover Moyano. T. P. el 29 de noviembre 1981.
2. Ilmo. Dr. D. Carlos Pera Madrazo. T. P. el 20 de octubre 1983.
3. Ilmo. Dr. D. Pedro Blasco Huelva. T. P. el 27 de noviembre 1983.
4. Excmo. Dr. D. Jaime Rodríguez Sacristán. T. P. 13 diciembre 1987.
5. Ilmo. Dr. D. José Rojas Rodríguez. T. P. el 13 de noviembre 1988.
6. Ilmo. Dr. D. José Luis Serrera Contreras. T. P. 4 de marzo de 1990.
7. Excmo. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo. T. P. el 7 octubre de 1990.
8. Ilmo. Dr. D. Pedro Muñoz González. T. P. 6 de octubre 1991
9. Excmo. Dr. D. Benito Valdés Castrillón. T. P. 20 de diciembre 1992.
10. Ilmo. Dr. D. José Antonio Durán Quintana. T. P. 17 diciembre 1995.

11. Ilmo. Dr. D. Carlos Martínez Manzanares. T. P. 30 de mayo 1999.
12. Ilmo. Dr. D. Blas Rodríguez de Quesada Tello. T. P. 21 nov. 1999.
13. Ilmo. Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda T.P. 27 de abril 2002.
14. Ilmo. Dr. D. Manuel López López, T.P. 26 de mayo de 2002.
15. Ilmo. Dr. D. Alfonso Galnares Ysern T.P. 2 de junio de 2002.
16. Ilmo. Dr. D. Juan Bautista Alcañiz Folch T.P. 23 de noviembre 2002.
17. Ilmo. Dr. D. Carlos Infante Alcón, T.P. 28 de noviembre 2004.
18. Ilmo. Dr. D. Francisco Morote Jurado T.P. 3 de abril 2005.
19. Ilmo. Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez. T.P. 22 junio 2008.
20. Ilmo. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante T. P. 19 de octubre 2008.
21. Ilmo. Dr. D. José María Rubio Rubio. T.P. 12 de diciembre 2010.
22. Excmo. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández T.P. 10 de abril de 2011
23. Ilmo. Dr. D. Juan Sabaté Díaz. T.P. 4 de marzo de 2012
24. Ilmo. Dr. D. Jesús Loscertales Abril. T.P. 7 de octubre de 2012
25. Ilmo. Dr. D. José Cantillana Martínez. T.P. 21 de octubre de 2012
26. Ilmo. Dr. D. José López Barneo. T.P. 25 de noviembre de 2012
27. Ilmo. Dr. D. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra. T.P. 3 de marzo 2013
28. Ilmo. Dr. D. Felipe Martínez Alcalá. T.P. 16 de junio de 2013
29. Ilmo. Dr. D. Pedro de Castro Sánchez. T.P. 20 de octubre de 2013
30. Ilmo. Dr. D. Joaquín Núñez Fuster. T.P. 1 de diciembre de 2013
31. Ilmo. Dr. D. José Peña Martínez. T.P. 9 de marzo de 2014
32. Ilmo. Dr. D. Ricardo González Cámpora. T.P. 18 de mayo de 2014
33. Ilmo. Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado. T.P. 15 de junio de 2014
34. Ilmo. Dr. D. Federico Argüelles Martín. T.P. 26 de octubre de 2014
35. Excmo. Dr. D. Ismael Yebra Sotillo. T.P. 15 de marzo 2015
36. Ilmo. Dr. D. Enrique Murillo Capitán. T.P. 17 de mayo de 2015
37. Ilma. Dra. Dra. Salud Borrego López. T.P. 15 de noviembre de 2015
38. Ilmo. Dr. D. Santiago Durán García. T.P. 25 de febrero de 2018
39. Ilmo. Dr. D. Rogelio Garrido Teruel. T.P. 8 de abril de 2018

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)

Dr. D. Ricardo González Cámpora (Patología molecular)

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. Enf. 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)

Dr. D. Santiago Durán García (Endocrinología y Nutrición)

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)
Dr. D. Rogelio Garrido Teruel (Obstetricia y Ginecología)

4º. SECCIÓN DE MEDICINA SOCIAL

Dr. D. Pedro Blasco Huelva (Epidemiología y Salud Pública).
Dr. D. Alfonso Galnares Ysern (Medicina Legal y Forense)
Dr. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez (Pediatría Social)
Dr. D. Pedro de Castro Sánchez (Medicina del Trabajo)

5º. SECCIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS

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)

ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EXTRANJERO

Dr. D. Edgardo Carosella. (E. Octubre de 2015)

Nómina de Académicos Correspondientes Activos

- D. Joaquín Alanís López (Electo 2014)
- D. Román Alberca Serrano (Electo 2012)
- D. Pedro Aljama García (Electo 1989)
- Dña. Ana María Álvarez Silván (Electo 1996)
- D. Anselmo Andrés Martín (Premios 1988)
- D. Francisco José Araujo O'Reilly (Premios 2006)
- D. Federico Argüelles Arias (Premios 2000)
- Dña. Ana María Argüelles Arias (Premios 2005)
- D. Rafael Balongo García (Electo 2017)
- D. José Antonio del Barco Calzadilla (Electo 1993)
- D. Gonzalo Barón Esquivias (Electo 2018)
- D. Antonio Barrios Merino (Electo 2013)
- D. Antonio Francisco Bellido Navarro (Electo 2018)
- D. José María Benítez Moya (Premios 1988)
- D. Alfonso Blanco Picabia (Premios 1988)
- D. Pedro Blasco Hernández (Electo 2009)
- D. Jaime Boceta Osuna (Electo 2015)
- D. Manuel Camacho Laraña (Electo 1982)
- D. Pedro Camacho Laraña (Electo 1991)
- D. Francisco Miguel Camacho Martínez (Electo 2012)
- D. Francisco Campa Valera (Electo 2018)
- Dña. Pilar Campos Rodríguez (Premios 2008)
- D. Pedro Cano Luis (Electo 2016)
- D. María José Carbonero Celis (Electo 2017)
- D. José Carpio Elías (Premios 2008)
- D. Andrés Carranza Bencano (Premios 1989)
- D. Rafael Castro del Olmo (Electo 2003)
- D. Antonio Chaparro Heredia (Electo 2018)
- Dña. Cristina Chinchilla Tristán (Premios 2004)
- D. Manuel Codes Manuel de Villena (Electo 1993)

D. Julián Conejo-Mir Sánchez (Premios 1980)
D. Miguel Congregado Loscertales (Premios 2003)
D. Manuel Constantino Bermejo (Premios 1984)
D. Juan Manuel Contreras Ayala (Premios 2008)
D. Eugenio M^a Cordero Acosta (Electo 2015)
D. Cristóbal Coronel Rodríguez (Premios 1993)
Dña. Alicia Coveñas Alcañiz (Premios 2002)
D. Miguel Cruz Giráldez (Premios 2002)
D. José María Cruz Fernández (Electo 2006)
D. Luis Salvador Cueto Álvarez (Electo 2014)
D. Francisco de la Gala Sánchez (Electo 2018)
D. Juan José Díaz Rendón (Premios 1993)
D. Manuel Díaz Soto (Electo 1998)
D. Fernando Docobo Durántez (Premios 2002)
D. Eduardo Domínguez-Adame Lanuza (Electo 1994)
D. Jorge Domínguez-Rodiño Sánchez-Laulhé (Premios 1997)
D. Eduardo Durán Ferreras (Premios 2000)
D. Rafael Espino Aguilar (Electo 2016)
D. Francisco Esteban Ortega (Electo 2017)
D. Fernando Fabiani Romero (Premios 2002)
D. Juan Antonio Fernández López (Electo 2013)
Dña. Cristina Paula Fernández Zamora
D. Manuel Fernández Sánchez (Premios 2006)
D. Juan Antonio Fournier Andray (Premios 1986)
D. Hugo Galera Ruíz (Electo 2011)
D. Antonio Jesús Galindo Galindo (Premios 1984)
Dña. Pastora Gallego García de Vinuesa (Electo 2017)
D. Carlos Gálvez Martínez (Premios 2008)
D. Juan Gálvez Acebal (Electo 2016)
D. Lutgardo García Díaz (Electo 2019)

Dña. María Ángeles García Frasset (Premio 2009)
 Dña. María José García Hernández (Premios 1999)
 Dña. Alicia García López (Electo 2008)
 Dña. Olga García López (Premios 2008)
 D. Alberto García-Perla García (Electo 2013)
 D. Diego Antonio Gómez Ángel (Electo 2011)
 D. Carlos Gómez Canga-Argüelles (Electo 2019)
 D. Emilio Gómez González (Electo 2018)
 D. Miguel Ángel Gómez Bravo (Electo 2016)
 D. Pedro Luis González de Castro (Premios 2004)
 D. Antonio González-Meneses López (Premios 2003)
 D. Carlos Javier González-Vilardell Urbano (Premios 1984)
 D. Pablo Gotor Díaz (Premios 1991)
 D. Juan Miguel Guerrero Montávez (Electo 2011)
 D. José Antonio Gutiérrez del Manzano (Electo 2007)
 D. Estanislao Gutiérrez Sánchez (Premios 2009)
 D. Alberto Herrera Saval (Premios 2002)
 D. Rafael Jesús Hidalgo Urbano (Electo 2015)
 D. Mario Iceta Gavicagoeascoa (Electo 2018)
 D. Ignacio Jáuregui Lobera (Premios 2006)
 D. Antonio Jiménez García (Premios 1979)
 Dña. Amparo Jiménez Planas (Electo 2013)
 D. Antonio Jiménez Caraballo (Electo 2011)
 D. Rafael Jiménez Merchán (Electo 2015)
 Dña. Carmen María Jiménez-Castellanos Ballesteros (Electo 1992)
 D. Emilio Jiménez-Castellanos Ballesteros (Electo 1992)
 D. Juan Jiménez-Castellanos Ballesteros (Premios 1978)
 D. Enrique Justo Alpañés (Electo 1973)
 D. Pedro Alfonso Lazo-Zbikowski Taracena (Premios 2004)
 D. Diego Ledro Molina (Electo 2002)

D. Juan María León Asuero (Premios 1996)
 D. Miguel Librero Cuevas (Electo 1999)
 D. Antonio López Jiménez (Electo 2011)
 D. José López Miranda (Electo 2017)
 D. Julián López Delgado (Premios 1992)
 D. Fernando López Vizcaya (Electo 1996)
 Dña. María Isabel López Garrido (Electo 1984)
 D. José María López Puerta (Electo 1993)
 D. José Manuel López-Millán Infantes (Premios 2004)
 D. Joaquín Lucena Romero (Electo 2014)
 D. Epifanio Lupión Cruz (Premios 1995)
 D. Ángel Luque Martín (Electo 1985)
 D. Guillermo Machuca Portillo (Premios 1987)
 D. Jacinto Maqueda Domínguez (Electo 1986)
 D. Jaime Marañón López (Premios 1990)
 D. Ramón Martín Gómez (Electo 2014)
 D. José María Martínez-Sahuquillo Amuedo (Premios 2004)
 D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez (Premios 1982)
 D. José Miguel Martínez-Sahuquillo Márquez (Premios 1989)
 D. José Antonio Milán Martín (Electo 2014)
 Dña. Josefina Montaña González (Premios 1993)
 Dña. María Teresa Montaña González (Premios 1980)
 D. Manuel Montero Pérez-Barquero (Electo 2014)
 Dña. María del Carmen Montero Iruzubieta (Premios 1980)
 D. Salvador Morales Conde (Premios 1996)
 Dña. María de los Ángeles Moreno Martín (Premios 1999)
 D. José Andrés Moreno Nogueira (Electo 1995)
 D. Francisco José Morote Jiménez (Electo 2011)
 D. Manuel Murga Sierra (Electo 1968)
 D. Martín Navarro Merino (Electo 2015)

D. Ángel Nogales Muñoz (Electo 2016)
D. José Antonio Nuñez Basurte (Premios 1995)
D. Francisco Javier Núñez Basurte (Premios 1997)
D. Manuel Ortega Calvo (Electo 2016)
D. Carlos Ortiz Leyba (Electo 2015)
D. Francisco Javier Padillo Ruiz (Electo 2003)
D. Antonio Pavón Delgado (Electo 2015)
D. José María Peña Outeriño (Premios 1983)
Dña. Alejandra Pera Rojas (Electo 2015)
D. Juan Luis Pérez Navero (Electo 2014)
D. Alberto Máximo Pérez Calero (Electo 1992)
D. Enrique Poblador Torres (Electo 2012)
D. Andrés Pomares Alonso (Premios 2009)
D. José Francisco Javier del Pozo Machuca (Electo 1990)
D. Alfonso Prieto Cuesta (Premios 2007)
D. Diego Puertas Bordallo (Premios 2006)
D. Jesús Repetto Jiménez (Electo)
Dña. María José Requena Tapia (Electo 2017)
Dña. Victoria Rey Caballero (Electo 2012)
D. Francisco Javier del Río Lafuente (Premios 1998)
D. Juan José Ríos Martín (Electo 2019)
D. Antonio Rivero Román (Electo 2018)
D. Alberto Manuel Rodríguez Benot (Electo 2017)
D. Manuel Rodríguez Téllez (Electo 2012)
D. Gregorio Rodríguez Boto (Electo 2018)
D. Andrés Rodríguez-Sacristán Cascajo (Electo 2017)
D. José Luis Rojas Box (Electo 2011)
D. José María Rojo García (Premios 2008)
Dña. Josefa Roso Pascual (Premios 2001)
D. Miguel Rufo Campos (Premios 1999)

D. Rafael José Ruiz Salmerón (Electo 2018)
D. Luis Salvador Díaz de la Llera (Electo 2019)
D. Ángel Salvatierra Velázquez (Electo 2007)
D. Juan Miguel Sánchez Bursón (Electo 2014)
D. Alberto Sánchez Romero (Premios 2009)
D. Ernesto Sánchez Sánchez (Premios 2004)
Dña. Pilar Sánchez-Cervera Oriol (Electo 1992)
Dña. Pilar Serrano Moya (Premios 2008)
D. Manuel Sobrino Toro (Premios 1991)
D. Diego Toro Ibáñez (Electo 2003)
D. Eusebio Torres Carranza (Electo 2019)
D. Daniel Torres Lagares (Electo 2016)
D. Francisco Trujillo Berraquero (Electo 2013)
D. Juan David Tutosaus Gómez (Premios 1999)
D. Agustín del Valle López de Ayala (Premios 2002)
D. Enrique Vaz Hernández (Electo 2012)
D. José Vázquez Tapioles (Electo 2000)
D. Juan Manuel Vázquez Lasa (Premios 2003)
D. Juan Antonio Virizuela Echaburu (Electo 2014)

