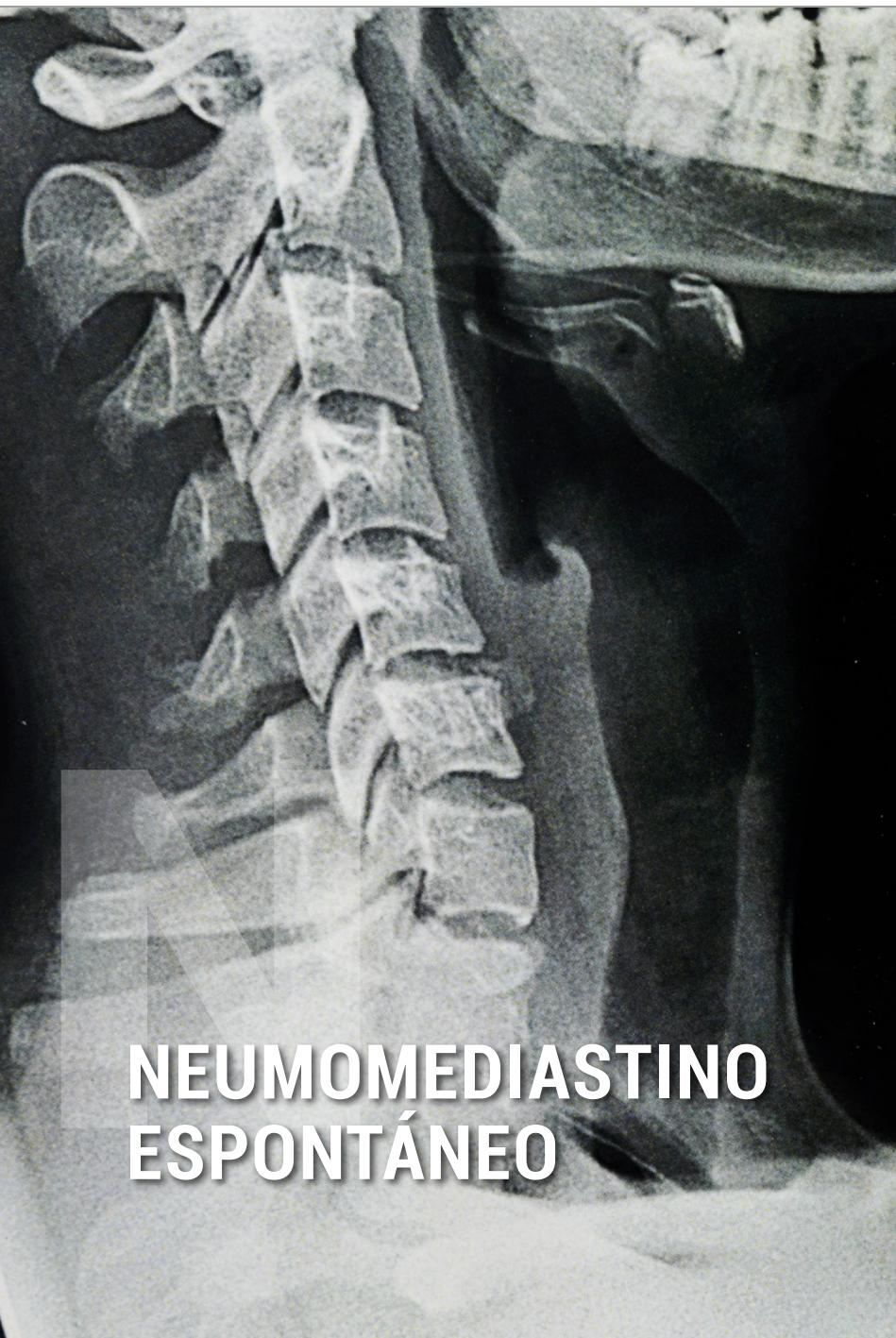


Fundada en 1911

NÚMERO 818  
ENERO/ABRIL · AÑO 2024  
DOI:10.15568/am.2024.818

# ACTUALIDAD MÉDICA

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)



SESQUICENTENARIO DE  
LA PRIMERA CÁTEDRA DE  
HISTOLOGÍA DE ESPAÑA.  
AURELIANO MAESTRE DE SAN  
JUAN

DESCELULARIZACIÓN DE OVARIO  
DE RATA: COMPARACIÓN DE  
DIFERENTES PROTOCOLOS DE  
GENERACIÓN DE ANDAMIOS  
PARA APLICACIONES EN  
BIOINGENIERÍA

HIDROXIAPATITA SUSTITUIDA  
CON ESTRONCIO:  
PLATAFORMA PARA  
REGENERACIÓN ÓSEA CON  
ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

NEUMOMEDIASTINO  
ESPONTÁNEO, PRESENTACIÓN  
DE TRES CASOS CLÍNICOS

LA MEDICINA INTERNA DEL  
PASADO, PRESENTE Y FUTURO

EDUARDO GARCÍA SOLÁ  
(1845-1922).  
PROFESOR, INVESTIGADOR,  
ACADÉMICO Y RECTOR

REVISTA EDITADA POR



Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental

Real Academia de Medicina  
de Cádiz

Real Academia de Medicina  
de Sevilla

Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)  
© 2024. Actualidad Médica

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Actualidad Médica, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Actualidad Médica con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:  
[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)  
Atención al lector:  
[infoam@actualidadmedica.es](mailto:infoam@actualidadmedica.es)  
Actualidad Médica.  
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Revista editada por:

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido. This publication is printed in acid-free paper. Impreso en Europa.

Depósito Legal: GR-14-1958  
ISSN: 0365-7965  
DOI: 10.15568/am

Actualidad Médica incluida en Latindex, Índices CSIC y Google Scholar  
Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina



## COMITÉ EDITORIAL

### Editores

Miguel Ángel Martín Piedra. Facultad de Medicina de Granada. España  
Antonio Cárdenas Cruz. Hospital de Poniente de Almería. España

### Editores adjuntos

Fernando Leiva Cepas. Facultad de Medicina de Córdoba. España  
Antonio Santisteban Espejo. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España  
Miguel Sola García. Hospital Alta Resolución Alcalá la Real, Jaén. España  
David González Quevedo. Hospital Regional Universitario de Málaga. España

## COMITÉ RECTOR

### Editores

Dr. Jorge Fernández Parra  
Presidente del Consejo Andaluz del Colegios de Médicos  
Prof. Armando Zuluaga Gómez  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental  
Prof. José Antonio Girón González  
Presidente de la Real Academia de Medicina de Cádiz  
Prof. Carlos A. Infantes Alcón  
Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla

## COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

Manuel Díaz-Rubio. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. España  
Jorge Alvar Ezquerra. OMS. Ginebra. Suiza  
Manuel L. Martí. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina  
Pasquale Quattrone. Istituto Nazionale dei Tumori. Milán. Italia  
Ismael Ángel Rodríguez. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina  
Antonio Rendas. Universidade Nova de Lisboa. Portugal  
Duarte Nuno Vieira. Universidade de Coímbra. Coímbra. Portugal  
Alice Warley. King's College. Londres. Reino Unido  
Sebastián San Martín. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile  
Antonio Alcaraz Asensio. Hospital Clinic. Barcelona. España  
Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz. H. U. de Puerto Real. España  
Andrés M. Lozano. University of Toronto. Toronto Western Hospital. EEUU  
Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviéjo. Especialista en Cardiología en Jaén. España  
Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz H. U. de Puerto Real. España. Cádiz. España  
Andrés M. Lozano. Toronto Western Hospital. University of Toronto. Canadá  
José Antonio Castilla Alcalá. Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada. España  
Christian Flotho. Hematología y Oncología Pediátrica. H.U. de Friburgo. Alemania  
Cristina Verónica Navarrete Godoy. National Health Service NHS. Leeds. Reino Unido  
Manuel Casal Román. Profesor Emérito. Universidad de Córdoba. España  
Luis Rodríguez Padial. Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Virgen de la Salud. Toledo. España  
José Miguel Montero García. MSc NSCI University of Central Lancashire. Reino Unido  
José Antonio García Viudez. Medicina Interna y Reumatología. Almería. España  
José Antonio Ortega Domínguez. Jefe del Servicio de Oncología. Clínica Quirón-Salud. Málaga. España  
Moisés Javier Mieles Cerchar. Urología Pediátrica. HMI Carlos Haya. Málaga. España  
Carlos Ortiz Leyba. Medicina Interna. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla. España  
Alfonso Rodríguez Herrera. Consultant Paediatrician. Assistant Clinical Professor. School of Medicina, University College Dublin. St Luke's General Hospital Irlanda. Dublín. Irlanda

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza · M. Nieves Gallardo Collado · Montse López Ferres

## DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

A C T U A L I D A D  
M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

# ÍNDICE

<b>SEQUICENTENARIO DE LA PRIMERA CÁTEDRA DE HISTOLOGÍA DE ESPAÑA. AURELIANO MAESTRE DE SAN JUAN</b> SEQUICENTENARY OF THE FIRST CHAIR OF HISTOLOGY IN SPAIN. AURELIANO MAESTRE OF SAN JUAN Manuel Garrosa	7
<b>DESCELULARIZACIÓN DE OVARIO DE RATA: COMPARACIÓN DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE GENERACIÓN DE ANDAMIOS PARA APLICACIONES EN BIOINGENIERÍA</b> DECCELLULARIZATION OF THE RAT OVARY: COMPARISON OF DI- FFERENT SCAFFOLD GENERATION PROTOCOLS FOR FUTURE APPLICATIONS IN BIOENGINEERING Zumaquero Pérez, Rosa María; Alaminos, Miguel; García García, Óscar Darío	10
<b>HIDROXIAPATITA SUSTITUIDA CON ESTRONCIO: PLATAFORMA PARA REGENERACIÓN ÓSEA CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA</b> STRONTIUM-DOPED HYDROXYAPATITE: PLATFORM FOR BONE REGENERATION WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY Lizette Morejón Alonso, Lizette; Rodríguez Montero, Hilda M.; Delgado García-Menocal, José Angel; Varela Morales, Bárbara; Cepero Cañas, Janet	20
<b>NEUMOMEDIASTINO ESPONTÁNEO, PRESENTACIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS</b> SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM, PRESENTATION OF THREE CLINICAL CASES Vázquez Pérez, Luis Alberto; de los Ángeles Pérez Marrero, Caridad	39
<b>LA MEDICINA INTERNA DEL PASADO, PRESENTE Y FUTURO</b> INTERNAL MEDICINE OF THE PAST, PRESENT AND FUTURE Díez García, Luis Felipe	45
<b>EDUARDO GARCÍA SOLÁ (1845-1922). PROFESOR, INVESTIGADOR, ACADEMICO Y RECTOR</b> EDUARDO GARCÍA SOLÁ (1845-1922). PROFESSOR, RESEARCHER, ACADEMIC AND RECTOR Girón Irueste, Fernando María; Guirao Piñeyro, Miguel; Girón Pascual, Rafael María	50
<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN</b>	65

A C T U A L I D A D  
M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

# SEQUICENTENARIO DE LA PRIMERA CÁTEDRA DE HISTOLOGÍA DE ESPAÑA. AURELIANO MAESTRE DE SAN JUAN

## SEQUICENTENARY OF THE FIRST CHAIR OF HISTOLOGY IN SPAIN. AURELIANO MAESTRE OF SAN JUAN

**Manuel Garrosa<sup>1,2</sup>**

1. Catedrático de Histología. Facultad de Medicina e INCYL. Universidad de Valladolid
2. Presidente de la Sociedad Española de Histología e Ingeniería Tisular

Recibido: 16/01/2024 | Revisado: 18/01/2024 | Aceptado: 24/02/2024

DOI:10.15568/am.2024.818.ed01

Actual Med.2024;109(818):7-8

### Editorial

El pasado mes de septiembre la Sociedad Española de Histología e Ingeniería Tisular (SEHIT), con la colaboración de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, ha celebrado en dicha facultad -heredera de la de San Carlos de la Universidad Central- el 150 aniversario de la primera cátedra de Histología de España. En el acto conmemorativo, al que asistieron autoridades académicas y políticas junto a un nutrido número de personas, glosamos la figura de su primer catedrático -el granadino Aureliano Maestre-de San Juan y Muñoz (1828-1890)-, se mostró la moderna Histología con su proyección hacia el futuro y se concluyó con el descubrimiento de una placa en el aula 1 con el nombre de D. Aureliano reflejando aquel histórico acontecimiento académico. No es ésta sólo una efeméride que compartimos con emotividad histólogos, histopatólogos e ingenieros tisulares; su significación alcanza a todos los profesionales del ámbito biosanitario -siempre enorgullecidos con la figura de Cajal- pues fue en aquella cátedra donde, cursando el doctorado, Cajal determinó su vocación.

Maestre, a su vez, se había apasionado por la emergente Ciencia Histológica con las lecciones que, dentro de la Anatomía General, dictaba en Granada el catedrático López Mateos. Obligado por el "Mataplan" a terminar la licenciatura en Madrid, se doctora con 22 años en esta Universidad Central y, como ayudante de disección, observa y publica en 1856 en *El Siglo Médico* el Síndrome de hipogonadismo con agenesia del bulbo olfatorio, conocido como Síndrome de Maestre-Kallmann-Morsier tras las aportaciones de estos otros autores. En 1857 vuelve a Granada donde explica la asignatura "Anatomía General, Histología y Anatomía Trascendental" e insiste en la necesidad de

dotar a los hospitales de laboratorios de Histología. Con 31 años sucede a López Mateos y completa su formación histológica en los más reputados laboratorios europeos. En 1872 publica un Tratado de Anatomía General, término que, como venía imponiéndose en la comunidad científica, sustituye por el de Histología y en 1879 publica "Tratado Elemental de Histología Normal y Patológica".

La creación de esta primera cátedra se precipitó como consecuencia de la exhibición de conocimientos que sobre Histología demostrara Maestre en reñidas oposiciones a la cátedra de Anatomía General y Descriptiva de Madrid, ganadas por Julián Calleja, dotándose por la fugaz Asamblea Nacional republicana una cátedra especial de "Histología Normal y Patológica", a la que accedió Maestre, separando definitivamente Histología y Anatomía. Daba así comienzo la Histología de manera oficial en la Universidad española. Ya asignatura independiente, primero del doctorado, pasaría en 1886 la Histología a ser asignatura de la Licenciatura en Medicina, con la correspondiente creación de cátedras de Histología en el resto de universidades españolas.

Maestre contagia su entusiasmo dentro y fuera de la Universidad, pues por un lado crea escuela desde su cátedra y, por otro, sabe aglutinar a otros histólogos para fundar la Sociedad Histológica de la que somos herederos la actual SEHIT. Truncada su vida antes de cumplir 62 años por el deterioro de su salud tras un accidente con sosa cáustica que le dejó prácticamente ciego, nos ha quedado como su principal legado la forja de un contexto de trabajo y creatividad del que surgiría la Escuela Española de Histología, que alcanzaría, para orgullo patrio, las más altas cotas de excelencia científica.

### Correspondencia

**Manuel Garrosa**

Facultad de Medicina e INCYL. Universidad de Valladolid

Con el profundo sentimiento de agradecimiento a D. Aureliano por su labor pionera y excepcional magisterio, nos sentimos muy complacidos de haber promovido la colocación de la placa con su nombre como muestra de admiración y homenaje, a la vez que queda como mensaje motivador para que las futuras generaciones continúen portando la antorcha de esta apasionante ciencia que es la Histología.

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campos Muñoz A. (2022): Histólogos. Atticus Ediciones. Granada.
2. González Santander R. (1996): La Escuela Histológica Española I. Comienzo y Antecedentes. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.
3. González Santander R. (1998): La Escuela Histológica Española III. Oposiciones a Cátedras de Histología y Anatomía Patológica. Curriculum Académico y Científico de sus Catedráticos (1873-1950). Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.
4. Ramón y Cajal S. (1917): Recuerdos de mi vida Tomo II. Historia de mi labor científica. (Edición de Alianza Editorial. Madrid. 1981).
5. Real Academia de la Historia: <https://dbe.rah.es/biografias/13347/aureliano-maestre-de-san-juan-munoz>
6. Real Academia Nacional de Medicina de España: <https://www.ranm.es/academicos/academicos-de-numero-anteriores/1058-1885-maestre-de-san-juan-y-munoz-aurelio.html>

**Si desea citar nuestro artículo:**

Garrosa M. Sesquicentenario de la primera Cátedra de Histología de España. Aureliano Maestre de San Juan. Actual Med.2024;109(818):7-8.DOI:10.15568/am.2024.818.ed01

# NUEVA REVISTA ANDALUCÍA MÉDICA

*magazine*

Un medio de expresión y opinión  
para todos los médicos colegiados andaluces

Con un cuidado diseño para hacer más accesibles  
e interesantes sus contenidos



**CADA 4 MESES**

EN TU EMAIL Y EN  
[WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES](http://WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES)

# DESCELULARIZACIÓN DE OVARIO DE RATA: COMPARACIÓN DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE GENERACIÓN DE ANDAMIOS PARA APLICACIONES EN BIOINGENIERÍA

## DECCELLULARIZATION OF THE RAT OVARY: COMPARISON OF DIFFERENT SCAFFOLD GENERATION PROTOCOLS FOR FUTURE APPLICATIONS IN BIOENGINEERING

**Zumaquero Pérez, Rosa María<sup>1</sup>; Alaminos, Miguel<sup>1</sup>; García García, Óscar Darío<sup>1</sup>**

1. Grupo de investigación en Ingeniería Tisular, Departamento de Histología, Universidad de Granada. Granada, España

Recibido: 10/01/2024 | Revisado: 14/01/2024 | Aceptado: 20/02/2024

DOI:10.15568/am.2024.818.org1

Actual Med.2024;109(818):10-19

### Original

#### RESUMEN

La insuficiencia ovárica, los trastornos hormonales y los efectos secundarios de tratamientos contra el cáncer son algunas de las causas subyacentes que pueden afectar a la capacidad de una mujer para concebir. Ante esta preocupación, surgen diferentes opciones preventivas para preservar la fertilidad como la criopreservación de embriones, ovocitos y tejido ovárico; sin embargo, estas presentan limitaciones significativas. Actualmente, la bioingeniería permite adoptar diferentes estrategias frente a los trastornos reproductivos y es por ello que en este estudio se evalúa el primer paso para fabricar bioandamios ováricos descelularizados *in vitro* basados en la MEC específica de tejido ovárico. Con este fin, se han utilizado ovarios completos de ratas que fueron sometidos a cuatro protocolos de descelularización que combinan diferentes tratamientos mecánico-químico-enzimáticos con el fin de eliminar los núcleos celulares, pero preservando la macro y micro estructura del tejido nativo. Los resultados del presente estudio, de carácter histológico e histoquímico, no han revelado datos significativos en cuanto a la eliminación de núcleos celulares. Sin embargo, se identificó un protocolo novedoso que ha sido capaz de eliminar generosamente parte del material celular a la vez que ha mantenido una buena estructura de la MEC. Todo esto respalda la idea de la importancia en la selección de los agentes descelularizantes y sus respectivas concentraciones; haciendo un énfasis especial en la concentración de los detergentes iónicos más fuertes como el SDS y el efecto que este provoca sobre las muestras. Además, se ha confirmado lo ya revelado en estudios recientes, y es que los andamios ováricos generados con SDC han sido capaces de conservar mejor la composición extracelular, lo cual, podría ser beneficioso para la recelularización y otras aplicaciones. Estos bioandamios generados conforman una base prometedora para futuros experimentos donde el objetivo debe de ser el de optimizar los protocolos y realizar estudios adicionales.

#### ABSTRACT

Ovarian failure, hormonal disorders, and side effects of cancer treatments are some underlying causes that can affect a woman's ability to conceive. Given this concern, different preventive options arise to preserve fertility such as cryopreservation of embryos, oocytes, and ovarian tissue; however, they have significant limitations. Currently, bioengineering allows the adoption of different strategies against reproductive disorders and that is why this study evaluates the first step to manufacture *in vitro* decellularized ovarian bioscaffolds based on the specific ECM of ovarian tissue. To this end, complete rat ovaries have been used that have been subjected to four decellularization protocols that combine different mechanical-chemical-enzymatic treatments in order to eliminate cell nuclei, while maintaining the macro and microstructure of the native tissue. The results of this study, of a histological and histochemical nature, have not revealed significant data regarding the elimination of cell nuclei. However, a novel protocol was identified that has

#### Palabras clave:

Decelularización;  
Ovario completo;  
Histología;  
Rata;  
Bioandamio.

#### Keywords:

Decellularization;  
Complete ovary;  
Histology;  
Rat;  
Bioscaffold.

#### Correspondencia

**Rosa María Zumaquero Pérez**

Av. de la Investigación, 11 · 18016 Granada

E-mail: rosazumaquero@gmail.com

generously removed some of the cellular material while preserving a good ECM structure. All this supports the idea of the importance of the selection of decellularizing agents and their respective concentrations; with special emphasis on the concentration of the strongest ionic detergents such as SDS and the effect it causes on the samples. In addition, what has already been revealed in recent studies has been confirmed, which is that the ovarian scaffolds generated with SDC have been able to better preserve the extracellular composition, which could be beneficial for recellularization and other applications. These generated bioscaffolds form a promising basis for future experiments where the objective should be to optimize the protocols and conduct additional studies.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que de un 2-14% de las parejas son estériles estando en edad reproductiva, y en un 38% de los casos se atribuye a causas femeninas (1). Es por ello que la infertilidad es una cuestión creciente en el ámbito de la salud reproductiva y comprender las causas subyacentes es fundamental para lograr el diagnóstico y tratamiento clínico adecuado (2). Diferentes etiologías de salud estrechamente relacionadas con la pérdida de la función del tejido ovárico son las que pueden afectar a la capacidad de una mujer para concebir y llevar a término un embarazo con éxito (3,4); entre las que se destacan trastornos hormonales, disfunción o insuficiencia ovárica (POF) y/o efectos secundarios de los tratamientos aplicados contra el cáncer como la quimioterapia o la radioterapia (5-7).

Actualmente, existen opciones establecidas comunes para preservar la fertilidad como lo son la criopreservación de embriones, ovocitos o tejido ovárico (7, 8). Sin embargo, presentan limitaciones significativas como por ejemplo tratarse de procedimientos no adecuados para mujeres prepúberales que padeczan de cáncer entre otros (8). Es por ello que las investigaciones biotecnológicas actuales sobre el tejido reproductivo femenino junto con la medicina regenerativa ofrecen una nueva esperanza para las mujeres que padecen este tipo de enfermedades (9). Esta ciencia se enmarca en dos grandes categorías: por un lado, la terapia celular, que utiliza células para reparar o regenerar tejidos dañados, y, por otro lado, la ingeniería de tejidos (IT), que combina principios de la ciencia de los materiales, la biología y la medicina para construir estructuras tridimensionales destinadas a funcionar como tejidos y órganos funcionales *in vitro*, lo que en este caso permitiría la creación de estructuras de soporte para el desarrollo de óvulos y tejidos ováricos (10, 11). Una estrategia interesante en este campo es el uso de andamios como soporte para el crecimiento de esas células y tejidos; que pueden ser fabricados con biomateriales de origen sintético, con materiales biocompatibles naturales imitando de manera más precisa el entorno natural del ovario o a partir de tejidos de las propias pacientes mediante procesos de descelularización (Tabla 1). Para poder lograr sustituir y mantener la función normal de los órganos, los sustitutos biológicos

han de atender a las necesidades de biocompatibilidad, cinética de degradación, formación de bioproductos, similitud de las propiedades mecánicas y estructurales, y biomimetismo funcional y de composición (12-14).

En lo que a este artículo concierne, los andamios biológicos que se basan en el uso de tejidos acelulares de origen biológico ofrecen un gran abanico de ventajas frente al resto de alternativas ya que la descelularización implica la eliminación de las células de un tejido de forma gradual, pero con la ventaja de mantener una matriz extracelular (MEC) compuesta principalmente de proteínas y estructuras tridimensionales nativas. Como consecuencia, se reduce el riesgo de rechazo inmunológico y se evita la necesidad de buscar donantes externos ya que estos andamios pueden ser obtenidos a partir de la propia paciente, como ovarios o tejido ovárico; lo que lo hace especialmente útil para las pacientes sometidas a tratamientos contra el cáncer o como posible tratamiento contra la POF (5-7). Además, la MEC descelularizada puede ser almacenada a largo plazo (15); es capaz de conservar la arquitectura y las señales bioquímicas esenciales del tejido original, lo que puede favorecer la diferenciación y el desarrollo de células madre o células progenitoras en células ováricas funcionales; y puede promover la interacción entre las células del andamio pre-sembradas y las células del huésped, lo que facilita la integración y vascularización del tejido implantado (16) pudiendo desencadenar respuestas biológicas beneficiosas, como la liberación de factores de crecimiento y la regulación de la función hormonal, aspectos que son cruciales para el desarrollo y funcionamiento óptimo del tejido ovárico (15).

Fue en el año 2015 donde Laronda *et al* fabricaron por primera vez ovarios artificiales a partir de tejidos descelularizados específicos de ovario capaces de producir estradiol y con desarrollo folicular *in vivo* (17). Desde entonces, se han llevado a cabo descelularizaciones ováricas en numerosas especies entre las que se incluye el humano (18-22) y en diferentes órganos (23-31), incluso demostrándose la capacidad de regeneración en algunos de ellos (13). Sin embargo, y a pesar de los grandes avances en el campo de la descelularización de tejido ovárico, aún no se han logrado resultados prometedores, y es por ello que este artículo pretende evaluar y optimizar por primera vez un protocolo de descelularización de ovario completo en ratas con el objetivo de ser un cimiento para estudios futuros.

Material		Ventajas	Desventajas
Biomateriales	Sintéticos	Porosidad, rigidez y degradación controlada Producidos en grandes cantidades y estandarizados	Inmunosupresores Estructura final deseada Posible toxicidad Baja biocompatibilidad
	Naturales	Componentes similares a la matriz extracelular (MEC) original	Inmunosupresores Contaminación patógena Mala mimetización en la estructura natural
<b>Tejidos acelulares (descelularizados)</b>		No hay riesgo de rechazo inmunológico, no hay necesidad de inmunosupresores Conservan arquitectura original, señales bioquímicas y biomoléculas bioactivas del tejido Puede ser almacenado a largo plazo	Alteraciones estructurales de la MEC Residuos celulares no eliminados Aún no hay resultados prometedores

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas de la utilización de biomateriales sintéticos y naturales vs tejidos acelulares en la fabricación de bioandamios. Fuente: Elaboración propia

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Animales donantes para la generación de bioandamios y pretratamiento del tejido ovárico

La ooforectomía se realizó en 7 ratas Lewis hembras de 12 semanas edad y dio como resultado un total de 14 ovarios que se usaron en los análisis con un peso de entre 200-250 g al inicio del estudio. Fueron adquiridas a JANVIER LABS (Le Genest-Saint- Isle, Francia, número de autorización D53-103-02) y mantenidas en la Unidad Experimental del Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs.GRANADA, Granada, España. Los ovarios se aislaron del tejido circundante, se colocaron en suero fetal bovino al 10% de **dimetilsulfóxido** (DMSO) y se almacenaron a -80°C grados hasta su uso.

### 2. Generación de bioandamios ováricos por descelularización

Antes del comienzo de los procedimientos de descelularización, todos los ovarios se limpian correctamente de los restos no ováricos que pudo dejar la ooforectomía.

Para llevar a cabo los experimentos de descelularización, los ovarios se descongelaron y se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos, tres de ellos con  $n=3$  (P0, protocolo 0; P1, protocolo 1 y P2, protocolo 2) y un cuarto grupo (P3, protocolo 3) con  $n=2$ . Cada uno de estos grupos se expuso a uno de los diferentes protocolos de descelularización (Tabla 2), que optan por un procedimiento de descelularización directo mediante la sumersión de los ovarios en el reactivo de descelularización y en continua agitación a temperatura ambiente, ya que no se corroboró beneficio alguno en comparación con la perfusión vascular a baja presión a través de la arteria ovárica (22). Además, un quinto grupo de  $n=3$  ovarios se reservó como grupo control, el cual se fijó directamente en formaldehído al 3.7% (p/v) para posteriormente procesarlo.

Tras la búsqueda bibliográfica, se escogió un protocolo de referencia en la literatura desarrollado por *Baker-Alshaikh et al* (22) para evaluar el control de la descelularización, al cual llamaremos P0 y que utiliza **deoxicolato de sodio** (SDC) (*Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.*) al 2% además de **desoxirribonucleasas** (ADNasas) (*Merck/Sigma-Aldrich, EE. UU.*). Para el primer protocolo ensayado, P1, se tomó como referencia el protocolo de descelularización de aloinjertos de nervios periféricos diseñado y publicado por *García-García et al* (32) al que se le aplicaron unas modificaciones en lo que al tiempo concierne y que utiliza una combinación de tres de-

	Protocolo 0	Protocolo 1	Protocolo 2	Protocolo 3
<b>Número de ovarios</b>	n=3	n=3	n=3	n=2
<b>Ciclos de congelación-descongelación</b>	1	1	1	2
<b>Incubación en dH<sub>2</sub>O</b>	-	ON	ON	
<b>Detergente 1</b>	2% SDC (16 h)	0,1% SDS (16 h)	0,2 % SDS (24h)	
<b>Lavados</b>	d <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O (24h)	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	
<b>Detergente 2</b>	-	0.6% Tritón-X- 100 (23h)	1% Tritón-X-100 (24h)	
<b>Lavados</b>	-	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	
<b>Detergente 3</b>	-	1% SDC (23 h)	1% SDC (24 h)	
<b>Lavados</b>	-	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	3 con dH <sub>2</sub> O (30 min por lavado; 4°C)	
<b>Pre-tratamiento</b>	PBS (1 h; 37°C)	PBS (15 min; 37°C)	PBS (15 min; 37°C)	
<b>Enzimas</b>	PBS +40 U/mL ADNasa (30 min; 37°C)	PBS + 100 mg/L ADNasa + 20 mg/L ARNasa (45 min; 37°C)	PBS + 100 mg/L ADNasa + 20 mg/L ARNasa (45 min; 37°C)	
<b>Lavados</b>	6 con PBS (5 min por lavado: 4°C)	5 con PBS (15 min por lavado: 4°C)	5 con PBS (15 min por lavado: 4°C)	
<b>Lavados</b>	PBS (24 h: 4°C)	-	-	
<b>Tiempo total</b>	66 h	69h	78 h45 min	78 h 45 min

**Tabla 2.** Resumen comparativo de los cuatro protocolos finales de descelularización. Abreviaciones: SDS dodecil sulfato de sodio (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.), SDC deoxicolato de sodio (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.), Tritón-X-100 2-[4-(2,4,4-trimethylpentan-2-il)fenoxi]etanol (Merck/Sigma-Aldrich, EE. UU.), ADNasa desoxirribonucleasa (Merck/Sigma-Aldrich, EE. UU.), ARNasa ribonucleasa (Merck/Sigma-Aldrich, EE. UU.), dH<sub>2</sub>O agua destilada, ON durante la noche, PBS solución salina con fosfato, h horas, min minutos. (Merck/Sigma-Aldrich). Fuente: Elaboración propia

tergentes diferentes: 0.1% **dodecil sulfato de sodio** (SDS) (**Thermo Scientific**, Waltham, MA, EE. UU.), 0.2% 2-[4-(2,4,4-trimethylpentan-2-il)fenoxi]etanol (Tritón-X-100) (**Merck/Sigma-Aldrich**, EE. UU) y 1% SDC (**Thermo Scientific**, Waltham, MA, EE. UU.); junto con ADNasas y **ribonucleasas** (RNAsas) (**Merck/Sigma-Aldrich**, EE. UU). Debido a los buenos resultados aparentemente obtenidos al aplicar el P1, se valoró su optimización y de esta forma surgen los otros dos protocolos restantes P2 y P3. La diferencia entre estos respecto al P1 reside en dos factores: por un lado, el aumento de la concentración de los detergentes utilizados (el SDS pasó de 0.1% a un 0.2% y el Tritón-X-100 de 0.6% a un 1%); y por otro lado, el diferente número de ciclos de congelación-descongelación (un ciclo para el P2, dos ciclos para el P3) para poder comprobar el impacto real del método físico además del químico (detergentes) y del enzimático (nucleasas). Una vez llevado a cabo cada protocolo, las muestras se almacenaron a 4°C en formaldehído al 3.7% (p/v) durante 72 horas hasta su procesamiento.

### 3. Histología

Para el análisis histológico, las muestras se prepararon para su inclusión en parafina y finalmente se seccionaron en cortes de 5 µm. Finalmente, se desparafinaron las secciones durante 20 minutos, se rehidrataron y se le aplicaron los siguientes protocolos de tinción estándar: hematoxilina y eosina (HE) para **visualizar la estructura general** (núcleos, citoplasma y MEC), azul alcíán (AB) para teñir polisacáridos ácidos como los glicosaminoglicanos (GAGs), tricrómico de Masson (MT) para el colágeno y finalmente Verhoeff van Gieson (VVG) para **divisar las fibras elásticas**, aunque también es capaz de teñir colágeno. Además, se tiñeron secciones con el agente intercalante 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) para marcar con fluorescencia los restos potenciales de ADN remanente en el tejido.

**Las imágenes a nivel histológico mostradas en este artículo han sido tomadas principalmente con el escáner Pannoramic Desk II DW (3DHistech, Budapest, Hungría) y con el microscopio Eclipse 90i (Nikon, Tokio, Japón).**

### 4. Cuantificación y análisis estadístico

Los componentes de la MEC fueron cuantificados a partir de las muestras teñidas anteriormente mediante el software **ImageJ Fiji versión 1.53f51** (National Institutes of Health, EE. UU.). Se seleccionó de forma arbitraria la misma sección de cuantificación (28 cm<sup>2</sup>) respectiva a cada tratamiento de descelularización y tinción analizada, **analizando un total de tres secciones aleatorias de 28 cm<sup>2</sup> por ovario**.

Las imágenes fueron obtenidas bajo las mismas condiciones de intensidad, brillo y contraste de imagen entre tinciones. **Todas las gráficas obtenidas en este artículo, así como los análisis estadísticos se realizaron mediante el software Prism 9 (GraphPad, CA, EE. UU.).**

En lo referido al análisis estadístico, primeramente, se calcularon los valores medios de intensidad y la desviación estándar (DE) correspondiente a cada protocolo para normalizar los valores respecto a los resultados del grupo control. Posteriormente se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y se confirmó una distribución asimétrica de los datos, por lo que se realizaron pruebas no paramétricas. Se llevó a cabo la comparación de grupos múltiples de Kruskal-Wallis y Dunn para evaluar los niveles de diferencia significativa (las diferencias de  $p \leq 0,05$  se consideraron significativas y se indican con diferentes superíndices: \* y \*\*). Finalmente, los datos se presentan como la media ± DE.

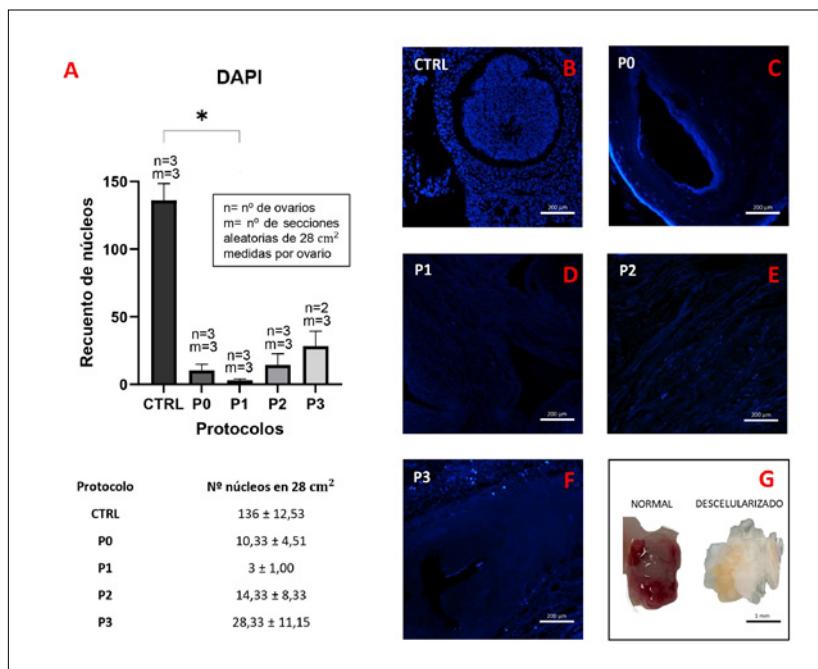
## RESULTADOS

### 1. Análisis histológico, histoquímica y cuantificación de los componentes de la MEC

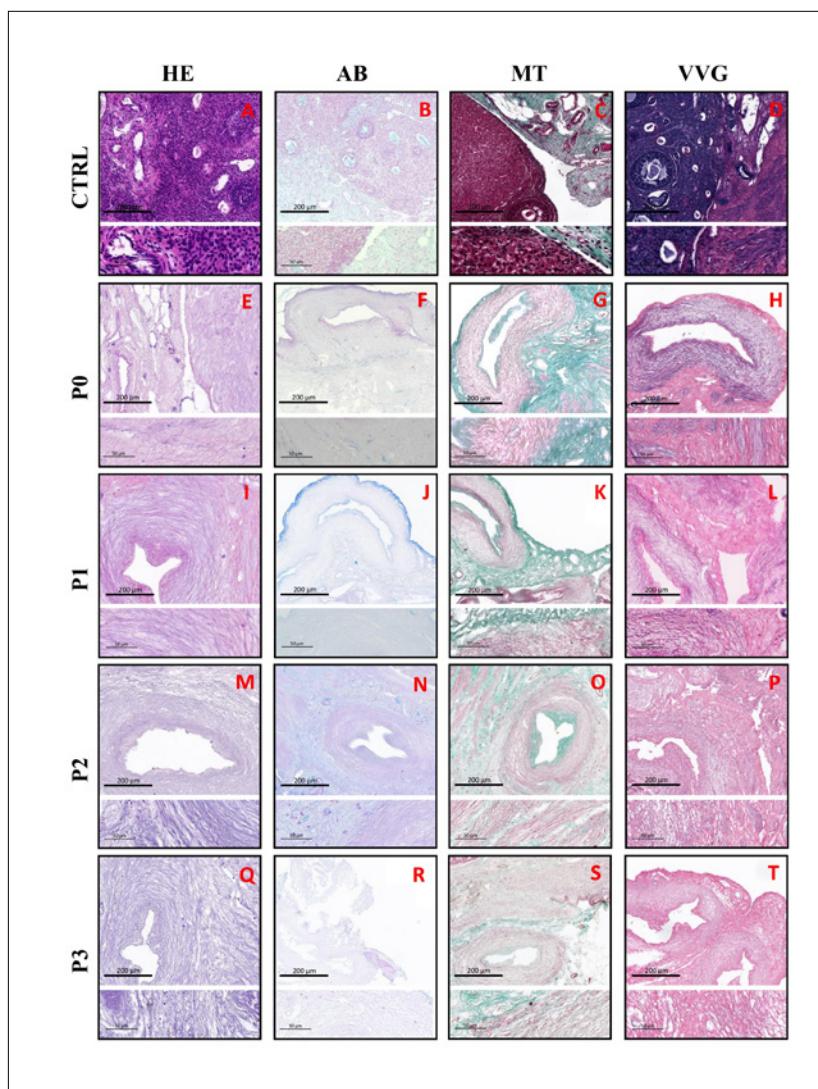
De forma macroscópica se puede observar una variación en el tamaño y en la estructura de los ovarios tras la descelularización, mediante la cual, se hicieron más pequeños y adquirieron una estructura menos densa respecto al control (Figura 1. G).

En primer lugar, se evaluó la estructura histológica general a través de la tinción HE (Figura 2. A, E, I, N, Q), la cual reveló que los bioandamios generados a partir de los diferentes protocolos de descelularización aplicados fueron capaces de mantener macroscópicamente estructuras similares a las presentadas en el patrón histológico típico de la MEC de ovario de rata sin cambiar considerablemente su apariencia morfológica. Se mostró la presencia de materiales tanto basófilos (núcleos celulares) como eosinófilicos (citoplasma celular y MEC) en tejidos nativos y descelularizados. Esta tinción y especialmente la tinción DAPI (Figura 1. B-F), revelaron presencia visible de núcleos celulares remanentes tras el proceso de descelularización en todos los protocolos, aunque el P1 ha sido el que ha mostrado una reacción **positiva** más débil en comparación con el resto de protocolos (Figura 1. A).

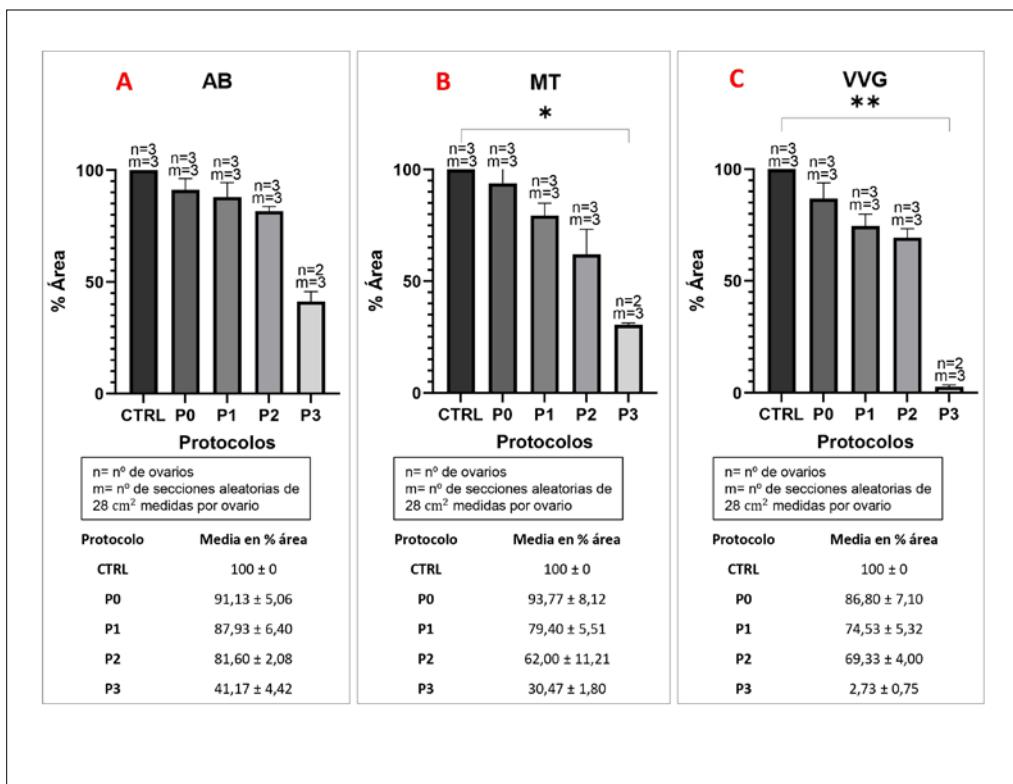
De forma general, los resultados de la cuantificación histoquímica (Figura 3) muestran una reducción en la intensidad de señal en el porcentaje de área para GAGs, colágeno y fibras elásticas respecto al 100% de intensidad de área de las muestras control. Por un lado; la tinción AB (Figura 2. B, F, J, L, R), usada para teñir GAGs, mostró una reducción de la intensidad



**Figura 1.** Resumen de los núcleos remanentes tras los protocolos de descelularización y estructura general de los ovarios. DAPI para histoquímica (a) e histología (b-f), macroestructura del ovario pre y post decelularización (g). Abreviaturas: DAPI 4',6-diamidino-2-fenilindol, CTRL control, P0 protocolo 0, P1 protocolo 1, P2 protocolo 2 y P3 protocolo 3. Imágenes DAPI tomadas con el microscopio Eclipse 90i (Nikon, Tokio, Japón). Cuantificación mediante el software ImageJ Fiji versión 1.53f51 (National Institutes of Health, EE. UU.). Gráficas y análisis estadísticos mediante el software Prism 9 (GraphPad, CA, EE. UU.). Fuente: Elaboración Propia



**Figura 2.** Resumen comparativo de las tinciones aplicadas. Secciones de tejido teñidas con HE (a, e, i, n, q), AB (b, f, j, l, r), MT (c, g, k, o, s) y VVG (d, h, m, p, t). Abreviaturas: HE hematoxilina-eosina, AB azul alcián, MT tricrómico de Masson, VVG Verhoeff van Gieson modificado, CTRL control, P0 protocolo 0, P1 protocolo 1, P2 protocolo 2 y P3 protocolo 3. Imágenes tomadas principalmente con el escáner Pannoramic Desk II DW (3DHistech, Budapest, Hungría) y con el microscopio Eclipse 90i (Nikon, Tokio, Japón). Fuente: Elaboración Propia



de señal para todos los protocolos aplicados ( $P_0 = 91.13 \pm 5.06\%$ ,  $P_1 = 87.93 \pm 6.40\%$ ,  $P_2 = 81.60 \pm 2.08\%$  y  $P_3 = 41.17 \pm 4.42\%$ ) siendo significativa en el P3 ya que se reduce cuantiosamente el contenido de GAGs a menos de la mitad respecto al grupo control. En contraposición; P0, P1, y P2 han sido capaces de conservar mejor los GAGs, teniendo estos dos últimos protocolos un contenido muy similar entre sí y siendo el P0 el que ha tenido mayor éxito de los tres tratamientos (Figura 3. A). Por otra parte; en cuanto al contenido en colágeno, medido con la tinción MT (Figura 2. C, G, K, O, S), se mostró preservado para todos los bioandamios ováricos en paralelismo con el control nativo, aunque la cantidad se ve reducida conforme la MEC pierde integridad por los protocolos más agresivos (Figura 3. B). Cantidades potencialmente más altas de colágeno preservado fueron vistas en los ovarios tratados con P0 ( $93.77 \pm 8.12\%$ ) y P1 ( $79.40 \pm 5.51\%$ ) en contraste con los otros dos protocolos que contenían SDS y Tritón-X-100 a una mayor concentración ( $P_2 (62.00 \pm 11.21\%)$  y  $P_3 (62.00 \pm 11.21\%)$ .

Por último, la tinción VVG (Figura 2. D, H, M, P, T) ha sido utilizada para visualizar las fibras elásticas, aunque también es capaz de teñir colágeno. Esta tinción sugirió una disminución casi completa del contenido de fibras elásticas en el P3 ( $2.73 \pm 0.75\%$ ) en contraposición con el control nativo de ovario (Figura 3. C). Sin embargo, los tratamientos P0 ( $86.80 \pm 7.10\%$ ), P1 ( $74.53 \pm 5.32\%$ ) y P2 ( $69.33 \pm 4.00\%$ ) fueron capaces de mantener fibras elásticas visibles, aunque en menor medida respecto al control.

## DISCUSIÓN

Actualmente, la descelularización exitosa de tejido ovárico y la subsiguiente recuperación de su funcionalidad sigue siendo un desafío. Como consecuencia, son numerosos los estudios publicados hasta la fecha sobre generación de ovarios bioartificiales con el objetivo de generar un protocolo de biofabricación estándar. Sin embargo, debido a la complejidad estructural y molecular de estos órganos, aún sigue siendo un objetivo por cumplir. Los estudios publicados hasta la fecha se enfrentan a dos aspectos importantes a la hora de fabricar ovarios bioartificiales: lograr una eliminación celular eficiente y una conservación adecuada de la composición de la MEC resultante (GAGs, colágeno y fibras elásticas) (33-35). Es por ello que la gran mayoría de los autores han optado por la combinación de diferentes agentes descelularizantes (18-22), donde la concentración y el tiempo de exposición de estos agentes cobran una gran importancia ya que deben de ajustarse a la histología del tejido (36, 37).

De acuerdo con esta hipótesis, en este artículo se presentan datos novedosos sobre la descelularización de ovario completo de rata comparando cuatro estrategias diferentes. Para llegar a este fin se han evaluado distintas metodologías combinadas de descelularización: ciclos de congelación-descongelación en los tres protocolos nuevos (P1, P2 y P3) junto con concentraciones diferentes de detergentes no iónicos (Tritón-X100) e iónicos (SDS y/o SDC) combinados entre sí con el objetivo de conseguir la lisis de la membrana celular y

la solubilización de los elementos celulares, seguido de un tratamiento enzimático (ADNasa y/o ARNasa) para eliminar el contenido de ADN responsable de la respuesta inmunológica *in vivo* (38). Además, estos tres nuevos protocolos fueron comparados con un método bien descrito en la bibliografía (P0) (22). Finalmente, la efectividad de estos métodos se confirmó mediante ensayos histológicos e histoquímicos.

La eficacia de la descelularización relacionada con la solubilización de elementos celulares de los tres protocolos nuevos (P1, P2 y P3) no fue satisfactoria en términos generales según los resultados de las pruebas histológicas e histoquímicas. Se evaluó la presencia de núcleos celulares remanentes mediante la tinción DAPI, y en ninguno de los casos se consiguió su eliminación completa. Sin embargo, el P1, con una menor concentración de los detergentes empleados y un menor tiempo de exposición por parte del SDS y del Tritón-X-100 en comparación con el P2 y P3, ha sido más efectivo en cuanto a la eliminación de material celular y lo ha logrado en un menor tiempo. Este dato resulta intuitivamente矛盾itorio ya que cabría esperar que se hubiera eliminado más contenido del que se resulta en el P2 y P3 por las elevadas concentraciones de los detergentes empleados; lo cual podría explicarse, ya que a concentraciones muy altas de detergentes, estos pueden formar micelas o agregados excesivamente grandes, lo que puede interferir con la acción de los propios agentes descelularizantes y limitar su capacidad para penetrar y eliminar células de manera efectiva (39).

Otro de los objetivos principales de la descelularización es el de mantener la MEC específica del tejido a descelularizar, la cual está muy relacionada con la eficacia de la recelularización. La evaluación histológica e histoquímica de los GAGs, del colágeno y de las fibras elásticas nos permitió observar un patrón de resultados muy similares, donde el P0 fue el que mejor conservó este conjunto de proteínas seguido de P1, P2 y P3 respectivamente. Los análisis relacionados con los GAGs confirmaron una disminución de estos después de la descelularización para todos los protocolos, especialmente para el P3. Sorprendentemente, para los grupos P1 y P2 que utilizaron concentraciones diferentes de los mismos agentes descelularizantes, se obtuvieron resultados similares en cuanto su preservación, lo que indica que el aumento de la concentración de estos no es significativamente influyente en la preservación de los GAGs. Por otro lado, la gran disminución que se produce en el P3 podría estar relacionado con la elevada concentración de SDS y Tritón-X-100 combinada dos ciclos de congelación-descongelación; aunque este dato es difícil de contrastar debido a que no hay registro bibliográfico de estudios que sometan los ovarios a dos ciclos de congelación-descongelación previo al uso de los detergentes. A pesar de todo, es el P0 el protocolo que mejor conserva los GAGs, protocolo que utiliza exclusivamente SDC como agente descelularizante y que se está utilizando en los últimos estudios publicados como alternativa al agresivo SDS (31). En

cuanto a la red de colágeno, la histoquímica confirmó su conservación en el P0, P1 y P2 y una reducción de su contenido a más de la mitad para el P3, lo cual, podría deberse a lo comentado con anterioridad. En tercer lugar, y con respecto a las fibras elásticas, la tinción VVG ha demostrado que la conservación de estas es la que más comprometida se ve tras la aplicación de los tratamientos. En este caso, el P3 es el más afectado, **llegándose** a perder aproximadamente un 97% del contenido. En este sentido, y en base a estos resultados, se recomienda evitar el uso de más de un ciclo de congelación-descongelación si se pretende mantener una buena integridad de los componentes estructurales de la MEC nativa.

En conclusión, el P1 basado en SDS, Tritón-X-100 y SDC a bajas concentraciones ha conservado una buena estructura de la MEC tras los procedimientos de descelularización en comparación con el P2 y P3, incluso muy similar al protocolo control P0. Además, ha sido el protocolo de entre los cuatro testados que menor **núcleos** remanentes ha revelado tras el tratamiento, aunque no ha logrado eliminar por completo el contenido en ADN, lo cual podría no ser beneficioso a la hora de evadir una respuesta inmune potencialmente perjudicial post-injerto. Por lo tanto, el P1 se presenta como un protocolo candidato interesante a optimizar para ensayos futuros en bioingeniería ovárica **utilizando** el modelo de rata con el objetivo de enfocarlo hacia un ámbito clínico y así llevar a cabo la recelularización de este tejido como alternativa regenerativa a la pérdida de la función ovárica.

## AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, incluyendo al personal técnico, y con un énfasis especial a Miguel Ángel Martín Piedra.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/es>
2. Definición de ovario - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://>

- www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ovario
3. Amjadi F, Beheshti R, Nasimi FS, Hassani A, Shirazi R, Tamadon A, et al. Decellularized bovine ovarian niche restored the function of cumulus and endothelial cells. *BMC Res Notes.* 2022;15(1). DOI: 10.1186/s13104-022-06233-7
  4. Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, Mehdizadeh A, Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2020;235(5):4217–26. DOI: 10.1002/jcp.29376
  5. Hewlett M, Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6):483–9. DOI: 10.1097/MED.0000000000000206
  6. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):787–808. DOI: 10.1093/humupd/dmv036
  7. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1503–13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.030
  8. Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):409–19. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.00000.x
  9. Campo H, Baptista PM, López-Pérez N, Faus A, Cervelló I, Simón C. De- and recellularization of the pig uterus: a bioengineering pilot study. *Biol Reprod.* 2017;96(1):34–45. doi: 10.1095/biolreprod.116.143396
  10. Amjadi F, Beheshti R, Nasimi FS, Hassani A, Shirazi R, Tamadon A, et al. Decellularized bovine ovarian niche restored the function of cumulus and endothelial cells. *BMC Res Notes.* 2022;15(1). DOI: 10.1186/s13104-022-06233-7
  11. Gandolfi F, Ghiringhelli M, Brevini TAL. Bioengineering the ovary to preserve and reestablish female fertility. *Anim Reprod.* 2020;16(1):45–51. DOI: 10.21451/1984-3143-AR2018-0099
  12. Olalekan SA, Burdette JE, Getsios S, Woodruff TK, Julie Kim J. Development of a novel human recellularized endometrium that responds to a 28-day hormone treatment. *Biol Reprod.* 2017;96(5):971–81. DOI: 10.1093/biolre/iox039
  13. Tamadon A, Park KH, Kim YY, Kang BC, Ku SY. Efficient biomaterials for tissue engineering of female reproductive organs. *Tissue Eng Regen Med.* 2016;13(5):447–54. DOI: 10.1007/s13770-016-9107-0
  14. Murphy S V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):773–85. DOI: 10.1038/nbt.2958
  15. Pennarossa G, Ghiringhelli M, Gandolfi F, Brevini TAL. Whole-ovary decellularization generates an effective 3D bioscaffold for ovarian bioengineering. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(6):1329–39. DOI: 10.1007/s10815-020-01784-9
  16. Pennarossa G, De Iorio T, Gandolfi F, Brevini TAL. Ovarian Decellularized Bioscaffolds Provide an Optimal Microenvironment for Cell Growth and Differentiation In Vitro. *Cells.* 2021;10(8). DOI: 10.3390/celdas10082126
  17. Wu T, Gao YY, Tang XN, Zhang JJ, Wang SX. Construction of Artificial Ovaries with Decellularized Porcine Scaffold and Its Elicited Immune Response after Xenotransplantation in Mice. *J Funct Biomater.* 2022;13(4). DOI: 10.3390/jfb13040165
  18. Eivazkhani F, Abtahi NS, Tavana S, Mirzaeian L, Abedi F, Ebrahimi B, et al. Evaluating two ovarian decellularization methods in three species. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 102:670–82. DOI: 10.1016/j.msec.2019.04.092
  19. Alshaikh AB, Padma AM, Dehlin M, Akouri R, Song MJ, Bränström M, et al. Decellularization and recellularization of the ovary for bioengineering applications; studies in the mouse. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1). DOI: 10.1186/s12958-020-00630-y
  20. Sistani MN, Zavareh S, Valujerdi MR, Salehnia M. Characteristics of a decellularized human ovarian tissue created by combined protocols and its interaction with human endometrial mesenchymal cells. *Prog Biomater.* 2021;10(3):195–206. DOI: 10.1007/s40204-021-00163-6
  21. Hassanpour A, Talaei-Khozani T, Kargar-Abarghouei E, Razban V, Vojdani Z. Decellularized human ovarian scaffold based on a sodium lauryl ester sulfate (SLES)-treated protocol, as a natural three-dimensional scaffold for construction of bioengineered ovaries. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):252. DOI: 10.1186/s13287-018-0971-5
  22. Alshaikh AB, Padma AM, Dehlin M, Akouri R, Song MJ, Bränström M, et al. Decellularization of the mouse ovary: comparison of different scaffold generation protocols for future ovarian bioengineering. *J Ovarian Res.* 2019;12(1). DOI: 10.1186/s13048-019-0531-3
  23. Rajabi-Zeleti S, Jalili-Firoozinezhad S, Azarnia M, Khayyatian F, Vahdat S, Nikeghbalian S, et al. The behavior of cardiac progenitor cells on macroporous pericardium-derived scaffolds. *Biomaterials.* 2014;35(3):970–82. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.10.045
  24. Lecht S, Stabler CT, Rylander AL, Chiaverelli R, Schulman ES, Marcinkiewicz C, et al. Enhanced reseeding of decellularized rodent lungs with mouse embryonic stem cells. *Biomaterials.* 2014;35(10):3252–62. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.093

25. Lee H, Han W, Kim H, Ha DH, Jang J, Kim BS, et al. Development of Liver Decellularized Extracellular Matrix Bioink for Three-Dimensional Cell Printing-Based Liver Tissue Engineering. *Biomacromolecules*. 2017;18(4):1229–37. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b01908
26. Yu YL, Shao YK, Ding YQ, Lin KZ, Chen B, Zhang HZ, et al. Decellularized kidney scaffold-mediated renal regeneration. *Biomaterials*. 2014;35(25):6822–8. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.074
27. Aulino P, Costa A, Chiaravalloti E, Perniconi B, Adamo S, Coletti D, et al. Muscle extracellular matrix scaffold is a multipotent environment. *Int J Med Sci*. 2015;12(4):336–40. DOI: 10.7150/ijms.10761
28. Baiguera S, Del Gaudio C, Kuevda E, Gonfiotti A, Bianco A, Macchiarini P. Dynamic decellularization and cross-linking of rat tracheal matrix. *Biomaterials*. 2014;35(24):6344–50. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.070
29. Singh A, Bivalacqua TJ, Sopko N. Urinary Tissue Engineering: Challenges and Opportunities. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):35–44. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.08.004
30. Kajbafzadeh AM, Khorramirouz R, Kameli SM, Hashemi J, Bagheri A. Decellularization of Human Internal Mammary Artery: Biomechanical Properties and Histopathological Evaluation. *Biores Open Access*. 2017;6(1):74–84. DOI: 10.1089/biores.2016.0040
31. Zhang JK, Du RX, Zhang L, Li YN, Zhang M Le, Zhao S, et al. A new material for tissue engineered vagina reconstruction: Acellular porcine vagina matrix. *J Biomed Mater Res A*. 2017;105(7):1949–59. DOI: 10.1002/jbm.a.36066
32. García-García ÓD, El Soury M, Campos F, Sánchez-Porrás D, Geuna S, Alaminos M, et al. Comprehensive ex vivo and in vivo preclinical evaluation of novel chemo enzymatic decellularized peripheral nerve allografts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1162684
33. Hillebrandt KH, Everwien H, Haep N, Keshi E, Pratschke J, Sauer IM. Strategies based on organ decellularization and recellularization. *Transpl Int*. 2019;32(6):571–85. DOI: 10.1111/tri.1346
34. Gupta SK, Mishra NC, Dhasmana A. Decellularization Methods for Scaffold Fabrication. *Methods Mol Biol*. 2018; 1577:1–10. DOI: 10.1007/7651\_2017\_34
35. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233–43. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
36. Peng G, Liu H, Fan Y. Biomaterial Scaffolds for Reproductive Tissue Engineering. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(7):1592–607. DOI: 10.1007/s10439-016-1779-z
37. Young RC, Goloman G. Allo- and xeno-reassembly of human and rat myometrium from cells and scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2013;19(19–20):2112–9. DOI: 10.1089/diez.TEA.2012.0549
38. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006;27(19):3675–83. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014
39. Ortiz A. Obtención y caracterización de andamios porosos nanoreforzados, para su posible uso en la regeneración de tejido óseo. Centro de Investigación Científica de Yucatán. 2014. Available from: [https://cicy.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1003/689/1/PMP\\_D-Tesis\\_2011\\_Alejandro\\_Ortiz\\_Fernandez.pdf](https://cicy.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1003/689/1/PMP_D-Tesis_2011_Alejandro_Ortiz_Fernandez.pdf)

#### Si desea citar nuestro artículo:

Zumaquero Pérez RM, Alaminos M, García García ÓD. Decellularización de ovario de rata: comparación de diferentes protocolos de generación de andamios para aplicaciones en bioingeniería. *Actual Med*. 2024;109(818):10-19. DOI:10.15568/am.2024.818.org01

# HIDROXIAPATITA SUSTITUIDA CON ESTRONCIO: PLATAFORMA PARA REGENERACIÓN ÓSEA CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

## STRONTIUM-DOPED HYDROXYAPATITE: PLATFORM FOR BONE REGENERATION WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

**Morejón Alonso, Lizette<sup>1</sup>; Rodríguez Montero, Hilda M.<sup>2</sup>; Delgado García-Menocal, José Angel<sup>3</sup>; Varela Morales, Bárbara<sup>1,4</sup>; Cepero Cañas, Janet<sup>2</sup>**

1. Centro de Biomateriales (BIOMAT), Universidad de La Habana (UH)

2. Instituto de Oncología y Radiobiología

3. Universidad Internacional de Catalunya (UIC)

4. Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH)

Recibido: 04/10/2023 | Revisado: 01/11/2023 | Aceptado: 13/12/2023

DOI:10.15568/am.2024.818.rev01

Actual Med.2024;109(818):20-38

### Revisión

#### RESUMEN

La hidroxiapatita (HA) es un fosfato de calcio que por su analogía a la apatita biológica ha demostrado excelentes resultados en aplicaciones clínicas para la sustitución del tejido óseo. No obstante, existen ciertas patologías como la osteopenia o la osteoporosis donde está disminuida la capacidad natural de formación de nuevo hueso donde se requiere de un estímulo extra para acelerar y garantizar los procesos de osteointegración de los implantes óseos. En estos casos la inclusión de iones estroncio en la hidroxiapatita (Sr-HA) ha dado excelentes resultados. El ion Sr<sup>2+</sup> participa en el metabolismo óseo de diversas maneras: a la vez que estimula la formación ósea inhibe en cierta medida la osteoclastia; lo que en su conjunto promueve la formación de nuevo hueso con mayor celeridad. Así, el desarrollo de implantes de Sr-HA ha evolucionado a no solo considerar sustitutos del tejido óseo con mayor velocidad de osteointegración, sino que ellos mismos se conviertan en plataformas para la liberación de otros principios activos que puedan también contrarrestar diferentes condiciones médicas. Este trabajo profundiza en la complejidad de los procesos sépticos asociados a prótesis, razón que justifica la diversidad de acercamientos a esta problemática clínica desde la ingeniería biomédica y realiza un recorrido por diferentes formulaciones a base de Sr-HA reportadas para erradicar procesos sépticos. En particular explora nuevos dispositivos portadores de antibióticos (Antb/Sr-HA) y nuevas plataformas que han sido conformadas a partir de la doble sustitución iónica de la HA donde uno de esos iones es el estroncio y el otro algún elemento metálico con actividad antibacteriana demostrada (M/Sr-HA).

#### ABSTRACT

Hydroxyapatite (HA) is a calcium phosphate with great analogy to biological apatite. Because of that it has demonstrated excellent results in clinical applications for bone tissue replacement. However, there are certain pathologies such as osteopenia or osteoporosis where the natural bone formation capacity is diminished and which may require an extra stimulus to accelerate and guarantee the osseointegration processes. In these cases, doping hydroxyapatite with strontium ions (Sr-HA) has given excellent results. This ion participates in bone metabolism in various ways and, while stimulating osteosynthesis, it inhibits osteoclast to a certain extent, which as a whole promotes the formation of new bone more quickly. Thus, the development of Sr-HA implants has evolved to not only consider substitutes for bone tissue with greater speed of osseointegration, but also to become platforms for the release of other active ingredients that can also counteract different medical conditions. This work delves into the complexity of septic processes associated with prostheses, which justifies the diversity of approaches to this clinical problem from biomedical engineering. In addition, review different formulations based on Sr-HA reported to eradicate septic processes. In particular, it explores new devices carrying antibiotics (Antb/Sr-HA) and new platforms that have been formed from the double ion doping of the HA where one of those ions is strontium and the other is some metallic element with demonstrated antibacterial activity (M/Sr-HA).

#### Palabras clave:

Hidroxiapatita sustituida con estroncio;

Hidroxiapatita con antibióticos;

Hidroxiapatita con doble sustitución metálica;

Sustitutos óseos antibacterianos.

#### Keywords:

Strontium-doped hydroxyapatite;

Hydroxyapatite with antibiotics;

Hydroxyapatite with double metal doping;

Antibacterial bone substitutes

#### Correspondencia

**Lizette Morejón Alonso**

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana  
Avda. Universidad, e/ Ronda y G, Vedado · 10400 La Habana, Cuba  
E-mail: lizette@biomat.uh.cu

## INTRODUCCIÓN

El incremento del número de pacientes con lesiones óseas tributarias de intervenciones quirúrgicas que requieren de reemplazo o reconstrucción de los tejidos duros constituye en la actualidad un gran desafío para la comunidad científica. Ello justifica la avalancha de reportes a nivel internacional y por más de 50 años de numerosas formulaciones químicas y multiplicidad de estructuras de dispositivos implantables en la búsqueda de un biomaterial ideal (1).

Significativos han sido los avances de la Ingeniería de Tejidos o la Regeneración Tisular Guiada las que utilizan implantes personalizados según la patología y las características del defecto óseo del paciente. Entre las propiedades específicas que éstos dispositivos implantables deben cumplir, destacan: i) ser biocompatibles, osteoconductores, osteoinductores, bioactivos, bioestables o biodegradables según su composición química (1), ii) poseer estructura 3D y porosidad que les permita ser biofuncionales desde el punto de vista mecánico (2), y adicionalmente iii) que puedan liberar gradualmente al medio biológico: iones, moléculas, células o grupos de principios activos que aceleren los procesos de osteointegración, mejoren la biocompatibilidad celular o contrarresten patologías de diversa etiología (3).

Dentro de la amplia variedad de biomateriales que se evalúan hoy como sustitutos del tejido óseo han cobrado auge las investigaciones con la hidroxiapatita con sustituciones iónicas (X-HA) (4-6). Si bien a la fecha, los resultados de aplicaciones clínicas de la hidroxiapatita pura (HA) han sido más que efectivos en diversos campos de la biomedicina (7), la hidroxi-

apatita con sustituciones parciales de otros iones abre nuevas posibilidades de aplicaciones porque puede diseñarse para acelerar los diferentes procesos biológicos que intervienen en la curación del tejido u otorgarle nuevas funcionalidades (8).

En particular, la hidroxiapatita sustituida con iones estroncio (Sr-HA) ha llamado la atención de diferentes grupos de investigación dado que el ion  $Sr^{2+}$  participa de diferentes maneras en el metabolismo óseo y hasta ahora es el único que se reconoce que favorece la formación ósea a la par que inhibe en cierta medida la actividad osteoclástica (9-12).

La literatura hoy día recoge diversas investigaciones asociadas a la evaluación de la efectividad de las metodologías de síntesis de Sr-HA, estudios sobre el efecto que ocasiona la presencia de este ion en la estructura de la red cristalina de la hidroxiapatita y en sus propiedades, así como, reportes de ensayos de su evaluación *in vitro* o *in vivo*. Más allá de que los resultados de las aplicaciones de las Sr-HA han sido muy alentadores (13,14), las investigaciones continúan, y han motivado que estos biomateriales también se hayan considerado como propuestas de plataformas para la liberación de diversos principios activos, Figura 1.

Las nuevas plataformas Sr-HA con acción farmacológica se valen de las modificaciones estructurales que ocasiona el  $Sr^{2+}$  en el cristal de HA, lo que permite partir de una hidroxiapatita nanométrica con alta área superficial, porosidad y/o mayor velocidad de degradación. El grado de sustitución iónica de  $Sr^{2+}$  se puede preseleccionar para obtener una cristalinidad y solubilidad específicas que permita un microambiente iónico que estimule la bioactividad, la adsorción de

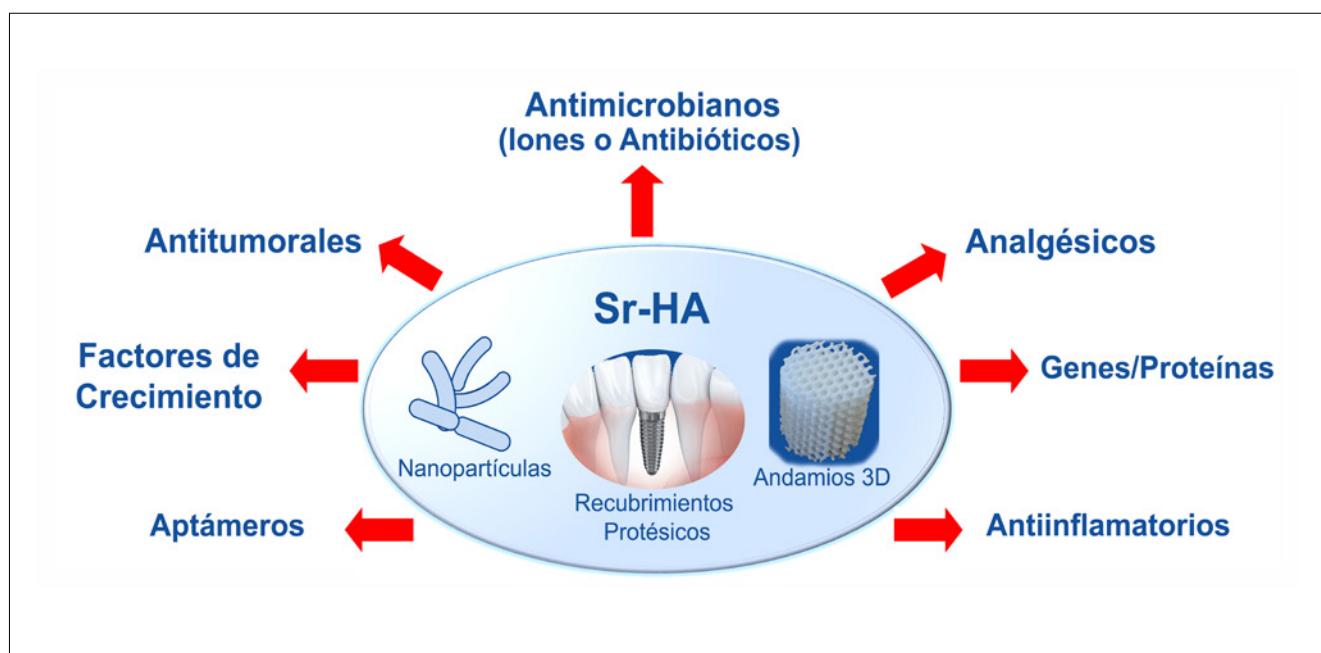


Figura 1. Representación esquemática de dispositivos de Sr-HA como plataformas para la liberación de principios activos

proteínas, el reclutamiento de células, los procesos de osteogénesis y angiogénesis, a la vez que disminuye la actividad osteoclástica y garantiza por mayor tiempo la liberación de la sustancia con actividad farmacológica (10). Así, diversos dispositivos a base de Sr-HA están siendo investigados para contrarrestar *in situ* tanto procesos sépticos, inflamatorios, tumorales o de toxicidad de los biomateriales, entre otros.

Este trabajo ofrece una panorámica de las complejidades asociadas a las infecciones periprotésicas que condicionan la búsqueda intensiva de nuevos sistemas para liberación *in situ* de sustancias antimicrobianas, y a la vez, aborda investigaciones relativas al desarrollo de nuevas plataformas de Sr-HA con actividad antimicrobiana a través de: i) la inclusión de antibióticos de diversa índole a los dispositivos (Antb/Sr-HA) y ii) la incorporación de doble sustitución iónica a la hidroxiapatita con algún co-ion con actividad antibacteriana (M/Sr-HA).

## CUERPO DE LA REVISIÓN

### Generalidades de las Infecciones Periprotésicas

Las afecciones sépticas músculo-esqueléticas tienen diferente etiología y en general resultan graves para los pacientes ya que ocasionan dolor intenso, abscessos, incapacidad y eventualmente pueden ocasionar amputaciones, sepsis generalizada o la muerte (15).

Estas complicaciones representan un gran desafío para el personal médico involucrado en su erradicación, y si están asociadas a prótesis articulares o implantes, muchas veces comprometen el éxito clínico de los implantes en sí mismos. Por ello, el análisis de esta problemática tiene múltiples aristas ya que diferentes factores inciden en la complejidad del cuadro clínico y en su resolución (16):

- Pueden ser multicausales ya que pueden deberse a multiplicidad de fuentes de contaminación, entre ellas: contaminación proveniente del propio salón quirúrgico por la calidad del aire, lavado de manos, deficiencias en la esterilización de la ropa, instrumental quirúrgico o implantes; también la contaminación puede depender del tipo de lesión o factores de riesgo del paciente.
- Pueden presentarse y diagnosticarse a diferentes tiempos después de la cirugía, desde el postoperatorio inmediato a incluso años después por diseminación de algún germen vía hematógena.
- Pueden deberse a gran variedad gérmenes, sean bacterias Gram (+), Gram (-), hongos, levaduras o combinación de ellos, los cuales pudieran ser susceptibles a los fármacos habituales o ser altamente resistentes.

- Además, las características de los materiales en sí mismos, o su acabado superficial, puede incidir en la colonización bacteriana dando lugar a la formación de *Biofilms* (17).

Esta combinación de factores hace que los protocolos de tratamiento sean complejos, los que van desde largos períodos de antibioticoterapia a la necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas con grandes costos hospitalarios y sufrimiento para el paciente. Así, a pesar de lo mucho que se ha avanzado en procederes que minimizan la contaminación, de la aplicación obligatoria de los principios básicos de asepsia, antisepsia o de la profilaxis antibiótica preoperatoria, el número de pacientes que son susceptibles de padecer sepsis en la actualidad sigue en ascenso y resulta sumamente alto ya que el número de intervenciones quirúrgicas a nivel global se incrementa continuamente (18-20).

### Plataformas de Sr-HA con efectos antimicrobianos: incorporación de antibióticos (Antb/Sr-HA)

La complejidad de las infecciones periprotésicas lleva a que resulte vital prevenir la adhesión bacteriana inicial a la superficie del implante y para ello es importante que el dispositivo en sí mismo sea antibacteriano. Se ha determinado que existe un periodo crítico de prevención de la infección postoperatoria (4-6 horas) luego de la colocación de implantes. Por ello la liberación de una alta concentración de fármaco en ese intervalo es imprescindible en aras de evitar la formación del *Biofilm* en la superficie del implante (21).

En la actualidad el empleo de nanopartículas, o de superficies nanoestructuradas con alta área superficial garantiza una alta eficiencia de carga del principio activo, en este caso de los antibióticos, que luego serán cedidos al medio. No obstante, garantizar la liberación a largo plazo a concentraciones superiores a las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CIM) para evitar la resistencia bacteriana se considera un gran reto aún no resuelto. Por ello, en ocasiones, es preciso recurrir a más de un principio activo en el biomaterial para combinar diferentes mecanismos de acción que contrarresten infecciones polimicrobianas o para evitar los procesos de adaptación bacteriana que conduzcan a resistencia.

A la fecha, diversos son los dispositivos sustitutos de tejido óseo con actividad antimicrobiana a base de Antb/Sr-HA. Se han estudiado desde nanopartículas, microesferas, recubrimientos de metales, materiales compuestos u otros. Además, los antibióticos que se han considerado han sido de diferentes familias: Penicilinas, Glicopéptidos, Cefalosporinas, Aminoglucósidos, entre otros, lo que abarca diversos mecanismos de acción antibacteriana para contrarrestar diferentes tipos de gérmenes. La Tabla 1 es una muestra de la diversidad de propuestas que se han investigado.

En general los estudios de estas nuevas estructuras comprenden ensayos que incluyen tanto la determinación de la eficiencia de adsorción del fármaco en el biomaterial, la evaluación de sus perfiles de liberación, así como la valoración de su actividad antimicrobiana tanto frente a gérmenes Gram (+) como Gram (-).

Con frecuencia, se describe que la liberación trascurre en dos etapas. La primera etapa se caracteriza por una liberación rápida del fármaco adsorbido en la superficie (liberación en ráfaga) y posteriormente prima una cesión lenta al medio de la porción que se encuentra ocluida. El análisis de los sistemas propuestos evidencia que la liberación rápida inicial abarca períodos muy variables: breves de 15-30 min (28,29), a más largos de 9 a 12h (22, 26). Encontrándose también que hay propuestas que no manifiestan el efecto ráfaga (29). De igual manera los dispositivos descargan la totalidad del fármaco liberable en tiempos muy heterogéneos, los que van desde 48h (24) a 55 días (32).

En la mayoría de los sistemas portadores de medicamentos, la interacción fármaco-sustrato se basa en la adsorción/absorción del principio activo donde solo priman interacciones débiles de tipo van der Waals o enlaces covalentes. Ello constituye una limitación ya que en la primera etapa se libera rápidamente gran cantidad del fármaco lo que pudiera causar toxicidad a las células y tejidos alrededor del implante (23), además de que se puede agotar gran parte del fármaco ocluido. El empleo de sistemas combinados (trifásicos) como por ejemplo: las propuestas con óxido de grafeno (GO) (23) ó anatasa ( $TiO_2$ ) (28) sobre implantes metálicos, resultan favorables ya que contribuyen a prolongar la cesión del fármaco en el tiempo, dado que las interacciones fármaco-sustrato comprende además la quimiosorción. Por su parte, el desarrollo de sistemas compuestos con fases poliméricas hidrófobas (ejemplo el PMMA) (25, 27) atenúa los procesos de difusión que ocurren a más largo plazo y conllevan a la liberación lenta del fármaco desde el interior de los dispositivos, por lo tanto, también constituye una alternativa para modular la liberación de los antibióticos.

#### Plataformas de Sr-HA con efectos antimicrobianos: doble sustitución a la hidroxiapatita (M/Sr-HA)

El empleo de co-sustituciones en la hidroxiapatita también ha resultado favorable para el desarrollo de plataformas Sr-HA con efectos antimicrobianos. Esta temática constituye hoy día un campo de investigación de extrema importancia y muy prolífico ya que los iones tienen varios mecanismos de acción antimicrobiana, los que al unísono conducen a la muerte de la célula bacteriana. Los efectos de los iones metálicos sobre las bacterias se reconocen como muy complejos y aún están bajo estudio (30). El hecho de que ellos actúen de diversas maneras sobre la célula bacteriana disminuye además la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana (34). Sin em-

bargo, las cantidades a incluir de iones metálicos en la estructura de la Sr-HA son limitadas ya que también pueden ser tóxicos al organismo humano por lo que debe existir un balance entre los beneficios que aportan y el riesgo asociado (34).

Otra de las razones de impulso de esta temática de investigación es el hecho de que la adsorción u oclusión de antibióticos en recubrimientos protésicos, composites o en nanopartículas para la preparación de otros tipos de dispositivos implantes trae la dificultad de la probable descomposición o inactivación del antimicrobiano (antibiótico) durante el proceso de esterilización del implante. Por ello el desarrollo de dispositivos de M/Sr-HA los que pueden ser esterilizados por varias metodologías sin cambiar su estructura y funcionalidad resulta trascendente. Estos biomateriales, además, al degradarse lentamente proporcionan mayor tiempo de liberación de los iones de la co-sustitución (35) con acción antibacteriana y a la vez también contribuyen a la presencia en el entorno biológico de los iones  $Sr^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  y  $PO_4^{3-}$  que facilitan la osteointegración del implante.

La Tabla 2 resume algunas propuestas de M/Sr-HA y los resultados obtenidos en cuanto efectividad antimicrobiana y biocompatibilidad celular de los biomateriales ensayados.

Como se observa la incorporación de co-iones a la Sr-HA resulta efectiva tanto frente a gérmenes Gram (+) como el *Staphylococcus aureus* contaminante frecuente en Artroplastia Totales de Cadera, de Rodilla, Osteomielitis entre otras patologías y lesiones (16), también frente a cepas de gérmenes Gram (-) como las *Pseudomonas aeruginosa* responsables de muchas de las infecciones nosocomiales (54) o la *Escherichia coli* mayor causante de infecciones periprotésicas tardías ante eventos de septicemia (55).

De la Tabla 2 se aprecia también la diversidad de propuestas a base de M/Sr-HA, desde las propias nanopartículas, hasta otros dispositivos biomédicos implantables como son los recubrimientos de prótesis metálicas, gránulos, andamios 3D o incluso propuestas de membranas composites para vendajes de heridas de la piel (33, 43, 47). Destacar que si bien existen reportes del desarrollo de Sr-HA con sustituciones 0-100% de  $Sr^{2+}$ , las investigaciones con doble sustitución iónica en la HA por lo general son a bajas dosis de estroncio: hasta un 20%, según lo encontrado.

Asociado a los efectos "positivos" de estos elementos metálicos contra las bacterias patógenas, también existen estudios que evalúan los efectos citotóxicos que estos iones metálicos podrían provocar en células humanas al liberarse desde la HA pura. Por tanto, una estrategia actual es emplearlos como co-iones de la Sr-HA dado que el ion  $Sr^{2+}$  es un ion con múltiples efectos favorables en el metabolismo óseo y puede en cierta medida contrarrestar la toxicidad de estos iones con efecto antimicrobiano (35, 39, 43, 47).

REF	Muestras	Tipo Dispositivo/ Método de Obtención	Fármaco/ Familia
(22)	HA 1Sr- HA 5Sr- HA 10Sr- HA	Fibras aciculares <b>Método:</b> Método de difusión simple en sílica gel	Amoxicilina (AMX)/ <b>Penicilinas</b>
(23)	HA Sr-HA/Va Sr-HA/Va/GO	Recubrimiento sobre Ti c.p. <b>Método:</b> Electrodepositación	Vancomicina (Va)/ <b>Glicopéptidos</b>
(24)	Sr-HA <sub>IP</sub> Sr-HA <sub>SP</sub>	Partículas irregulares Mesoporosas <b>Método:</b> Microondas Partículas esféricas nanooestructuradas <b>Método:</b> Hidrotermal	Vancomicina (Va) / <b>Glicopéptidos</b>
(25)	Va/Sr-HA Ce/Sr-HA Sr-HA/ Cemento Comercial PMMA* <b>Grupo 1:</b> PMMA* + Sr-HA(10%) <b>Grupo 2:</b> PMMA* + Va(2,5 %) Grupo 3: PMMA* + Va/Sr-HA(10%) Grupo 4: PMMA*+ Sr-HA(10%) + Va(2,5%)	Microesferas (ME) como Relleno de Composite Microesferas (ME) <b>Método:</b> Precipitación química + horno a 100 °C	Vancomicina (Va)/ <b>Glicopéptidos</b> Cefalotina (Ce)/ <b>Cefalosporinas</b>
(26)	Ti6Al4V HA/Ti6Al4V 10Sr-HA/(GS/ALG) <sub>10.5</sub> /Ti6Al4V	Recubrimiento sobre Ti6Al4V <b>Método:</b> Obtención Sr-HA: Hidrotermal Recubrimiento: Multicapas de Polielectrolitos, capa a capa (LbL,10 Capas)	Sulfato de Gentamicina (GS)/ <b>Aminoglucósidos</b>

Liberación	Bacterias	Efectividad Antimicrobiana
Liberación en ráfaga: 12h Liberación 100% AMX: 1Sr- HA: 72h 5Sr- HA:104h 10Sr- HA:118h [Sr <sup>2+</sup> ].... Sostenida es la liberación	-	-
Liberación en ráfaga: 5h Liberación SrHA/Va 5h: 71% 14h: 81% Liberación SrHA/Va/GO 5h: 55 % 14h: 71 % Aunque perfiles de liberación son similares, Sr-HA/Va/GO controla ligeramente mejor la liberación	Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis	HA: No Inhibición crecimiento bacteriano SrHA/Va y SrHA/Va/GO: 24h: 100% de Inhibición <b>vs</b> ambos gérmenes 72h: 80% de Inhibición <b>vs</b> ambos gérmenes 120h: 40% de Inhibición <b>vs</b> ambos gérmenes Similar comportamiento antibacteriano de ambos materiales
Liberación sin efecto ráfaga Liberación Sr-HA <sub>SP</sub> 48h: ~92% Liberación Sr-HA <sub>IP</sub> 48h: ~80% Aunque perfiles de liberación son similares, Sr-HA <sub>SP</sub> controla algo mejor la liberación	-	-
Liberación a diferentes pH: pH=4 (ocurre reabsorción ósea) pH=7,4 (de la sangre) pH=8 del (fluído intestinal) Microesferas Sr-HA: Liberación en ráfaga: 8h Liberación de <b>Va</b> y <b>Ce</b> no se ve afectada por el pH Liberación de <b>Sr<sup>2+</sup></b> es a pH=4 Liberación ( <b>Va</b> ) 120h: 5% Liberación ( <b>Ce</b> ) 120h: 3% Composites: Liberación de <b>Va</b> y <b>Ce</b> no se ve afectada por el pH La extensión de la liberación de <b>Va</b> ocurre en el siguiente orden: <b>Grupo4&gt;Grupo2&gt;Grupo3</b> La extensión de la liberación de <b>Sr<sup>2+</sup></b> ocurre en el siguiente orden: <b>Grupo1≈Grupo4&gt;Grupo3</b> Cargar previamente las <b>ME</b> Sr-HA con <b>Va</b> ( <b>Grupo3</b> ) hace más controlada la cinética de liberación de <b>Va</b> y <b>Sr<sup>2+</sup></b>	-	-
(GS/ALG) <sub>10,5</sub> /Ti6Al4V: Liberación en ráfaga: 9h Liberación 9h: <30% GS Predomina la degradación en la segunda etapa de liberación La capa externa de Sr-HA ayuda a prologar la cesión de <b>GS</b> en el tiempo	Staphylococcus aureus Escherichia coli	Ti6Al4V; HA/ Ti6Al4V: Nula o pobre Inhibición crecimiento bacteriano 10Sr-HA/(GS/ALG) <sub>10,5</sub> /Ti6Al4V: <b>E. coli</b> 12h: 99,87% Inhibición <b>S. aureus</b> 12h: 99,34% Inhibición

(27)	Cemento Comercial PMMA**/ GS Cemento Exp Sr-HÁ/Bis-GMA/GS 1g <b>GS</b> 0,5g <b>GS</b>	Relleno de composite	Sulfato de Gentamicina ( <b>GS</b> )/ <b>Aminoglucósidos</b>
(28)	HA/TiO <sub>2</sub> /(Ac Impl) Sr-HA/TiO <sub>2</sub> /(Ac Impl)	Recubrimiento Biomimético Sr-HA Recubrimiento por arco de vacío de anatasa (TiO <sub>2</sub> )	Tobramicina ( <b>Tobra</b> )/ <b>Aminoglucósidos</b>
(29)	Sr-HA/CaO/CO <sub>3</sub> [Sr <sup>2+</sup> ]=10,0;20,0;30,0%	Nanofibras <b>Método:</b> Sr-HÁ: Sol-Gel Nanofibras: Electrohilado	Hidrocloruro de Tetraciclina ( <b>Tetra</b> )/ <b>Tetraciclinas</b>
(30)	CDHA 2,5Sr-CDHA 5Sr-CDHA 7,5Sr-CDHA	Nanopartículas aciculares Método: Precipitación química acelerada por microondas	Doxiciclina ( <b>Doxi</b> )/ <b>Tetraciclinas</b>
(31)	HA 5Sr- HA	Nanopartículas <b>Método:</b> Precipitación Química Sol-Gel	Doxiciclina ( <b>Doxi</b> )/ <b>Tetraciclinas</b>
(32)	HA C50Sr-HA	Partículas nanométricas irregulares aglomeradas <b>Método:</b> HA: Precipitación Química Cerámica microporosa: Calcinación a 900°/1h de 50Sr-HA	Ciprofloxacina ( <b>Cipro</b> )/ <b>Fluoroquinolonas</b>
(33)	HA-β-TCP 14Sr-(HA-β-TCP) 7Mg/7Sr-(HA-β-TCP)	Gránulos porosos <b>Método:</b> Precipitación Química + Gelación por goteo de suspensión de los polvos en AlgNa/CaCl <sub>2</sub> . Almidón de papa agente formador de poros Sinterización a 1200°C/2h	Levofloxacina ( <b>LEV</b> )/ <b>Fluoroquinolonas</b>

**Tabla 1.** Biomateriales Antb/Sr-HA con propiedades antibacterianas

Materiales: HA: Hidroxiapatita; Sr-HA: Hidroxiapatita sustituida con estroncio; GO: Óxido de Grafeno; Cemento Comercial PMMA\*: Cemento óseo comercial de poli(metacrilato de metilo) Osteopal V (Heraeus Medical); ALG: Alginato de Sodio; Ac Impl: Implantes dentales de acero Inoxidable; Cemento Comercial (PMMA\*\*/GS): Cemento óseo comercial de poli(metacrilato de metilo) con 1g Gentamicina (Depuy's SmartSet EnduranceTM);

Cemento Comercial PMMA**/GS Liberación 3-4dias: <4% <b>GS</b> Cemento Exp Sr-HÁ/Bis-GMA/GS 4 dias:~13% 30 dias:~38% Cemento cargado con: 0,5g <b>GS</b> 20 dias: 26% (1.97mg) 1,0g <b>GS</b> 20 dias: 32% (4.87mg)	Staphylococcus aureus ATCC 29213	Cemento PMMA**/GS Inhibe cultivos solo hasta los 2días Cemento Exp Sr-HA/Bis-GMA/GS Mayor tiempo de efectividad antibacteriana >2dias [GS]: Efectividad antibacteriana
Liberación en ráfaga: 15min Sr <sup>2+</sup> no modifica la cinética inicial de liberación de <b>Tobra</b> Sr <sup>2+</sup> modula la liberación de <b>Tobra</b> a velocidades más lentas Sr-HA/TiO <sub>2</sub> /(Ac Impl) contiene 7 veces más <b>Tobra</b> que HA/TiO <sub>2</sub> /(Ac Impl) al final de la liberación (48h)	-	-
Fibras de 30Sr-HA/CaO/CO <sub>3</sub> No hay liberación de <b>Tetra</b> en ráfaga. Tasa de liberación de 2,36% de tetra por día al menos por los primeros 24 días Se considera que la liberación ocurre por erosión de las fibras y difusión controlada	Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa	La actividad antibacteriana de la Tetra liberada desde 30Sr-HA/CaO/CO <sub>3</sub> fue inferior a la de la Tetra libre La actividad antibacteriana de la Tetra liberada desde 30Sr-HA/CaO/CO <sub>3</sub> tiene la habilidad de retardar el crecimiento bacteriano aún a los 24 días
Liberación en ráfaga: 6h Liberación 5d: CDHA... 61 ± 1,0% 2,5Sr-CDHA... 51 ± 1,1% 5Sr-CDHA... 54 ± 0,7% 7,5Sr-CDHA... 56 ± 0,9% CDHA Adsorción de <b>Doxi</b> , % de liberación <b>Doxi</b> Sr-HA [Sr <sup>2+</sup> ], Adsorción de <b>Doxi</b> [Sr <sup>2+</sup> ], % de liberación <b>Doxi</b>	Staphylococcus aureus NCIM 5021 <i>Escherichia coli</i> NCIM 2931	2,5Sr-CDHA <b>S. aureus</b> MIC...200 µg/µl MBC...300 µg/µl <b>E. coli</b> . Ninguna actividad antibacteriana hasta 300 µg/µl Actividad antibacteriana <b>vs S. aureus</b> 2,5Sr-CDHA > CDHA a los 7días
Liberación en ráfaga: 7-8h (40%) Liberación 5Sr- HA > HA	-	-
Cipro/HA y Cipro/C50Sr-HA: Liberación en ráfaga: 5h (30%) Cipro/HA: Liberación 35d: 55% Cipro/C50Sr-HA: Liberación 55d: > 90%	Escherichia coli Staphylococcus aureus	Cipro/HA y Cipro/C50Sr-HA A 24h ambas muestras superan la MIC de los dos gérmenes
Liberación rápida: 30min HA-β-TCP: 50% 14Sr-(HA-β-TCP): 30% 7Mg/7Sr-(HA-β-TCP): 30% Liberación:1,5 días 14Sr-(HA-β-TCP):~60% HA-β-TCP: ~85% 7Mg/7Sr-(HA-β-TCP):~90%		Las dosis iniciales liberadas de LEV (µg/mL) HA-β-TCP: 5,52±1,82 14Sr-(HA-β-TCP): 8,02±1,37 7Mg/7Sr-(HA-β-TCP): 7,09±1,15 superan los valores de MIC para <b>S. aureus</b> (0,25–0,5µg/mL)

Cemento Exp: Cemento Experimental con resina de bisfenol -A- glicidil éter metacrilato (Bis-GMA); CDHA: Hidroxiapatita deficiente en calcio  
Susceptibilidad antimicrobiana: MIC: Concentración Mínima Inhibitoria; MBC: Concentración Mínima Bactericida

REF	Sr-HA				
	Ion Sustituyente	Muestras	Concentración Iones Sustituyentes	Método	Dispositivo
(36)	Ce <sup>3+</sup>	HA Sr-HA Ce/Sr-HA	- [Sr <sup>2+</sup> ]=0,2M [Sr <sup>2+</sup> ]=0,2M/[Ce <sup>3+</sup> ]= 0,05; 0,075; 0,1M	PQ/MO	np
(37)	Ag <sup>+</sup>	HA/Ti Ag-HA/Ti Sr-HA/Ti Ag/Sr-HA	- [Ag <sup>+</sup> ]=0,05%; 0,1%; 0,3% [Sr <sup>2+</sup> ]=10% [Ag <sup>+</sup> ]=0,3%; [Sr <sup>2+</sup> ]=10%	HT	R/Inm DOPA
(35)	Ag <sup>+</sup>	HA/Ti Ag-HA/Ti Sr-HA/Ti Ag/Sr-HA/Ti	- [Ag <sup>+</sup> ]=2,0% [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0% [Ag <sup>+</sup> ]=2,0%; [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0%	HA/Ag <sub>2</sub> O/ SrO	R/AspP
(38)	Ag <sup>+</sup>	HA Ag-HA Sr-HA Ag/Sr-HA	- [Ag <sup>+</sup> ]=0,5; 1,0; 2,5; 5,0, 10,0% [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 5,0; 10,0% [Ag <sup>+</sup> ]= 5,0%/[Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 5,0; 10,0%	HT	np
(39)	Ag <sup>+</sup>	Sr-HA Ag/Sr-HA	[Sr <sup>2+</sup> ]/[Ag <sup>+</sup> ]=1,0; 2,5; 5,0 mol%	PQ/FB	np
(40)	Ag <sup>+</sup>	HA/Ti Ag-HA/Ti Sr-HA/Ti Ag/Sr-HA/Ti	- [Ag <sup>+</sup> ]=1,0% [Sr <sup>2+</sup> ]=5,0% [Ag <sup>+</sup> ]=1,0%/[Sr <sup>2+</sup> ]=3,0%	PQ	R

<b><i>In vitro Test Antimicrobiano</i></b>		<b><i>In vitro Test Citocompatibilidad</i></b>	
Bacterias	Efecto Ion Sustituyente	Células/ Ensayo	Efecto Ion Sustituyente
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Poder antibacteriano con [Ce <sup>3+</sup> ]	-	-
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	A 24h HA y 10Sr-HA: No Halos de Inhibición 0,3Ag-HA y 0,3Ag/10Sr-HA: Halos de Inhibición análogos entre sí en función del tipo de germen.	MG-63 +SEM	[Ag <sup>+</sup> ]; Citotoxicidad 0,3Ag/10Sr-HA, Proliferación Celular a 7d El ion Sr <sup>2+</sup> es capaz de compensar el efecto citotóxico de la Ag <sup>+</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A 24h HA/Ti y Sr-HA/Ti: Superficie con gran cantidad de bacterias vivas Ag-HA/Ti y Ag/Sr-HA/Ti: Superficie con gran número de bacterias muertas, alta efectividad bactericida	hFOB 1.19 +MTT	Sr-HA/Ti y Ag/Sr-HA/Ti, Proliferación Celular a los 3d y 11d que Ag-HA/Ti y que HA/Ti
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	HA: No efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes [Ag <sup>+</sup> ]= 5,0 y 10,0%, efecto antibacteriano Actividad antibacteriana de Ag/Sr-HA no fue dependiente de dosis de [Sr <sup>2+</sup> ] Actividad antibacteriana Ag/Sr-HA> Ag-HA	MC3T3-E1/ +MTT +ALP +ARS +RT-qPCR	HA y Ag-HA (Ag:2,5 y 5,0%): Viabilidad celular similar al control, No Citotóxicas. Ag-HA (Ag: 10,0%): Viabilidad celular, Ligeramente citotóxicas Proliferación Celular: Sr-HA y Ag/Sr-HA> HA Promoción de la mineralización: Sr-HA>Ag/Sr-HA > HA > Ag-HA > <b>OS</b> > Blanco El Sr <sup>2+</sup> , la formación de nódulos y deposición de Ca <sup>2+</sup> y la Citotoxicidad de la Ag <sup>+</sup> Sr-HA y Ag/Sr-HA, expresión de genes involucrados en la formación ósea: OC, RUNX-2, ALP y BMP-2 <b>vs</b> grupo control ( <b>OS</b> )
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	[Ag <sup>+</sup> ], Poder antibacteriano	HEK 293/ hMSC/ +MTT	No hay citotoxicidad de las formulaciones
Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 1448 Biofilm Aislados Clínicos <b>MRSA</b> BH1CC <b>MSSA</b> BH48 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1457	Ag-HA/Ti inhibe 100% formación de biofilm <i>S. aureus</i> ATCC 1448 en el Día 1 y 90% en el Día 14. Sr-HA/Ti posee muy pobre poder antibiofilm para <i>S. aureus</i> ATCC 1448 Ag/Sr-HA/Ti inhibe 71% formación de biofilm <i>S. aureus</i> ATCC 1448 en el Día 1 y nulo en el Día 14. La liberación de Ag <sup>+</sup> desde Ag-HA/Ti exhibe buena actividad antibacteriana frente a MRSA por 30 días, pero frente a <b>MSSA</b> y <i>S. epidermidis</i> la actividad es máxima a los 14 días.	MG-63/ +MTT	La actividad metabólica de MG-63 sobre la superficie de Ag-HA/Ti fue estadísticamente que la de HA control La actividad metabólica sobre la superficie de Sr-HA/Ti fue estadísticamente que la de HA control Recubrimientos de Ag/Sr-HA/Ti tuvieron actividad metabólica que Sr-HA/Ti pero similar a los de HA/Ti

(41)	Zn <sup>2+</sup>	HA Sr-HA Zn-HA Zn/Sr-HA PLGA HA/ PLGA Sr-HA/ PLGA Zn-HA/ PLGA Zn/Sr-HA/PLGA	- [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% / [Zn <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% - - [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0% / [Zn <sup>2+</sup> ]=1,0; 2,5; 4,0%	PQ	np np np np 3D 3D 3D 3D 3D
(42)	Bi <sup>3+</sup>	HA Bi/Sr-HA	- Bi <sub>x</sub> Sr <sub>y</sub> Ca <sub>10-x-y</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> OH <sub>2</sub> (x;y)=(0,0;0,0); (0,2;0,6); (0,4;0,4); (0,6;0,2); (0,8;0,0)	PQ/MO	np
(43)	Bi <sup>3+</sup>	HA Bi/Sr-HA Bi/Sr-HA/PCL	- Bi <sub>x</sub> Sr <sub>y</sub> Ca <sub>10-x-y</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> OH <sub>2</sub> y=0,2 x=0,2;0,4;0,6;0,8 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8	PQ EH	np 3D nanofibroso
(44)	SeO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	HA Se-HA Se/Sr-HA	- Se/(P+Se)= 0,01; 0,03; 0,05; 0,1; 0,2M Se/(P+Se)= 0,01; 0,03; 0,05; 0,1; 0,2M / Sr/(Ca+Sr)= 0,2M	PQ	np np np
(45)	Ag <sup>+</sup>	HA Ag-HA Sr-HA Ag/Sr-HA Ag/Sr-HA/TN Ag/Sr-HA/TN-Ti	Sr <sup>2+</sup> /(Ca <sup>2+</sup> +Sr <sup>2+</sup> +Ag <sup>+</sup> )=0,06 Ag <sup>+</sup> /(Ca <sup>2+</sup> +Sr <sup>2+</sup> +Ag <sup>+</sup> )=0,04	ED	R
(46)	Zn <sup>2+</sup>	HA 5Zn/5Sr-HA 5Zn10Sr-HA 10Zn5Sr-HA 10Zn10Sr-HA 10Zn20Sr-HA 20Zn10Sr-HA	- [Zn <sup>2+</sup> ]=5,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=5,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=10,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=10,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=10,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=10,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=10,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=20,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=20,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=10,0%	HT	np
(47)	Cu <sup>2+</sup>	HA/PLLA Sr-HA/HA-PLLA Cu/Sr-HA/PLLA Cu-PPy/Sr-HA/ PLLA	- [Sr <sup>2+</sup> ]=1,1; 3,7; 9,4% [Sr <sup>2+</sup> ]=0,22%;[Cu <sup>2+</sup> ]=0,23% [Sr <sup>2+</sup> ]=3,7%	EH EH+ED	

<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	HA, Sr-HA, Sr-HA/PLGA no poseen efecto antibacteriano [Zn <sup>2+</sup> ], poder antibacteriano: Zn-HA, Zn/Sr-HA	Rob/ +MTT	Todos los andamios 3D Zn/Sr-HA, proliferación celular en comparación con HA pura [Sr <sup>2+</sup> ]=4,0% en Zn/Sr-HA/PLGA, proliferación y viabilidad celular
Escherichia coli ATCC 25922 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	HA: No posee efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes Bi/Sr-HA: Ninguna formulación posee actividad antibacteriana frente a <i>S. aureus</i> Bi/Sr-HA: Todas las formulaciones poseen actividad antibacteriana frente a <i>E. coli</i> . Bi <sub>0,6</sub> /Sr <sub>0,2</sub> -HÁ, Efectividad antimicrobiana (56,7%)	-	-
Escherichia coli <i>Staphylococcus aureus</i>	0,0Bi/Sr-HA/PCL no posee efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes [Bi <sup>3+</sup> ], poder antibacteriano frente a ambos gérmenes	HFB4/ +FESEM	[Bi <sup>3+</sup> ], Adhesión y Proliferación Celular
Escherichia coli <i>Staphylococcus carnosus</i>	HA pura no posee efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes Incorporación de SeO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes Se <sub>0,1</sub> /Sr <sub>0,2</sub> -HA mejor efecto antibacteriano <b>vs</b> <i>E. coli</i> en comparación con <i>S. carnosus</i> , Se <sub>0,1</sub> /Sr <sub>0,2</sub> -HA similar efecto antibacteriano frente a ambos gérmenes	MG-63/ +WST-8	Se-HA posee efecto citotóxico La doble sustitución Se/Sr compensa el efecto tóxico del Se Se <sub>0,1</sub> /Sr <sub>0,2</sub> -HA: Mejor Citocompatibilidad en <b>vs</b> HA y Se <sub>0,1</sub> -HA
<i>Staphylococcus aureus</i>	HA y Sr-HA: no tienen inhibición bacteriana La incorporación de Ag <sup>+</sup> otorga significativo efecto antibacteriano a los recubrimientos	MC3T3-E1/ +MTT +ALP +OC	SrAg-HA/TN-Ti: Citocompatibilidad Proliferación, Adhesión y Diferenciación que Tic.p sin Recubrimiento Recubrimientos de HA y Ag/Sr-HA, ALP <b>vs</b> Tic.p Recubrimientos de HA y Ag/Sr-HA, OC <b>vs</b> Tic.p
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Muestras co-sustituidas, efectividad antimicrobiana que HA pura <i>E. coli</i> resulta más susceptible que <i>S. aureus</i> a la co-sustitución Zn/SrHA [Zn <sup>2+</sup> ], poder antimicrobiano [Zn <sup>2+</sup> ]=10,0%, casi 100% de inhibición <b>vs</b> ambos gérmenes	MC3T3-E1/ +CCK-8 +FM +FESEM	Co-sustitución Zn/SrHA, proliferación en comparación con HA pura 5Zn/10Sr-HA y 10Zn/10Sr-HA, mejor citocompatibilidad Sr <sup>2+</sup> contrarresta la citotoxicidad del Zn <sup>2+</sup> y aumenta biocompatibilidad
<i>Staphylococcus aureus</i> Escherichia coli	Sr-HA/HA-PLLA: No efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes PPy: reduce las velocidades de liberación de Sr <sup>2+</sup> y Cu <sup>2+</sup> Cu/Sr-HA/PLLA y Cu-PPy/Sr-HA/PLLA: 100% Inhibición <b>vs</b> ambos gérmenes	VECs/ +CCK-8 OB/ +RT-qPCR COL1, RUNX-2, OC, HIF-1a, S100A10	Cu-PPy/Sr-HA/PLLA: Buena biocompatibilidad con VECs y promueve angiogénesis Cu-PPy/Sr-HA/PLLA: Posee mejor actividad celular osteoblástica Los marcadores de la actividad osteogénica COL1, RUNX-2 OC, HIF-1a, S100A10 se regulan al alza para Cu-PPy/Sr-HA/PLLA en comparación con los otros grupos

(48)	Cu <sup>2+</sup>	HA/Ti Cu/Sr-HA/Ti	[Sr <sup>2+</sup> ]=6,74%/[Cu <sup>2+</sup> ]=1,59%	ED	R
(49)	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	HA S/Sr-HA	- [Sr <sup>2+</sup> ]=1,0%/[SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ]=1,2%	MO	np
(50)	SeO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	HA Se/Sr-HA HA/PHA Se/Sr-HA/PHA	- Se/(P+Se): 0,2M/ Sr/(Ca+Sr): 0,2M 2 tipos de PHAs/Conc Relleno Composite 3D:10, 20, 30%	PQ	np np 3D
(51)	Zn <sup>2+</sup>	HA/Ti6Al4V 5Zn/5Sr-HA/ Ti6Al4V 5Zn/5Sr-HA/ Ti6Al4V (500°C) 5Zn/5Sr-HA/ Ti6Al4V (600°C)	- [Zn <sup>2+</sup> ]=5,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0% - [Zn <sup>2+</sup> ]=5,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=5,0%;[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0%	HT	R
(52)	Fe <sup>2+</sup>	IONSs-HA-Sr@C	Sr-HA/FeO/Colágeno HA (19.1 ± 2.99%) Sr (26.3 ± 4.76%) IONSs (40.1 ± 3.53%), Colágeno (14.5 ± 2.01%)	PQ	R/nEsf
(53)	Zn <sup>2+</sup> /Mg <sup>2+</sup>	HA/Ti Zn-HA/Ti Sr/Mg-HA/Ti Zn/Sr/MgHA/Ti	- [Zn <sup>2+</sup> ]=2,5% [Sr <sup>2+</sup> ]=5,0%/[Mg <sup>2+</sup> ]=5,0% [Zn <sup>2+</sup> ]=2,5%/[Sr <sup>2+</sup> ]=5,0%/[Mg <sup>2+</sup> ]=5,0%	PQ	R

**Tabla 2.** Biomateriales con doble sustitución iónica M/Sr-HA con propiedades antibacterianas

Materiales: HA: Hidroxiapatita; PLGA: ácido (poli láctico-co-glicólico); Sr-HA: Hidroxiapatita sustituida con estroncio; OS: Medio de diferenciación osteogénico, PLLA: ácido (poli láctico); PPy: Polipirrol; PHAs: Poli(hidroxialcanoatos); IONSs-HA-Sr@C: nanoesferas de Fe2O3/Sr-HA/Colágeno; TN-Ti<sup>2+</sup>: Nanotubos de TiO<sub>2</sub> sobre de Titánio c.p.

Método de síntesis: PQ: Precipitación Química; PQ/FB: Desde fuentes Biogénicas; MO: Microondas; HT: Método Hidrotermal; EH: Electrohilito; ED: Electrodepositación

Dispositivos: np: nanopartículas; 3D:andamios tridimensionales; R: Recubrimientos; R/Inm DOPA: Inmovilización asistida por dopamina; R/Asp P. Por aspersión de plasma; nEsf: Nanoesferas; ME: microesferas

Microorganismos: SARM: *Staphylococcus aureus* metilicina resistente; MSSA: *Staphylococcus aureus* metilicina sensible;

Líneas celulares: MG-63: Línea celular de osteosarcoma; hFOBs: Células osteoblásticas fetales humanas; VECs: Células vasculares endoteliales de riñón de rata; OB: Osteoblastos de cráneo de rata; MC3T3-E1: Línea celular preosteoblástica murina; HEK 293: células embrionarias de riñón humano; hMSC: células madre mesenquimales humanas; Rob: Línea celular primaria de osteoblastos de rata; HFB4: Línea celular de fibroblastos humanos

Ensayos: SEM: Microscopía Electrónica de Barrido; MTT: mide actividad metabólica, indicador de viabilidad, proliferación y citotoxicidad (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio); ARS: tinción con Rojo de Alizarina, se utiliza para teñir depósitos de calcio en

Escherichia coli	Cu/Sr-HA 90% de las bacterias aproximadamente en 24h	MC3T3-E1/ +MTT +ALP	Recubrimiento de Cu/Sr-HA, Adhesión y Proliferación Celular Recubrimiento de Cu/Sr-HA, ALP y Diferenciación Celular
Escherichia coli Staphylococcus aureus	HA: No posee efecto antibacteriano <b>vs</b> ambos gérmenes Muestras co-sustituidas $\text{SO}_4^{2-}/\text{Sr}^{2+}$ poseen efectividad antimicrobiana <b>vs</b> ambos gérmenes la cual se incrementa con la concentración del extracto en la placa	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	Se/Sr-HA np $\text{MIC}_{S. aureus} = 40 \text{ mg/mL}$ $\text{MIC}_{E. coli} = 60 \text{ mg/mL}$ . Ambos composites 3D poseen actividad antibacteriana >90% <b>vs</b> <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> La incorporación de $\text{SeO}_3^{2-}$ da actividad antibacteriana frente a especies Gram(+) y Gram(-)	-	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	La presencia de $\text{Zn}^{2+}$ , poder antibacteriano <b>vs</b> HA pura 5Zn/5Sr-HA(600°C): presentan muy pocas bacterias en el recubrimiento lo que indica efecto antibacteriano luego de tratamiento térmico	MC3T3-E1/ +CCK-8 +FM +FESEM	Proliferación Celular en recubrimientos de HA, 5Zn/5Sr-HA y 5Zn/5Sr-HA(500°C) a los 1, 3 y 5d Recubrimientos de 5Zn/5Sr-HA(600°C): Proliferación y Adhesión celular con el tiempo, Efecto citotóxico
Aureus Rosenbach	IONSs-HA-Sr@C poder antibacteriano <b>vs</b> control	MC3T3-E1/ +PCR	IONSs-HA-Sr@C Proliferación Celular <b>vs</b> control IONSs-HA-Sr@C, expresión de biomarcadores de diferenciación celular osteogénica: BMP-2, ALP, OC, RUNX-2 y COL1 a medida que se incrementa el tiempo de ensayo (24,72,120h)
<i>Prevotella nigrescens</i> ATCC 33563 <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	Adición de $\text{Zn}^{2+}$ , significativamente la actividad antibacteriana <b>vs</b> los tres gérmenes La incorporación de $\text{Sr}^{2+}$ y $\text{Mg}^{2+}$ a la HA no interfiere con la actividad antibacteriana que otorga el $\text{Zn}^{2+}$	hFOBs/ +MTT +ALP	La adición de $\text{Sr}^{2+}$ y $\text{Mg}^{2+}$ a la HA, Proliferación y Diferenciación a osteoblastos y la ALP. La adición de $\text{Zn}^{2+}$ no parece afectar la proliferación celular o la mineralización ósea

tejidos (Alizarin Red S); RT-qPCR: Análisis cuantitativo reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; FESEM: Microscopía Electrónica de Barrido con Emisión de Campo; WST-8 tinte de tetrazolio soluble en agua para mejorar la sensibilidad del ensayo basado en MTS convencional, ensayo de actividad mitocondrial; CCK-8: ensayo para detectar número de células viables en proliferación y citotoxicidad (Cell Counting kit-8); FM: Microscopía de Fluorescencia; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

Biomarcadores de diferenciación osteogénica: ALP: Fosfatasa alcalina producida por los osteoblastos, su producción está correlacionada positivamente con la tasa de formación de hueso; OC: Osteocalcina hormona peptídica producida por los osteoblastos juega un papel importante en la regulación metabólica, la mineralización ósea y la homeostasis de iones de calcio; RUNX-2: Factor de transcripción asociado a la diferenciación de osteoblastos; BMP-2: Proteínas morfogénicas óseas, pertenece a la familia de los factores de crecimiento transformantes, con capacidad de inducir la formación de nuevo hueso, cartílago y tejido conjuntivo; COL1: Colágeno tipo I; HIF-1a: Proteína que crece en hipoxia; S100A10: El aumento del complejo anexina2-S100A10 aumenta la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y promueve la proliferación de osteoblastos y por lo tanto la osteogénesis.

En este sentido de la Tabla 2 se aprecia que estudios realizados comparando recubrimientos de HA pura, Ag-HA, Sr-HA y Ag/Sr-HA sobre sustratos de titanio (Ti) considerando el efecto de hasta un 0,3% de Ag<sup>+</sup> y un contenido fijo del 10% de Sr<sup>2+</sup>, se detecta que la adición de Ag<sup>+</sup> a la HA genera un impacto negativo significativo en la proliferación de células tipo osteoblastos humanos. Sin embargo, a igual contenido de plata de conjunto con la presencia del ion Sr<sup>2+</sup> en el cristal de HA, se compensa el efecto perjudicial de la Ag<sup>+</sup> (37).

De forma similar experimentos Ag-HA con un mayor contenido de Ag<sup>+</sup> (hasta 2,0% Ag<sup>+</sup>) depositada sobre implantes de titanio revelaron que muestras que contenían como sustituyente Ag<sup>+</sup> eran altamente efectivas contra la colonización bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* (35). No obstante, en la evaluación *in vitro* de las interacciones células de osteoblastos fetales humanos con el biomaterial: las células en la superficie de HA pura, Sr-HA y Ag/Sr-HA mostraban excelente salud, mientras que algunas células sobre Ag-HA mostraban características disfuncionales como apoptosis prematura, diferenciación retardada, además de una pérdida casi completa de la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) funcional.

De esta manera los autores concluían que la adición de Sr<sup>2+</sup> a los recubrimientos de Ag-HA compensaba de manera efectiva los efectos citotóxicos negativos de la Ag<sup>+</sup> y sugirieron que la compensación de la citotoxicidad se puede deber a que el Sr<sup>2+</sup> actúa como un competidor de Ag<sup>+</sup> por sitios de unión específicos para la función celular (35), Tabla 2.

Asimismo, en la Tabla 2 se reportan otros ejemplos de plataformas de M/Sr-HA con propiedades antibacterianas en los que la presencia de una pequeña concentración del ion Sr<sup>2+</sup> en las hidroxiapatitas con dobles sustituciones puede compensar la toxicidad de otros iones como el Cu<sup>2+</sup> (48) o el Zn<sup>2+</sup> (46, 51).

Por otra parte, debe señalarse que a pesar de que en la mayoría de los estudios no se ha demostrado que las diferentes formulaciones Sr-HA en sí mismas puedan manifestar efecto antimicrobiano, algunos autores han reportado que nanopartículas de hidroxiapatita deficiente en calcio (CDHA) sustituidas con estroncio sí tienen efecto bactericida según la concentración de iones en el medio (56).

La CDHA de fórmula [Ca<sub>10-x</sub>(HPO<sub>4</sub>)<sub>x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6-x</sub>(OH)<sub>2-x</sub>]; posee una relación Ca/P que va desde 1,3-1,66, por lo que al contener otros iones en su estructura, sus características de mayor área superficial, mayor bioactividad y mayor biodegradabilidad en comparación con la hidroxiapatita estequiométrica Ca/P=1,7 [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>] ofrece ventajas para aplicaciones como sistemas de liberación de fármacos ya que se degrada en mayor extensión y proporciona mayor cantidad de iones al medio en menor tiempo.

Especificamente Ravi y colab. obtuvieron por síntesis acelerada con microondas, CDHA sustituidas en bajas concentraciones con estroncio (5% ó 10% del ion Sr<sup>2+</sup>) y demostraron que poseían efecto bactericida asociado al ion estroncio por sí mismo (56). Ellos detectaron que las colonias bacterianas disminuían significativamente en densidad para las Sr-CDHA. Específicamente en muestras de 5%Sr-CDHA la reducción microbiana era de un 25 % contra *E. coli* y de 13 % para *S. aureus* y en muestras 10%Sr-CDHA de ~56 % para *E. coli* y de 35 % para *S. aureus*. Ellos relacionaron esta actividad bactericida al potencial zeta altamente negativo en comparación con la CDHA pura (56).

De forma similar Kumar y colb utilizaron un procedimiento equivalente de síntesis y obtuvieron nanopartículas de CDHA con sustituciones de Ag<sup>+</sup> (0,25Ag-CDHA), Zn<sup>2+</sup> (6Zn-CDHA) y Sr<sup>2+</sup> (2,5Sr-CDHA) (30). Los resultados de los ensayos de efectividad antibacteriana frente a *S. aureus* y *E. Coli* a 24h dieron resultados muy positivos para la sustitución con plata y zinc y en menor proporción para la Sr-CDHA. No obstante, las muestras de 2,5Sr-CDHA sí demostraron actividad bactericida a partir de los 2 días de ensayo. Estos autores destacaron que la presencia del estroncio en el cristal en la CDHA disminuye generalmente la cristalinidad y este efecto tiene una repercusión importante en la solubilidad. En su trabajo, las muestras de Sr-CDHA fueron las que se disolvieron en mayor proporción en PBS, de forma que, a los 21 días, las muestras de 2,5Sr-CDHA se habían degradado en un 90%. El orden de degradación detectado fue el siguiente: Sr-CDHA > CDHA > Zn-CDHA > Ag-CDHA, por lo que concluyeron que la elevada concentración de iones Sr<sup>2+</sup> en solución fue lo que posibilitó el efecto antibacteriano a mayor plazo (30).

Estos autores adicionalmente al efecto antibacteriano detectado por la inclusión de un ion metálico en la CDHA evaluaron la inclusión de Doxiciclina en el sistema como vía para la obtención de un efecto dual en las propiedades antimicrobianas (metal *plus* antibiótico) y anular la posibilidad del surgimiento de resistencia bacteriana. Así, el objetivo de su estudio era garantizar que la actividad antibacteriana inicial fuera proporcionada fundamentalmente por el antibiótico adsorbido superficialmente y posteriormente prevaleciera la cesión lenta al medio del fármaco ocluido y de los otros iones liberados (Ag<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup> ó Sr<sup>2+</sup>) como consecuencia de la degradación del biomaterial (30). Los resultados que obtuvieron demostraron su hipótesis, dado que, si bien la adsorción de Doxiciclina estuvo ligeramente disminuida para todas las CDHA con sustituciones iónicas en comparación con la CDHA pura, la actividad antibacteriana a las 24 horas tanto para la CDHA como para la CDHA con bajo contenido de estroncio (2,5%) resultó superior al 90% frente a *S. aureus*. Además, las muestras 2,5Sr-CDHA poseían en sí mismas mayor actividad antibacteriana frente

a *S. aureus* en comparación con la CDHA pura de acuerdo a las curvas de muerte de ese germen a los 7 días. Este hecho se asoció a la presencia de los iones Sr<sup>2+</sup> liberados al medio por degradación. La presencia del ion estroncio además de una actividad antibacteriana extra, posibilita que el biomaterial resulte más biocompatible y con efectos positivos adicionales para la regeneración ósea.

## CONCLUSIONES

Los biomateriales implantables a base de Sr-HA han sido evaluados en los últimos años de forma intensiva como materiales sustitutivos del tejido óseo con resultados promisorios. Adicionalmente a la demostración de los efectos positivos del Sr<sup>2+</sup> en la remodelación ósea, estos sistemas se han considerado como plataformas para la liberación de principios activos con actividad antimicrobiana. Dada la complejidad de las infecciones periprotésicas asociadas a los implantes óseos, dos rutas fundamentales han sido exploradas: i) la adición de antibióticos a la Sr-HA (Antb/Sr-HA) y ii) la incorporación de dobles sustituciones en la Sr-HA (M/Sr-HA). Los resultados de ambos sistemas han indicado grandes potencialidades de estos nuevos biomateriales con efectividad frente a gérmenes Gram (+) y Gram (-), con perfiles de liberación que garantizan en una primera etapa alta concentración del antimicrobiano para contrarrestar la formación del *Biofilm* y de liberaciones que se pueden modular a mayores plazos de tiempo con concentraciones superiores a la CIM.

Asimismo, ha quedado demostrado que la presencia del ion Sr<sup>2+</sup> puede *per se* tener efecto antimicrobiano *in situ* en dependencia de si se parte de una hidroxiapatita deficiente en calcio (CDHA) que posibilite una alta concentración de iones en el medio como consecuencia de su biodegradación. También que la liberación del ion Sr<sup>2+</sup> compensa en cierta medida la toxicidad de los iones metálicos en los sistemas M/Sr-HA. Ello permite una multiplicidad de opciones en el desarrollo de nuevos biomateriales con empleo de metales capaces de incluirse en la red cristalina de la HA, los que, si bien tienen efectividad antibacteriana probada, también toxicidad asociada. Esta alternativa además de favorecer actividad antimicrobiana en la misma medida que persiste la biodegradación del implante, facilita los imprescindibles procesos de esterilización de los implantes para poder llevar en un futuro la metodología del laboratorio a la práctica clínica.

Así, la combinación en un mismo dispositivo de ambas rutas i) Antb/Sr-HA y ii) M/Sr-HA abre un nuevo camino hacia la generación de biomateriales más complejos, pero también más efectivos para lograr implantes osteointegrables y no susceptibles a sepsis.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de la Oficina de Gestión de Fondos y Proyectos Internacionales del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Cuba; a través del Proyecto: Desarrollo de biomateriales nanoestructurados a partir de nanopartículas de fosfato de calcio (npCaP), del Programa Nacional de Nanociencia y Nanotecnologías, Cuba, Código PN211LH008-034.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xue N, Ding X, Huang R, Jiang R, Huang H, Pan X, et al. Bone tissue engineering in the treatment of bone defects. *Pharmaceuticals*. 2022;15(7):879. doi: 10.3390/ph15070879
2. Collins MN, Ren G, Young K, Pina S, Reis RL, Oliveira JM. Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering. *Advanced functional materials*. 2021;31(21):2010609. doi: 10.1002/adfm.202010609
3. Zhao C, Liu W, Zhu M, Wu C, Zhu Y. Bioceramic-based scaffolds with antibacterial function for bone tissue engineering: A review. *Bioactive materials*. 2022. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.010
4. Ressler A, Žužić A, Ivanišević I, Kamboj N, Ivanković H. Ionic substituted hydroxyapatite for bone regeneration applications: A review. *Open Ceramics*. 2021;6:100122. doi: 10.1016/j.oceram.2021.100122
5. Lodoso-Torrecilla I, Gunnewiek RK, Grosfeld E-C, de Vries RB, Habibović P, Jansen JA, et al. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve *in vivo* performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomaterials Science*. 2020;8(17):4792-809. doi: 10.1039/d0bm00599a
6. Tite T, Popa A-C, Balescu LM, Bogdan IM, Pasuk I, Ferreira JM, et al. Cationic substitutions in hydroxyapatite: Current status of the derived biofunctional effects and their *in vitro* interrogation methods. *Materials*. 2018;11(11):2081. doi: 10.3390/ma11112081
7. Fiume E, Magnaterra G, Rahdar A, Verné E, Baino F. Hydroxyapatite for biomedical applications: A short overview. *Ceramics*. 2021;4(4):542-63. doi: 10.3390/ceramics4040039

8. Yilmaz B, Alshemary AZ, Evis Z. Co-doped hydroxyapatites as potential materials for biomedical applications. *Microchemical Journal*. 2019;144:443-53. doi: 10.1016/j.microc.2018.10.007
9. Ren W-H, Xin S, Yang K, Yu Y-B, Li S-M, Zheng J-J, et al. Strontium Doped Hydroxyapatite Promotes Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Osteoporotic Rats through the CaSR JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Advanced NanoBiomed Research*. 2022;2(9):2200018. doi: 10.1002/anbr.202200018
10. Wan B, Wang R, Sun Y, Cao J, Wang H, Guo J, et al. Building osteogenic microenvironments with strontium-substituted calcium phosphate ceramics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:591467. doi: 10.3389/fbioe.2020.59146
11. Yan M-D, Ou Y-J, Lin Y-J, Liu R-M, Fang Y, Wu W-L, et al. Does the incorporation of strontium into calcium phosphate improve bone repair? A meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):1-21. doi: 10.1186/s12903-022-02092-7
12. Lourenco AH, Torres AL, Vasconcelos DP, Ribeiro-Machado C, Barbosa JN, Barbosa MA, et al. Osteogenic, anti-osteoclastogenic and immunomodulatory properties of a strontium-releasing hybrid scaffold for bone repair. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;99:1289-303. doi: 10.1016/j.msec.2019.02.053
13. Alyousef NI, Almaimouni YK, Benrahed MA, Khan AS, Shahid S. Effects of strontium substitution in synthetic apatites for biomedical applications. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*: Elsevier; 2020. p. 307-25. doi: 0.1016/B978-0-08-102834-6.00013-6
14. Moradi K, Sabbagh Alvani A. First-principles study on Sr-doped hydroxyapatite as a biocompatible filler for photo-cured dental composites. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2020;56(2):591-8. doi: 10.1007/s41779-019-00369-9
15. Sandiford NA, Franceschini M, Kendoff D. The burden of prosthetic joint infection (PJI). *Annals of Joint*. 2021;6. doi: 10.21037/aoj-2020-pji-11
16. Pietrocola G, Campoccia D, Motta C, Montanaro L, Arciola CR, Speziale P. Colonization and Infection of Indwelling Medical Devices by *Staphylococcus aureus* with an Emphasis on Orthopedic Implants. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(11):5958. doi: 10.3390/ijms23115958
17. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nature reviews microbiology*. 2018;16(7):397-409. doi: 10.1038/s41579-018-0019-y
18. Kurtz SM, Lau EC, Son M-S, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are we winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends in periprosthetic joint infection and mortality risk for the medicare population. *The Journal of arthroplasty*. 2018;33(10):3238-45. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042
19. Kim HS, Park JW, Moon S-Y, Lee Y-K, Ha Y-C, Koo K-H. Current and future burden of periprosthetic joint infection from national claim database. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(49):e410. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e410
20. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Toms AD, Porter ML, Blom AW. Description of the rates, trends and surgical burden associated with revision for prosthetic joint infection following primary and revision knee replacements in England and Wales: an analysis of the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *BMJ open*. 2017;7(7):e014056. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014056
21. Wang G, Zhang H, He Q, Tong D, Ding C, Liu P, et al. Micro-patterned titanium coatings with a grid-like structure doped with vancomycin against bacteria and affecting osteogenic differentiation. *RSC advances*. 2017;7(32):19565-75. doi: 10.1039/c6ra27996a
22. Suganthi R, Elayaraja K, Joshy MA, Chandra VS, Girija E, Kalkura SN. Fibrous growth of strontium substituted hydroxyapatite and its drug release. *Materials Science and Engineering: C*. 2011;31(3):593-9. doi: 10.1016/j.msec.2010.11.025
23. Zhang X, Song G, Qiao H, Lan J, Wang B, Yang H, et al. Novel ternary vancomycin/strontium doped hydroxyapatite/graphene oxide bioactive composite coatings electrodeposited on titanium substrate for orthopedic applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2020;603:125223. doi: 10.1016/j.colsurfa.2020.125223
24. Singh RP, Singh G, Singh H. Sub-micrometric mesoporous strontium substituted hydroxyapatite particles for sustained delivery of vancomycin drug. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2019;55:405-14. doi: 10.1007/s41779-018-0248-6
25. Zarazua Mujo M. In-vitro study of antibiotic and strontium release from hydroxyapatite spheres and its PMMA composite. 2011. Department of Engineering Sciences; Applied Materials Science, Uppsala University.
26. Yang K, Xin S-S, Qu H-Y, An G, Wu X-F, Li S-Q, et al. Gentamicin loaded polyelectrolyte multilayers and strontium doped hydroxyapatite composite coating on Ti-6Al-4V alloy: antibacterial ability and biocompatibility. *Materials Technology*. 2022;37(10):1478-85. doi: 10.1080/10667857.2021.1956850
27. Liu W, Wong C, Fong M, Cheung W, Kao R, Luk K, et al. Gentamicin loaded strontium containing hydroxyapatite bioactive bone cement—An efficient bioactive antibiotic drug delivery system. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2010;95(2):397-406. doi: 10.1002/jbm.b.31730

28. Wang B, Lilja M, Ma T, Sørensen J, Steckel H, Ahuja R, et al. Theoretical and experimental study of the incorporation of tobramycin and strontium-ions into hydroxyapatite by means of co-precipitation. *Applied Surface Science*. 2014;314:376-83. doi: 10.1016/j.apsusc.2014.06.193
29. Tsai S-W, Yu W-X, Hwang P-A, Huang S-S, Lin H-M, Hsu Y-W, et al. Fabrication and characterization of strontium-substituted hydroxyapatite-CaO-CaCO<sub>3</sub> nanofibers with a mesoporous structure as drug delivery carriers. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):179. doi: 10.3390/polym11111761
30. Sampath Kumar T, Madhumathi K, Rubaiya Y, Doble M. Dual mode antibacterial activity of ion substituted calcium phosphate nanocarriers for bone infections. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2015;3:59. doi: 10.3389/fbioe.2015.00059
31. Sundarabharathi L, Chinnaswamy M, Parangusam H, Ponnamma D, Al-Maadeed MAA. Cytocompatibility and dielectric properties of Sr<sup>2+</sup> substituted nano-hydroxyapatite for triggered drug release. *Front Adv Mater Res*. 2019;1:18-24.
32. Sangeetha K, Ashok M, Girija E, Vidhya G, Vasugi G. Strontium and ciprofloxacin modified hydroxyapatites as functional grafts for bone prostheses. *Ceramics International*. 2018;44(12):13782-9. doi: 10.1016/j.ceramint.2018.04.221
33. Marques C, Lemos A, Vieira S, e Silva OdC, Bettencourt A, Ferreira J. Antibiotic-loaded Sr-doped porous calcium phosphate granules as multifunctional bone grafts. *Ceramics International*. 2016;42(2):2706-16. doi: 10.1016/j.ceramint.2015.11.001
34. Godoy-Gallardo M, Eckhard U, Delgado LM, de Roo Puente YJ, Hoyos-Nogués M, Gil FJ, et al. Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications. *Bioactive Materials*. 2021;6(12):4470-90. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.033
35. Fielding GA, Roy M, Bandyopadhyay A, Bose S. Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings. *Acta biomaterialia*. 2012;8(8):3144-52. doi: 10.1016/j.actbio.2012.04.004
36. Gopi D, Ramya S, Rajeswari D, Karthikeyan P, Kavitha L. Strontium, cerium co-substituted hydroxyapatite nanoparticles: Synthesis, characterization, antibacterial activity towards prokaryotic strains and in vitro studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014;451:172-80. doi: 10.1016/j.colsurfa.2014.03.035
37. Geng Z, Cui Z, Li Z, Zhu S, Liang Y, Liu Y, et al. Strontium incorporation to optimize the antibacterial and biological characteristics of silver-substituted hydroxyapatite coating. *Materials Science and Engineering: C*. 2016;58:467-77. doi: 10.1016/j.msec.2015.08.061
38. Li Y, Wang W, Han J, Li Z, Wang Q, Lin X, et al. Synthesis of silver-and strontium-substituted hydroxyapatite with combined osteogenic and antibacterial activities. *Biological Trace Element Research*. 2022;1-12. doi: 10.1007/s12011-021-02697-z
39. Ressler A, Ivanković T, Polak B, Ivanišević I, Kovačić M, Uričić I, et al. A multifunctional strontium/silver-co-substituted hydroxyapatite derived from biogenic source as antibacterial biomaterial. *Ceramics International*. 2022;48(13):18361-73. doi: 10.1016/j.ceramint.2022.03.095
40. O'Sullivan C, O'Neill L, O'Leary ND, O'Gara JP, Crean AM, Ryan KB. Osteointegration, antimicrobial and antibiofilm activity of orthopaedic titanium surfaces coated with silver and strontium-doped hydroxyapatite using a novel blasting process. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11:702-16. doi: 10.1007/s13346-021-00946-1
41. Hassan M, Khaleel A, Karam SM, Al-Marzouqi AH, Ur Rehman I, Mohsin S. Bacterial Inhibition and Osteogenic Potentials of Sr/Zn Co-Doped Nano-Hydroxyapatite-PLGA Composite Scaffold for Bone Tissue Engineering Applications. *Polymers*. 2023;15(6):1370. doi: 10.3390/polym15061370
42. Ahmed M, Mansour S, Mostafa MS, Darwesh R, El-Dek S. Structural, mechanical and thermal features of Bi and Sr co-substituted hydroxyapatite. *Journal of Materials Science*. 2019;54:1977-91. doi: 10.1007/s10853-018-2999-4
43. Ahmed M, Mansour S, Al-Wafi R, Abdel-Fattah E. Nanofibers scaffolds of co-doped Bi/Sr-hydroxyapatite encapsulated into polycaprolactone for biomedical applications. *Journal of Materials Research and Technology*. 2021;13:2297-309. doi: 10.1016/j.jmrt.2021.05.074
44. Maqbool M, Nawaz Q, Atiq Ur Rehman M, Cresswell M, Jackson P, Hurle K, et al. Synthesis, characterization, antibacterial properties, and in vitro studies of selenium and strontium co-substituted hydroxyapatite. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4246. doi: 10.3390/ijms2208424
45. Huang Y, Zhang X, Zhang H, Qiao H, Zhang X, Jia T, et al. Fabrication of silver-and strontium-doped hydroxyapatite/TiO<sub>2</sub> nanotube bilayer coatings for enhancing bactericidal effect and osteoinductivity. *Ceramics International*. 2017;43(1):992-1007. doi: 10.1016/j.ceramint.2016.10.031
46. Ullah I, Siddiqui MA, Kolawole SK, Liu H, Zhang J, Ren L, et al. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of zinc and strontium binary doped hydroxyapatite for biomedical application. *Ceramics International*. 2020;46(10):14448-59. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.02.242
47. Liu Y, Zhang B, Liu F, Qiu Y, Mu W, Chen L, et al. Strontium doped electrospinning fiber membrane with antibacterial and osteogenic properties prepared by pulse electrochemical method. *Engineered Regeneration*. 2022;3(4):339-51. doi: 10.1016/j.engreg.2022.07.005

48. Huang Y, Hao M, Nian X, Qiao H, Zhang X, Zhang X, et al. Strontium and copper co-substituted hydroxyapatite-based coatings with improved antibacterial activity and cytocompatibility fabricated by electrodeposition. *Ceramics International*. 2016;42(10):11876-88. doi: 10.1016/j.ceramint.2016.04.110
49. Singh G, Singh RP. Multifunctional strontium-sulphate co-substituted hydroxyapatite nanopowders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;65:102755. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102755
50. Marcello E, Maqbool M, Nigmatullin R, Cresswell M, Jackson PR, Basnett P, et al. Antibacterial composite materials based on the combination of polyhydroxyalkanoates with selenium and strontium co-substituted hydroxyapatite for bone regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:647007. doi: 10.3389/fbioe.2021.647007
51. Ullah I, Siddiqui MA, Liu H, Kolawole SK, Zhang J, Zhang S, et al. Mechanical, biological, and antibacterial characteristics of plasma-sprayed (Sr, Zn) substituted hydroxyapatite coating. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2020;6(3):1355-66. doi: 10.1021/acsbiomaterials.9b01396
52. Wei X, Zhang X, Yang Z, Li L, Sui H. Osteoinductive potential and antibacterial characteristics of collagen coated iron oxide nanosphere containing strontium and hydroxyapatite in long term bone fractures. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021;14(3):102984. doi: 10.1016/j.arabjc.2020.102984
53. Liu Y-C, Lee Y-T, Huang T-C, Lin G-S, Chen Y-W, Lee B-S, et al. In vitro bioactivity and antibacterial activity of strontium-, magnesium-, and zinc-multidoped hydroxyapatite porous coatings applied via atmospheric plasma spraying. *ACS Applied Bio Materials*. 2021;4(3):2523-33. doi: 10.1021/acsabm.0c01535
54. Shah NB, Osmon DR, Steckelberg JM, Sierra RJ, Walker RC, Tande AJ, et al. *Pseudomonas* prosthetic joint infections: a review of 102 episodes. *Journal of Bone and Joint Infection*. 2016;1(1):25-30. doi: 10.7150/jbji.15722
55. Honkanen M, Jämsen E, Karppelin M, Huttunen R, Eskelinen A, Syrjänen J, editors. *Periprosthetic joint infections as a consequence of bacteremia*. Open forum infectious diseases; 2019: Oxford University Press US. doi: 10.1093/ofid/ofz218
56. Ravi ND, Balu R, Sampath Kumar T. Strontium substituted calcium deficient hydroxyapatite nanoparticles: synthesis, characterization, and antibacterial properties. *Journal of the American Ceramic Society*. 2012;95(9):2700-8. doi: 10.1111/j.1551-2916.2012.05262.x

**Si desea citar nuestro artículo:**

Lizette Morejón AL, Rodríguez Montero HM, Delgado García-Menocal JA, Varela Morales B, Cepero Cañas J. Hidroxiapatita sustituida con estroncio: plataforma para regeneración ósea con actividad antimicrobiana. *Actual Med*.2024;109(818):20-38.DOI:10.15568/am.2024.818.rev01

# NEUMOMEDIASTINO ESPONTÁNEO, PRESENTACIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS

## SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM, PRESENTATION OF THREE CLINICAL CASES

Vázquez Pérez, Luis Alberto<sup>1</sup>; de los Ángeles Pérez Marrero, Caridad<sup>2</sup>

1. Servicio de Urgencias. Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre. Valencia, España
2. Servicio de Urgencias (función de pediatría). Hospital Vithas Valencia Consuelo. Valencia, España

Recibido: 10/11/2023 | Revisado: 21/11/2023 | Aceptado: 20/12/2023

DOI:10.15568/am.2024.818.cc01

Actual Med.2024;109(818):39-44

### Caso Clínico

#### RESUMEN

El neumomediastino espontáneo es una patología infradiagnosticada, un proceso sin aparente causa demostrable y caracterizado casi siempre por producir dolor torácico, disnea y enfisema subcutáneo en el examen físico, se diagnostica por radiografía de tórax o tomografía computarizada torácica, con una evolución favorable en la gran mayoría de los pacientes.

Se presentan tres casos diagnosticados de neumomediastino espontáneo en el hospital Vithas 9 de Octubre de Valencia, España. Todos eran pacientes jóvenes que acudieron a Urgencias en busca de una segunda opinión médica. Dichos casos tuvieron una presentación atípica, los síntomas principales fueron cervicalgia, disfonía y odinofagia producidos por el enfisema retrofaríngeo secundario al neumomediastino. La radiografía cervical lateral fue esencial para plantear el diagnóstico que fue corroborado con la tomografía computarizada de tórax, en todos los casos la evolución fue buena después de algunos días ingresados en el servicio de cirugía torácica de dicho hospital.

#### ABSTRACT

Spontaneous pneumomediastinum is an underdiagnosed pathology, a process with no apparent demonstrable cause and almost always characterized by chest pain, dyspnea and subcutaneous emphysema on physical examination, it is diagnosed by chest radiography or thoracic computed tomography, with a favorable evolution in the vast majority of patients.

Three cases of spontaneous pneumomediastinum diagnosed at the Vithas 9 de Octubre hospital in Valencia, Spain, are presented. All were young patients who came to the emergency department seeking a second medical opinion. These cases had an atypical presentation, the main symptoms were cervicalgia, dysphonia and odynophagia caused by retropharyngeal emphysema secondary to pneumomediastinum. Lateral cervical radiography was essential to make the diagnosis, which was corroborated with chest computed tomography. In all cases the evolution was good after a few days in the thoracic surgery department of the hospital.

#### Palabras clave:

Neumomediastino;  
Enfisema retrofaríngeo;  
Síntomas;  
Cervicalgia;  
Urgencias.

#### Keywords:

Pneumomediastinum;  
Retropharyngeal  
emphysema;  
Symptoms;  
Cervicalgia;  
Emergency department.

### INTRODUCCIÓN

Se define como neumomediastino a la presencia de aire libre en el mediastino (1).

Fue reportado por primera vez por René Laennec en 1827, posteriormente Louis Hamman describió el neumomediastino espontáneo o síndrome de Hamman en una serie de casos reportados en 1939. Mac-

klin en 1944 confirma su teoría fisiopatológica explicada a través de la rotura de alvéolos que permiten que el aire penetre en el espacio intersticial del árbol traqueobronquial y realice una disección de estos planos produciendo enfisema mediastínico (2, 3). El neumomediastino se clasifica en 2 tipos: **primario** (neumomediastino espontáneo) también conocido como síndrome de Hamman, afección sin causa aparente o, neumomediastino **secundario** a múltiples procesos patológicos como son: traumatismos, infecciones in-

#### Correspondencia

Luis Alberto Vázquez Pérez

Servicio de Urgencias. Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre

Calvo Acacio 2C, Pt 1. Valencia, España

E-mail: caryluis1994@yahoo.es

tratorácicas por bacterias productoras de gas, roturas esofágicas secundarias a cuadros eméticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, exploraciones endoscópicas, barotrauma por ventilación mecánica, etc (4, 5).

Es un proceso subdiagnosticado con una incidencia baja que afecta generalmente a hombres jóvenes y mujeres embarazadas, los síntomas más frecuentes son el dolor torácico y la disnea, el signo físico más reportado es el enfisema subcutáneo (6, 7).

Se puede encontrar además el signo de Hamman "crujido o burbuja" que se presenta con cada latido cardíaco a la auscultación del tórax pero con una prevalencia muy baja (13, 14).

Exponemos nuestra experiencia de 3 casos de enfisema retrofaríngeo secundario a neumomediastino espontáneo, forma infrecuente de presentación de dicha patología con una clínica atípica, estos pacientes se diagnosticaron en el servicio de urgencias, en el primer caso nos sorprendió la presencia de aire en el espacio retrofaríngeo o prevertebral en la radiografía de columna cervical lateral realizada y en los casos sucesivos ya sospechamos la patología por la experiencia previa. Para realizar nuestro trabajo se obtuvo el permiso de los pacientes afectados.

## CASOS CLÍNICOS

### Paciente 1:

Hombre de 21 años sin antecedentes patológicos de interés, no fumador, que acudía a nuestra urgencia después haber sido valorado por su médico de cabecera con la impresión diagnóstica de tortícolis, refería dolor cervical generalizado de 12 horas de evolución, acompañado de odinofagia importante y discreta disfonía, se recogía como antecedente la presencia de tos seca de 2 días de evolución, afebril, sin síntomas de infección respiratoria baja, no dolor torácico, no disnea.

Ta: 120/72 mm/Hg. Fc: 110 lpm. Fr: 20 rpm. Temp: 36,2 grados C. SaO: 97%.

Examen físico general: Hábito asténico.

Faringe: Normocoloreada sin lesiones pultáceas, existía discreto edema del cuello, no bocio, no adenomegalias, a la palpación existía evidente crepitación de la base del cuello.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular conservado, no se auscultaron estertores.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos, algo taquicárdicos, bien golpeados, no soplos.

Se le realizó hemograma, coagulación y bioquímica incluyendo marcadores inflamatorios que fueron normales, en la proyección lateral de la radiografía cervical se detectó la presencia de enfisema retrofaríngeo (figura 1).

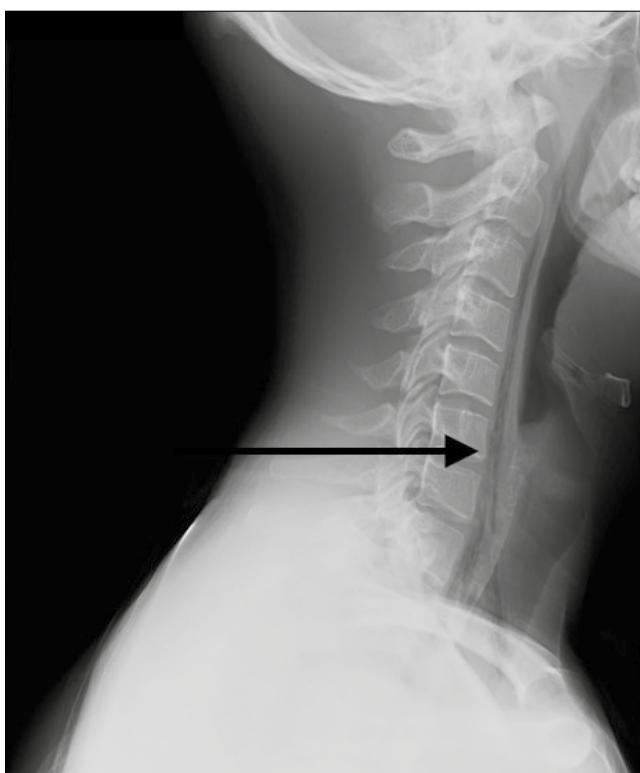


Figura 1. Rx Cervical Lateral. Enfisema retrofaríngeo

Se decidió realizar tomografía computarizada cervicotorácica: informándose la presencia de neumomediastino central, no se identificaba solución de continuidad en traquea ni bronquios principales no existían adenopatías mediastínicas, ni signos de afectación digestiva (figura 2).



Figura 2. TAC torácico. Enfisema mediastínico

Se ingresó el paciente en el servicio de cirugía torácica donde fue observado durante 3 días, con seguimiento de la reabsorción aérea a través de radiografías torácica y cervical, evolucionó favorablemente con el tratamiento a base de oxigenoterapia y analgesia, no existieron complicaciones.

#### Paciente 2:

Mujer de 28 años sin antecedentes patológicos de interés, no fumadora, que acudía a nuestra urgencia, por un cuadro de tos seca persistente que había sido tratado como una traqueitis de 2 días de evolución, acompañada dicha tos de dolor cervical intenso de casi 24 horas de evolución con irradiación a tórax, además presentaba odinofagia moderada y disfonía, afebril, no disnea, no existían síntomas de infección respiratoria baja.

Ta: 110/65 mm/Hg. Fc: 87 lpm. Fr: 20 rpm. Temp: 35,8 grados C. SaO 98%.

Examen físico general: Hábito asténico.

Faringe: Discretamente enrojecida, sin lesiones pulmáceas, existía discreto edema del cuello, no bocio, no adenomegalias, a la palpación no existía crepitación del cuello ni fosas supraclaviculares.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular conservado, no se auscultaron estertores.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono, no soplos, signo de Hamman negativo (búsqueda consciente).

Se le realizó hemograma, coagulación y bioquímica incluyendo marcadores inflamatorios que fueron normales, electrocardiograma normal, además de radiografía de tórax PA y lateral y radiografía cervical PA y lateral, encontrándose la presencia de discreto enfisema retrofaríngeo en la proyección lateral cervical (figura 3).

Se decidió realizar tomografía computarizada cervicotorácica: informándose la presencia de neumomediastino con difusión laminar del aire desde la región cervical hasta el nivel subcarinal sin lesiones de vías aéreas, ni digestiva (figura 4).

Se ingresó a la paciente en el servicio de cirugía torácica donde fue observada durante 3 días, con seguimiento de la reabsorción aérea a través de radiografías torácica y cervical, evolucionó favorablemente con el tratamiento a base de oxigenoterapia y analgesia, no existieron complicaciones.

#### Paciente 3:

Hombre de 23 años sin antecedentes patológicos de interés, no fumador, que acudía a nuestra urgencia refiriendo cervicalgia generalizada de 24 horas de

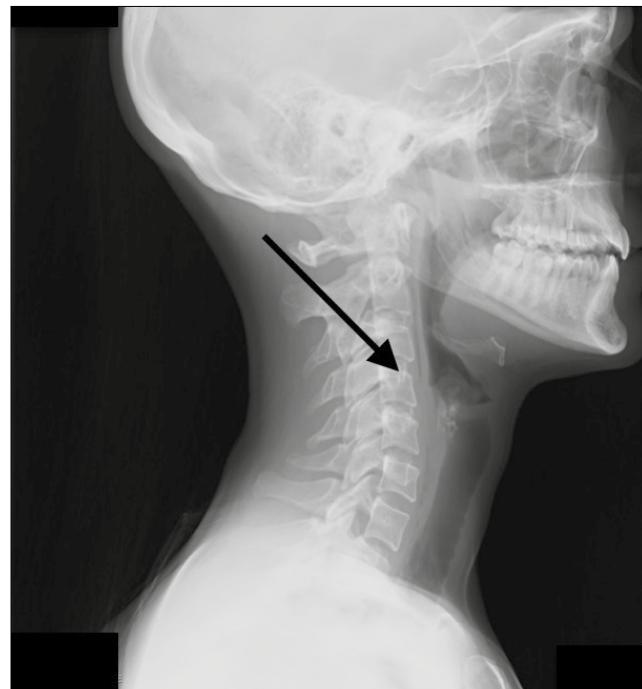


Figura 3. Rx Cervical Lateral. Enfisema retrofaríngeo



Figura 4. TAC torácico. Enfisema mediastínico

evolución, había sido valorado en otra puerta de urgencias el día anterior con la impresión diagnóstica de contractura cervical, refería además odinofagia importante y disfonía, se recogía como antecedentes la presencia de tos seca de 3 días de predominio nocturna, negaba la presencia de fiebre, síntomas de infección respiratoria baja, dolor torácico ni disnea.

Ta: 130/75 mmHg. Fc: 65 lpm. Fr: 18 rpm. Temp: 36,2 grados C. SaO: 99%.

Examen físico general: Hábito asténico.

Faringe: Coloración normal, no lesiones pultáceas, existía edema del cuello, no bocio, no adenomegalia, a la palpación cierta crepitación del cuello y regiones supraclaviculares.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular conservado, no se auscultaron estertores.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono, no soplos, signos de Hamman negativo (búsqueda consciente).

Se le realizó hemograma, coagulación y bioquímica incluyendo marcadores inflamatorios que fueron normales, además de radiografía PA y lateral cervical siendo evidente la presencia de enfisema retrofaríngeo en la radiografía lateral cervical (figura 5).

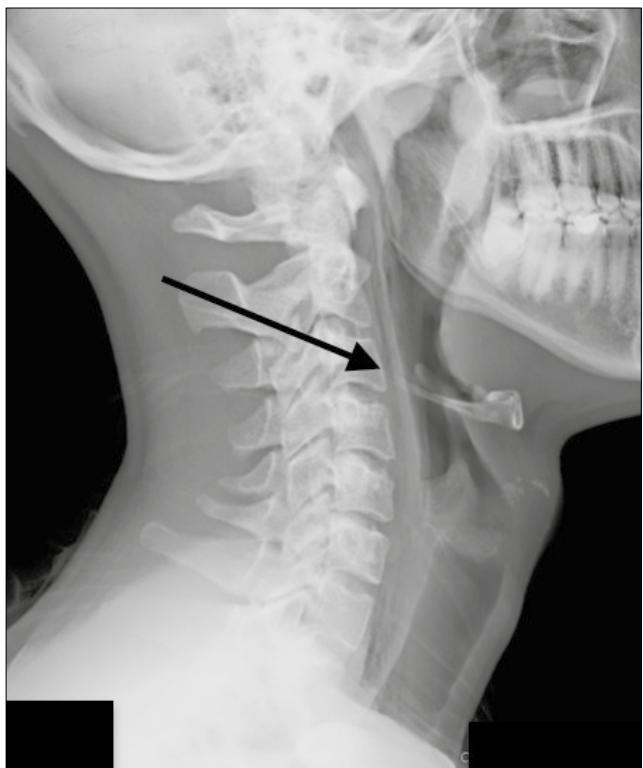


Figura 5. Rx Cervical Lateral. Enfisema retrofaríngeo

Se decidió realizar tomografía computarizada cervicotorácica informándose la presencia de neumomediastino sin que se identificaran lesiones de vías aéreas ni digestiva (figura 6).

Se decidió su ingreso en el servicio de cirugía torácica donde fue observado durante 5 días, con seguimiento de reabsorción aérea a través de radiografías torácica y cervical, evolucionó favorablemente con el tratamiento a base de oxigenoterapia y analgesia, no existieron complicaciones.

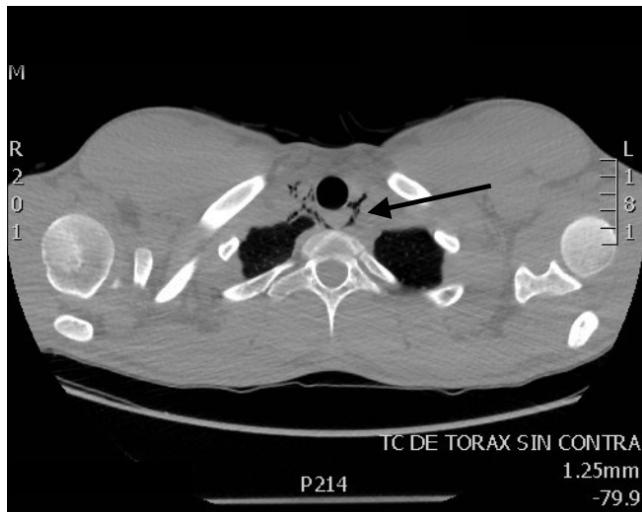


Figura 6. TAC torácico. Enfisema mediastínico

## DISCUSIÓN

El neumomediastino espontáneo es una entidad infrecuente e infradiagnosticada, con una incidencia que oscila entre 1: 7000 a 1: 42000 admisiones hospitalarias según algunas series reportadas (8), Mordella y colaboradores plantean que es una patología benigna en la gran mayoría de los casos, que afecta a individuos jóvenes delgados, con una relación hombre/mujer de 8:1 (9), es un proceso primario sin aparentes causas demostrables pero en el que se encuentran varios factores precipitantes tales como: tos persistente factor más frecuente, vómitos, grandes esfuerzos físicos, asma bronquial, cetoacidosis diabética, radioterapia, consumo de drogas inhaladas, aspiración de cuerpo extraño y la práctica de determinados deportes como el fútbol, la natación, el atletismo y el submarinismo (10, 11), ha sido además reportado como una complicación de la infección por SARS-CoV-2, secundario a la tos y al daño alveolar producido por el agente infeccioso (12). En nuestra serie existe concordancia con los estudios mencionados, siendo nuestros pacientes individuos jóvenes delgados, con predominio de hombres sobre mujeres y donde el factor precipitante presente en los 3 casos fue la tos persistente, presente desde días antes de la sintomatología con que acudieron a urgencias.

Los síntomas más frecuentes con que se presentan los pacientes son el dolor torácico (75%) y la disnea (49%), el dolor torácico aumenta con la inspiración, la sedestación y la deglución, y en ocasiones se irradia al cuello, los pacientes pueden aquejar además, disfonía, disfagia, odinofagia y cervicalgia (18% de los casos) (13), en el examen físico el hallazgo más encontrado es el enfisema subcutáneo alrededor del cuello y sobre los hombros (40-100%), además es posible encontrar el signo de Hamman "crujido o burbuja" que se presenta con cada latido cardíaco a la auscultación del tórax con una prevalencia reportada entre (11-18%)

(13,14), otros signos que pueden estar presentes en casos graves con neumomediastino a tensión son: cianosis, pulso paradójico, ausencia de matidez cardiaca, ingurgitación yugular y compromiso hemodinámico (15).

Los 3 pacientes valorados en nuestro servicio de urgencias acudían por segunda ocasión en busca de una segunda opinión médica, referían dolor cervical acompañado de disfonía y odinofagia, sintomatología infrecuente en las bibliografías revisadas, no aquejaban disnea y solo uno refería además de la cervicalgia dolor torácico, dos de ellos presentaban edema del cuello con signos de enfisema subcutáneo, signos fundamentales que hicieron sospechar el diagnóstico, no se reportó en ningún caso el signo de Hamman y existía en todos estabilidad hemodinámica.

En la mayoría de los casos la radiografía de tórax es suficiente para el diagnóstico, si bien se han reportado casos con radiografía de tórax aparentemente normal donde el diagnóstico se ha establecido por la tomografía computarizada torácica (16), en la radiografía de tórax podemos encontrar diferentes signos que sugieran la presencia de neumomediastino, entre ellos el signo de la vela del timo en el cual hay suficiente cantidad de aire que hace que el timo se eleve, el signo del anillo en la proyección lateral, que corresponde a la presencia de aire alrededor de la arteria pulmonar, líneas de aire en el mediastino superior o enfisema subcutáneo en los hombros y cuello, el signo de la doble pared bronquial, el signo del diafragma continuo, y el signo de la V de Nagleiro (aire en el margen lateral de la aorta descendente) pueden ser también encontrados (2, 17).

La tomografía computarizada torácica es superior a la radiografía de tórax según algunos autores porque permite descartar causas secundarias y evaluar la magnitud del proceso, aunque hay algunos estudios que descartan la realización de tomografía computarizada de tórax para el manejo de los casos, la ecografía torácica y cervical es cada vez más usada en los servicios de urgencias por su coste-efectividad aunque sus criterios no están uniformemente establecidos (18, 19).

En esta patología es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras causas de dolor torácico y cervical tales como: cardiopatía isquémica, pericarditis, disección aórtica, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, rotura esofágica, absceso retrofaríngeo, infecciones respiratoria alta y bajas, etc. Es un proceso que en casi todos los pacientes evoluciona favorablemente sin recurrencias con una estancia hospitalaria corta entre 2-7 días y requiere solo tratamiento sintomático (20).

A diferencia de lo anteriormente mencionado con relación a la radiografía de tórax, la radiografía cervical lateral fue esencial para el diagnóstico en nuestra

casuística, en todos existía enfisema retrofaríngeo una forma poco común de presentación del neumomediastino espontáneo producido por una disección de planos musculares cervicales, tal vez una forma evolutiva tardía de dicho proceso, en todos nuestros casos se realizó tomografía computarizada de tórax donde se descartaron procesos secundarios pulmonares y se evaluó la cantidad de aire presente en el mediastino, nuestros pacientes fueron ingresados a cargo de cirugía torácica con tratamiento sintomático a base de oxigenoterapia y analgesia con una media de estancia hospitalaria de 4 días, equivalente a los estudios revisados, no se reportaron recurrencias y la evolución fue favorable siguiéndose la reabsorción aérea con radiografías de tórax y cervical.

## CONCLUSIÓN

El neumomediastino espontáneo es una patología infrecuente, de pacientes jóvenes y predominio en hombres, que no se diagnostica en la mayoría de los casos en las primeras consultas en urgencias, por lo que se necesita un alto índice de sospecha, donde la cervicalgia, la disfonía, la odinofagia y los signos de enfisema subcutáneo pueden ser la forma de presentación y en estos casos el Rx cervical sobre todo la proyección lateral es un complementario primordial para el diagnóstico, es una patología que evoluciona favorablemente con corta estancia hospitalaria y sin recurrencia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okada M, Adachi H, Shibuya Y, Ishikawa S, Diagnosis and treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum. *Respir Investing.* 2014;52(1) :36-40.
2. Sahni S, Verma S, Grullon J, Esquire A, Patel P, Talwar A. Spontaneous pneumomediastinum: Time for consensus. *N Am J Med Sci.* 2013;(8):460-4.
3. Bakhos CT, Pupovac SS, Ata A, Fantauzzi JP, Fabian T. Spontaneous pneumomediastinum: An extensive workup is not required. *J Am Coll Surg.* 2014;219 (4):713-7.
4. Ruiz-Ruiz F, Rubio T, Escolar F. Neumomediastino espontáneo. *An Sist Sanit Navar* 2006;29(2): 275-8.

5. Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. Mayo Clin Proc (Internet). 2009; 84(5):417-21.
6. Mihos P, Potasis K, Gakidis I, Mazaris E, Sarras E, Kontos Z. Sport-Related Spontaneous Pneumomediastinum. Ann Thorac Surg 2004; 78: 983-986.
7. Langwieler T, Steffani K, Bogoevsk, Mann O, Izbici J. Spontaneous pneumomediastinum. Ann Thorac Surg 2004; 78: 711-713.
8. Gerazounis A, Clarke P. Spontaneous pneumomediastinum: a benign entity or a significant problem?. Chest. 2005;128: 3298-3302.
9. Mordella B, Pavia R, Rugeri P, Barone M, Barresi P, Moraco M. Spontaneous pneumomediastinum: Experience in 18 adult patient. Lung 2007;185: 9-14.
10. Ovalle P. Neumomedistino espontáneo : Enfisema retrofaringeo forma de presentación no habitual. Revista Chil Radio 2005;11: 116-121.
11. Parece EA, Singer AJ, Sherman BW, Prescott A, Rutherford WF. Spontaneous pneumomediastinum: Clinic and natural history. Ann Emerg Med 1992;21: 1222-1227.
12. Mihos P, Potasis K, Gakidis I, Mazaris E, Sarras E, Kontos Z. Sports-related spontaneous pneumomediastinum. Ann thorax surg 2004; 78: 983-986.
13. Kim H, Cho T, Unusual presentation of spontaneous pneumomediastinum. Lung India 2010;27(4):239. Disponible en: <http://www.lungindia.com/text.asp?2010/27/4/239/71961>
14. Martin-Garrido C, Garzon Calles JA, Maya Galvez MJ, Esteban Revenga JM; López Garcia C. Neumomedistino y enfisema cervical espontáneo en alteraciones en la voz. Acta Otorrinolaringol Esp. 2003;54:151- 156.
15. Campillo- Soto A, Coll Salinas A, Soria-Aledo V, Blanco-Barrio A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, et al. Neumomedistino espontáneo: Estudio descriptivo de nuestra experiencia basada en 36 casos. Arch Bronconeumol.2005; 41 (9): 528-531.
16. Kaneki J, Kubo K, Kawashima A, Kaizumi J, Sekiguchi M, Sore S. Spontaneous pneumomediastinum in 33 patient: Yield of chest computed tomography for the diagnosis of the mild type. Respiration 2000;67:408-411.
17. Kim SH, Huh J, Kang IS. Spontaneous pneumomediastinum: A rare disease associated with chest pain in adolescents. Yonsei Med. J. 2015;56 (5):1437-42.
18. Martin MF, Hlaawastch A, Heussel CP, Schwaden F, Kauczor HU, The radiologic finding in neumomediastinum. Value of conventional radiography and comparison with computerized tomography. Radiología 1997;39(10):709-1
19. Ng L, Saul T, Lewis RE, Sonographic evidence of Spontaneous pneumomediastinum. Am J Emerg Med. 2013 feb, 31(2):462.e 3-4. Epub 2012 Nov 15.
20. Freixenet J, Garcia F, Rodriguez PM, Santana NB, Quintero CO, Hussein M, Spontaneous pneumomediastinum long - term follow - up. Respir Med 2005;99:1160-1163.

**Si desea citar nuestro artículo:**

Vázquez Pérez LA, de los Ángeles Pérez Marrero C. Neumomedistino espontáneo: Una serie de tres casos atípicos. Actual Med.2024;109(818):39-44. DOI:10.15568/am.2024.818.cc01

# LA MEDICINA INTERNA DEL PASADO, PRESENTE Y FUTURO

## INTERNAL MEDICINE OF THE PAST, PRESENT AND FUTURE

Díez García, Luis Felipe<sup>1</sup>

1. Medicina Interna. Hospital HLA Mediterráneo. Almería

Recibido: 16/11/2023 | Revisado: 24/11/2023 | Aceptado: 26/12/2023

DOI:10.15568/am.2024.818.ami01

Actual Med.2024;109(818):45-49

### Aula de Medicina Interna

En el marco de las XXXVIII Jornadas de Otoño de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADE-MI), que se celebraron entre el 3-4 de noviembre de 2.023 en la ciudad de Almería, tuve la oportunidad de exponer mi visión de la Medicina Interna y de los internistas; cómo ha cambiado esta percepción con el tiempo, y cuál creo que serán sus perspectivas de futuro; desde la visión personal de quien ha dedicado 43 años de su vida a aprender a ser internista, a vivir como internista y a seguir siendo internista. En las líneas siguientes expondré las principales ideas que presenté en dicha reunión.

Para comenzar, creo que hay que reconocer a la Medicina Interna como una especialidad que, fuera del ámbito médico (y a veces también entre médicos), “hay que explicar” porque no se puede expresar, con una frase corta y contundente, qué es la Medicina Interna y qué hacen los internistas. A un especialista de cardiología, nadie le pregunta a qué se dedica pues todos saben que los cardiólogos “estudian y tratan las enfermedades del corazón”; lo mismo ocurre a los endocrinólogos, infectólogos, geriatrías, neurocirujanos o médicos de familia. Sin embargo ¿cuántas veces tendremos que intentar explicar a lo largo de nuestra vida la vida qué es un internista y cuál es el campo de la Medicina Interna?. ¿Quién es capaz, además, de expresarlo en una frase corta, que no deje dudas a tu interlocutor sobre lo que eres y haces?. Por el contrario, tendremos que “explicar”, con cierto detalle, que los internistas nos dedicamos a atender a pacientes adultos, de un modo integral, holístico, que nos interesamos por todos sus problemas, que tomamos las decisiones basada en el método científico, que.....Cuántas veces, entonces, nuestro interlocutor nos interrumpe entonces para señalar: entonces los internistas son “como médicos generales, ¿verdad?”. Y de nuevo eso requiere otra explicación. “Bueno; sí somos una especialidad generalista, pero no somos médicos

generales; trabajamos fundamentalmente en el hospital, atendemos a pacientes más complejos que los médicos generales...” En fin; muchas explicaciones donde otros especialistas solo tienen que afirmar su especialidad para que sean identificados, desde ese mismo momento por la sociedad. Y es que la Medicina Interna, a pesar de algunos avances en los últimos años, sigue siendo una especialidad poco entendida, poco conocida; su nombre no es, permítaseme decir, “onomatopéyico” y ese nombre, ese “noble nombre” que se retrotrae a los inicios de la medicina científica en el siglo XIX, tan querido por nosotros, no se asocia socialmente, de manera automática, a una actividad y eso, en la sociedad de hoy.....es una desventaja, un punto débil.

Además, el término internista ha sido “apropiado” en demasiadas ocasiones por otros médicos que se dicen o incluso tienen el título de internistas. En España, en este momento, la única vía para conseguir el título de internista es la formación vía MIR y por tanto solo son internistas quienes así lo han conseguido. Sin embargo, en los años 80, la mayoría de los especialistas médicos españoles eran especialistas de órgano (cardiólogos, por ejemplo) e internistas. Este título se obtenía fácilmente acreditando que se tenía una cierta experiencia en la atención a pacientes médicos hospitalizados. En esa época era habitual que plazas de oposiciones de Medicina Interna fueran ocupadas por otros especialistas, con título de Medicina Interna, que después se dedicaban a las labores propias de su verdadera especialidad. Esto ahora no ocurre en España, pero en los países del Norte de Europa y en USA, para ser especialista médico se exige un tronco común de competencias en Medicina Interna de 2-3 años que se complementa con un entrenamiento específico en otras especialidad. En USA la mayoría de los que continúan entrenándose en la “atención global del paciente hospitalizado” pasan a denominarse

Correspondencia

Luis Felipe Díez García

Hospital HLA Mediterráneo. Almería

narse “hospitalistas” (término que entiende bien la población americana y no necesita explicación larga y farragosa).

Otra característica que tenemos con frecuencia los internistas es nuestro sentimiento ambivalente sobre lo que somos en el proceloso mundo sanitario. Nos gusta nuestra especialidad; en general no la cambiaríamos por otra si tuviéramos opción (se excluyen los aspirantes a infectólogos), tenemos “orgullo de ser internistas”, orgullo por interesarnos por “todo lo que pueda suceder a una persona enferma”. La otra cara de la moneda muestra un, bastante general, “sentimiento de inferioridad” respecto a otras especialidades y el trato que nos reservan las Direcciones del Hospital (siempre atentas a “vender” la última innovación tecnológica o premiar la reducción de las LEQ) y respecto a los compañeros de otras especialidades. De hecho, algunos internistas sí definirían a la Medicina Interna con una frase rotunda como “la especialidad que atiende a los pacientes en el hospital que no quieren los demás”. Naturalmente es una “bouteade” que cuando se hizo mayoritaria ha acompañado a los tiempos más oscuros de la Medicina Interna, especialmente en el último tercio del siglo XX.

### ¿POR QUÉ SOMOS INTERNISTAS?

Por tanto, la Medicina Interna es una especialidad “especial” dentro de la medicina. Y sin embargo, todos los internistas hemos elegido serlo en vez de ser cardiólogos o cirujanos plásticos. ¿Por qué hemos elegido ser especialistas “generalistas” (lo que ya por sí es un poco contradictorio)? Probablemente las razones son diversas en cada individuo: lo que se señala con mayor frecuencia es que nos atrae ver al paciente en su globalidad, la capacidad holística y polivalente de la Medicina Interna. La elección de la especialidad se hace en una edad temprana, tras la obtención del título de médico, cuando seguramente no se tienen todas las claves e información para decidir el futuro profesional. En mi caso, creo que elegí ser internista, porque me apasionaba “el diagnóstico”, especialmente de los casos más oscuros y complejos a través del razonamiento clínico (historia clínica, exploración, análisis y asociación de datos). O sea por la faceta un poco “detectivesca” y también de “saber humanista” que tan bien representaban en aquel momento los grandes internistas de entonces; en mi caso el Profesor Juan Martínez L. de Letona, capaces de encontrar la “huella del crimen” solo con una buena anamnesis, exploración y razonamiento clínico. También me influyó “el prestigio” de la especialidad ya que por aquel entonces (principios de la década de los 80) los mejores números del MIR elegían Medicina Interna en vez de Cirugía Plástica, Dermatología o Cardiología, como en la actualidad. Desde aquellos lejanos años la Medicina Interna ha

experimentado un cambio espectacular pero creo que los motivos que me impulsaron a elegir esta especialidad siguen siendo algunos de los motivos más íntimos que siguen empujando a los jóvenes médicos actuales a elegir esta especialidad.

### EL PASADO DE LA MEDICINA INTERNA

La Medicina Interna tiene un pasado fundacional “glorioso” que se inicia con la Medicina científica allá en el siglo XIX. Aunque los orígenes del término se sitúan en Alemania alrededor del año 1.880, probablemente fue Willian Osler “el padre” de la Medicina Interna. En nuestro país su desarrollo coincide con la construcción de los primeros grandes hospitales donde ejercieron grandísimas figuras médicas, que son hoy los grandes “padres” españoles de la especialidad. Por entonces, D. Carlos Jiménez Díaz, en Madrid, o D. Agustín Pedro Pons, en Barcelona, representaban el saber médico científico y fueron médicos humanistas que formaron múltiples discípulos que se distribuyeron por los grandes hospitales que se fueron construyendo en nuestro país. Por entonces la Medicina Interna era el servicio o departamento médico donde trabajaban internistas que atendían a todos los problemas médicos que ingresaban en el hospital y que en los años siguientes, con frecuencia, fueron dedicándose a la atención de patologías más dirigidas: enfermedades digestivas, respiratorias, cardíacas y con el desarrollo imparable de las técnicas diagnósticas y terapéuticas condujo al desarrollo de las distintas especialidades médicas, habitualmente integradas en un gran servicio o departamento de Medicina Interna, donde colaboraban internistas “puros” con otros internistas que además eran “subespecialistas”, con un afán de autonomía creciente respecto a la especialidad “madre” y que en el curso de unos pocos años crearon secciones y servicios propios que, con el desarrollo del sistema hospitalario, se generalizaron en nuestro país. Así, en los años 70 prácticamente todos los grandes hospitales ya tenían desarrolladas las especialidades médicas más relevantes integradas en un único servicio o departamento de Medicina Interna dirigido por un “pope” de la especialidad.

A finales de la década de los 70 se tomó en España la decisión que en mi opinión cambió el desarrollo de la medicina española para siempre y fue la clave para que en los años siguientes se colocara la Sanidad española en los primeros puestos del ranking mundial. Me refiero al cambio en el Sistema de formación de los especialistas españoles, siguiendo el sistema de “internado y residencia americano” que habían estudiado en ese país algunos de los líderes médicos de entonces, la mayoría de ellos internistas. Así nació el sistema de formación MIR basado en una selección de los candidatos a especialistas en

un examen previo “justo y competitivo” y el aprendizaje basado en la práctica y el trabajo supervisado con autonomía creciente. El sistema de formación MIR fue capaz de formar a generaciones de médicos que revolucionaron la medicina de nuestro país y sigue siendo uno de los elementos más reconocibles de la “marca España”.

En el diseño del nuevo sistema de especialización médica en España se optó por un modelo que condicionó el desarrollo de las especialidades y de la Medicina Interna en las décadas siguientes. En EEUU y en los países del Norte de Europa, con algunas variantes, se diseñó un periodo de formación troncal de 2-3 años para las especialidades de un mismo tronco y un periodo específico posterior. Sin embargo, en España, los programas de formación, promovidos desde Comisiones de las distintas especialidades, diseñaron un aprendizaje durante los dos o tres primeros años de rotaciones variables por las secciones/servicios más afines con la especialidad en vez de promover un tronco de competencias común, que aunque se ha intentado implantar en años posteriores nunca se ha conseguido. La consecuencia a largo plazo ha sido, generalizando, que los especialistas españoles tienen escasas competencias básicas compartidas, se sienten especialistas solo de lo suyo y surgió un modelo de internista generalista, difícilmente trasladable y comparable al de los EEUU y los países del Norte de Europa. Todos los internistas españoles actuales somos herederos de este modelo diferenciado que, como no puede ser de otra manera, tiene puntos fuertes y también debilidades que han condicionado la posición de la Medicina Interna desde entonces y de cara al futuro.

## LA CRISIS DE LA MEDICINA INTERNA

Como pasó en España en el siglo XIX con la pérdida de las últimas colonias, la separación y crecimiento imparable de las distintas “subespecialidades médicas” condujo a la Medicina Interna a un estado de melancolía y de crisis, especialmente en los grandes hospitales del país. En el último cuarto de siglo pasado la Medicina Interna perdió el liderazgo de los años previos; pasó a competir en recursos y desarrollo, con desventaja, con el resto de especialidades, más brillantes a los ojos de las gerencias y de la sociedad; dejó de elegirse en los primeros puestos del MIR y los internistas más prominentes de entonces, como nuestros pensadores del 98, no dejaron de preguntarse qué nos había pasado y cuál era el papel de la Medicina Interna en ese escenario. Fueron años duros para la Medicina Interna cuya cartera de servicios se estaba limitando a los pacientes sin diagnóstico claro de órgano al ingreso, con enfermedades sistémicas o infecciosas y a los pacientes que “rechazaban otros especialistas”.

## PRIMERAS SEÑALES DEL “RESURGIMIENTO”

En ese panorama de crisis y melancolía de la Medicina Interna se produjeron dos hechos que, en mi opinión, supusieron, el inicio del cambio.

En la década de los 80 emergió una nueva enfermedad infecciosa que afectaba y conducía a la muerte a prácticamente todos los pacientes infectados, que en nuestro país eran jóvenes y adictos a drogas en una mayoría de casos: el SIDA. La infección VIH fue la última pandemia del siglo XX y exigió adaptar nuestra estructura asistencial, dedicar abundantes recursos materiales y disponer de una generación de médicos que atendieran a los pacientes afectados. Fueron en la inmensa mayoría de casos jóvenes internistas quienes dedicaron, con pasión, su desarrollo profesional a la atención a los pacientes infectados por esta enfermedad y demostraron, por primera vez, que el modelo de internista español permitía al país enfrentarse con éxito a una crisis sanitaria de gran envergadura al disponer de una “infantería de choque” de médicos especialistas generalistas capaces de abordar los nuevos retos en primera línea de un modo brillante. Muchos de los internistas de mi generación, estuvimos en esa batalla y nos sentimos orgullosos de ello.

El segundo hecho importante fue la creación progresiva de una red creciente de hospitales comarcales en nuestro país. En ese nuevo modelo de hospital, más cercano a los pacientes, el internista pasó a ser y a tener, como en las décadas previas, el papel protagonista y de liderazgo en la atención de los procesos médicos del adulto respecto al resto de especialistas médicos, más dedicados a la atención ambulatoria y las técnicas diagnósticas. Los internistas demostraron que trabajaban con calidad y eficiencia, y aún hoy siguen siendo los líderes de la atención médica en estos hospitales que atienden alrededor de 1/3 de la demanda asistencial de nuestro país. De nuevo, la apuesta por “el generalismo” que suponía la Medicina Interna consiguió una respuesta brillante en esta nueva estructura asistencial.

## EL “RESURGIMIENTO” LLEGA CON EL CAMBIO DEL SIGLO

El resurgimiento de la Medicina Interna comienza en los años previos y posteriores al cambio de siglo. Generalizando mucho el fenómeno se debió tanto a factores internos como a factores externos.

El principal factor interno fue la salida del laberinto melancólico en que se encontraba la especialidad (a pesar de éxitos contrastados como la atención del SIDA y en los hospitales comarcales) y el planteamiento de un nuevo desarrollo estra-

tético de la Medicina Interna en un entorno que había cambiado sin vuelta atrás y lo seguiría haciendo en los próximos años. Por fin, se hicieron propuestas de largo alcance que redefinían el papel de la Medicina Interna, apostaban firmemente por su generalismo y polivalencia, se implicaban en la organización de nuevos modelos innovadores, en el liderazgo en la atención a los pacientes pluripatológicos, en la coordinación con Medicina de Familia, en la asistencia compartida, en los cuidados paliativos... Quiero señalar que los internistas andaluces tuvieron un papel protagonista en el impulso de ese cambio. Desde Andalucía se impulsó, con el apoyo de la SADEMI, el Plan Estratégico de la Medicina Interna de Andalucía, que tras un análisis profundo de la situación, planteó las líneas de actuación en los siguientes años. Algunos de estas ideas se presentaron en Sociedad durante el Congreso que la SADEMI realizó en Almería en el año 1.999.

A nivel nacional la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) transformó sus estructuras y organización y adoptó como propios principios y líneas de actuación señalados desde Andalucía. Desde una apuesta por el generalismo radical de todos los internistas se abrió a la formación de grupos de trabajo que permitieran el desarrollo colaborativo de prácticas innovadoras y grupos de investigación en los temas de mayor interés para los internistas. El éxito de esta última idea fue espectacular y en la actualidad están integrados en la SEMI hasta 21 grupos de trabajo que han recogido el entusiasmo de la mayoría de los internistas y están liderando o coliderando con otros especialistas el desarrollo asistencial y el progreso de las distintas áreas de interés.

El principal factor externo que condicionó el “resurgimiento” de la Medicina Interna fue el progresivo envejecimiento de la población y el ingreso en nuestros hospitales de una población creciente y al fin mayoritaria con múltiples enfermedades, problemas funcionales y sociales que no “encajaban” en la tradicional estructura de atención en Unidades estanco “de órgano” de los hospitales. La Medicina Interna los asumió como propios y basó su desarrollo en la atención a los múltiples problemas que presentaban tanto en el ámbito médico como quirúrgico, hospitalario o ambulatorio, en coordinación con Atención Primaria, con especialidades quirúrgicas y con otras especialidades médicas.

### EL PRESENTE DE LA MEDICINA INTERNA

La situación de la Medicina Interna en las primeras décadas de este siglo es buena y sólida y ha recuperado su papel de “especialidad básica del sistema sanitario” especialmente a nivel hospitalario, como ser reconoció en un emocionante acto en Las Cor-

tes Españolas hace escasas semanas. La expansión de Medicina Interna en múltiples áreas de interés, reflejadas a su vez en los distintos grupos de trabajo de la SEMI, ha sido espectacular. En la mayoría de los hospitales, grandes, medianos o pequeños, la Medicina Interna es líder en actividad y recursos entre los servicios médicos, Y nuevamente, ante una nueva prueba a la capacidad de respuesta del Sistema Sanitario Público como fue la pandemia del COVID-19 han sido, otra vez los internistas, (por supuesto, que con la colaboración de otros compañeros) los especialistas donde ha recaído la mayor carga asistencial a nivel hospitalario y los que han generado más altas por esta enfermedad, por encima de otras especialidades o Unidades como Neuromología, Infecciosas o Geriatría. La Medicina Interna también está bien posicionada en el sistema, mantiene su prestigio docente y ha aumentado su potencial investigador.

### EL FUTURO DE LA MEDICINA INTERNA

Pienso que el futuro de la Medicina Interna es optimista; el generalismo en los hospitales ha llegado para quedarse; la población envejecerá aún más; la mayoría de los pacientes ingresados, médicos y quirúrgicos, serán pluripatológicos y precisarán del apoyo de médicos generalistas y no es una quimera suponer un futuro, que ya es presente en algunos hospitales, de unidades médicas (Oncología) o quirúrgicas (Unidades de cadera) atendidas por internistas con el apoyo de sus especialistas “primarios”. Creo que continuarán desarrollándose Unidades de Atención específicas preferentemente en consultas externas, muchas en colaboración con otras especialidades: insuficiencia cardiaca, diabetes, riesgo vascular, enfermedades raras, enfermedad tromboembólica... Tenemos que repensar nuestra relación con Atención Primaria: colaboración máxima, pero cada uno en su ámbito propio de actuación: atención primaria y atención hospitalaria. Y también conseguir, de una vez por todas, que la población española conozca mejor quienes somos los internistas mejorando nuestra imagen de marca.

Sin embargo, también se está volviendo a hablar de la crisis de las especialidades más generalistas: Medicina de Familia, Medicina Interna, Geriatría y Pediatría. Esta percepción es más intensa respecto a la especialidad de Medicina de Familia, donde se prevé un déficit de médicos en los próximos años muy importante. Las malas condiciones laborales, la difícil progresión en la carrera docente o de investigación, las pobres condiciones económicas, los problemas de conciliación familiar y el escaso prestigio social, están conduciendo a que las plazas de Medicina de Familia se seleccionen en los últimos lugares o queden vacantes en el MIR y los futuros especialistas elijan especialidades más tecnificadas.

Uno de los mayores desafíos para la Medicina Interna será afrontar con éxito la relación con las Enfermedades Infecciosas en los próximos años. La Medicina Interna reconoce la necesidad de contar con médicos expertos en enfermedades infecciosas y su acreditación como tales con un Diploma de Área de Capacitación Específica en Enfermedades Infecciosas, que se conseguiría tras un entrenamiento específico tras la finalización de la residencia de Medicina Interna. Sin embargo, muchos internistas, autodenominados “infectólogos”, están luchando desde hace años por su reconocimiento como una especialidad diferenciada e independiente total de la Medicina Interna. De nuevo la rueda de la historia, parece llevarnos al mismo sitio que a mediados del pasado siglo, cuando las especialidades médicas se separaron de la Medicina Interna. La creación de una especialidad propia de enfermedades infecciosas (como puede ser la Reumatología o la Endocrinología), con un programa de formación diferenciado, sin un programa de formación troncal común, desgajará para siempre de la Medicina Interna a un grupo numeroso de internistas que podrían suponer hasta 1/3 del total, muy activos y de gran prestigio profesional. Si eso llega a ocurrir y en mi opinión eso depende en la actualidad de que una mayoría política lo apoye, la fractura será muy dolorosa para ambas partes; los conflictos por la cartera de servicios, por los recursos humanos (plantillas, OPE), por la captación de residentes... serán numerosos y probablemente ambas partes perderán en tamaño y prestigio. No soy optimista respecto a esta cuestión pues creo que es muy probable que ocurra. Sin embargo también creo que la Medicina Interna debe afrontar el desafío con valentía, asumiendo que la atención a las enfermedades infecciosas estará siempre en el corazón de su quehacer médico y cartera de servicios, con o sin especialidad de enfermedades infecciosas, y que por tanto seguirá siendo la especialidad que liderará la atención de las infecciones en los hospitales comarcales y la mayoría de las infecciones más comunes en los hospitales grandes como lo es en la actualidad. Y habrá que aprender a convivir/colaborar/disputar el papel de la Medicina Interna general en esa área como se ha hecho en los últimos años, con éxito, en otros campos como la insuficiencia cardiaca, diabetes, riesgo vascular, EPOC....

También son crónicos nuestros problemas con la Geriatría (especialmente en Andalucía), los Cuidados Paliativos o las Urgencias. Aunque no suponen una amenaza de la envergadura de las “Enfermedades infecciosas” sí creo que la Medicina Interna, como organización, debería tener un papel más activo y militante y agresivo frente al poder político para seguir reivindicando estos espacios para la Medicina Interna.

La Medicina Interna también debe enfrentarse en los próximos años a un relevo generacional acelerado. Asegurar su futuro dependerá de conseguir que

las nuevas generaciones de médicos elijan ser internistas y ello implica estimular esa elección desde las Facultades de Medicina incrementando, de manera atractiva, la presencia del generalismo en los programas de Medicina y escuchando las preferencias y expectativas de las nuevas generaciones de médicos. Respecto al futuro laboral de los internistas también soy optimista. Según el Informe sobre Oferta-Necesidad de Especialistas Médicos en España para los años 2021-2035 de la Universidad de las Palmas de Gran Canaria “harán falta menos pediatras y más especialistas que traten enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y a pacientes pluripatológicos complejos y la Medicina de Familia y la Medicina Interna serán piezas, más esenciales si cabe, del Sistema Sanitario”. Los hospitales del futuro, según un proyecto de la SEMI y la fundación IMAS “deberá asegurar una asistencia sanitaria centrada en el paciente e integrarse en una Red de Servicios que garantice la continuidad y la integrabilidad de la asistencia desarrollando programas de atención sistémática al paciente crónico complejo”. En este escenario, las competencias y habilidades de los internistas seguirán siendo imprescindibles y los residentes de Medicina Interna actuales serán la garantía de un futuro brillante para la especialidad, manteniendo los valores de la misma, con el “orgullo de ser internistas”.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

### Si desea citar nuestro artículo:

Díez García LF. La Medicina Interna del pasado, presente y futuro. Actual Med.2024;109(818):45-49. DOI:10.15568/am.2024.818.ami01

# EDUARDO GARCÍA SOLÁ (1845-1922). PROFESOR, INVESTIGADOR, ACADÉMICO Y RECTOR

EDUARDO GARCÍA SOLÁ (1845-1922). PROFESSOR, RESEARCHER, ACADEMIC AND RECTOR

**Girón Irueste, Fernando María<sup>1</sup>; Guirao Piñeyro, Miguel<sup>1</sup>; Girón Pascual, Rafael María<sup>2</sup>**

1. Académicos de número. Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Granada. España
2. Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Recibido: 01/02/2023 | Revisado: 15/03/2023 | Aceptado: 05/12/2023

DOI:10.15568/am.2024.818.hca01

Actual Med.2024;109(818):50-62

## **Historia, Conmemoraciones y Aniversarios**

### **RESUMEN**

Eduardo García Solá fue un personaje importante en la Universidad de Granada que ha sido estudiado por diversos autores. Fue el primer catedrático de Histología y Anatomía Patológica. En el presente trabajo nos ocupamos de algunas facetas menos conocidas, como son: sus trabajos de microbiología, su pertenencia a la Real Academia de Medicina, de la que fue presidente, y su labor al frente del rectorado granadino en los comienzos del siglo XX.

### **Palabras clave:**

García Solá; Histología; Anatomía patológica; Microbiología; Real Academia de Medicina de Granada; Universidad de Granada.

### **ABSTRACT**

Eduardo García Solá was an important character at the University of Granada who has been studied by various authors. He was the first professor of Histology and Pathological Anatomy. In this paper we deal with some lesser-known facets, such as: his microbiology work, his membership of the Royal Academy of Medicine, of which he was president, and his work at the head of the University of Granada at the beginning of the 20th century.

### **Keywords:**

García Solá; Histology; Pathological anatomy; Microbiology; Royal Academy of Medicine of Granada; University of Granada.

## **INTRODUCCIÓN**

A principios del año 2022 se ha cumplido un siglo del fallecimiento de uno de los personajes granadinos más importantes del periodo de finales del siglo XIX y principios del XX: Eduardo García Solá. Fue catedrático de Patología General y Anatomía Patológica y el primer catedrático de Histología de la Universidad de Granada, además de rector; presidente de la Real Academia de Medicina; además de cultivar la historia de la medicina. Pero a nuestro modo de ver lo más importante son sus trabajos sobre microbiología. Perteneció con pleno derecho a la generación de sabios, junto con Federico Olóriz, Santiago Ramón y Cajal, José Ribera y José Gómez

Ocaña, entre otros. Por todo ello, no ha pasado desapercibido por la reciente historiografía española. En efecto, últimamente se han ocupado de su figura Torres López; Aguilar Bultó; Rico Abello y Guillermo Olagüe. (1)

En este trabajo, concebido a modo de homenaje a su memoria, nos ocuparemos de recordarle en las áreas expuestas. Para ello, utilizaremos como fuentes primarias documentos inéditos conservados por sus descendientes, así como la tradición oral; los fondos de los registros civiles; los archivos de la Universidad de Granada; del Senado; del Archivo General Militar de Segovia; de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada y, sobre todo, usaremos sus publicaciones.

### **Correspondencia**

**Fernando María Girón Irueste**

Profesor de Historia de la Medicina. Universidad de Granada

Académico de número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

E-mail: fmgiron@ugr.es

## BIOGRAFÍA DE EDUARDO GARCÍA SOLÁ

Eduardo Julio García Solá nació en Málaga el 17 de febrero de 1845. (2) Su padre, José García Boix, era farmacéutico militar, destinado en Málaga y trasladado posteriormente a Granada. Su madre fue Concepción Solá Arroyo, nacidos ambos en dos pequeñas poblaciones de las provincias de Cuenca y Toledo. Era el tercer hijo del matrimonio y fue bautizado en la malagueña parroquia de Santiago. (3) Ya en Granada, realizó los estudios primarios en el conocido colegio “San José”, situado en la Calle Cárcel Baja, dirigido por José Aguilera López y, a su fallecimiento en 1901, se haría cargo su yerno, Agustín Rodríguez Lecea. (4) En este colegio cursarían sus estudios muchos personajes granadinos relevantes como Federico Olóriz Aguilera, Melchor Almagro o Emilio Herrera Linares.

Cursó sus estudios de bachillerato en el Instituto de Granada que, como no tenía sede propia, estaba situado en el Colegio Mayor San Bartolomé y Santiago. Realizó la carrera en la Universidad de Granada, alcanzando el título de Licenciado en Medicina y Cirugía en 1867. El tema del examen de licenciatura fue “La responsabilidad del médico”. Un séptimo curso lo hizo en Barcelona, sin que sepamos muy bien la razón. Su expediente es insuperable: en las veinticuatro asignaturas obtuvo sobresaliente y, de ellas, *Patología Quirúrgica, Obstetricia, Medicina Legal, Ampliación de terapéutica e Hidrología y Clínica de Obstetricia*, con premio. Fue alumno interno por oposición desde 1864, lo que le mantuvo en perenne contacto con la Facultad y el Hospital durante un tiempo. (5) En 1866 fue nombrado ayudante interino para las clases prácticas de la Facultad de Medicina, sin haber finalizado sus estudios. (6)

La Facultad de Medicina estaba por entonces, y desde 1854, situada en un pequeño local adosado a la parte posterior del Hospital Provincial, antiguo Hospital de San Juan de Dios, constituyendo un pequeño tercer patio añadido a los dos primitivos. No tenía entrada propia y se accedía a través de ese patio. Además, algunas salas del mismo hospital funcionaban como Clínico. Sus reducidas dimensiones apenas permitían la existencia de un par de aulas, una sala de disección y unas dependencias menores. En ese edificio estaría hasta 1887, año en que se inauguraría una nueva sede, situada prácticamente en el mismo solar, pero con más amplias instalaciones.

Sus profesores fueron Aureliano Maestre de San Juan en *Anatomía e Higiene*; Eduardo del Castillo Lechaga en *Medicina Legal*; Benito Amado Salazar en *Obstetricia*; Santiago López Argüeta en *Patología y Clínica Médicas*; Juan Creus y Manso en *Anatomía Quirúrgica y Operaciones* y Enrique Ferrer y Viñerta en *Terapéutica Médica*.



**Figura 1.** Fachada posterior de la Facultad de Medicina, sobre 1855. Se aprecian los dos grandes patios, pero no el tercero, muy pequeño, que daba acceso a la Facultad de Medicina.

En el mismo año del final de su carrera, 1867, según el mismo recoge en un currículum presentado en 1887, que veremos más tarde, ingresó con el número uno en Sanidad Militar y como tal consta en el Archivo General Militar de Segovia. (7) También obtuvo el número uno en las oposiciones a profesor clínico del Hospital General de Madrid, si hacemos caso a la misma fuente. Como médico militar estuvo en la batalla del Puente de Alcolea, que propició la salida de España de Isabel II, y también en el frente del Norte, en el curso de la tercera guerra carlista.

Obtuvo la plaza de catedrático de *Patología General y Anatomía Patológica* de la Universidad de Granada en 1872 (8) y sus compañeros desde entonces fueron una pléyade de grandes profesores. Según vemos en una conocida fotografía, en 1875 el claustro de la Facultad de Medicina estaba compuesto por:

Vicente Guarnerio Gómez, *Clínica Quirúrgica*. Decano  
 Juan Creus y Manso, *Anatomía Quirúrgica y Operaciones*  
 Santiago López-Argueta Landete, *Patología Médica*  
 Antonio García Carrera, *Anatomía Descriptiva*  
 Eduardo García Duarte, *Patología Quirúrgica*  
 Eduardo del Castillo Lechaga, *Medicina Legal*  
 Basilio Sanz Baudot, *Fisiología experimental*  
 Gerardo Jeremías Devesa, *Anatomía Descriptiva y General*  
 Benito Hernando Espinosa, *Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar*  
 Antonio Gómez Torres, *Clínica de Obstetricia y Enfermedades especiales de la mujer y de los niños*  
 Eduardo García Solá, *Patología general y Anatomía patológica*. Secretario de la facultad.  
 Arturo Perales Gutiérrez, *Patología especial de la mujer y de los niños*.

A muchos de ellos nuestro biografiado dedicaría años más tarde sendos trabajos histórico-médicos.

En el largo periodo comprendido entre 1872 y 1891 fue el secretario de la Facultad de Medicina y cesó en dicho año al ocupar el rectorado. (9)



Figura 2. Claustro de profesores de la Facultad de Medicina en 1875.

No ejerció la llamada medicina privada, lo que no era muy frecuente en esa época; fue por tanto un profesor e investigador a tiempo completo, lo que le permitió dedicar mucho tiempo a la segunda tarea. Sin duda, la fortuna de su mujer ayudó mucho a ello. (10) Fue nombrado senador del Reino por la Universidad de Granada el 28 de julio de 1901; consejero de Instrucción Pública el 23 de marzo de 1902 (11) y Gran Cruz de Isabel la Católica.

Se casó el 26 de enero de 1873 con María de la Aurora Orejón Fernández de Córdoba, nacida en Loja en 1846. (12) Con ella tuvo a Aurora, Concepción y José. Concepción, andando el tiempo, sería la mujer de Víctor Escribano García (1870-1960), catedrático en Granada de *Anatomía Topográfica y Operaciones*.



Figura 3. Matrimonio Solá Orejón y sus hijos, fotografiados en La Alhambra.



Figura 4. Fotografía familiar. Arriba, Concepción y Víctor Escribano. Abajo, el ama, Eduardo García Solá, sus nietas y Aurora.

El discurso de inauguración del año académico 1882-83, que le correspondió por antigüedad según es costumbre, es de carácter histórico: “Algunos apuntes para la biografía del insigne médico antequerano Francisco Solano de Luque (1684-1738)”. Pese a que la fama de este autor en su tiempo fue grande, su escrito sobre el pulso llegó a ser traducido al inglés, no pasa de ser un compendio de la especulación más desaforada.

En 1910, el prestigio de García Solá en España, con referencia al origen y a naturaleza de la enfermedad era tal que, como hemos leído, se igualaba con las tres grandes figuras médicas de su tiempo: José de Letamendi, Amalio Gimeno, y Jaime Pi y Suñer.

Según se nos ha afirmado por diversas vías tenía un fuerte carácter y a veces se hacía entender elevando la voz. En la universidad le llamaban solemnemente “el amo”; pero también sabemos que era una persona cariñosa y muy familiar. Fue un agudo e incansable polemista, sosteniendo a ultranza sus razones, incluso con el mismísimo Pasteur, como lo recuerda la necrológica que apareció en 1922 en la revista catalana *Treballs Societat Biología*. Y, sobre todo, un consumado difusor de la información médica, publicando el mismo artículo en, a veces, tres revistas distintas. Las referencias que tenemos sobre su función docente nos lo muestran como un gran profesor, que perenemente se ocupaba de los alumnos, y dotado de cierta ironía. Le apodaban “solo de trombón” porque acostumbraba a imitar el sonido de este instrumento cuando iba distraído. Y también era un fumador empedernido, que aprovechaba los últimos momentos de la clase para liar un cigarro, que a continuación se fumaba.

En 1900 vivía en la calle San Matías 24-26 (hoy 20) de Granada y allí murió el 13 de enero de 1922. (13)

## GARCÍA SOLÁ, CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA GENERAL Y ANATOMÍA PATOLÓGICA Y DE HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

A partir de 1872 García Solá ocupará la cátedra de *Patología General y Anatomía Patológica* de la Universidad de Granada; pero no creemos que tuviese una especial predilección por esta disciplina, a juzgar por sus antecedentes: médico militar y profesor clínico del Hospital General de Madrid. Seguramente se decidió por ella, simplemente, porque se trataba de una plaza en Granada que le interesaba.

La asignatura de *Patología General* parece que no tenía excesiva raigambre en la Facultad de Granada. Estando unida *Materia Médica y Arte de recetar* fue habitualmente desempeñada por profesores de terapéutica, entre ellos Antonio Coca y Cirera (1817-1872), quien la ocupó desde 1852 y fue autor de uno de los más conocidos tratados de terapéutica de la época. (14)

En cuanto a la disciplina de *Anatomía Patológica*, su uso se difundió por Europa de forma notable durante los primeros años del siglo XIX, dentro de la denominada “mentalidad anatomo-clínica” de Pedro Laín: era el triunfo de la Escuela de París, con Xavier Marie Bichat a la cabeza. (15) Dicha tendencia hacía gravitar el diagnóstico de la enfermedad casi exclusivamente sobre la lesión anatómica observada en el cadáver, relacionándola con los datos clínicos obtenidos en vida del paciente; de ahí su nombre. El primer catedrático de dicha disciplina en Granada no llegará hasta 1867: Antonio Alonso Cortés, que ocupó una cátedra denominada *Patología General, sus Clínicas y Anatomía Patológica*. (16)

La adscripción de García Solá terminó con una larga serie de profesores que habían desempeñado su cometido durante un breve periodo de tiempo. En cambio, él estaría quince años al frente de la misma, hasta 1887, año en que se traslada a la de *Histología y Anatomía Patológica*. Sucedió en ella a José Enrique Pérez Andrés (1839-1867) auxiliar de la cátedra. La cátedra se denominaba por entonces *Elementos de Fisiología, Patología General y Anatomía Patológica*, y la desempeñó durante cuatro años, hasta 1871. (17) A partir de entonces se separarían las disciplinas de *Fisiología* por un lado y *Patología y Anatomía Patológica*, por otro.

La toma de posesión por parte de nuestro personaje de este destino tuvo como consecuencia la publicación de sendas obras al respecto. La primera fue un voluminoso libro de texto, más de 800 páginas, con el mismo título que la disciplina: “*Patología general y Anatomía Patológica*”, y apareció en 1874. (18) Con igual título se habían publicado en España, unos años antes, algunos escritos sobre el tema, pero mucho más breves: Francisco de Paula Folch y Amich (1799-1888) profesor de la disciplina en Barcelona; Matías Nieto

y Serrano (1813-1902), en Madrid, y Antonio Alonso Cortés (1838-1922), que precisamente en 1867 había estado unos meses enseñándola en Granada. Es muy posible que García Solá se basase en uno o varios de ellos. Posteriormente, José Letamendi editaría un “*Curso de patología general*” en tres volúmenes, entre 1883 y 1889. (19)

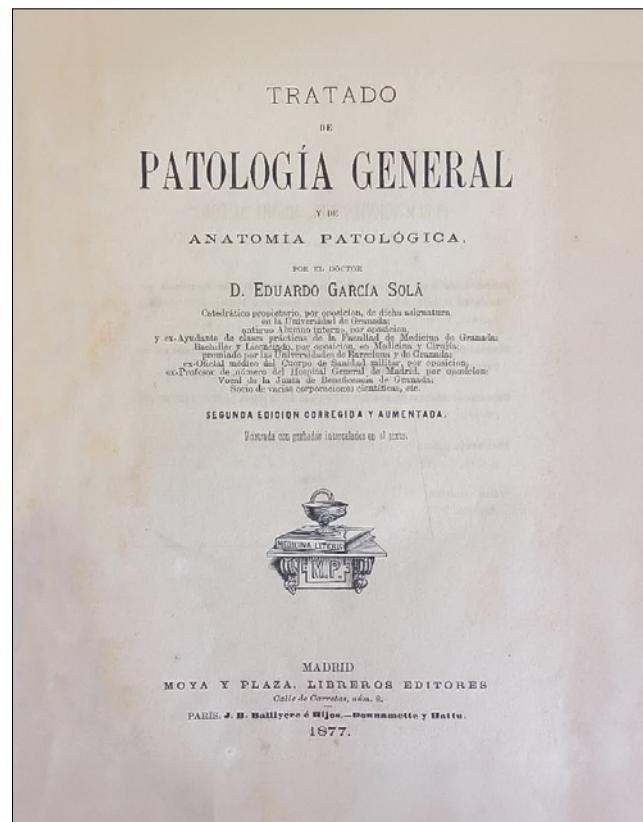


Figura 5. Portada de su Tratado de Patología general y Anatomía patológica.

Continuó su labor elaborando un programa de la asignatura, que apareció en una revista médica al año siguiente. (20) Entre 1876 y 1877 realiza dos publicaciones sobre aspectos anatomo-patológicos de la lepra. (21) Y dio a luz dos años más tarde un texto sobre el diagnóstico de las enfermedades basado en la anatomía patológica: “*Manual de microquímica clínica o Diagnóstico médico fundado en las exploraciones microquímicas*”. (22) Una segunda edición corregida y aumentada de su “*Patología general y Anatomía patológica*” apareció en 1877. Lo propio sucedería con una tercera, cuarta y quinta de 1882, 1893 y 1906, respectivamente. (23) Sin duda fue el libro de texto de muchas promociones de médicos españoles; solo la “*Anatomía patológica*” de Santiago Ramón y Cajal puede compararse en cuanto a su difusión. (24)

En 1879 estudió determinados tumores bajo el prisma anatomo-patológico. (25) Y es que casi desde el principio de su actuación dispuso de un laborato-

rio: muy posiblemente se trataba del que Aureliano Maestre de San Juan había conseguido montar en la facultad y que dejó tras su ida a Madrid en 1873. (26) El propio García Solá nos informará de ello cuando enumere su currículum en 1887 con motivo de su traslado a la cátedra de Histología y Anatomía Patológica: “Llevo ejecutando trece años cuantos análisis microscópicos reclama el servicio de la Facultad de Medicina de Granada”. Según esto, lo manejaba desde 1874. Lo más probable es que estos análisis fueran en principio solo de tipo anatomo-patológico, porque para ello era catedrático de *Anatomía Patológica*, y como tal sería requerido para ello, pero más tarde aumentaría el campo de acción a otras áreas, como veremos.

Antes, en 1872, había hecho una pequeña incursión al campo de la segunda de las tres mentalidades del siglo XIX, según Pedro Laín: “la fisiopatológica”. Dicha mentalidad concluye que lo importante para establecer el diagnóstico es averiguar qué tipo de disfunción afecta al paciente. (27) Para ello se montarán pruebas para ver cómo responde el organismo, y lo mismo que la mentalidad anatomo-clínica había fundamentado la aparición de la anatomía patológica, la fisiopatológica abrirá el camino a la patología experimental. El trabajo de García Solá trató de establecer qué se podría esperar de la espirometría en las enfermedades del pulmón. (28)

En 1878 aparece en la revista *El Siglo Médico* un artículo titulado “Técnica histológica. Preparaciones microscópicas definitivas”. No lo hemos podido consultar. De 1880 es otro trabajo suyo sobre el sarcoma de mama y cinco años después realiza una reseña sobre un trabajo acerca de un sarcoma de testículo. (29)

Una de sus últimas actuaciones con respecto a esta disciplina apareció cuando ya había abandonado la cátedra y fue la reseña realizada en 1889 a la traducción del libro de Julius Cohnheim que lleva por título “Lecciones Patología general” y figura en la revista *Gaceta Médica Catalana*. (30) Dicha revista había sido fundada por su compañero en la Facultad de Medicina de Granada, Rafael Rodríguez Méndez (1845-1919), ya catedrático de Higiene en Barcelona y más tarde rector de su Universidad, que la dirigió hasta su fallecimiento. En esa revista Eduardo García Solá aparece como *colaborador*, y publicaría en ella abundantemente.

García Solá sería el primer catedrático efectivo de *Histología é Histoquímia normales y Anatomía patológica* de la Universidad de Granada y de los primeros de España, puesto que ocupó desde 1887, coincidiendo con la inauguración de los locales de la nueva facultad, hasta 1918, año en el que se jubila reglamentariamente. La *Gaceta de Madrid* recoge, casualmente, el 13 de noviembre de 1887, el nombramiento de los dos nuevos catedráticos de Histología: Eduardo García Solá y Santiago Ramón y Cajal.



Figura 6. Fachada de la Facultad de Medicina inaugurada en 1887.

Estos fueron los méritos que aportó García Solá para lograr el traslado a la cátedra de *Histología y Anatomía Patológica* granadina en 1887, que nos han permitido acercarnos a muchos datos de su currículum:

- Primer lugar en oposiciones á plazas de alumnos internos de medicina de Granada.
- Idem id. á Médicos de Sanidad militar.
- Idem id. á Profesor del Hospital General de Madrid.
- Idem id, á la cátedra de Patología general y Anatomía patológica de Granada.
- Autor de una colección de 2.000 preparaciones de Histología normal y patológica.
- Idem de una colección de preparaciones de microbios.
- Idem de id. id. de sofisticaciones alimenticias.
- Lleva ejecutando trece años cuantos análisis microscópicos reclama el servicio de la Facultad de Medicina de Granada.
- Autor de una obra de Anatomía patológica y Patología general, calificada de mérito por el Consejo de Instrucción pública.
- Autor de una obra de Microquímica clínica, con igual calificación.

Autor de una obra de Histogénesis, premiada por la Academia de Medicina de Madrid.

Autor de una Memoria sobre el cólera morbo.

Autor de varios artículos científicos, referentes muchos de ellos a la Histología.

Hasta el momento la Histología formaba parte de una asignatura denominada *Anatomía General y descriptiva y elementos de Histología normal*. Recordemos que había sido el granadino Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890) el primer catedrático español de Histología, y lo hizo en la Universidad Central en el año 1873, si bien no constituía por entonces una disciplina del currículum, sino de los cursos del doctorado.

Su obra histológica y anatomo-patológica está contenida en su “Tratado elemental de Histología normal y patológica, precedido de un resumen de Técnica Histológica” aparecido en 1879. (31) Este libro debió ser, muy posiblemente, la principal guía para la formación de García Solá en el campo de la histología.

Por entonces ya ha compuesto su importante libro “Histología é Histoquímia normales y Anatomía patológica” que publica el mismo año de su traslado de cátedra. (32) Alcanzó dos ediciones más. Antes, en 1883, había publicado “Examen crítico de las teorías histogénicas dominantes”, una memoria que mereció el premio Pedro M<sup>a</sup> Rubio de la Real Academia Nacional de Medicina en el año anterior, otorgado al mejor escrito de medicina aparecido en España en los dos últimos años. (33)

Le sucederán tres artículos más en relación con esta materia: uno sobre quistes hepáticos; otro sobre sarcoma de senos esfenoidales y otro sobre citología. (34) En la Gaceta Médica Catalana, en 1901, verán la luz dos artículos de García Solá en los que muestra su parcial rechazo a las doctrinas de Ramón y Cajal, en cuanto a la disposición del sistema nervioso según las aportaciones de este último. (35)

Uno de sus más tardíos trabajos de laboratorio, realizado en 1911, tiene un carácter doble: histológico y microbiológico; en él estudia el origen celular de la inmunidad y también el tejido adenoide. (36)

En 1914 aparecerá un artículo suyo sobre posibles errores histológicos producidos por artefactos. Y en 1918 publicó un inventario sobre el Laboratorio micrográfico de la Facultad de Medicina, que nos sirve para comprobar la parquedad de medios de los que dispuso. (37)

Aunque le correspondía jubilarse por edad en el año 1915, estuvo en activo hasta 1918, tras unos laboriosísimos trámites administrativos que incluían tres certificados médicos por parte de sendos profesionales independientes de la universidad, uno de ellos de Sanidad Militar.



Figura 7. Un laboratorio de la Facultad de Medicina.

#### GARCÍA SOLÁ, PIONERO EN GRANADA DE LA DENOMINADA “MENTALIDAD ETIOPATOLOGICA”

Creemos que esta faceta fue la más importante de la actividad científica de nuestro biografiado, sobre todo porque fue realizada en un tiempo en que pocos científicos del país se ocupaban de esa materia. Ello nos permite encuadrarlo como uno de los pioneros en España de la denominada “Mentalidad etiopatológica”. Dicha orientación renunciaba de antemano a valorar, tanto la lesión como la disfunción, siempre problemáticos a la hora de emitir el diagnóstico, para centrarse en las causas del enfermar, algo mucho más evidente. (38)

En efecto, Eduardo García Solá, sin ser profesor de ninguna disciplina estrictamente relacionada con la microbiología, lo fue como sabemos de Patología general, primero y de Histología y Anatomía patológica, después, hizo importantes aportaciones sobre el tema. La realidad es que, a falta de un profesional específico dedicado a la bacteriología, su trabajo diario, primero como anatomo-patólogo y luego como histólogo, precisó del uso continuado del microscopio, aparato aun cuestionado por muchos, por lo que sin duda era el más indicado para ello.

Escribió antes varios trabajos en relación con la microbiología que datan ya de 1879, y a estos seguirán otros más. Se trata de sendos estudios sobre dos parásitos, visto desde la perspectiva microbiológica más amplia. (39) Y en su estudio sobre el paludismo, corriendo el año 1883, “*Nosogenia del paludismo*”, apuesta claramente por declarar a los gérmenes como origen inequívoco de muchas de las enfermedades humanas, en contra de otros profesores de la facultad que se empeñaban en rebajar tal importancia. Lo propio sucede con otra publicación en la que divulga las generalidades de la Microbiología, en el mismo año y que tituló “*Microbiología Popular*”. (40)

Contribuyó eficazmente a su labor el disponer de un laboratorio, que andando el tiempo usaría para realizar determinaciones microbiológicas, tal como recoge en el mérito aducido para obtener el traslado a la cátedra de *Histología*: “Ídem de una colección de preparaciones de microbios” lo cual nos indica sin duda una intensa actividad en la materia. Según sus familiares, recibió para el mismo uno de los primeros autoclaves que llegaron a la Universidad, lo que dio origen a una de sus más sabrosas anécdotas. (41) También se hizo cargo del primer proyector de imágenes para ser usado en sus clases.

No debemos ignorar el paralelismo existente entre la obra microbiológica de García Solá y la de su contemporáneo Ramón y Cajal. Ambos fueron histólogos y compartieron su afición a las doctrinas microbiológicas, como figura en el currículum aportado por el segundo para el traslado de cátedra. (42) En el vemos que consigna: “Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas”. Con respecto a España, deberemos mencionar como la figura más prominente en este tiempo al genial Antonio Mendoza (43), quién en los años ochenta realizaba en su laboratorio del hospital de San Juan de Dios de Madrid una serie de importantes experiencias sobre microorganismos y, lo que es mejor, las daba a conocer a cuantas personas lo deseaban. Así nos lo indica el propio Federico Olóriz Aguilera (1855-1912), por entonces un asistente habitual a sus sesiones. (44)

Es posible que la apuesta definitiva de García Solá sobre la microbiología y su papel en determinar las causas del enfermar, lo tengamos en su colaboración en 1885 en la edición del libro de Edward Emanuel Klein (1844-1925). Como es conocido, Klein fue un histólogo y microbiólogo inglés, que en el mismo año vio su obra traducida al francés y también al castellano por Rafael Ulecia y Cardona, con un prólogo y anotaciones de García Solá. (45)

Encuadrada dentro de la denominada “Medicina de Laboratorio”, junto con la mentalidad fisiopatológica, el objetivo primordial de la mentalidad etiopatológica, como se ha indicado, era determinar la causa de la enfermedad, fuese esta de origen tóxico, biológico o genético. A lo largo de la segunda mitad del siglo XIX va cristalizando la idea de que un gran número de enfermedades, las que hoy denominamos infecciosas, tienen como origen un ser vivo, normalmente microscópico. Esta concepción llegará a su máximo, a partir de 1870, tras la obra de dos grandes figuras: Louis Pasteur (1822-1895) y Robert Koch (1843-1910). La realidad es que, a pesar de que, empíricamente, se sabía que los microorganismos productores de enfermedad existían, lo mostraban las experiencias de Ignaz Semmelweis (1818-1875) y Joseph Lister (1827-1912), quienes, administrando desinfectantes, hacían descender enormemente las cifras de mortalidad de parturientas y operados, pero no sería hasta mucho tiempo

después, cuando el microscopio hubiese alcanzado la resolución necesaria y las técnicas de tinción se perfeccionasen, cuando se consiguieran evidenciar muchos de los gérmenes y su relación con cada enfermedad. (46)

Los estudios de Robert Koch sobre el cólera, con su consecuencia inmediata del descubrimiento del vibrión colérico en Egipto, en 1882, tuvo su inmediata repercusión para García Solá, quien realiza primero un trabajo de 1884 sobre el germen, que tituló “La cuestión bactericida y el bacilo colerígeno” (47) y más tarde realizó un importante estudio acerca de la vacunación de Jaime Ferrán y Clúa (1851-1929) en la huerta valenciana. La cosa sucedió como sigue: la Diputación granadina, alarmada por la difusión del cólera en el Levante, le comisionó para que acudiese al foco de la epidemia e informase a su vuelta. Sin duda, era generalmente considerado en toda Granada como la persona con más preparación en el tema. Otras entidades del país habían solicitado informes al respecto: por ejemplo, la ciudad de Barcelona encargó a una serie de académicos un informe sobre la memoria titulada: “Estudios del cólera de 1884” de Ferrán. Lo firman Carreras, Bertran, Giné, Roig y Bofil, Soler y Rodríguez Méndez y aparecerá a principios de 1885. (48)

Producto de su estudio de campo en la zona levantina fue el amplio dictamen remitido a la Diputación, titulado “El cólera en Valencia y la vacunación anticolérica”. (49) Ahí se describe la vacunación emprendida por Ferrán, pero duda si era conveniente usarla, puesto que no conocía su contenido, ya que su promotor se negó en todo tiempo a revelarlo. Además, publica un artículo en la revista médica de la Granada del momento: “Observaciones sobre el vírgula en la provincia de Valencia”. Eso sí, recomendó hervir el agua de la bebida, pues estaba claro que su propagación era por el medio hídrico. De todos modos, en Granada tan solo se movilizó a toda la clase médica ante la magnitud del desastre y se mantuvieron vigentes las drásticas, inútiles y obsoletas medidas como eran la quema de enseres de los pacientes coléricos fallecidos. Federico Olóriz Aguilera recoge en su *Diario* las vicisitudes de su estancia en Granada en ese verano de 1885, y su actividad forzada ante la epidemia, hecho que estuvo a punto de costarle la vida. (50)

A partir de ese año se van a suceder una profusión de escritos de García Solá sobre tema microbiológico e inmunitario, sin duda producto de sus trabajos de investigación: gonococo; microbios patógenos; rabia; con una larga controversia incluida entre Rodríguez Méndez y García Solá; inmunidad; lepra -aspecto al que había dedicado una gran obra su colega Benito Hernando Espinosa (1846-1916) (51) antes de marchar a Madrid; tétanos; estudio de hongos; generalidades sobre los microbios y su clasificación; función fagocitaria de los linfocitos, etc. (52)

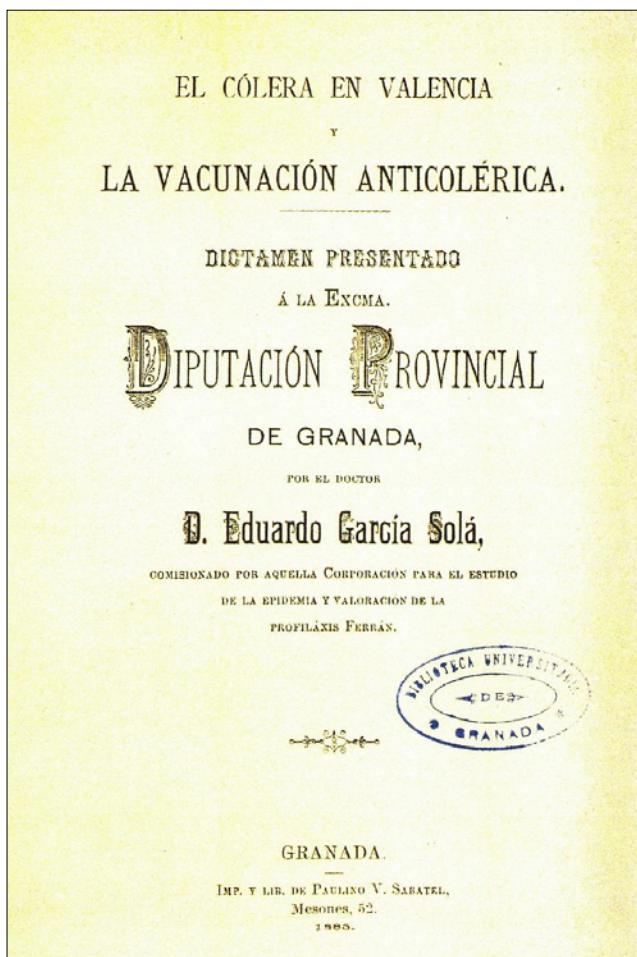


Figura 8. Portada del dictamen sobre el cólera de 1885 encargado por la Diputación granadina.

También debemos consignar una serie de reseñas a importantes obras sobre el tema: así se ocupó de la "Contribution al etude de la contagiation du cólera..." de Gabuzzi; del "Examen crítico de la bacteriología y de la fisiología aplicadas a la medicina" por Ricardo Ballota Taylor; del "Diagnóstico de las enfermedades internas por los métodos bacteriológicos, químicos y microscópicos" por Rudolf V. Jaksch y "Des applications de la micrographie et de la bacteriología a la precision du diagnostic chirurgical..." par A. Aubeau, todas ellas fueron apareciendo en la Gaceta Médica Catalana. (53)

Casi al final de su etapa creadora, en 1905, resume en un trabajo las generalidades sobre la infección, abordando el tema de manera muy completa y que titula "Esquema de la infección en general". En 1911 volvió a ocuparse de la vacunación anticolérica. Y de 1914 data la publicación de un "Esquema de los microbios patógenos", un cuadro-resumen que repartía entre los alumnos de su asignatura. (54)

Hay que resaltar que los estudios de García Solá en el campo de la microbiología tuvieron siempre un carácter absolutamente desinteresado y nunca reivin-

dicó nada. En efecto, con ellos no pretendió obtener prebenda alguna, cátedra u otra cosa semejante. Corresponden tan solo a un deseo de conocimiento por el conocimiento y de divulgación gratuita del mismo, cosa del todo loable. Podemos afirmar que tan sólo cinco españoles de su tiempo, que conocemos, dedicaron sus estudios al tema, con una resonancia inmediata: Antonio Mendoza, Jaime Ferrán, Santiago Ramón y Cajal, Vicente Llorente y Eduardo García Solá.

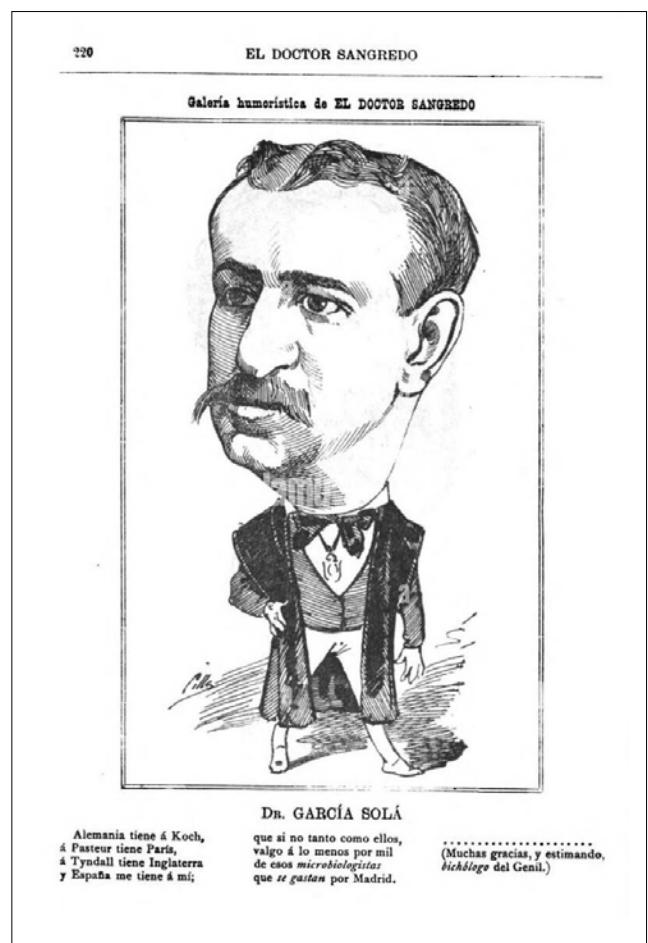


Figura 9. Caricatura de Cilla aparecida en la revista El Doctor Sangredo.

### GARCÍA SOLÁ, ACADÉMICO

Eduardo García Solá ingresó en la Real Academia de Medicina y Cirugía del Distrito de Granada el 22 de marzo de 1872, ocupando el sillón número 4, que estaba vacante por traslado a Valencia de José Romagosa de la Fuente. Veinticinco años más tarde, en 1897, fue elegido presidente de dicha entidad, cargo que ocuparía hasta el 22 de marzo de 1901. Sucedió a Eduardo del Castillo Lechaga, y precedió a Eduardo García Duarte. (55) Un retrato suyo, en modo grabado, está colocado en la sala de reuniones de dicha corporación, junto a los de otros presidentes.

Durante una parte de ese tiempo fue también rector de la Universidad, por lo que hubo de simultanear ambos cargos y en muchas ocasiones debió ser sustituido por el vicepresidente. Estos fueron los nuevos miembros de la primera junta de Gobierno que presidió, pues el resto no cambió en esta ocasión: Eduardo del Castillo Lechaga, como vicepresidente; José Pareja Garrido como vicesecretario y Branchat y Vime Prada como tesorero.

Hubo de contestar al discurso de recepción en la Academia de López-Peláez, en 1897, titulado “Ligeras consideraciones sobre la anatomía y fisiología de las cavidades y mucosas nasales”. Lleva por título el mismo que el del recipiendario. Fue recogido en la Gaceta Médica de Granada. (56)

En 1899 fue reelegido como presidente, pues la duración del mandato era por entonces de dos años, prorrogables. En ese mismo año se suscitó la cuestión de si debía ser obligatorio, o no, la colegiación de médicos y farmacéuticos. Pocos años antes, en 1895, había sido establecida dicha corporación en Granada. Nombrada una comisión para cada una de estas profesiones, la Academia concluyó que debía ser obligatoria y aduciendo para ello una larga serie de razones.

Durante el tiempo que estuvo al frente de la Academia fueron nombrados académicos de número: Pedro López-Peláez Villegas, Rafael García-Duarte González; Juan de Dios Peinado y Díaz de Oñate; Antonio Amor y Rico; José Roquero Martínez; José del Paso y Fernández Calvo; Juan Martín Aguilar. Fue también académico electo su yerno, Víctor Escribano García, pero por razones desconocidas, no tomó posesión. (57)

Como simple anécdota, señalar que, durante este tiempo, hasta 1900, año en que renuncia, el escribiente de la Real Academia era Isidoro Marín Garés, un conocido pintor granadino, que realizó una importante obra de carácter costumbrista reflejando paisajes de diversos lugares de Granada, con rasgos de modernismo y de realismo pictórico.

#### GARCÍA SOLÁ, RECTOR DE LA UNIVERSIDAD

Fue rector de la Universidad de Granada entre el 16 de junio de 1891 y el 24 de noviembre de 1909 (58), sucediendo en el cargo a Eduardo del Castillo Lechaga, al igual que ocurriese en el cargo de presidente de la Real Academia, y será sustituido por Federico Gutiérrez Jiménez, ambos profesores de la Facultad de Medicina. Es de notar un curioso fenómeno, que quizás muestre la pujanza de esta facultad: entre 1876 y 1920 ocuparán el sillón rectoral, de una forma ininterrumpida, cinco profesores de la misma.



Figura 10. García Solá rector. Cuadro de Tomás Muñoz Lucena situado en la Galería de Rectores de la Universidad de Granada.

Durante los dieciocho años de su rectorado sucedieron algunos eventos importantes para la marcha de la Universidad:

En 1891 participa en el acto académico celebrado por la Universidad de Granada en conmemoración del IV centenario de la reconquista de la ciudad. Al año siguiente publicó un episodio de las guerras de Granada sucedido en 1431, tras la batalla de La Higueruela, funesta para los nazaríes. Un generoso soborno en oro, camuflado en una cesta de higos entregada al jefe de las huestes cristianas, el Condestable de Castilla, D. Álvaro de Luna, evitó durante un largo tiempo las confrontaciones bélicas entre los reinos de Castilla y Granada. No menciona sus fuentes, por lo que puede ser que solo puso por escrito una tradición. (59)

El recurrente tema de los planes de estudios médicos fue abordado por García Solá en 1898, así como la no menos recurrente supresión de determinadas universidades españolas -lamentablemente, la de Granada entre ellas-, tuvo su contestación mediante una publicación de nuestro personaje. También fue objeto de controversia la posibilidad de examinar en los colegios incorporados. Lo mismo que el agudo problema de la descentralización universitaria, que fue objeto de su atención en 1902. Ese mismo año se ocupó también de la enseñanza primaria, siempre deficitaria en nuestro país. (60)

En 1904, se revitaliza, si es que no se crea de nuevo, la Asociación de Amigos de la Universidad de Granada, estableciendo una serie de secciones, cada una de ellas con su presidente, secretario y vocales. No cabe duda que son las bases de muchos de los actuales vicerrectorados. Fueron estas (61):

- Relaciones exteriores y propaganda
- Intereses profesionales y académicos
- Extensión Universitaria, cátedras libres y conferencias
- Establecimientos científicos literarios y artísticos
- Publicaciones
- Asuntos financieros
- Intereses de la clase escolar

Leyó en Madrid un discurso glosando la historia de la Universidad de Granada; recoge sus alumnos egregios y revindica una mayor dotación económica para la misma. Tal cosa sucedió el 25 de mayo de 1902, con motivo de la fiesta académica celebrada con motivo de la coronación del rey Alfonso XIII y en 1905, con ocasión de los actos del centenario de la aparición de *El Quijote*, pronunció un discurso al efecto, que fue recogido en un volumen impreso. (62)

Otro evento que debemos señalar en ese tiempo fue la cesión en 1903 a la Universidad por parte de su viuda, Emilia Gayangos, de la valiosa biblioteca de Juan Facundo Riaño y Montero (1894-1901), granadino, gran crítico de arte, arabista, político y miembro de la Real Academia de la Historia.

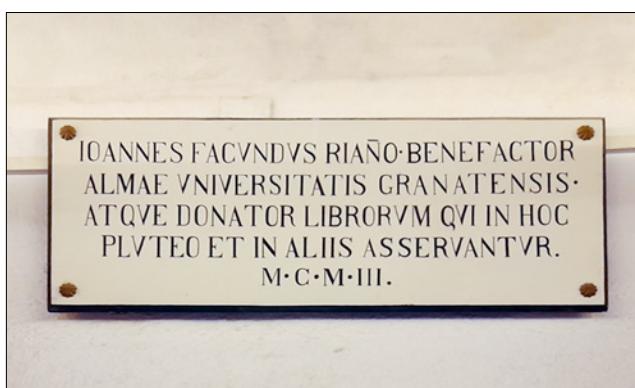


Figura 11. Tarja que muestra la cesión de la biblioteca de Juan Facundo Riaño a la Universidad de Granada en 1903. Biblioteca del Hospital Real.

En 1908 apoyó la creación de un Hospital clínico dada la precaria situación de lo que funcionaba como tal, una serie de salas del Hospital Provincial. La prensa de la época lo recoge.

El largo tiempo que desempeñó su labor, y la eficiencia en el cargo, hizo que fuese nombrado rector honorario de la Universidad de Granada en 1919, distinción raramente otorgada.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres López. A J. D. Eduardo García Solá. La Actualidad Médica, 1959; 35: 811-20; Aguilar Bultó F. Eduardo García Solá y la vacunación anticolérica de Ferrán. Actas IV Congreso Español de Historia de la Medicina. Granada. vol. I, Granada: Universidad, 1973; 381-5; Rico Abello C. Tres hijos ejemplares de la escuela médica granadina. Actas IV Congreso Español de Historia de la Medicina Granada. vol. I Granada: Universidad, 1973; 211-9; Olagüe G. Eduardo García Solá (1845-1922): reformador universitario e historiador de la medicina. Cronos, 2006; 9: 175-86.
2. Registro Civil de Málaga. Día 24/2/1845.
3. Archivo Universidad de Granada. Legajo 763-92.
4. Datos suministrados por la profesora M<sup>a</sup> Teresa Pascual Morenilla, tataraneta de José Aguilera López.
5. Archivo Universidad de Granada. Legajo 763-92.
6. Ramallo Ortiz J. A. Catálogo de Profesores de la Universidad de Granada (1845-1935) con un estudio preliminar por Rafael Gibert. Granada: Imprenta Román; 1976, p. 50.
7. Instituto Salazar y Castro. Archivo General Militar de Segovia. Índice de Expedientes militares. Tomo IV. Madrid: Ediciones Hidalguía; 1969, p. 31. Aparece reseñado como Eduardo García-Boix y Solá.
8. Ramallo Ortiz J. A. p. 66. Torres López se equivoca afirmando que obtuvo la cátedra de Histología Normal y Anatomía Patológica en 1872; esto no sucedería hasta 1887. Torres López, op. cit. Algunos biógrafos posteriores de García Solá afirmarían lo mismo, sin duda tras la lectura de este artículo.
9. Ídem. p. 50.
10. En ocasiones, próximo ya el estío, se podía leer algo así en los medios periodísticos de Granada "Ha marchado a sus posesiones en Loja el Dr. García Solá". Por ejemplo: Gaceta Médica de Granada y del Sur de España, 1904; 22: 335.
11. El Senado entre 1834 y 1923. Página oficial; Real decreto nombrando Consejero de Instrucción pública, entre otros, a D. Eduardo García Solá, Gaceta de Madrid de 22/03/1902.

12. Fernández de Bethencourt F. Historia genealógica y heráldica de la monarquía española, Casa Real y Grandes de España, tomo VII. Madrid: 1907, p. 220. Se da como fecha de la boda el año 1863, lo cual sin duda es un error.
13. Morell Gómez M. De la vecindad de Granada entre los años 1800 y 1935. Granada: Gráficas Alhambra; 2002. p. 89. Fue Inhumado en el patio 1º sección 16, bóveda nº 3, cedida por el Ayuntamiento. Oficio del Ayuntamiento a la viuda de García Solá. Archivo familiar. Agradecemos a Pilar López-Jurado Escrivano y Virginia Jiménez Coronel, bisnieta y tataranieta, respectivamente, de Eduardo García su inestimable ayuda en la confección de este trabajo.
14. Coca y Cirera A. Tratado de Terapéutica General. 2 vols. Barcelona: Imprenta del Diario de Barcelona; 1862.
15. Laín Entralgo P. Historia de la medicina moderna y contemporánea. 2ª ed. Barcelona: Ed. Científico-Médica; 1963. pp. 425 y ss.
16. Ramallo Ortiz J.A. p. 50.
17. Ídem, p. 41.
18. García Solá E. Tratado de patología general y de anatomía patológica. Madrid: Moya y Plaza; 1874.
19. Folch Amich F. de P. Tratado elemental de patología general y anatomía patológica. Barcelona: Imprenta y Librería de Benito Espina; 1845; Alonso Cortés A. Elementos de patología general y de anatomía patológica. Valladolid: Carlos Bailly-Bailliére; 1867; Nieto Serrano M. Elementos de patología general. Madrid: Moya y Plaza; 1869; Letamendi J. de. Curso de patología general basada en el principio individualista o unitario, obra compuesta e ilustrada... para régimen de sus discípulos. Madrid: Establ. Tip. de E. Cuesta, a cargo de J. Giráldez; 1883-89.
20. García Solá E. Introducción a un programa de Patología General y Anatomía Patológica. Genio Médico-Quirúrgico, 1875; 21: 273-6; 386-9.
21. García Solá E. Carácteres microscópicos del tubérculo de la lepra. Genio Médico-Quirúrgico, 1876; 22: 206-7; 220-2; Histología patológica de los músculos de la lepra. Revista de Medicina y Cirugía Prácticas, 1877; 1: 481-7.
22. García Solá E. Manual de microquímica clínica o Diagnóstico médico fundado en las exploraciones microquímicas. Madrid: Moya y Plaza, libreros editores; 1876.
23. García Solá E. Tratado de patología general y de anatomía patológica. 2ª ed... Madrid: Imp. Moya y Plaza; 1877; Tratado de patología general y de anatomía patológica. 3ª ed... Madrid: Moya y Plaza; 1882; Tratado de Patología General y de Anatomía Patológica. 4ª ed... ilustrada con 214 grabados intercalados en el texto. 2 vols. Madrid: Nicolás Moya; 1893; Tratado de Patología general y de Anatomía patológica. 5ª ed., 2 vols. Madrid: Nicolás Moya; 1906.
24. Ramón y Cajal S. Manual de anatomía patológica general... 2ª ed... Madrid: Imp. y librería de Nicolás Moya; 1896.
25. García Solá E. Valor del examen amplificante para la determinación de los neoplasmas, Prensa Médica de Granada, 1879; 1: 113-21.
26. Olagüe de Ros G. Sobre sólida roca fundada: ciento veinte años de labor docente, asistencial e investigadora en la Facultad de Medicina de Granada (1857-1976). Granada: Universidad; 2001. p. 38.
27. Laín Entralgo P. pp. 568 y ss.
28. García Solá E. Valor clínico de la espirometría. Genio Médico-Quirúrgico, 1877; 23: 412-5.
29. García Solá E. Examen microscópico de un sarcoma de mama, La Prensa Médica de Granada, 1880; 8: 177-219. Reseña a Sarcoma cístico de testículo derecho. Autores: Armengué y Carreras-Solá. Gaceta Médica Catalana, Sección: Revista crítica bibliográfica. 1885; 8: 148-53.
30. García Solá E. Lecciones de Patología general, por Julio Cohnheim, Gaceta Médica Catalana. Sección: Revisa Crítica Bibliográfica: 1889; 279: 89-93.
31. Maestre de San Juan A. Tratado elemental de Histología normal y patológica, precedido de un resumen de Técnica Histológica. Madrid: Moya y Plaza; 1879.
32. García Solá E. Tratado elemental de Histología é Histoquímica normales. Obra ilustrada con grabados intercalados en el texto. Madrid: Est. tipo-lit. de Espasa y Cía. Editores; [s.a, antes de 1887]; Tratado Elemental de Histología e Histoquímica normales. Madrid: Salvat y Cª; [1901]
33. Examen crítico de las teorías histogénicas dominantes. Memoria premiada por la Real Academia de Medicina en el concurso de 1882, por Eduardo García Solá. Madrid: Imprenta y fundición de Manuel Tello; 1883.
34. García Solá E. Quiste de diostomas hepáticas diagnosticados por el examen microscópico de la materia fecal. Gaceta Médica Catalana, 1884; 7: 129-35; Sarcoma de senos esfenoidales. Gaceta Médica de Granada, 1895; 294: 409-21; Vacilaciones didácticas en citología, Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas; 1901.
35. García Solá E. El ocaso de la neurona. Gaceta Médica Catalana, 1907; 30: 321-5; Más sobre la neurona. Breve rectificación al Dr. R. Cajal. Gaceta Médica Catalana. 1907; 31: 241-3.
36. García Solá E. Origen celular de la inmunidad. Revisa de Medicina y Cirugía Prácticas, 1911; 91: 241-53. Localizaciones defensivas del tejido adenoide. Gaceta Médica Catalana, 1911.

37. García Solá E. Fruslerias histológicas. *Gaceta Médica Catalana*, 1914; 44: 5-11; Inventario del material científico existente en el Departamento Micrográfico de la Facultad de Medicina de Granada. Granada: Tipografía de Guevara; 1918.
38. Laín Entralgo P. pp. 575 y ss.
39. García Solá E. Fitoparasitismo interno. Pleomorfismo de Tulasne comprobado en el *Oidium Lactis*. *Prensa Médica de Granada*, 1879; 1: 81-8; Examen microscópico del cisticercus celulosae en la carne de cerdo. *Siglo Médico*, 1879; 26: 241-4; Nosogenia del paludismo. *Gaceta Médica de Granada*, 1883; 1: 353-9.
40. García Solá E. Microbiología Popular. *Gaceta Médica de Granada*, 1883.
41. Un día descubrió con cierta sorpresa que, dentro del autoclave, había una lata sospechosa, con un letrero que hacía suponer que contenía habas. Comentándolo con un compañero de claustro, este apoyó su enfado por el uso inadecuado de un material científico. García Solá añadió: "sí, de acuerdo, pero lo peor es que en el letrero pone habas berdes (sic)".
42. Estos fueron los méritos aducidos por Ramón y Cajal en 1887 para su traslado a la cátedra de Histología de Barcelona: Médico de Sanidad militar, por oposición, en 31 de agosto de 1873. Ayudante de Anatomía práctica de la Facultad de Medicina de Zaragoza en 10 de noviembre de 1875. Auxiliar interino de la misma Facultad en 7 de abril de 1877. Director de Museos de la propia Facultad, por oposición, en 18 de marzo de 1879. Catedrático numerario, por oposición, de Anatomía general y descriptiva de la Universidad de Valencia en 5 de diciembre de 1883. Autor de las siguientes obras, folletos y artículos: Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y en especial sobre la consignación (sic) de los leucocitos. —Memoria. Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas en los músculos voluntarios —Memoria. Manual de Histología normal y de técnica micrográfica. —Obra. Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas. —Memoria. Contribution à l'étude des cellules anastomosées des épitheliums parimentem stratifies. Contribución al estudio de las formas involuntarias y monstruosas del cono bacilo de Koch. Sobre los conductos plasmáticos del cartílago hialino. Notas de laboratorio. —Tejido óseo. Notas de laboratorio. —Estructura de las fibras del cristatino, etc. *Gaceta de Madrid*. 13/11/1887.
43. No hemos podido saber su segundo apellido. No confundirlo con Antonio Mendoza Rueda (1811-1872) que para entonces ya había fallecido.
44. Guirao Piñeyro M.; Girón Irueste F. M. (Edts). La vida de un científico en cuartos de hora. El diario de Federico Oloriz Aguilera de 1884. Granada: Universidad; 2018.
45. Klein E. *Microbes and maladies: guide pratique pour l'étude des micro-organismes*. Traduit de l'anglais par Fabre-Domergue. Paris: Bernard Tignol; 1885; Los Microbios y las enfermedades. Guía práctica para el estudio de los micro-organismos por el doctor E. Klein; traducido al castellano de la última edición por Rafael Ulecia y Cardona; corregido, anotado y con un prólogo por el doctor D. Eduardo García Solá. Madrid: Administración de la Revista de Medicina y Cirugía Prácticas; 1885.
46. Laín Entralgo P. pp. 576 y ss.
47. García Solá E. La cuestión bactericida y el bacilo colerígeno. *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas*, 1884; 15: 337-49.
48. Micro-organismo colérico de Ferrán informe redactado por los señores Carreras, Bertran, Giné, Roig y Bofil, Soler y Rodríguez Méndez. *Gaceta Médica Catalana*, 1885; 8: 161.
49. El cólera en Valencia y la vacunación anticolérica; dictamen presentado á la Excma. Diputación Provincial de Granada por Eduardo García Solá. Granada: Imp. y Lib. de Paulino V. Sabaté; 1885; Observaciones sobre el vírgula en la provincia de Valencia. *Gaceta Médica de Granada*, 1885; 3: 253-62.
50. Diario de Federico Oloriz Aguilera. Año 1885. Fondo Oloriz, Universidad de Granada.
51. Hernando y Espinosa B. De la lepra en Granada. Granada: Imprenta de La Lealtad; 1881.
52. García Solá E. Gonococo. *Gaceta Médica de Granada*, 1885; 3: 445-55; Evolución cronológica de los microbios saprógenos. *Revista de medicina y cirugía prácticas*, 1886; 243. Una duda sobre las estadísticas de Pasteur [Sobre la hidrofobia]. *Gaceta Médica Catalana*, 1886; 9: 609-15. Este último trabajo motivó la aparición del siguiente artículo de Rafael Rodríguez Méndez: Profilaxis de la rabia. Tentativa de respuesta al artículo Una duda sobre las estadísticas de Pasteur, del Dr. García Solá. *Gaceta Médica Catalana*, 1886; 225: 647-53; 228: 743-9; y la respuesta de García Solá: Rectificación al Dr. Rodríguez Méndez, *Gaceta Médica Catalana*. 1886; 226: 688-92; Sobre microbiología. Contesta a un trabajo de García Solá titulado estadísticas de Pasteur. La inmunidad y los terrenos adecuados en nosogenia parasitaria. *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas*, 1888; 23: 15-24; El bacilo de Nicolaier. *Gaceta Médica Catalana*, 1889; 12: 422-4; El "oidium albicans" según Laurent. *Gaceta Médica Catalana*, 1890; 13: 270-2; Primeros efectos de las inyecciones de la linfa de Koch a los leprosos. *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas*, 1891; 28: 281-5; Microbios. *Gaceta Médica Catalana*, 1898; 21: 520-4. Antisepsia linfocitaria. Comunicación leída en el XIV Congreso Internacional de Medicina celebrado en Madrid el día 25 de abril de 1903 ante la Sección de Patología General. Granada: Tipografía de José López Guevara; 1903. También en las *Gaceta Médica Catalana*, 1904; 27: 165-71 y *Gaceta Médica de Granada y del Sur de España*, 1904; 21: 218-23.

53. Contribution al etude de la contagiation du cólera... de Gabuzzi; 1892; 358: 309; Examen crítico de la bacteriología y de la fisiología aplicadas a la medicina por Ricardo Ballota Taylor. 1893; 388: 511-13. Diagnóstico de las enfermedades internas por los métodos bacteriológicos, químicos y microscópicos por Rudolf V. Jakob; traducido de la 3<sup>a</sup> edición alemana por Eduardo Moreno Zanudo. Revista Crítica Bibliográfica.1894; 410: 447-9; Des applications de la micrographie et de la bacteriologie a la precision du diagnostic chirurgical... par A. Aubeau. Revista Crítica Bibliográfica, 1895; 430: 327-8.
54. García Solá E. Esquema de la infección en general. Gaceta Médica Catalana.1905; 28: 225-31; Vacunación anticolérica. La Actualidad médica, 1911; Esquema didáctico de los microbios patógenos. Gaceta Médica Catalana, 1914; 44: 230-5.
55. Libro de actas de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada, años 1878-1902. Véanse las fechas indicadas.
56. Ligeras consideraciones sobre la anatomía y fisiología de las cavidades y mucosas nasales. Discursos leídos en la Academia de Medicina de Granada con motivo de la recepción del académico electo Dr. Pedro L. Peláez Villegas el 30 de mayo de 1897. Granada: Imp. López Guevara;1897. Gaceta Medica de Granada, 1897; 345, 487-99; 346, 515-23.
57. Gutiérrez Galdó J. Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada. Madrid: Díaz de Santos, 2002. vol. II, pp. 219 y ss.
58. Gacetas de Madrid de 16/06/1891 y 24/11/1909.
59. García Solá E. Un presente de higos retrasando más de medio siglo la toma de Granada. Boletín del Centro Artístico de Granada, 1892; 108-14.
60. García Solá E. Plan vigente de estudios médicos; apuntes para su reforma. Gaceta Médica de Granada, 1898; 16: 601-8; 625-9. También en la Gaceta Médica Catalana, 1898; 21: 641-8; La supresión de universidades ante la crítica más elemental. Granada: Imprenta de Indalecio Ventura; 1899; Representación que como rector se dirige a la Superioridad proponiendo la supresión de las comisiones de exámenes a los Colegios incorporados. Publicado en Granada el 25 de junio de 1900. La descentralización universitaria. Barcelona: Tipografía La Académica, de Serra Hermanos y Russell; 1902. Publicado también en la Gaceta Médica de Granada. 1902; 20: 553-61 y en la Gaceta Médica Catalana, 1902; 25: 651-6; Reseña crítica del estado de la enseñanza en España. Fascículo 1. La enseñanza primaria. Granada: Tip. de Indalecio Ventura López; 1902; Informe del rectorado de la Universidad de Granada sobre la Ley de Bases de la enseñanza en general y organización de la primaria. Gaceta Médica de Granada y del Sur de España, 1904; 22: 27-31.
61. Gaceta Médica de Granada y del Sur de España, 1904; 22:140-2.
62. Discurso leído en Madrid en la fiesta académica con motivo de la coronación de Alfonso XIII en 1902. Recogido en la revista La Alhambra, bajo el título: La Universidad de Granada. Ídem. 1902; 5: 845-69. Discurso del rector. También aparece en la Gaceta Médica de Granada. Reseña del acto literario celebrado en la Universidad de Granada en homenaje a Miguel de Cervantes Saavedra el día 8 de mayo de 1905 con motivo del tercer centenario de la publicación de "El Quijote". Granada: Tip. de Indalecio Ventura López; 1905.

**Si desea citar nuestro artículo:**

Girón Irueste FM, Guijao Piñeyro M, Girón Pascual RM. Eduardo García Solá (1845-1922). Profesor, investigador, académico y rector. *Actual Med.*2024;109(818):50-62. DOI:10.15568/am.2024.818.hca01



A C T U A L I D A D  
M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

**ACTUALIDAD MÉDICA** es una revista centenaria ([www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)) de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión *on line* (español o inglés).

#### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

**ACTUALIDAD MÉDICA** considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el *Committee on Publication Ethics (COPE)* y el *International Committee of Medical Journal Editors* para mayor información a este respecto.

La revista **ACTUALIDAD MÉDICA** no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

#### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres hu-

manos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

#### AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

#### REVISIÓN CIEGA POR PARES

ACTUALIDAD MÉDICA publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de revisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por revisores ciegos que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

## LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ACTUALIDAD MÉDICA. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ACTUALIDAD MÉDICA se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser llenado, firmado por todos los autores y remitido al editor ACTUALIDAD MÉDICA. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financieras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Méto-

dos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ACTUALIDAD MÉDICA, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

## ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección [www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es) en el enlace de **Envío de Manuscritos**, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

## NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.) y de términos

del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el *Diccionario de Términos Médicos* editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a

6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión.

El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA.

Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar.

No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica.

Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

## **CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO**

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo *Times New Roman*, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

### **Página inicial o Página de Título**

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo
- Nombre y Apellidos de los autores
- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores
- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres
- Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede

### **Segunda página o Página de Resumen y palabras clave**

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño

del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

### **Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés**

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados
- Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos

**Referencias o Bibliografía:** Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán

referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

- Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal*. *Avodontostomatol*. 1987; 3: 119-33
- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer*. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 Supl 1: 275-82.
- Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tunçer N. *Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Ann ClinBiochem*. 1995; 32 (Pt 3): 303-6.
- Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. *What is the value of bone remodeling markers in patients with calcium stones?* *Urol Res*. doi: 10.1007/s00240-012-0511-1
- Libros: Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984
- Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. *Treatment of furcation involvement and combined periodontal-endodontic therapy*. En Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984.
- Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.
- Documento de Internet: Donaldson L, May, R. *Health implications of genetically modified foods* [citado 1 de enero. 2013]. [www.doh.gov.uk/gmfood.htm](http://www.doh.gov.uk/gmfood.htm)

## Tablas

Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlinea-

do. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

## Figuras

Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

## **DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL**

### COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor correspondiente está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.
- Transferencia de derechos de uso: El autor

transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

## PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en

un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

## AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a *ACTUALIDAD MÉDICA* (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

## POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

*ACTUALIDAD MÉDICA*, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

A C T U A L I D A D  
M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D  
M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

EDITADA POR



Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina  
de Cádiz



Real Academia de Medicina  
de Sevilla

COORDINADA POR

