

*INSTITUTO DE ESPAÑA*

*Desde 1879*

**A N A L E S**  
**DE LA**  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**  
**DE ESPAÑA**



An RANM **AÑO 2026** [SEGUNDA ÉPOCA]

**Nº 143 (01)**

DOI: 10.32440/ar.2026.143.01



**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA**

# LA SALUD TIENE MUCHAS FORMAS. Y EN **FUNDACIÓN ASISA** LAS APOYAMOS TODAS.

## ÁREA DE CONOCIMIENTO

- **Red Cátedras de Asisa:** Colaboramos con el mundo académico para impulsar la creación y difusión del conocimiento con líneas propias de investigación y becas, así como ayuda a los mejores estudiantes en ciencias de la salud. Somos la mayor red de cátedras con 16 cátedras en 12 universidades.
- **Línea editorial propia** de divulgación científica y áreas médicas: 17 libros publicados.

## ÁREA DE CULTURA

- **Apoyo al talento joven** y a la excelencia con iniciativas en el ámbito cultural, especialmente el musical.
- **Patrocinio del certamen anual de pintura** de la RANME (Real Academia Nacional de Medicina de España).
- **Espacio propio de análisis:** La Mirada ASISA.
- **Patrocinio del museo virtual de ecología humana** de la universidad autónoma de Madrid.

## ACCIÓN EN LAS ÁREAS DE SALUD

- **Colaboración con otras fundaciones e instituciones** comprometidas con la salud y la sociedad.



Accede para  
más información

<http://www.fundacionasisa.org>

fundación  
**asisa** 

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---

**Revista editada por:**



**REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID  
Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19 · Fax: 91 547 03 20  
Depósito Legal: M. 5.020.—1958 / I.S.S.N. 0034-0634

Protección de datos: Anales RANM 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: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2026. Anales RANM

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.

Anales RANM, 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 Anales RANM 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.analesranm.es](http://www.analesranm.es)

Atención al lector:

[infoanales@analesranm.es](mailto:infoanales@analesranm.es)

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

**Coordinación**

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

**Diseño y maquetación**

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

**Producción**



---

**Presidente Comité Editorial**

Eduardo Díaz-Rubio García  
*Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina  
de España*

---

**Director Científico**

José Manuel Ribera Casado  
*Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense  
de Madrid*

---

**Editora Jefe**

Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez  
*Catedrática de Hematología. Universidad Complutense  
de Madrid.*

---

**Consejo Editorial**

Eduardo Díaz-Rubio García  
*Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Universitario Clínico San Carlos.  
Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense de Madrid*

Manuel Díaz-Rubio García  
*Catedrático Patología y Clínica Médicas.  
Universidad Complutense de Madrid*

Antonio Campos Muñoz  
*Catedrático de Histología. Universidad de Granada*

José Miguel García Sagredo  
*Jefe del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y  
Cajal*

José Luis Carreras Delgado  
*Catedrático de Medicina Nuclear.  
Universidad Complutense de Madrid*

María Trinidad Herrero Ezquerro  
*Catedrática de Anatomía y Embriología Humana.  
Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.*

Jorge Alvar Ezquerro  
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina  
Tropical  
del Instituto de Salud Carlos III*

Francisco José Rubia Vila  
*Catedrático de Fisiología.  
Universidad Complutense de Madrid*

---

**Comité Científico:**

Eduardo Díaz-Rubio  
*Presidente de la Real Academia Española de Medicina.  
Profesor Emérito, Unidad Traslacional de Cáncer Hospital Clínico  
San Carlos, Universidad Complutense, Madrid. España*

Juan Carlos Izpisúa Belmonte  
*Altos LABS. Fundador y Director del Instituto de Ciencias  
de San Diego. CA. EEUU Medalla de Honor RANME*

Ferry Breedveld  
*President of FEAM  
(Federation of European Academies of Medicine)  
Member of the Royal Netherlands Academy  
of Arts and Sciences*

Aristides Baltodano Agüero  
*Pediatra, Hospital Metropolitano. San Jose, Costa Rica.  
Presidente Academia Nacional de Medicina de Costa Rica  
Presidente de ALANAM*

Raúl Carrillo Esper  
*Presidente Academia Nacional de Medicina de México  
Jefe de División de Áreas Críticas, Unidad de Paciente Quemado,  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital HMG Coyoacán*

Pablo Ros Riera  
*Vice Chair for Academic Affairs. Professor of Radiology and  
Pathology. Department of Radiology. Lecturer, Program in  
Public Health. Stony Brook University, New York. Académico  
Correspondiente Extranjero de la RANME*

---

**Editores Asociados**

Jorge Alvar Ezquerro  
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del  
Instituto de Salud Carlos III*

Esteban Dauden Tello  
*Catedrático de Dermatología de la Universidad Autónoma de  
Madrid. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital de la Princesa.  
Madrid*

Bernardo Hontanilla Calatayud  
*Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de Navarra*

Emilio Bouza Santiago  
*Catedrático de Microbiología Médica. Departamento de Medicina.  
Universidad Complutense. Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón*

Benedicto Crespo Facorro  
*Catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Sevilla y  
Director de la Unidad de Gestión Clínica/Servicio de Psiquiatría y  
Salud Mental del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).  
Director del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía*

José Luis Zamorano  
*Catedrático de Cardiología de la Universidad de Alcalá de  
Henares. Jefe del Servicio de Cardiología.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Comité Editorial

---

Pedro Sánchez García · Farmacología  
*Catedrático de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid*

Joaquín Poch Broto · Otorrinolaringología  
*Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad Complutense de Madrid*

Diego M. Gracia Guillén · Bioética  
*Catedrático de Historia de la Medicina. Universidad Complutense de Madrid*

Gonzalo Piédrola Angulo · Epidemiología Hospitalaria  
*Catedrático de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada*

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · Endocrinología Experimental  
*Catedrático de Fisiología y Endocrinología Experimental. Universidad Complutense de Madrid*

Emilio Gómez de la Concha · Inmunología Clínica  
*Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Clínico de Madrid*

Francisco José Rubia Vila · Fisiología  
*Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid*

Manuel Díaz-Rubio García · Medicina Interna  
*Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad Complutense de Madrid*

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · Rehabilitación  
*Catedrático de Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid*

José Luis Carreras Delgado · Medicina Física  
*Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid*

Julián García Sánchez · Oftalmología  
*Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid*

Enrique Moreno González · Cirugía General  
*Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad Complutense de Madrid*

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería Sanitarias  
*Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid*

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y Parasitología Médica  
*Catedrática de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada*

Antonio Campos Muñoz · Histología  
*Catedrático de Histología. Universidad de Granada*

Carlos Seoane Prado · Ciencias Químicas  
*Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense de Madrid*

José Ramón de Berrazueta Fernández · Cardiología  
*Catedrático de Cardiología. Universidad de Cantabria*

Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología  
*Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. HU Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid*

José Miguel García Sagredo · Genética Humana  
*Responsable del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal*

Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas  
*Catedrático de Física Teórica. Universidad Complutense de Madrid*

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y Geriátrica  
*Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense de Madrid*

Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica  
*Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Universidad Autónoma de Madrid*

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía Patológica  
*Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad. Autónoma de Barcelona*

Ana María Villegas Martínez · Hematología y Hemoterapia  
*Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid*

Luis Martí Bonmatí · Radiología y Radiodiagnóstico  
*Director del Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario La Fe, de Valencia*

Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina  
*Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia. Doctor en Odontología,*

José A. Obeso Inchausti · Neurología  
*Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.*

Arturo Fernández-Cruz Pérez · Medicina Social  
*Catedrático de Medicina Interna. Universidad Complutense de Madrid*

José Antonio Rodríguez Montes · Cirugía General  
*Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid*

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía Ortopédica  
*Jefe de Servicio de Traumatología de la Clínica CEMTRO de Madrid*

Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva  
*Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico  
San Carlos, Madrid.*

Jorge Alvar Ezquerra · Medicina Preventiva y Social  
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina  
Tropical del Instituto de Salud Carlos III*

Fernando Gilsanz Rodríguez · Anestesiología y  
Reanimación  
*Catedrático de Anestesia-Reanimación.  
Prof. Emérito. Universidad Autónoma. Madrid.*

María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía  
*Catedrática de Anatomía  
y Embriología Humana. Facultad de Medicina de la  
Universidad de Murcia.*

Francisco Javier Burgos Revilla · Urología  
*Catedrático de Urología. Universidad de Alcalá.*

Mónica Marazuela Azpíroz · Endocrinología,  
Metabolismo y Nutrición  
*Catedrática de Endocrinología y Nutrición.  
Universidad Autónoma de Madrid.*

Celso Arango López · Psicología Médica  
*Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense  
de Madrid.*

Esteban Daudén Tello · Dermatología  
*Catedrático de Dermatología. Universidad Autónoma  
de Madrid.*

Bernardo Hontanilla Calatayud · Cirugía Plástica y  
Reconstructiva  
*Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de  
Navarra*

Carlos Navarro Vila · Cirugía Maxilofacial  
*Catedrático de Cirugía Maxilofacial  
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense  
de Madrid*

Emilio Bouza Santiago · Microbiología  
y Parasitología Médica  
*Catedrático de Microbiología Médica. Departamento  
de Medicina. Universidad Complutense. Hospital  
General Universitario Gregorio Marañón*

Benedicto Crespo Facorro · Psiquiatría  
*Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Sevilla*

Ana Sánchez Fructuoso · Nefrología  
*Jefa del Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San  
Carlos*

Jesús Argente Oliver · Pediatría  
*Catedrático de Pediatría. Universidad Autónoma de  
Madrid*

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina  
de Brasil

*Profesor titular Departamento de Oftalmología de la  
Universidad Federal de Sao Paulo*

Graciela Lago · Presidente Academia de Medicina de  
Uruguay  
*Asistente, Profesora Adjunta al Departamento de  
Medicina Nuclear,  
Facultad de Medicina Universidad de la República,  
Uruguay.*

Emilio Roessler Bonzi · Presidente Academia de  
Medicina de Chile

Raúl Carrillo Esper · Presidente Academia Nacional  
de Medicina de México

Aristides Baltodano Agüero · Presidente Academia  
Nacional de Medicina de Costa Rica

# índice

<b>AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (Y SUS VARIANTES) EN OBESIDAD: ENTRE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y LA RESPONSABILIDAD CLÍNICA</b> <b>GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (AND RELATED AGENTS) IN OBESITY: BALANCING THERAPEUTIC INNOVATION AND CLINICAL RESPONSIBILITY</b> Javier Escalada	12
<b>LA GRAN OPORTUNIDAD: LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN EL CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO MEDIANTE ADN TUMORAL CIRCULANTE (ADN<sub>t</sub>c)</b> <b>THE GREAT OPPORTUNITY: DETECTION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) IN LOCALIZED COLORECTAL CANCER USING CIRCULATING TUMOR DNA (ctDNA)</b> Eduardo Díaz-Rubio	16
<b>LOS PREMIOS NOBEL DE LA ACADEMIA</b> <b>THE NOBEL PRIZES OF ACADEMIA</b> F. Javier Sanz Serrulla	28
<b>IMPLEMENTACIÓN DE LA NGS EN EL DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE 1.200 PACIENTES EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL</b> <b>IMPLEMENTATION OF NGS IN THE DIAGNOSIS OF HEMOGLOBINOPATHIES: RESULTS OF A STUDY OF 1,200 PATIENTS IN A NATIONAL REFERENCE CENTER</b> Paloma Ropero; Sara Ferrer Benito; Belén Ortega; Jorge M. Nieto; Fernando Ataulfo González; Ana Villegas; Celina Benavente	33
<b>REINERVAÇÃO MUSCULAR DIRIGIDA (TMR) O INTERFAZ REGENERATIVA DE NERVIO PERIFÉRICO (RPNI) PARA LA PREVENCIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON AMPUTACIÓN DE EXTREMIDADES: REVISIÓN SISTEMÁTICA</b> <b>TARGETED MUSCLE REINNERVATION (TMR) OR REGENERATIVE PERIPHERAL NERVE INTERFACE (RPNI) FOR THE PREVENTION OF PAIN IN PATIENTS WITH LIMB AMPUTATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW</b> David Gurpegui Gámiz; Jesús del Moral Preciado	48
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE VEJIGA: VI-RADS Y SU IMPACTO CLÍNICO</b> <b>MRI IN BLADDER CANCER: CLINICAL IMPACT OF THE VI-RADS SYSTEM</b> Claudia Fontenla-Martínez; Polina Rudenko; José Luis Pontones Moreno; David Ramos Soler; Luis Marti-Bonmati	56
<b>INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y MEDICINA: DIEZ LECCIONES APRENDIDAS (Y OLVIDADAS): 1970-2026</b> <b>ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND MEDICINE-TEN LESSONS LEARNED (AND FORGOTTEN): 1970-2026</b> Víctor Maojo; Casimir A. Kulikowski	67
<b>OCRONOSIS EXÓGENA, UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO</b> <b>EXOGENOUS OCHRONOSIS, A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE</b> Andrés Arteaga-Trincado; Claudia Martínez-Norman; Clara Buendía-Martínez; Raquel Sampedro-Ruiz; Patricia Muñoz-Hernández; Esteban Dauden	76

MICROSCOPÍA CONFOCAL EN EL ANÁLISIS DE LESIONES CUTÁNEAS EQUÍVOCAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL CONFOCAL MICROSCOPY IN THE EVALUATION OF EQUIVOCAL CUTANEOUS LESIONS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE Claudia Alonso Cañas; María Uxua Floristán Muruzabal; Giulia Greta Dradi; José Luis López Estebaranz; Reyes Gamo Villegas	84
HISTORIA DE LA DOCENCIA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA EN LA UNIVERSIDAD ESPAÑOLA HISTORY OF THE TEACHING OF FAMILY AND COMMUNITY MEDICINE IN SPANISH UNIVERSITIES Vicente F Gil-Guillén	92
METÁSTASIS Y NECROSIS EN MÉDULA ÓSEA. REVISIÓN A PARTIR DE UN CASO BONE MARROW NECROSIS AND METASTASIS: A CASE REPORT AND REVIEW Miguel Gómez Álvarez; Fernando Ataúlfo González Fernández; Celina Benavente Cuesta	102
FROM NATIONAL EXPERTISE TO EUROPEAN IMPACT. FEAM'S ROLE IN SHAPING HEALTH POLICY IN EUROPE DE LA EXPERIENCIA NACIONAL AL IMPACTO EUROPEO. EL PAPEL DE FEAM EN LA CONFIGURACIÓN DE LAS POLÍTICAS SANITARIAS EN EUROPA Ferry Breedveld	107
LAS EPIDEMIAS EN EL ARTE AUTOR: JORGE ALVAR EZQUERRA EDITORIAL: MINISTERIO DE SANIDAD-FUNDACIÓN CSAI F. Javier Sanz Serrulla	111
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	114

---

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de la terminología médica, ANALES RANM recomienda consultar el *Diccionario panhispánico de términos médicos* de la Real Academia Nacional de Medicina de España y ALANAM

---

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---



Análisis Clínicos



Diagnóstico por Imagen



Anatomía Patológica

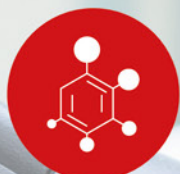
**El valor del diagnóstico integral**



Genética



Inmunología celular



Patología Molecular

En Analiza conectamos especialidades, tecnología y experiencia para ofrecer una visión completa de la salud. Ponemos cada punto en su lugar para que cada diagnóstico cuente.

**analiza**



Accede para más información  
<https://analizalab.com>

# AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (Y SUS VARIANTES) EN OBESIDAD: ENTRE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y LA RESPONSABILIDAD CLÍNICA

## GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (AND RELATED AGENTS) IN OBESITY: BALANCING THERAPEUTIC INNOVATION AND CLINICAL RESPONSIBILITY

Javier Escalada<sup>1</sup>

1. Director del Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra.

La obesidad ha dejado de ser, desde hace tiempo, una condición susceptible de abordajes episódicos o meramente conductuales. Su reconocimiento como enfermedad crónica, compleja y de curso progresivo obliga a repensar las herramientas terapéuticas disponibles y, sobre todo, el modo en que estas se integran en una estrategia asistencial coherente. En este contexto, la aparición de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y de los duales GLP-1/GIP representa un punto de inflexión que merece una reflexión serena, alejada tanto del entusiasmo acrítico como del escepticismo defensivo.

La eficacia de estos fármacos en la reducción del peso corporal ha modificado de forma sustancial las expectativas terapéuticas en obesidad. Por primera vez, la farmacología ha demostrado una capacidad consistente para inducir pérdidas ponderales de magnitud clínicamente relevante, con impacto favorable sobre múltiples comorbilidades o, mejor dicho, complicaciones asociadas. Este hecho, por sí solo, obliga a revisar el lugar tradicionalmente secundario que la terapia farmacológica ha ocupado en el tratamiento de la obesidad y a cuestionar inercias asistenciales arraigadas. No obstante, el verdadero alcance de los arGLP-1 y los duales GLP1/GIP no reside únicamente en los kilogramos perdidos. Su valor clínico se manifiesta en la mejora global del riesgo cardiometabólico, en la atenuación de procesos inflamatorios crónicos y en la reducción de eventos que condicionan la morbimortalidad a largo plazo(1,2). Desde esta perspectiva, su uso trasciende el control del peso para situarse en el ámbito de la prevención secundaria y, potencialmente, primaria de enfermedades de alto impacto sanitario.

Conviene, sin embargo, subrayar que la respuesta terapéutica no es homogénea (3). La variabilidad interindividual en la pérdida de peso y en la tolerancia al tratamiento es considerable, lo que recuerda que no existen soluciones universales para una enfermedad tan heterogénea como la obesidad. Este hecho refuerza la necesidad de un juicio clínico individualizado, basado no solo en criterios antropométricos, sino también en el perfil

metabólico, funcional y social de la persona que vive con obesidad.

Uno de los debates más recurrentes en torno a estos tratamientos se ha centrado en su efecto sobre la composición corporal. La rápida reducción ponderal ha suscitado preocupaciones legítimas sobre la posible pérdida de masa magra/muscular y sus implicaciones funcionales. Sin embargo, una lectura atenta de la evidencia disponible invita a una interpretación más matizada. La pérdida inicial de masa libre de grasa (masa muscular) parece formar parte de la adaptación fisiológica a la reducción del peso, sin que ello se traduzca necesariamente en deterioro funcional(4). Antes bien, cuando el tratamiento se acompaña de una intervención nutricional estructurada y de ejercicio físico programado, se observan mejoras en la capacidad funcional y una reducción de la obesidad sarcopénica. El fármaco, por tanto, no sustituye al abordaje integral, lo exige.

Otro aspecto clave es el de la seguridad, porque no debemos olvidar que estamos ante tratamientos de uso potencialmente prolongado en poblaciones amplias. El perfil de efectos adversos de los arGLP-1 y duales GLP1/GIP es conocido y, en términos generales, predecible(5). Las manifestaciones gastrointestinales constituyen el principal motivo de intolerancia y abandono, especialmente en las fases iniciales del tratamiento. Aunque en la mayoría de los casos son transitorias, la intolerancia no es banal cuando compromete la adherencia y los resultados a largo plazo. Ello subraya la importancia de una prescripción prudente, con escalado progresivo de dosis y seguimiento cercano

Más allá de la tolerabilidad digestiva, la literatura reciente (6), ha revisado otras señales de seguridad que han suscitado debate, incluyendo la posible asociación con pancreatitis, patología tiroidea o alteraciones del estado de ánimo, entre ellas depresión o ideación suicida. En la mayoría de estos escenarios, la evidencia disponible no permite establecer relaciones causales consistentes ni incrementos claros del riesgo absoluto, pero su consideración resulta pertinente en un contexto de creciente exposición poblacional. El análisis crítico

### Autor para la correspondencia

Javier Escalada

Dpto. de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Avenida Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, España

Tlf.: +34 948 255 400 | E-Mail: fescalada@unav.es

de estas señales exige distinguir entre asociaciones observacionales, sesgo de confusión por indicación y riesgos absolutos reales, evitando tanto la banalización como la sobrerreacción.

En relación con la seguridad a largo plazo, y en particular con el riesgo oncológico, la evidencia acumulada hasta el momento no justifica alarmas infundadas (7). Antes al contrario, los datos sugieren que la mejora del entorno metabólico podría asociarse a una reducción del riesgo de determinados tumores vinculados a la obesidad. No obstante, la prudencia metodológica y la vigilancia continuada forman parte inseparable del uso responsable de cualquier innovación terapéutica de amplio alcance.

En este contexto de vigilancia, ha emergido recientemente el debate sobre una posible asociación entre estos fármacos y la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una entidad infrecuente, pero potencialmente grave. La señal procede fundamentalmente de estudios observacionales con resultados heterogéneos. Algunos análisis han descrito un aumento relativo del riesgo con semaglutida, mientras que otros no han confirmado dicha asociación o incluso han sugerido un efecto neutro o protector. Una reciente revisión sistemática que integra más de tres millones de pacientes pone de manifiesto que estas discrepancias se explican en gran medida por un marcado sesgo de confusión por indicación: los pacientes tratados con arGLP-1 presentan mayor prevalencia de diabetes avanzada, obesidad y enfermedad cardiovascular, todos ellos factores de riesgo independientes para NOIA (8). Incluso en los escenarios de mayor riesgo relativo descritos, el riesgo absoluto permanece muy bajo y claramente superado por el beneficio cardiovascular demostrado. En conjunto, la evidencia no permite establecer una relación causal, pero sí justifica una actitud de prudencia clínica y adecuada información al paciente.

Otro aspecto menos visible pero clínicamente relevante es el riesgo de deficiencias nutricionales asociadas al uso prolongado de estos fármacos (9). La reducción marcada de la ingesta energética, junto con cambios en los patrones alimentarios, puede favorecer déficits de micronutrientes esenciales en determinados pacientes. Este fenómeno no debe interpretarse como un efecto adverso directo del fármaco, sino como una consecuencia de su potente efecto anorexígeno cuando no se acompaña de una adecuada supervisión nutricional. La obesidad tratada farmacológicamente no exime del riesgo de malnutrición, y este hecho obliga a integrar de manera sistemática la evaluación nutricional en el seguimiento clínico.

La discontinuación del tratamiento plantea, quizá, uno de los retos conceptuales más relevantes (10). La recuperación ponderal tras la retirada de estos fármacos ha sido interpretada en ocasiones como un fracaso terapéutico (el famoso “efecto rebote”). Sin embargo, esta lectura resulta simplista. La obesidad es una enfermedad crónica y recidivante, y la pérdida de los beneficios tras la suspensión del tratamiento

farmacológico no difiere de lo observado en otras enfermedades crónicas cuando se interrumpe una terapia eficaz. Pretender tratamientos de duración limitada para una patología de curso prolongado refleja una incompreensión del problema más que una limitación del fármaco. Ello exige una comunicación honesta sobre expectativas, duración y objetivos terapéuticos, así como la integración en programas de seguimiento a largo plazo, preferentemente en el marco de equipos multidisciplinares.

Finalmente, no puede obviarse el debate sobre el coste y la sostenibilidad. El impacto económico de la obesidad sobre los sistemas sanitarios es enorme y se concentra, de forma desproporcionada, en las complicaciones cardiovasculares. Evaluar los arGLP-1 exclusivamente desde la óptica de su coste directo supone ignorar su potencial para modificar este escenario. La cuestión clave no es si estos tratamientos deben utilizarse, sino cómo, en quiénes y bajo qué criterios de priorización.

En este sentido, las recientes consideraciones de la Organización Mundial de la Salud, que ha evaluado estas terapias como potencialmente esenciales para el tratamiento crónico de la obesidad, aunque de momento sólo las han reconocido en diabetes con enfermedad cardiovascular o renal y obesidad, introducen una dimensión adicional al debate. La OMS subraya no solo su eficacia, sino también la necesidad de garantizar criterios de equidad, no discriminación y priorización basada en riesgo (11). Este posicionamiento traslada la discusión desde el entusiasmo clínico hacia la responsabilidad de los sistemas sanitarios, recordando que la obesidad es una enfermedad crónica que merece acceso proporcional a terapias eficaces, en el marco de políticas sostenibles.

En conclusión, los arGLP-1 y los duales GLP-1/GIP representan un avance sustancial en el tratamiento de la obesidad, cuyo impacto trasciende la reducción ponderal para situarse en el ámbito de la modificación del riesgo cardiometabólico. Su integración en la práctica clínica obliga, sin embargo, a asumir la obesidad como una enfermedad crónica que requiere estrategias terapéuticas prolongadas, evaluadas de forma continuada desde una perspectiva de beneficio-riesgo. La identificación de señales de seguridad infrecuentes debe abordarse con rigor metodológico y contextualización clínica, evitando interpretaciones simplistas que comprometan tanto la confianza como el uso adecuado de estas terapias. Solo una prescripción individualizada, acompañada de seguimiento estructurado y responsabilidad clínica, permitirá consolidar estos fármacos como una herramienta eficaz, segura y sostenible en el abordaje de la obesidad.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drucker DJ. The expanding landscape of GLP-1 medicines. *Nat Med.* 2026 ;32(1):47-57. doi: 10.1038/s41591-025-04124-5. Epub 2026 Jan 2. PMID: 41482564.
2. Nauck MA, Tuttle KR, Tschöp MH, Blüher M. Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. *Lancet.* 2026;S0140-6736(25)02105-1. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02105-1. Epub ahead of print. PMID: 41547366.
3. Webster CM, Mittal N, Dhurandhar EJ, Dhurandhar NV. Potential contributors to variation in weight-loss response to liraglutide. *Obes Rev.* 2023;24(7):e13568. doi: 10.1111/obr.13568. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37069131.
4. Alissou M, Demangeat T, Folope V, et al. Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(1):112-121. doi: 10.1111/dom.70141. Epub 2025 Oct 9. PMID: 41068996; PMCID: PMC12673431.
5. Kushner RF, Almandoz JP, Rubino DM. Managing Adverse Effects of Incretin-Based Medications for Obesity. *JAMA.* 2025;334(9):822-823. doi: 10.1001/jama.2025.11153. PMID: 40728833.
6. Ballesteros-Pomar MD, Bretón I. Adverse effects and other aspects of drugs with incretin effect. *Med Clin (Barc).* 2025;165(2):107041.
7. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 medicines and cancer. *Nat Cancer.* 2026 Jan 16. doi: 10.1038/s43018-025-01110-1. Epub ahead of print. PMID: 41545715.
8. Hidalgo Ramos RA, Ortiz M, Dufner Krieger S, Secades D. Semaglutide and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus.* 2025;17(8):e89656. doi: 10.7759/cureus.89656. PMID: 40926946; PMCID: PMC12415119.
9. Urbina J, Salinas-Ruiz LE, Valenciano C, Clapp B. Micronutrient and Nutritional Deficiencies Associated With GLP-1 Receptor Agonist Therapy: A Narrative Review. *Clin Obes.* 2026;16(1):e70070. doi: 10.1111/cob.70070. PMID: 41549912.
10. Tzang CC, Wu PH, Luo CA, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2025 Nov 28;90:103680. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103680. PMID: 41399474; PMCID: PMC12702299.
11. Celletti F, Farrar J, De Regil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA.* 2026;335(5):434-438.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Escalada J. Agonistas del receptor GLP-1 (y sus variantes) en obesidad: entre la innovación terapéutica y la responsabilidad clínica. *An RANM.* 2026;143(01): 12-14. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.ed01

---

# Ciencias y Tecnologías de la Salud



**Máxima puntuación.**  
Calificación global,  
Empleabilidad, Docencia  
e Internacionalización

## Grados universitarios

Medicina  
Odontología  
Ingeniería Biomédica  
Enfermería  
Fisioterapia  
Nutrición  
CCAFYDE  
Psicología

## Postgrados

Bioinformática  
Microbiota Humana  
Psicología General Sanitaria  
Neuropsicología  
Psicopedagogía  
Doctorado en Medicina y Epidemiología

**SOLICITA  
INFORMACIÓN**



**informa@nebrija.com**  
**www.nebrija.com**



UNIVERSIDAD  
**NEBRIJA**

# LA GRAN OPORTUNIDAD: LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN EL CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO MEDIANTE ADN TUMORAL CIRCULANTE (ADN<sub>t</sub>c)

## THE GREAT OPPORTUNITY: DETECTION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) IN LOCALIZED COLORECTAL CANCER USING CIRCULATING TUMOR DNA (ctDNA)

Eduardo Díaz-Rubio<sup>1,2,3</sup>

1. Catedrático de Oncología Emérito. Universidad Complutense de Madrid.
2. Jefe de Servicio Emérito del Sistema de Salud Madrileño. Hospital Clínico San Carlos.
3. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Oncología.

### Palabras clave:

Cáncer colorrectal;  
ADN tumoral circulante (ctDNA);  
Enfermedad mínima residual (MRD);  
Biomarcadores;  
Terapia adyuvante;  
Oncología de precisión;  
Detección precoz de recaída.

### Keywords:

Colorectal cancer;  
Circulating tumor DNA (ctDNA);  
Minimal residual disease (MRD);  
Biomarkers;  
Adjuvant therapy;  
Precision oncology;  
Early recurrence detection.

### Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y constituye el tumor de mayor incidencia en España. A pesar de los avances en cribado y tratamiento, una proporción significativa de pacientes con enfermedad localizada recae tras la cirugía, lo que refleja la persistencia de enfermedad mínima residual (MRD). En este contexto, el ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como un biomarcador revolucionario capaz de detectar MRD con una sensibilidad y especificidad muy superiores a las herramientas convencionales como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y las técnicas de imagen.

El ctDNA permite identificar clones tumorales residuales, estratificar el riesgo de recaída y anticipar recurrencias clínicas hasta un año antes que la radiología. Existen dos enfoques tecnológicos principales: los ensayos **Tumor Informed**, que se basan en mutaciones específicas del tumor y ofrecen una elevada sensibilidad, y los **Tumor Agnostic**, que utilizan paneles predeterminados o firmas epigenéticas, con mayor rapidez y aplicabilidad universal. Numerosos estudios prospectivos y ensayos clínicos —entre ellos DYNAMIC, CIRCULATE-JAPAN y BESPOKE— han demostrado el valor pronóstico del ctDNA, consolidándolo como el marcador más robusto en CCR localizado. Además, su monitorización seriada abre la posibilidad de guiar decisiones terapéuticas, permitiendo reducir tratamientos innecesarios en pacientes con ctDNA negativo y plantear estrategias de intensificación en ctDNA positivo.

Sin embargo, persisten retos relevantes: la baja liberación tumoral en ciertos casos (low shedders), los falsos positivos derivados de hematopoyesis clonal (CHIP), la ausencia de estandarización entre plataformas y el elevado coste. A pesar de ello, el futuro apunta a una integración creciente del ctDNA en la práctica clínica, tanto en la individualización del tratamiento adyuvante como en la detección precoz de recaídas y, potencialmente, en el cribado poblacional.

En conclusión, el ctDNA constituye un cambio de paradigma en la oncología de precisión del CCR, ofreciendo la oportunidad de personalizar el manejo terapéutico y mejorar los resultados clínicos mediante una aproximación más temprana y biológicamente fundamentada.

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide and represents the most frequently diagnosed tumor in Spain. Despite advances in screening and treatment, a substantial proportion of patients with localized disease experience relapse after surgery, reflecting the persistence of minimal residual disease (MRD). In this context, circulating tumor DNA (ctDNA) has emerged as a revolutionary biomarker capable of detecting MRD with sensitivity and specificity far superior to conventional tools such as carcinoembryonic antigen (CEA) and imaging techniques.

CtDNA enables the identification of residual tumor clones, stratification of recurrence risk, and early detection of relapse up to one year before clinical or radiological evidence. Two main technological approaches are currently available: **Tumor-Informed assays**, which rely on patient-specific tumor mutations and offer high sensitivity but require tumor tissue and longer turnaround times; and **Tumor-Agnostic assays**, based on predefined panels or epigenetic signatures, which are

### Autor para la correspondencia

Eduardo Díaz-Rubio  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ediazrubio@gmail.com

faster and universally applicable but generally less sensitive. Numerous prospective studies and clinical trials —including DYNAMIC, CIRCULATE-JAPAN, and BESPOKE— have consistently demonstrated the strong prognostic value of ctDNA, consolidating it as the most robust biomarker in localized CRC. Moreover, longitudinal ctDNA monitoring provides an opportunity to guide therapeutic decisions: reducing unnecessary chemotherapy in ctDNA-negative patients while considering treatment intensification in ctDNA-positive cases.

Nevertheless, significant challenges remain, including low shedding tumors, false positives derived from clonal hematopoiesis (CHIP), lack of standardization across platforms, and high costs. Despite these limitations, the future of ctDNA in clinical practice is highly promising, with potential applications not only in tailoring adjuvant therapy and enabling earlier detection of relapse but also in population-based CRC screening.

In conclusion, ctDNA represents a paradigm shift in precision oncology for CRC, offering the opportunity to personalize therapeutic management and improve patient outcomes through earlier, biology-driven interventions.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en la actualidad uno de los principales retos de la oncología moderna, tanto por su elevada incidencia como por el notable impacto clínico, social y económico que conlleva. Según los datos más recientes de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2025) (1), elaborados a partir de los registros nacionales (REDECAN) (2) y de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (3), el CCR se sitúa como la neoplasia maligna más frecuente en España, con 44.573 nuevos diagnósticos anuales, lo que representa aproximadamente el 15% de todos los tumores malignos. La prevalencia a cinco años se estima en 84.763 casos y la mortalidad anual alcanza los 15.114 fallecimientos, lo que convierte

al CCR en la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país.

El pronóstico del CCR depende de forma crítica del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. La supervivencia global a cinco años supera el 90% en el estadio I (T1–2, N0), se sitúa entre el 60% y el 80% en el estadio II (T3–4, N0), desciende al 30–60% en el estadio III (N+) y cae por debajo del 5% en el estadio IV, correspondiente a enfermedad metastásica. Desde el punto de vista epidemiológico, aproximadamente el 10–15% de los pacientes se diagnostican en estadio I, el 30% en estadio II, el 35% en estadio III y entre el 20% y el 25% en estadio IV. En conjunto, los estadios I y II representan más de 28.000 nuevos casos anuales en España, constituyendo el núcleo principal de pacientes con CCR potencialmente curable mediante cirugía, con o sin tratamiento adyuvante (Figura 1).

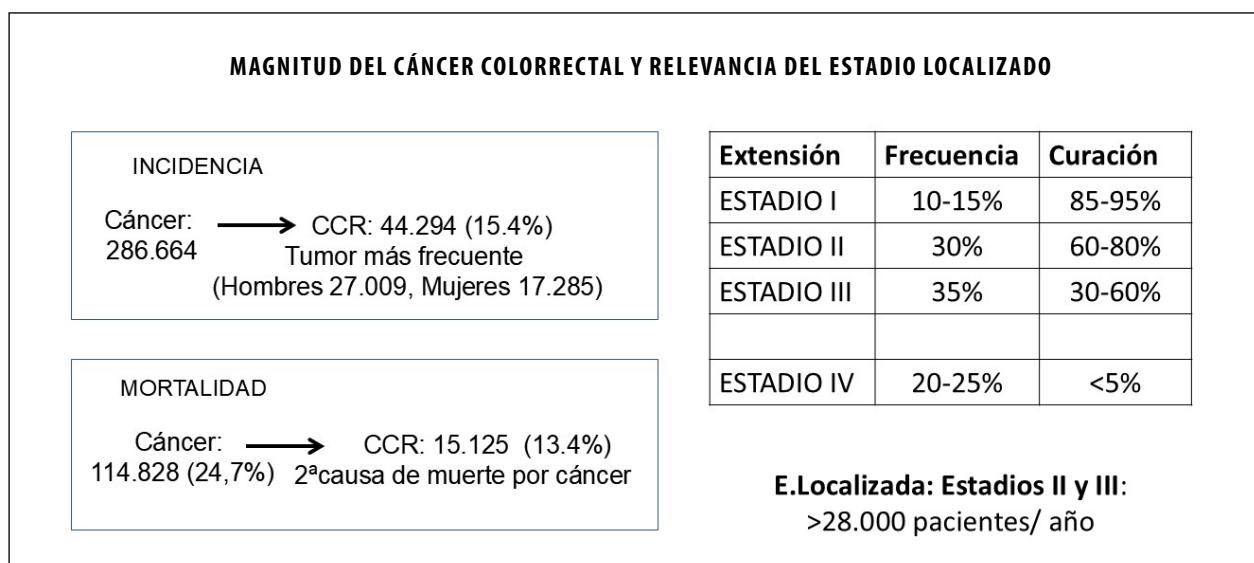


Figura 1. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en España y número estimado de pacientes diagnosticados anualmente en estadios II–III, potencialmente curables y principales candidatos a estrategias basadas en ADN tumoral circulante.

Los programas de cribado poblacional, basados fundamentalmente en la detección de sangre oculta en heces y la colonoscopia, han contribuido de forma significativa al incremento del diagnóstico precoz. Sin embargo, un número relevante de pacientes continúa presentándose en estadios avanzados. Además, las herramientas actualmente empleadas para la monitorización postquirúrgica —principalmente el antígeno carcinoembrionario (CÉA) y las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada— presentan limitaciones importantes en la detección de la enfermedad mínima residual (EMR; *minimal residual disease*, MRD), ya que identifican la recaída cuando la carga tumoral es ya elevada, del orden de  $\geq 10^9$  células.

En este contexto, el concepto de enfermedad mínima residual adquiere una relevancia central. La EMR se define como la persistencia de células tumorales viables tras un tratamiento con intención curativa que no son detectables mediante los métodos diagnósticos convencionales. La identificación de la EMR a través del ADN tumoral circulante (ADNtc; *circulating tumor DNA*, ctDNA) representa un auténtico cambio de paradigma en el manejo del CCR localizado. Este biomarcador permite detectar la recurrencia tumoral en fases mucho más precoces, cuando la carga celular se sitúa en torno a  $10^5$ – $10^6$  células. Este intervalo temporal, denominado “periodo ventana”, abre la posibilidad de intervenir de forma anticipada, antes de que la enfermedad sea clínicamente manifiesta, ofreciendo así una oportunidad única para optimizar el tratamiento adyuvante y mejorar los resultados oncológicos.

### TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LOS ESTADIOS II Y III

La cirugía constituye la base del tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) localizado. Sin embargo, incluso tras una resección completa con intención curativa, un porcentaje significativo de pacientes presenta recaída, fundamentalmente como consecuencia de la persistencia de enfermedad mínima residual (EMR). Con el objetivo de reducir este riesgo, se emplea la quimioterapia adyuvante, cuya indicación y magnitud del beneficio varían en función del estadio tumoral. De acuerdo con las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO), los esquemas de tratamiento adyuvante se basan en fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina), asociadas a ácido folínico y oxaliplatino, fundamentalmente mediante los regímenes FOLFOX o CAPOX (4,5).

En el estadio II, aproximadamente el 80% de los pacientes se curan exclusivamente con cirugía. En este contexto, la quimioterapia adyuvante aporta un beneficio adicional modesto en términos de supervivencia global, estimado en torno al 3–5%. Dicho beneficio se concentra principalmente en los pacientes considerados de alto riesgo, definidos por la presencia de factores adversos como tumores T4, perforación u obstrucción intestinal, invasión linfática o perineural, un número insuficiente de ganglios linfáticos resecados y la ausencia de inestabilidad de microsátélites (fenotipo MSS). En consecuencia, se distinguen estadios II de bajo riesgo, en los que la cirugía suele ser suficiente, y estadios II de alto riesgo, en los que se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante (Figura 2).

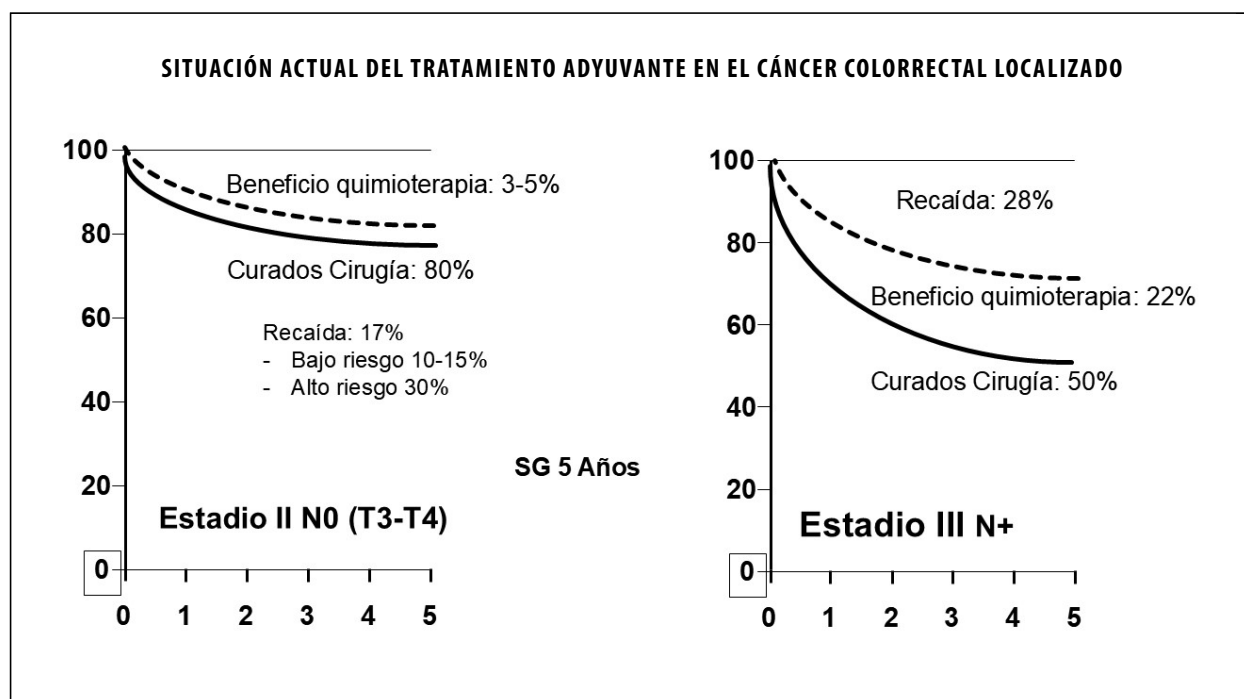


Figura 2. Esquema del abordaje actual del tratamiento adyuvante en el cáncer colorrectal localizado, basado fundamentalmente en el estadio tumoral, y de las tasas de recaída observadas a pesar de la cirugía y la quimioterapia adyuvante estándar.

En el estadio III, la cirugía por sí sola permite la curación de aproximadamente el 50% de los pacientes, mientras que la adición de quimioterapia adyuvante basada en oxaliplatino incrementa la supervivencia global en torno a un 20–22%. El estudio IDEA (6), publicado en 2017, supuso un cambio relevante en el abordaje terapéutico al proponer una adaptación de la duración del tratamiento en función del riesgo. Así, los pacientes con tumores T1–3 N1 obtienen un beneficio adecuado con tres meses de quimioterapia adyuvante, mientras que aquellos con tumores T4 y/o afectación ganglionar N2 se benefician más claramente de seis meses de tratamiento (Figura 2).

No obstante, la toxicidad asociada a estos tratamientos constituye un problema clínico de primera magnitud. El oxaliplatino puede inducir neuropatía periférica acumulativa, en ocasiones irreversible, además de toxicidad hematológica, gastrointestinal (diarrea, mucositis) y sistémica (astenia, deterioro de la calidad de vida). Esta realidad genera una doble problemática: por un lado, el sobretreatmento de pacientes que no habrían recaído tras la cirugía; por otro, el subtratamiento de pacientes que, a pesar de recibir quimioterapia estándar, presentan recurrencia tumoral debido a la persistencia de EMR. A ello se suman las posibles hospitalizaciones, las bajas laborales y el impacto psicológico asociado al tratamiento citotóxico.

### BIOLOGÍA DEL ADN TUMORAL CIRCULANTE Y FUNDAMENTOS DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

El ADN tumoral circulante (ADNtc) constituye una fracción del ADN libre circulante (*cell-free DNA*, cfDNA), detectable en plasma y en otros fluidos biológicos. El ADN libre procede de múltiples procesos fisiológicos y patológicos, entre los que se incluyen la apoptosis de células normales, la necrosis, la secreción activa a través de vesículas extracelulares y la liberación asociada a inflamación o daño tisular. Sus concentraciones pueden aumentar tras el ejercicio físico, en procesos inflamatorios o enfermedades autoinmunes y, de forma especialmente relevante, como consecuencia de la hematopoyesis clonal asociada a la edad, conocida como *clonal hematopoiesis of indeterminate potential* (CHIP), fenómeno frecuente en individuos mayores de 60 años.

No obstante, el ADNtc presenta una serie de características biológicas específicas que permiten diferenciarlo del ADN libre de origen no tumoral y que sustentan su utilidad clínica como biomarcador.

Diversos trabajos y revisiones han analizado de forma extensa el papel del ADNtc en el CCR localizado, poniendo de manifiesto su valor pronóstico y predictivo en este contexto clínico (7-18).

### ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS DEL ADNtc

El ADNtc se libera al torrente sanguíneo fundamentalmente como consecuencia de la muerte celular tumoral, a través de procesos de apoptosis y necrosis, aunque también puede ser secretado activamente por las células malignas mediante exosomas y microvesículas. Desde el punto de vista estructural, se presenta altamente fragmentado, con una longitud media de 90–150 pares de bases, inferior a la de los fragmentos derivados de células normales, que suelen medir entre 160 y 170 pares de bases. Esta diferencia en los patrones de fragmentación constituye una de las bases biofísicas que facilitan su identificación y enriquecimiento analítico (Figura 3).

El ADNtc incorpora, además, las alteraciones moleculares características del tumor de origen, entre las que destacan: a) mutaciones somáticas puntuales, como las que afectan a genes clave en el CCR (TP53, KRAS, NRAS, BRAF o PIK3CA); b) alteraciones estructurales, incluyendo inestabilidad de microsatélites, reordenamientos cromosómicos y variaciones en el número de copias; c) cambios epigenéticos, en particular patrones aberrantes de metilación del ADN, que constituyen marcadores altamente específicos, estables y reproducibles.

Otra propiedad esencial del ADNtc es su corta vida media, estimada entre 16 minutos y 2,5 horas, consecuencia de su rápida depuración por el hígado, los riñones y la acción de nucleasas plasmáticas. Esta cinética confiere al ADNtc la capacidad de reflejar en tiempo casi real la dinámica tumoral: una desaparición rápida tras la cirugía sugiere una resección completa, mientras que su persistencia o reparación indica la presencia de enfermedad mínima residual o una recurrencia incipiente.

### EL ADNtc COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

La EMR se define como la persistencia de células tumorales viables tras la resección del tumor primario, que no son detectables mediante los métodos clínicos convencionales. La detección de EMR mediante ADNtc se fundamenta en su capacidad para identificar alteraciones moleculares tumorales con una sensibilidad muy superior a la de los marcadores clásicos y las técnicas de imagen (8–18).

Se estima que las modalidades radiológicas convencionales requieren una masa tumoral aproximada de  $10^9$  células para identificar una lesión, mientras que la detección de ADNtc es posible con cargas tumorales del orden de  $10^5$ – $10^6$  células. Este notable diferencial de sensibilidad explica por qué el ADNtc puede anticipar la recaída clínica entre 6 y 12 meses antes de que sea evidente desde el punto de vista radiológico. (Figura 4).

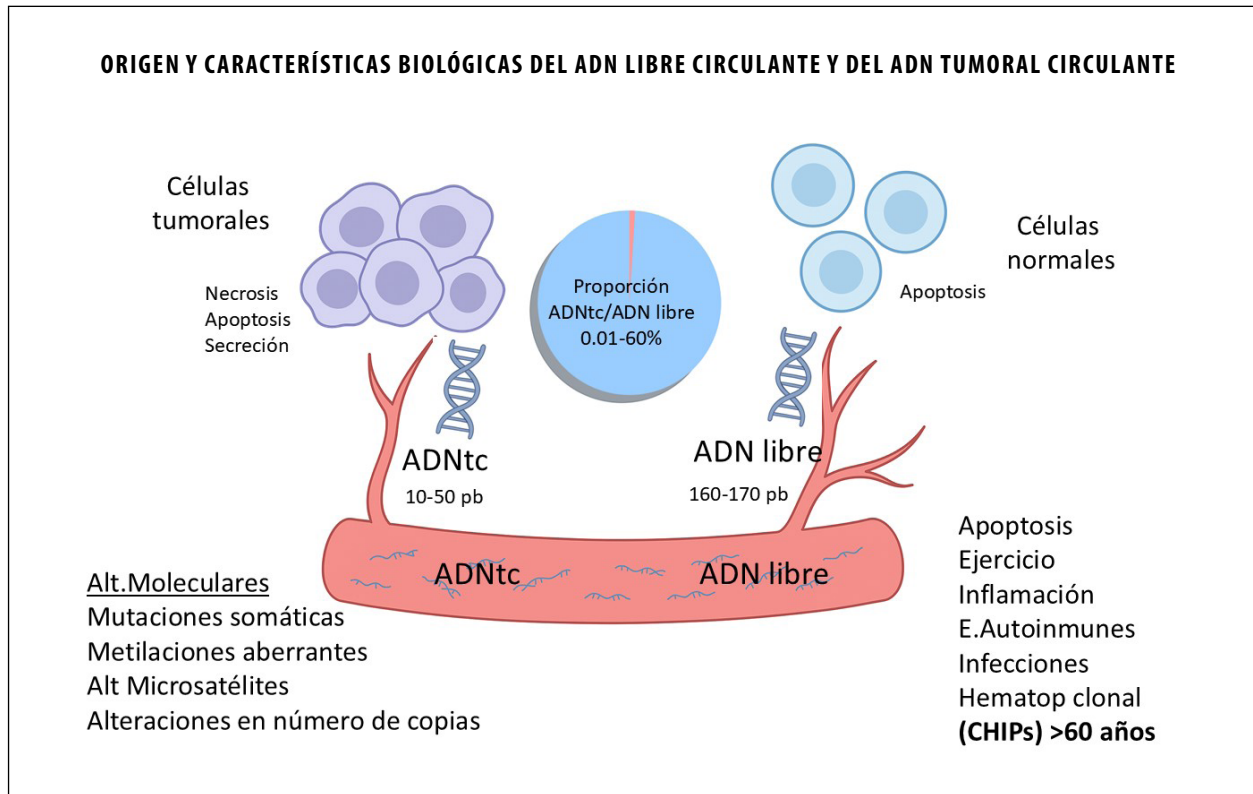


Figura 3. Principales fuentes del ADN libre circulante y diferencias estructurales y moleculares entre el ADN de origen tumoral y no tumoral.

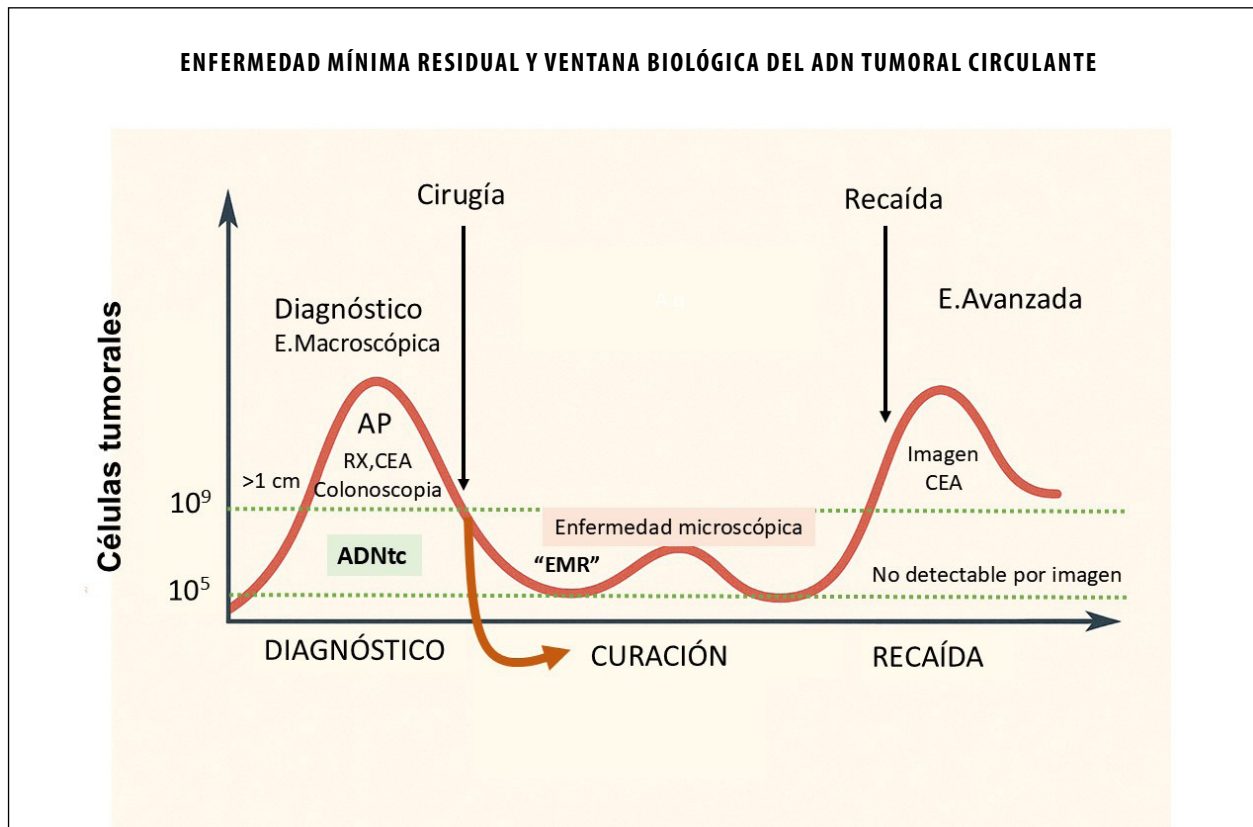


Figura 4. Esquema de la detección de la enfermedad mínima residual tras la cirugía y de la ventana biológica en la que el ADN tumoral circulante permite identificar la persistencia tumoral antes de la recaída clínica.

La presencia de ADNtc tras la cirugía o al finalizar la quimioterapia adyuvante constituye un indicador robusto de enfermedad persistente y, en la mayoría de los estudios publicados, se asocia a un riesgo de recaída cercano al 100% en ausencia de tratamiento adicional. Por el contrario, la negatividad persistente del ADNtc tras la resección se correlaciona con una elevada probabilidad de curación.

### LIMITACIONES BIOLÓGICAS

Pese a su extraordinario potencial, la biología del ADNtc presenta limitaciones intrínsecas que deben ser consideradas. Algunos tumores, en función de su localización anatómica (como las metástasis peritoneales o pulmonares) o de determinadas características biológicas, liberan cantidades menores de ADN tumoral al torrente sanguíneo, lo que puede reducir la sensibilidad de la técnica. Asimismo, la presencia de alteraciones clonales derivadas de la hematopoyesis asociada a la edad (CHIP), especialmente frecuentes en personas de edad avanzada, puede dar lugar a falsos positivos si no se descartan mediante el análisis paralelo del ADN de leucocitos periféricos.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS

El ADNtc no solo constituye un biomarcador pronóstico de enorme potencia, sino que se está consolidando progresivamente como una herramienta predictiva de respuesta a los tratamientos adyuvantes y como un elemento clave en la toma de decisiones terapéuticas. Su capacidad para detectar la EMR con meses de antelación respecto a los métodos convencionales abre una auténtica ventana de oportunidad para intervenir de forma precoz, ya sea intensificando el tratamiento en pacientes de alto riesgo o evitando terapias innecesarias en aquellos con bajo riesgo de recaída.

### TECNOLOGÍAS DE DETECCIÓN DEL ADN TUMORAL CIRCULANTE

El desarrollo de las plataformas de secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*, NGS) y de técnicas ultrasensibles de PCR digital ha permitido trasladar el análisis del ADN tumoral circulante (ADNtc) desde el ámbito experimental a la práctica clínica. En la actualidad existen dos enfoques tecnológicos principales para la detección de enfermedad mínima residual (EMR): los denominados “tumor-informed assays” y los “tumor-agnostic assays”. Ambos comparten una elevada especificidad, aunque difieren de forma relevante en sensibilidad, rapidez, costes y aplicabilidad clínica (19, 20) (Figura 5).

### ENFOQUE “TUMOR-INFORMED”

El enfoque *tumor-informed* se basa en el diseño de una prueba personalizada a partir del análisis genómico del tumor primario. El proceso consta de dos etapas fundamentales:

1. secuenciación del tumor primario —habitualmente del exoma completo, que abarca unos 20.000 genes— junto con el ADN germinal del paciente obtenido a partir de una muestra sanguínea, con el fin de identificar mutaciones somáticas exclusivas del tumor;
2. monitorización posterior en plasma mediante PCR digital o NGS dirigida, focalizada en un conjunto seleccionado de mutaciones somáticas representativas del tumor (habitualmente entre 16 y 20).

Una ventaja adicional de este enfoque es la eliminación de las mutaciones derivadas de la hematopoyesis clonal (CHIP), ya que estas se identifican en la muestra sanguínea germinal y no en la secuenciación del tumor primario.

La principal fortaleza de los *tumor-informed assays* es su elevada sensibilidad, con tasas reportadas de hasta el 88% en estudios clínicos. Sin embargo, presentan limitaciones relevantes: requieren disponer de tejido tumoral, implican un tiempo de preparación de aproximadamente 4–6 semanas para el diseño del panel personalizado y suponen un coste elevado.

### ENFOQUE “TUMOR-AGNOSTIC”

El enfoque *tumor-agnostic* prescinde del análisis del tumor primario y se basa en la secuenciación directa del ADNtc en plasma. Habitualmente analiza paneles de 300–500 genes y busca mutaciones recurrentes, patrones específicos de fragmentación o alteraciones epigenéticas, particularmente de metilación, características del cáncer colorrectal. Entre los genes más representativos se incluyen KRAS, NRAS, TP53, APC, PIK3CA, BRAF, SMAD4 y CTNNB1. El procedimiento es idéntico para todos los pacientes y, por tanto, no está personalizado.

Su principal fortaleza reside en la rapidez y accesibilidad, ya que permiten obtener resultados en aproximadamente una semana y no requieren tejido tumoral, lo que los hace especialmente atractivos para la práctica clínica general. No obstante, su sensibilidad es inferior a la de los ensayos *tumor-informed* cuando se emplean determinaciones únicas (en torno al 50%), aunque se incrementa de forma sustancial mediante monitorización seriada, alcanzando cifras cercanas al 88%. En el contexto del CCR localizado, esta monitorización longitudinal resulta esencial y se recomienda realizar una determinación basal a las 2–3 semanas tras la cirugía, seguida de controles cada tres meses durante al menos dos o tres años (Figura 6).

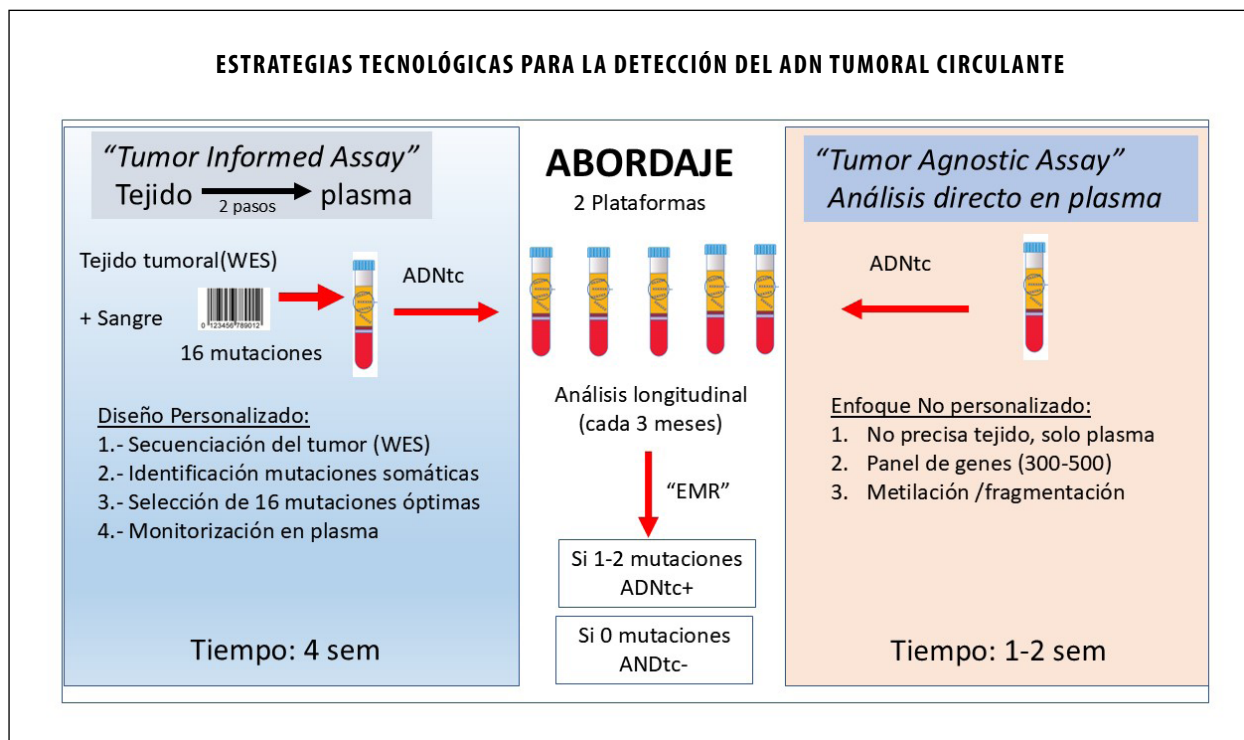


Figura 5. Comparación esquemática de los enfoques “tumor-informed” y “tumor-agnostic” para la detección de enfermedad mínima residual mediante ADN tumoral circulante.

**RENDIMIENTO ANALÍTICO Y LIMITACIONES DE LAS PLATAFORMAS DE DETECCIÓN DE ADN TUMORAL CIRCULANTE**

	“TUMOR INFORMED ASSAY”	TUMOR AGNOSTIC ASSAY
Determinación	Tejido y plasma	Plasma
Especificidad	98%	98%
Sensibilidad	90%	Detección única 50% Monitorización 88%
Heterogeneidad celular	NO	SI
Evolución clonal	NO	SI

Figura 6. Resumen del rendimiento analítico, la sensibilidad, la especificidad y las principales limitaciones biológicas y técnicas de las plataformas de detección de ADN tumoral circulante.

#### LIMITACIONES TÉCNICAS COMUNES

Ambos enfoques comparten una serie de limitaciones técnicas, entre las que destacan los falsos negativos y los falsos positivos.

Los falsos negativos, estimados en torno al 5–10%, pueden deberse a una carga tumoral extremadamente baja, a la presencia de alteraciones genómicas no incluidas en el panel analizado, a la heterogeneidad tumoral con representación incompleta de los distintos clones (fenómeno de “ilusión clonal”)

o a la localización del tumor en compartimentos con escasa liberación de ADNtc a la circulación sistémica, como el peritoneo o el pulmón.

Los falsos positivos, que pueden alcanzar hasta un 5%, se asocian principalmente —además de al ejercicio, la inflamación o las enfermedades autoinmunes— a la presencia de hematopoyesis clonal (CHIP). Este fenómeno no neoplásico, caracterizado por la adquisición de mutaciones somáticas en células madre hematopoyéticas y la expansión clonal resultante, se detecta hasta en el 20% de las personas mayores de 60 años. Los genes más frecuentemente implicados, las causas de estas mutaciones y los mecanismos subyacentes se resumen en la figura 7. Este problema es especialmente relevante en las plataformas de un solo paso, en las que resulta recomendable incorporar análisis epigenéticos y filtros bioinformáticos avanzados, aunque persiste un riesgo moderado de confusión, particularmente en el caso de mutaciones en TP53.

Por último, cabe señalar que los genes alterados detectados por ambos enfoques son en gran medida coincidentes. Los más frecuentemente identificados en el CCR son TP53, APC y KRAS, seguidos, con menor frecuencia, por PIK3CA, SMAD4, BRCA2, POLE, PTEN, MET, ERBB2 y MLH1 (21).

En conjunto, tanto los enfoques *tumor-informed* como *tumor-agnostic* han demostrado un papel decisivo en la detección de la EMR. La elección entre uno u otro debe basarse en consideraciones clínicas, logísticas y económicas, así como en la disponibilidad de tejido tumoral y en el contexto asistencial en el que se aplique la técnica.

#### EVIDENCIA CLÍNICA DISPONIBLE EN CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO: LOS DATOS (VERSIÓN REVISADA)

#### Estudios con plataformas de dos pasos (*tumor-informed assays*)

La validación clínica del ADN tumoral circulante (ADNtc) como biomarcador de enfermedad mínima residual (EMR) en el cáncer colorrectal (CCR) localizado ha experimentado un avance exponencial en la última década. Numerosos estudios prospectivos, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han demostrado de forma consistente su extraordinario valor pronóstico y su potencial para guiar decisiones terapéuticas en el contexto del tratamiento adyuvante.

#### Los primeros estudios

El trabajo pionero fue publicado en 2016 por Tie y colaboradores en Melbourne (22), estableciendo de manera inequívoca el valor pronóstico del ADNtc. En este estudio, que

incluyó 230 pacientes con CCR en estadio II sometidos a resección quirúrgica, la ausencia de ADNtc tras la cirugía se asoció con tasas de supervivencia libre de recaída superiores al 85%, mientras que su presencia fue predictiva de recaída en prácticamente todos los casos. Los resultados estadísticos fueron particularmente llamativos, con una razón de riesgo (HR) para recaída de 18 (IC95%: 7,9–40), cifras hasta entonces inéditas en oncología.

Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por el mismo grupo en pacientes con estadio III (*JAMA Oncol* 2019) (23), en cáncer de recto localmente avanzado (*Gut* 2019) (24) y en un metaanálisis publicado en 2021 (*International Journal of Cancer*) (25). Resultados concordantes fueron descritos por un grupo danés (*JAMA Oncology* 2019) (26) y por un grupo español (*Clinical Cancer Research* 2022) (27), con HR de magnitud similar. En conjunto, estos estudios consolidaron al ADNtc como el biomarcador pronóstico más potente descrito hasta la fecha en el CCR localizado, superando claramente a las variables clínicas y patológicas tradicionales.

#### Ensayos clínicos aleatorizados

La verdadera prueba de concepto llegó con el ensayo fase II prospectivo y aleatorizado DYNAMIC II, publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2022 (28). En este estudio multicéntrico, que incluyó 455 pacientes con CCR en estadio II, la indicación de quimioterapia adyuvante en el brazo experimental se basó exclusivamente en la positividad del ADNtc, mientras que en el brazo estándar se utilizó la estratificación clínica y patológica convencional.

Los resultados demostraron que la estrategia guiada por ADNtc permitió reducir en un 53% el uso de quimioterapia adyuvante sin detrimento en la supervivencia libre de recaída. A los dos años, las tasas de supervivencia fueron prácticamente idénticas en ambos grupos (93,5% en el brazo estándar frente a 92,4% en el brazo guiado por ADNtc). La actualización del estudio publicada en 2025 (*Nature Medicine*) (29) ha confirmado la estabilidad de estos resultados, estableciendo que los pacientes con ADNtc negativo pueden evitar de forma segura la quimioterapia adyuvante.

En el contexto del estadio III, el ensayo DYNAMIC III (presentado en ASCO 2025) (30) evaluó el papel del ADNtc como herramienta para intensificar el tratamiento adyuvante. Aunque confirmó de nuevo su extraordinario valor pronóstico, el estudio no logró demostrar un beneficio clínico de la intensificación terapéutica, probablemente reflejando la ausencia de fármacos eficaces capaces de modificar la historia natural de los pacientes con ADNtc positivo. En particular, la estrategia de intensificación con FOLFIRI no resultó efectiva.

### El programa CIRCULATE-JAPAN

El programa CIRCULATE-JAPAN, y en especial el estudio observacional GALAXY, constituye una de las iniciativas más ambiciosas a nivel mundial en este campo. GALAXY incluyó a más de 2.000 pacientes con CCR en estadios II–IV tras resección completa (31, 32, 33, 34). Los resultados mostraron que los pacientes con ADNtc negativo tras la cirugía alcanzaban una supervivencia libre de enfermedad del 90,5%, mientras que en los pacientes ADNtc positivos esta descendía al 38,4%.

Un hallazgo particularmente relevante fue que los pacientes inicialmente ADNtc positivos que negativizaban el marcador tras la quimioterapia adyuvante alcanzaban supervivencias similares a las de aquellos que eran negativos desde el inicio, lo que sugiere un valor predictivo adicional del ADNtc. Por el contrario, la persistencia del ADNtc tras el tratamiento se asoció a un riesgo extremadamente elevado de recaída, abriendo la puerta a estrategias de escalada terapéutica con nuevos fármacos.

Dentro de este programa se desarrollan los ensayos VEGA y ALTAIR. VEGA, un estudio fase III de no inferioridad, evalúa la desescalada del tratamiento adyuvante (CAPOX frente a observación) en pacientes con estadio II de alto riesgo y estadio III ADNtc negativos. Los resultados preliminares presentados en AACR, ASCO y ESMO 2025 no han permitido aún confirmar la no inferioridad (35, 36).

El estudio ALTAIR, también fase III, analiza la escalada terapéutica en pacientes ADNtc positivos mediante trifluridina/tipiracilo frente a placebo. Los resultados presentados en ASCO y ESMO 2025 mostraron una mejora en la supervivencia libre de enfermedad a favor del tratamiento activo, aunque sin alcanzar significación estadística global (HR 0,79; IC95%: 0,60–1,05), salvo en el subgrupo de pacientes con estadio IV resecaado (37, 38).

### Estudios en práctica clínica real

El estudio BESPOKE CRC, desarrollado en Estados Unidos, incluyó a 1.792 pacientes en estadios I–III procedentes de 133 centros (39). Este estudio prospectivo y observacional confirmó que los pacientes con ADNtc negativo tras el tratamiento presentaban tasas de supervivencia libre de enfermedad superiores al 95% a largo plazo, mientras que en los ADNtc positivos estas descendían al 28%. La monitorización seriada permitió detectar recaídas con una anticipación de 8–12 meses respecto a la tomografía computarizada, y confirmó la ausencia de beneficio de la quimioterapia en los pacientes ADNtc negativos tras la cirugía.

En el cáncer de recto localmente avanzado, un ensayo aleatorizado dirigido por Tie (40) mostró que una estrategia guiada por ADNtc reducía de forma significativa la exposición a quimioterapia sin comprometer los resultados oncológicos.

#### HEMATOPOYESIS CLONAL Y SU IMPACTO EN LA INTERPRETACIÓN DEL ADN TUMORAL CIRCULANTE

Causas de Mutaciones	Mecanismo	Genes implicados
Envejecimiento	Errores replicación ADN	DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2, TP53, SF3B1
Quimioterapia, Radioterapia	Daños en el ADN	TP53, PPM1D
Inflamación crónica	Expansión clonal	TET2, DNMT3A
Estrés hematopoyético	Proliferación c.madre (anemia, infecciones)	Genes epigenéticos
F.Ambientales y estilo de vida	Tabaco, ambiente, radiación	TET2, DNMT3A, etc
E.Hematológicas	Preleucemias y s.mieloproliferativos	JAK2, VG17F, CALR, MPL
Predisposición genética	Inestabilidad genómica Expansión clonal	CEBPA, RUNX1

Figura 7. Esquema del fenómeno de hematopoyesis clonal asociada a la edad y su papel como causa potencial de falsos positivos en la determinación de ADN tumoral circulante.

### **Estudios con plataformas de un solo paso (*tumor-agnostic assays*)**

Los primeros trabajos con plataformas *tumor-agnostic* demostraron una alta especificidad mediante la combinación de análisis genómicos y epigenéticos, en particular la evaluación de patrones de metilación aberrante para minimizar el impacto de la hematopoyesis clonal (41).

El ensayo COSMOS-CRC01 (42), realizado en Japón, confirmó que los pacientes con ADNtc negativo presentaban supervivencias libres de recaída cercanas al 90%, frente a aproximadamente el 30% en los pacientes ADNtc positivos, demostrando que el ADNtc era el factor pronóstico más potente, incluso por encima del estadio patológico.

El estudio PEGASUS (43), desarrollado en Italia y España, evaluó estrategias de escalada y desescalada terapéutica basadas en ADNtc, sugiriendo que los pacientes ADNtc negativos podrían evitar quimioterapia, mientras que los positivos podrían beneficiarse de tratamientos más intensivos. Por el contrario, el ensayo COBRA (44) no logró demostrar beneficio clínico, aunque fue interrumpido precozmente por futilidad tras un reclutamiento muy limitado.

### **Metaanálisis**

Un metaanálisis reciente seleccionó seis estudios que cumplieran criterios metodológicos estrictos, con un total de 1.190 pacientes (45). El análisis confirmó que la positividad del ADNtc tras la cirugía se asocia a un riesgo de recaída con HR superiores a 10, mientras que los pacientes ADNtc negativos presentan supervivencias a tres años superiores al 85%. Asimismo, se constató que la monitorización seriada incrementa la sensibilidad y permite anticipar la recaída hasta 12 meses antes de su detección radiológica o mediante CEA.

### **CONCLUSIONES**

La evidencia actualmente disponible permite afirmar que el ADN tumoral circulante (ADNtc) constituye el biomarcador pronóstico más potente descrito hasta la fecha en el cáncer colorrectal (CCR) localizado, claramente superior a los factores clínicos y patológicos clásicos. Su capacidad para detectar enfermedad mínima residual (EMR) con cargas tumorales del orden de  $10^5$ – $10^6$  células, frente a las  $\approx 10^9$  necesarias para las técnicas de imagen o el antígeno carcinoembrionario (CEA), explica su capacidad para anticipar la recaída clínica entre 6 y 12 meses.

El valor clínico del ADNtc como herramienta para **desescalar la quimioterapia adyuvante** en pacientes con ADNtc negativo, especialmente en el estadio II, ha sido ya validado en ensayos

clínicos aleatorizados y estudios prospectivos, demostrando que estos pacientes pueden evitar de forma segura tratamientos innecesarios. Por el contrario, aunque el ADNtc identifica con gran precisión a los pacientes con alto riesgo de recaída, su papel como marcador predictivo del beneficio de la intensificación terapéutica en los casos ADNtc positivos requiere aún resultados más consistentes de los ensayos fase III en curso.

Desde el punto de vista práctico, la determinación del ADNtc debe realizarse al menos 2–3 semanas tras la cirugía y mantenerse de forma seriada cada tres meses durante los dos o tres primeros años. Existen, no obstante, limitaciones biológicas y técnicas, como la liberación variable de ADNtc según la localización tumoral, la heterogeneidad clonal o la hematopoyesis clonal asociada a la edad (CHIP), que pueden generar falsos resultados si no se aplican controles adecuados. Asimismo, la falta de estandarización entre plataformas y el acceso limitado a esta tecnología siguen siendo barreras relevantes para su implementación generalizada.

Pese a ello, el ADNtc representa un **cambio de paradigma** en la oncología de precisión. Su incorporación progresiva a la práctica clínica anticipa un escenario en el que las decisiones terapéuticas en el CCR localizado dejarán de basarse exclusivamente en parámetros clínico-patológicos para apoyarse en la biología molecular dinámica de cada paciente, optimizando resultados clínicos y favoreciendo un uso más eficiente de los recursos sanitarios.

### **DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA**

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

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. Madrid: SEOM; 2025 [citado 2025]. Disponible en: <https://seom.org>
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) [Internet]. Madrid: REDECAN; 2025 [citado 2025]. Disponible en: <https://www.redecana.org>
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; 2025 [citado 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291–1305.
5. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177–1188.

6. Taieb J, Souglakos J, Boukovinas I, et al. Combined analyses of circulating tumor DNA and Immunoscore in patients with stage III colon cancer: a post hoc analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France/HORG-IDEA-Greece trials. *J Clin Oncol*. 2025;43(13):1564–1577.
7. Krell M, Llera B, Brown Z. Circulating tumor DNA and management of colorectal cancer. *Cancer*. 2024;130:1–13.
8. Aredo JV, Jamali A, Zhu J, et al. Liquid biopsy approaches for cancer characterization and residual disease detection. *ASCO Educ Book*. 2025;45:e1–e23.
9. Pathak P, Chan G, Deming DA, Chee CE. State-of-the-art management of colorectal cancer. *ASCO Educ Book*. 2024;44:3–15.
10. Conca V, Ciraci O, Bocaccio C, et al. Waiting for the liquid revolution in adjuvant colon cancer. *Cancer Treat Rev*. 2024;126:102735.
11. Malla M, Loree JM, Kasi PM, Parikh AR. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40:2846–2857.
12. Shergill A, Parikh AR. Investigating ctDNA in early-stage colon cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2022;36(10):620–626.
13. Arisi M, Dotan E, Fernandez S. Circulating tumor DNA in precision oncology. *Int J Mol Sci*. 2022;23:444.
14. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, et al. ctDNA applications in colorectal cancer: NCI task force white paper. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17:757–770.
15. Naidoo M, Gibbs P, Tie J. ctDNA and adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13:346.
16. Schraa SJ, van Rooijen KL, Koopman M, et al. Cell-free circulating tumor DNA before surgery as a prognostic factor. *Cancers (Basel)*. 2022;14:2218.
17. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022;33(8):750–768.
18. Alese OB, Cook N, et al. Circulating tumor DNA: an emerging tool in gastrointestinal cancers. *ASCO Educ Book*. 2022;42:279–298.
19. Abidoye O, Ahn DH, Borad MJ, et al. Circulating tumor DNA testing for minimal residual disease and its application in colorectal cancer. *Cells*. 2025;14(3):161.
20. Crisafulli G. Liquid biopsy and challenge of assay heterogeneity for minimal residual disease assessment in colon cancer treatment. *Genes (Basel)*. 2025;16(1):71.
21. Yang J, Yu C, Li H, et al. Evaluation of molecular residual disease by a fixed gene panel in resectable colorectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2024;56:1183–1196.
22. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92.
23. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710–1717.
24. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer. *Gut*. 2019; 68:663–671.
25. Tie J, Cohen JD, Lo SN, et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: an individual patient pooled analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(4):1014–1026.
26. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I–III colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1124–1131.
27. Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, et al. Circulating tumor DNA in stage III colorectal cancer beyond minimal residual disease detection. *Clin Cancer Res*. 2022;28(3):507–517.
28. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386:2261–2272.
29. Tie J, Wang Y, Lo SN, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the DYNAMIC trial. *Nat Med*. 2025;31(5):1509–1518.
30. Tie J, Wang Y, Loree JM, et al. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the DYNAMIC-III trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(16 Suppl):3503.
31. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med*. 2023;29:127–134.
32. Yukami H, Nakamura Y, Mishima S, et al. Circulating tumor DNA dynamics in colorectal cancer with molecular residual disease: updated analysis of the GALAXY study. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl 3):6.
33. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024;30:3272–3283.
34. Kataoka K, Muro K, Nakamura Y, et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy based on molecular residual disease detection in resected colorectal liver metastases. *Ann Oncol*. 2024;35:1015–1025.
35. VEGA Trial Investigators. ctDNA-guided randomized non-inferiority trial (VEGA) comparing post-surgical observation vs standard chemotherapy in ctDNA-negative resected colorectal cancer (CIRCULATE-Japan). Presented at: AACR/ASCO 2025. (Abstract).
36. VEGA Trial Investigators. A randomized, ctDNA-guided de-escalation study for post-surgical management of ctDNA-negative resected colorectal cancer (CIRCULATE-Japan platform). Presented at: ESMO Gastrointestinal Cancers Congress 2025; 2–5 Jul 2025; Barcelona, Spain. Abstract 20.
37. Bando H, Watanabe J, Kotaka M, et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) versus placebo in patients with molecular residual disease following curative resection of colorectal cancer (ALTAIR). *J Clin Oncol*. 2025;43(suppl 4):LBA22.

38. Bando H, Watanabe J, Kotaka M et al. Phase III randomized study of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) versus placebo in patients with molecular residual disease following curative resection of colorectal cancer (ALTAIR; NCT04457297). Presented at: ESMO Gastrointestinal Cancers Congress 2025; 2–5 Jul 2025; Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2025;36 (supp S1) Abstract 30.
39. Kasi PM, Aushev VN, Langer N, et al. Circulating tumor DNA for informing adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal cancer: interim analysis of the BESPOKE CRC study. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl 3):9.
40. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. ctDNA-informed adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: DYNAMIC-Rectal. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl 3):12.
41. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5586–5594.
42. Nakamura Y, Tsukada Y, Matsushashi N, et al. Colorectal cancer recurrence prediction using a tissue-free epigenomic minimal residual disease assay. *Clin Cancer Res*. 2024;30(19):4377–4387.
43. Lonardi S, Pietrantonio F, Tarazona N, et al. The PEGASUS trial: post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl):S1268–S1269.
44. Morris VK, Yothers G, Kopetz S, et al. Circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: COBRA trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl):5.
45. Negro S, Pulvirenti A, Trento C, et al. Circulating tumor DNA as a real-time biomarker for minimal residual disease and recurrence prediction in stage II colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2486.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Díaz-Rubio E. La gran oportunidad: La detección de la enfermedad mínima residual (EMR) en el cáncer colorrectal localizado mediante ADN tumoral circulante (ADNtc). *An RANM*. 2026;143(01): 16–27. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev01**

---

# LOS PREMIOS NOBEL DE LA ACADEMIA

## THE NOBEL PRIZES OF ACADEMIA

F. Javier Sanz Serrulla<sup>1</sup>

1. Real Academia Nacional de Medicina de España - Historia de la Medicina.

### Palabras clave:

Premio Nobel;  
Fisiología;  
Medicina.

### Keywords:

Nobel Prize;  
Physiology;  
Medicine.

### Resumen

La Real Academia Nacional de Medicina de España ha contado entre sus miembros, en diversas categorías, con dieciocho investigadores que lograron, en solitario o de forma compartida y hasta la fecha, el prestigioso “Premio Nobel de Fisiología o Medicina” por sus fecundos trabajos. Varios de ellos habían pasado al olvido, de ahí que el presente trabajo quiera poner de manifiesto, desde la consulta de fuentes documentales pertenecientes al Archivo de la institución, la nómina secuencial de premiados que antes o después de la consecución de tan distinguido galardón, fueron admitidos en la Academia.

### Abstract

The Royal National Academy of Medicine of Spain has counted among its members, in various categories, eighteen researchers who have won, either individually or jointly, the prestigious Nobel Prize in Physiology or Medicine for their fruitful work. Several of them had been forgotten, which is why this paper aims to highlight, based on documentary sources from the institution's archives, the sequential list of award winners who, before or after receiving such a distinguished award, were admitted to the Academy.

## INTRODUCCIÓN

El polifacético Alfred Nobel (Estocolmo, Suecia, 21 de octubre de 1833 – San Remo, Italia, 10 de diciembre de 1896), ingeniero, químico, inventor, industrial, etc., dejó en su testamento, firmado el 25 de noviembre de 1895, la instauración de algunos premios que gozaron rápidamente de una popularidad importante y llegaron a ser, y lo son, el anhelo de muchas personas dedicadas a la investigación en ciertas áreas del conocimiento. Más allá del premio que nos ocupa en este trabajo, el llamado de “Fisiología o Medicina”, aunque sobradamente conocidos son los de Física, Química, Literatura y Paz y se conceden anualmente a quienes, a juicio de los jurados de diferentes instituciones se han hecho merecedores de ellos, generalmente por una larga y acrisolada obra investigadora o creativa. En el caso del de Fisiología o Medicina, es concedido tras la evaluación llevada a cabo por la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo, constituida por cinco miembros más un secretario ejecutivo, y tienen por destinatarios a quienes se han destacado en sus tareas investigadoras o descubrimientos en beneficio de la humanidad.

Los primeros premios en sus diferentes categorías se entregaron en 1901, correspondiendo el de Fisiología o Medicina al alemán Emile A. von

Behring. Hasta la actualidad han sido galardonados 233 investigadores, 12 de ellos mujeres, de los cuales fueron compartidos en 75 ocasiones y no siempre por ocuparse de una misma investigación, realizada en un común equipo, sino por temas diferentes. De otro lado, pudiera hacerse una clasificación por países, pero entraña algunas dificultades pues si bien la patria chica del galardonado es una, el escenario de su investigación, en no pocos casos, pudo ser otro, dado que los investigadores se orientaron hacia centros bien dotados humana y materialmente, tal es el caso del español Severo Ochoa, quien desarrolló su carrera investigadora en los Estados Unidos, de ahí que sólo el repaso biográfico detallado de cada uno de ellos proporcione una mejor apreciación de cuáles fueron los organismos más potentes, asentados en diferentes escenarios internacionales.

En la exposición del presente trabajo dividimos en dos muy breves apartados el relato de cada Académico: sus datos biográficos de lugar de nacimiento y defunción, con sus fechas correspondientes, y el motivo de la concesión del Premio Nobel, el cual tiene fácil consulta en “The Nobel Prize in Physiology or Medicine”, en la web: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>. El único propósito por nuestra parte es el de dejar constancia de la pertenencia a la hoy denominada Real Academia Nacional de

### Autor para la correspondencia

F. Javier Sanz Serrulla  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 620 426 436 | E-Mail: jsanz@med.ucm.es

Medicina de España, detallando el proceso de su ingreso, dándose por sabido que todos ellos mantuvieron dicha distinción hasta la hora de su fallecimiento, pues ninguno renunció al mismo. La Academia, en cualquier caso, no se ha dedicado, ni se dedica, a ofrecer dichos nombramientos a cada uno de los premiados, sino que, conforme a reglamento, se establecen propuestas razonadas que han de pasar por las Juntas directiva y de gobierno para su aprobación, quedando a juicio de sus integrantes la admisión o el rechazo de tan importantes científicos, si bien han sido admitidos por la gran mayoría de los académicos numerarios presentes en el momento de la votación.

## LOS PREMIOS NOBEL MIEMBROS DE LA ACADEMIA

Ordenados cronológicamente por el año de obtención del galardón, los siguientes científicos se hicieron merecedores del nombramiento de Académico en sus diferentes categorías:

### 1. Santiago Ramón y Cajal.

Santiago Felipe Ramón y Cajal (Petilla de Aragón, Navarra, 1 de mayo de 1852 – Madrid, 17 de octubre de 1934) compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina con el italiano Camilo Golgi en 1906 “en reconocimiento de su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso”.

Fue elegido Académico de número el 12 de noviembre de 1897 (1), retrasando su ingreso por una década, hasta que, el 30 de junio de 1907, leyera su discurso reglamentario, titulado *Mecanismo de regeneración de los nervios* (2). Como tal Académico mantuvo su colaboración con la institución hasta el día de su fallecimiento, habiendo sido su “Presidente de honor” desde el día 29 de diciembre de 1928 (3).

### 2. Charles Richet.

Charles Robert Richet (París, 26 de agosto de 1850 – 4 de diciembre de 1935) obtuvo el premio en 1913 “por su trabajo sobre la anafilaxis”. El premio fue compartido con su compatriota Alexis Carrel, éste “por su trabajo sobre suturas vasculares y el trasplante de vasos sanguíneos y órganos”.

El 27 de junio de 1918, “Leida y aprobada el acta anterior, se leyeron dos propuestas para Académicos Corresponsales extranjeros, en favor de Dr. Egas Monis de Lisboa y del Dr. Mr. Charles Richet, de París” (4), lo cual fue corroborado por la Junta de gobierno el 2 de julio de 1918, como consta en el libro correspondiente: “Fueron nombrados Académicos Corresponsales extran-

jeros, en votación pública y por unanimidad, el Dr. Egas Monis, Profesor de la Facultad de Medicina de Lisboa, y el Dr. Charles Richet, Profesor de la Facultad de Medicina de París” (5).

### 3. Robert Bárány.

(Viena, 22 de abril de 1876 – Uppsala, 8 de abril de 1876), fue galardonado “por su trabajo sobre la fisiología y patología del sistema vestibular”.

El 22 de diciembre de 1923 se acordó en sesión de gobierno que, junto al suizo Ludwig Binswanger y el argentino Enrique Finochietto, fuera nombrado Académico corresponsal en el extranjero “con motivo de las Conferencias dadas por dichos Sres. en la Academia y sus relevantes méritos y trabajos remitidos a la corporación” (6).

### 4. Jules Bordet.

Jules Jean-Baptiste Vincent Bordet (Soignies, Bélgica, 13 de junio de 1870 – Bruselas, 6 de abril de 1961), obtuvo el galardón en 1919 “por sus descubrimientos sobre la inmunidad”.

Siete años después, el 7 de julio de 1926, “se dió lectura a una proposición suscrita por los Sres. Académicos Cortezo, Pulido, Maestre, Fernández Caro, Mariscal y Bayod solicitando de la academia el nombramiento conforme al artículo 12 de los Estatutos, de Académico Corresponsal en el extranjero a favor del ilustre profesor Julio Bordet Director del Instituto Pasteur de Bruselas, acordándose por unanimidad el nombramiento propuesto” (7).

### 5. Egas Monis.

Antonio Caetano de Abreu Freire de Resende (Avanca, Portugal, 29 de noviembre de 1874 – Lisboa, 13 de diciembre de 1951), obtuvo el distinguido Premio Nobel en 1949 “por su descubrimiento del valor terapéutico de la lobotomía en determinadas psicosis” y lo compartió con el suizo Walter Rudolf Hess, si bien éste había dedicado su investigación a la organización funcional del diencéfalo.

Fue nombrado Académico corresponsal extranjero y más de treinta años después fue “elevado” a Académico de honor, lo que constituye una rareza en esta institución. El 27 de junio de 1918 se da cuenta de la propuesta para lo primero, junto con Charles Richet, como queda dicho anteriormente. El 13 de abril de 1951 obtendría dicho nombramiento de Académico de honor (8), citándosele ahora como “Premio Nobel de Medicina y descubridor de los métodos de angiografía cerebral e iniciador del tratamiento quirúrgico de los enfermos mentales”.

## 6. Sir Alexander Fleming.

Alexander Fleming (Darvel, Escocia, 6 de agosto de 1881 – Londres, Reino Unido, 11 de marzo de 1955), obtuvo el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1945, compartido con Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey, “por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas”. Serían recibidos en la Academia, en fechas diferentes, Fleming y Florey, no así Chain.

Durante un viaje que realizó a España en 1948, la corporación académica le recibió, en fecha 13 de junio, y le fue entregado el título de Académico de honor en la sede de la corporación (9), como queda recogido en los Anales de la Academia.

## 7. Gerhard Domagk.

Gerhard Johannes Paul Domagk (Lagow, Imperio alemán, 30 de octubre de 1895 – Burgberg, Alemania, 24 de abril de 1964), fue galardonado en 1939, “por su descubrimiento de los efectos antibacterianos del prontosil”.

Fue nombrado Académico de honor el 6 de mayo de 1952, tras pronunciar la conferencia titulada *Sobre la moderna quimioterapia antituberculosa* (10), corriendo la presentación, detallando su C.V., el Prof. Fernando Enríquez de Salamanca (11).

## 8. Sir Howard Florey.

Sir Howard Walter Florey (Adelaida, Australia, 24 de septiembre de 1898 – Oxford, Reino Unido, 21 de febrero de 1968), fue galardonado, como queda dicho, junto a Fleming y Chain en 1945.

En la Junta Directiva de 18 de marzo de 1950 se acordó nombrar “Académico de Honor, al Profesor de la Universidad de Oxford, Sir Howard Florey, invitándole a que pronuncie una conferencia en el salón de actos de la Corporación el día 17 de Abril próximo, en cuyo acto se le hará entrega del referido título” (12). La conferencia fue impartida dicho día con el título: *Algunos antibióticos recientemente investigados en Oxford* (13). Ocho años después, el 9 de diciembre de 1958 dictó otra conferencia, con el título *La penicilina vista en perspectiva* (14).

## 9. Bernardo Houssay.

Bernardo Alberto Houssay (Buenos Aires, Argentina, 10 de abril de 1887 – 21 de septiembre de 1971), se hizo merecedor del Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1947, compartido con Carl Ferdinand Cori y Gerty Theresa Cori, “por su trabajo de la influencia del lóbulo anterior de la hipófisis en la distribución de la glucosa en el cuerpo, de importancia para el desarrollo de la diabetes”.

En la sesión de gobierno de 23 de marzo de 1925 se trató de la propuesta para nombrar Académicos corresponsales los profesores Belou, Hussay, Chagas, Arrillaga, G. Martínez, Monckeberg, Segura, Vargas Salcedo y Mussio Fournier, explicando Marañón que todos habían remitido sus trabajos, pero dada la categoría de los aspirantes él juzgaba innecesario el cumplimiento del reglamento en este asunto (15), acordándose en la sesión de 6 de abril siguiente que “que las personalidades eminentes que iban en la propuesta se consideraran exentas del cumplimiento de los trámites fijados en los estatutos (16). En las “Memorias” de la Academia de 1926 consta como nuevo Académico corresponsal extranjero nombrado el año anterior (17).

## 10. Severo Ochoa.

Severo Ochoa y Albornoz (Luarca, Asturias, 24 de septiembre de 1905 – Madrid, 1 de noviembre de 1993), fue galardonado conjuntamente con su compañero Arthur Kornberg, en 1959, “por su descubrimiento de los mecanismos de la síntesis biológica de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico”.

La pertenencia de Ochoa a la Academia como miembro de honor tuvo un primer intento por parte de la corporación en diciembre del mismo año en que lograra el Premio Nobel, cuando el presidente y el secretario de la misma, aprovechando el viaje de Sixto Obrador a los Estados Unidos, encargaron a éste que transmitiera al investigador español el deseo de la misma (18). Sin embargo, el nombramiento no tendría efecto hasta 1986, cuando Ochoa residía en Madrid. El 18 de marzo de dicho año: “Se acordó proponer a la Junta de gobierno el nombramiento como Académico de Honor del Prof. Severo Ochoa de Albornoz” (19). La Junta de gobierno aprobó tal acuerdo el día 22 del mes siguiente (20). Definitivamente, bajo la presidencia del acto de los Reyes de España, el segundo Premio Nobel español tomaba posesión en fecha 3 de febrero de 1987 (21) tras leer su discurso de ingreso sobre *El código genético*.

## 11. Charles B. Huggins.

Charles Brenton Huggins (Halifax, Canadá, 22 de septiembre de 1901 – Chicago, EE.UU., 12 de enero de 1997), ganó el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1966, “por sus descubrimientos sobre el tratamiento hormonal del cáncer de próstata”, compartiendo la distinción con su compatriota Peyton Rous, aunque éste “por su descubrimiento de los virus inductores de los tumores”.

En la Junta directiva de 4 de mayo de 1968 se da cuenta de la propuesta del Académico de número Alfonso de la Peña para nombrar a Huggins como Académico de honor, mencionándose en la de 5 de noviembre siguiente “el informe favorable de

la Dirección General de Relaciones Culturales”, debiendo pasar a la Junta de gobierno, lo cual fue posible una vez, de nuevo, la Junta directiva aprobara la propuesta en fecha 16 de enero de 1970 (22), siendo inmediatamente aceptada por la Junta de gobierno el día 20 de enero siguiente (23).

## 12. Andrew V. Schally.

Andrzej Wiktor Schally (Wilna, Polonia, 30 de noviembre de 1926 – Miami Beach, EE.UU., 17 de octubre de 2024), compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977 con Roger Guillemin y Rosalyn Yalow “por sus descubrimientos sobre la producción de hormona peptídica del cerebro”.

El 16 de septiembre de 2003, en Junta directiva, “Se da lectura a la propuesta realizada por el Prof. Clavero Núñez, Académico de Número, a favor de Andrew V. Schally, Premio Nobel, como Académico de Honor” (24), trasladándose la propuesta a la próxima junta de Gobierno, de tal manera que así se hizo y el 20 de enero del año siguiente fue elegido Académico de honor (25).

## 13. Bengt Samuelsson.

Bengt Ingemar Samuelsson (Halmstad, Suecia, 21 de mayo de 1934 – Estocolmo, 5 de julio de 2024), compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1982 con su compatriota Sune K. Bergström y el inglés John R. Vane “por sus descubrimientos sobre las prostaglandinas y sustancias activas biológicas relacionadas”. Vane, como se verá a continuación, fue también Académico de honor de nuestra corporación.

El 29 de enero de 1991 se dio cuenta de su nombramiento como Académico de honor, realizado con carácter de urgencia por la Junta Directiva (26), el mismo día en que dictó en la sede académica la conferencia titulada *Leukotrienes: role in allergy and inflammation* (27), corriendo su presentación a cargo del Académico de número Prof. Antonio Fernández de Molina y Cañas.

## 14. Sir John Vane.

John Robert Vane (Tardebigge, Inglaterra, 29 de marzo de 1927 – Farnborough, Inglaterra, 19 de noviembre de 2004), compartió el Premio Nobel de 1982 con los mencionados Samuelsson y Bergström.

En la Junta directiva de 7 de mayo de 1996 “Se dió cuenta de la sugerencia recibida, por parte del Prof. Martín Municio Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, para el nombramiento de los Profesores... -Sir John Vane, Premio Nobel de Medicina y Fisiología, 1982 (28). El 1 de octubre siguiente, dictan las actas de la institución que “Sir JOHN VANE, Premio Nobel

de Medicina.- Fué propuesto como Académico correspondiente en el Extranjero, evaluado el curriculum en Junta de Gobierno se consideró que la Junta Directiva realice la propuesta para su nombramiento como Académico de Honor. Los componentes de la Junta firman la propuesta reglamentaria que será elevada a la Junta de Gobierno (29).

## 15. Robert F. Furchgott.

Robert Francis Furchgott (Charleston, Carolina del Sur, EE.UU., 4 de junio de 1916 – Seattle, Washington, EE.UU., 19 de mayo de 2009), compartió el Premio Nobel de 1998 con sus compatriotas estadounidenses Louis J. Ignarro y Ferid Murad, “por sus trabajos sobre el papel del óxido nítrico en el sistema cardiovascular”.

Citándosele como miembro del “Department of Pharmacology, State University of New York, Health Science Center at Brooklyn, USA”, fue elegido en Junta de gobierno de 29 de abril de 1997 (30). En el acto de recepción dictó el discurso: *Nitric oxide: from basic research on isolated blood vessels to clinical relevance diabetes* (31), precedido de una laudatio a cargo del Académico de número de la corporación, Prof. Pedro Sánchez García.

## 16. Erwin Neher.

Erwin Neher (n. Landsberg am Lech, Alemania, 20 de marzo de 1944), compartió en 1991 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina con su compatriota Bert Sakmann, “por sus descubrimientos sobre la función de los canales iónicos en las células”.

El 9 de junio de 2000 fue elegido Académico de honor por unanimidad (32) y al año siguiente dictó su discurso, en fecha 6 de marzo de 2001, titulado *Calcium signals and synaptic short term plasticity in the central nervous system* (33), que, como en el caso de Furchgott, fue precedido de la correspondiente laudatio a cargo del Prof. Pedro Sánchez García.

## 17. Shinya Yamanaka.

Shinya Yamanaka (n. Osaka, Japón, 4 de septiembre de 1962) compartió el Premio Nobel correspondiente a 2012 con el inglés John B. Gurdon, “por descubrir la forma de transformar células somáticas en pluripotentes”.

El 14 de junio de 2022 fue nombrado Académico de honor, recibiendo este título el 22 de septiembre siguiente tras dictar la conferencia titulada *El sueño de ayudar a pacientes con patologías incurables pasa por la reprogramación de células adultas para compartirlas en pluripotentes*, leyendo la laudatio el Prof. Eduardo Díaz-Rubio (34).

## 18. Tasuku Honjo.

El último Académico distinguido con el Premio Nobel ha sido Tasuku Honjo (n. Kioto, Japón, 27 de enero de 1942), compartido con el estadounidense James P. Allison, “por sus descubrimientos sobre cómo las células perciben y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno”.

En la Junta de gobierno de 12 de junio de 2019 fue elegido Académico de honor (35), siendo recibido el 28 de octubre de ese mismo año en la sesión académica celebrada ese día en la que dictó la conferencia *El futuro de la inmunoterapia y el cáncer*, corriendo la laudatio a cargo del Prof. Eduardo Díaz-Rubio.

### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz J. Cajal y las Academias. Guadalajara: Aache Ediciones S.A.; 2022, 55-56.
2. Ídem., 58-61.
3. Ídem., 70.
4. Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina de España (ARANME). Libro de actas de Sesiones de Gobierno de 1911 a 1925, sin paginar (s/p), acta de 27 de junio de 1918.
5. Ídem., acta de 2 de julio de 1918.
6. Ídem., acta de 22 de diciembre de 1923.
7. ARANME. Libro de actas de Junta de Gobierno de 1926 a 1931, fº. 8.
8. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina (Anales RANM), 1952, 13. Actas de la Junta Directiva de 1947 a 1954, fº. 71.
9. Anales RANM, 1949, 51-58. El sabio Profesor Sir Alexander Fleming, Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina.
10. Anales RANM, 1952, 513.
11. Ídem, 499-513.
12. ARANME, Libro de Actas de la Junta Directiva de 1947 a 1954, fº. 56.
13. Anales RANM, 1950, 374-382. Precedida de un a presentación del Prof. Enríquez de Salamanca.
14. Ídem., 1958, 379-396.
15. ARANME. Libro de Sesiones de Gobierno de 1911 a 1925, s/p, acta de 23 de marzo de 1925.
16. Ídem., s/p, acta de 6 de abril de 1925.
17. Memorias RANM, 1926, 18.
18. ARANME, Libro de Actas de Juntas Directivas de 7 de febrero de 1955 a 21 de diciembre de 1960, s/p, acta de 15 de diciembre de 1959.
19. Libro de actas de la Junta Directiva de 23 de febrero de 1971 a 4 de diciembre de 1990, s/p, acta de 18 de marzo de 1986.
20. Libro de Actas de la Junta de Gobierno de 19 de enero de 1971 a 20 de noviembre de 1990, s/p, acta de 22 de abril de 1986.
21. Gómez Santos M. Severo Ochoa no era de este mundo. Sevilla: Editorial Renacimiento, 2018, 104-108.
22. ARANME, Libro de actas de la Junta Directiva de 9 de enero de 1961 a 26 de noviembre de 1970, s/p, acta de 16 de enero de 1970.
23. ARANME, Libro de actas de la Junta de Gobierno de 9 de enero de 1961 a 25 de junio de 1970, s/p, acta de 20 de enero de 1970.
24. ARANME, Libro de actas de la Junta Directiva de 21 de enero de 1997 a 20 de diciembre de 2005, s/p., acta de 16 de septiembre de 2003.
25. Junta de Gobierno, acta de 20 de enero de 2004.
26. ARANME. Libro de actas de Junta de Gobierno de 29 de enero de 1991 a 3 de diciembre de 1996, s/p, acta de 29 de enero de 1991.
27. Anales RANM, 1991, 150-151, precedida de una crónica sobre su recepción como Académico de honor extranjero (143-149). Laudatio a cargo del Prof. Antonio Fernández de Molina y Cañas.
28. ARANME. Libro de actas de Junta Directiva de 22 de enero de 1991 a 5 de diciembre de 1996, s/p., acta de 7 de mayo de 1996.
29. Ídem., acta de 1 de octubre de 1996.
30. ARANME. Libro de actas de Junta de Gobierno de 21 de enero de 1997 a 29 de noviembre de 2005, s/p., acta de 29 de abril de 1997.
31. Anales RANM, 1998, 305-331. Precedida la laudatio a cargo del Prof. Pedro Sánchez García, 307-316.
32. Ídem., acta de 9 de junio de 2000.
33. Anales RANM, 2001, 683-693. Precedida de una laudatio a cargo del Prof. Pedro Sánchez García 675-682.
34. El Premio Nobel, Prof. Dr. Shinya Yamanaka y el Prof. Juan Carlos Izpisua, reconocidos por la RANME. Actualidad de la RANME, 29 (2ª época), 2022, 10-11.
35. Libro de actas de la Junta de Gobierno de 27 de enero de 2015 a 1 de diciembre de 2020, s/p, acta de 12 de junio de 2019.

#### Si desea citar nuestro artículo:

Sanz Serrulla FJ. Los Premios Nobel de la Academia. An RANM. 2026;143(01): 28–32. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev02

## REVISIÓN

# IMPLEMENTACIÓN DE LA NGS EN EL DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE 1.200 PACIENTES EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL

## IMPLEMENTATION OF NGS IN THE DIAGNOSIS OF HEMOGLOBINOPATHIES: RESULTS OF A STUDY OF 1,200 PATIENTS IN A NATIONAL REFERENCE CENTER

Paloma Ropero<sup>1,2</sup>; Sara Ferrer Benito<sup>1</sup>; Belén Ortega<sup>2</sup>; Jorge M. Nieto<sup>1,2</sup>; Fernando Ataulfo González<sup>1,2</sup>; Ana Villegas<sup>1</sup>; Célina Benavente<sup>1,2</sup>

1. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC).

2. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Palabras clave:**

Hemoglobinopatías;  
NGS;  
Diagnóstico molecular;  
Talasemia;  
Análisis multigénico.

**Keywords:**

Hemoglobinopathies;  
NGS;  
Molecular diagnosis;  
Thalassemia;  
Multigene analysis.

**Resumen**

**Introducción:** Las hemoglobinopatías representan el grupo más frecuente de enfermedades monogénicas a nivel mundial y su diagnóstico constituye un desafío creciente en contextos de alta diversidad demográfica. Las metodologías convencionales pueden resultar insuficientes para detectar variantes raras, combinaciones multigénicas o alteraciones moduladoras del fenotipo. La secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) ha emergido como una herramienta clave para un abordaje diagnóstico integral.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó 1.200 pacientes consecutivos remitidos a un centro de referencia nacional entre octubre de 2024 y noviembre de 2025. Todas las muestras fueron analizadas mediante un panel NGS dirigido a los genes *HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1* y *HBG2*. Los resultados moleculares se integraron con los datos hematológicos y electroforéticos previos, aplicando las guías ACMG/AMP para la clasificación de variantes.

**Resultados:** El 80 % de los pacientes presentó alguna alteración molecular en los genes globínicos. Las mutaciones en *HBB* fueron las más frecuentes (34,4 %), seguidas de las alteraciones en *HBA1/HBA2* (31,6 %). Se identificaron combinaciones multigénicas en el 13,3 % de los casos, predominantemente alfa-beta, con un impacto modulador relevante sobre el fenotipo hematológico. La NGS permitió identificar variantes estructurales raras, deleciones extensas, deltapatías y alteraciones en genes gamma, así como resolver múltiples discordancias fenotipo-genotipo y corregir diagnósticos preliminares basados exclusivamente en técnicas convencionales.

**Conclusiones:** La implementación de NGS multigénica proporciona un incremento sustancial del rendimiento diagnóstico en hemoglobinopatías, especialmente en poblaciones heterogéneas. Este enfoque permite una caracterización molecular integral, optimiza la interpretación clínica, mejora el consejo genético y posiciona a la NGS como una herramienta esencial en el diagnóstico moderno de estas enfermedades.

**Abstract**

**Background:** Hemoglobinopathies are the most prevalent monogenic disorders worldwide, and their diagnosis has become increasingly complex in multiethnic populations. Conventional diagnostic methods may fail to detect rare variants, multigenic interactions, or genetic modifiers influencing phenotype. Next-generation sequencing (NGS) offers a comprehensive approach to overcome these limitations.

**Methods:** We conducted a retrospective, observational study including 1,200 consecutive patients referred to a national reference center between October 2024 and November 2025. All samples were analyzed using a targeted NGS panel covering *HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1*, and *HBG2*. Molecular findings were integrated with hematological and electrophoretic data, and variants were classified according to ACMG/AMP guidelines.

**Results:** Molecular alterations in globin genes were identified in 80% of patients. *HBB* mutations were the most frequent (34.4%), followed by alterations in

**Autor para la correspondencia**

Paloma Ropero

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos  
C/Profesor Martín Lagos s/n - 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 303 000 | E-Mail: paloma.ropero@salud.madrid.org

*HBA1/HBA2* (31.6%). Multigenic combinations were detected in 13.3% of cases, predominantly involving alpha and beta globin genes, with significant phenotypic modulation. NGS enabled the detection of rare structural variants, large deletions, delta-globin and gamma-globin alterations, and resolved numerous genotype-phenotype discrepancies, leading to correction of preliminary diagnoses based on conventional techniques.

Conclusions: Multigene NGS significantly enhances diagnostic accuracy in hemoglobinopathies, particularly in demographically diverse populations. Its ability to identify complex genetic configurations and modulatory variants supports its integration into routine diagnostic workflows, improving clinical interpretation, genetic counseling, and patient management.

## INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías constituyen el grupo más prevalente de enfermedades monogénicas a nivel mundial, con una distribución epidemiológica estrechamente ligada a patrones migratorios históricos y contemporáneos [1]. Estas enfermedades incluyen, de forma predominante, los síndromes talasémicos —resultantes de una producción insuficiente de cadenas globínicas alfa o beta— y las variantes estructurales de hemoglobina, como HbS, HbC, HbE o variantes ultra raras con impacto variable en la estabilidad de la proteína [2].

En Europa y, de manera destacada, en países con alta diversidad demográfica, el diagnóstico de hemoglobinopatías ha pasado de ser una tarea relativamente estandarizada a un desafío clínico creciente. La amplia variabilidad fenotípica, las combinaciones genéticas complejas (como la doble heterocigosis  $\alpha/\beta$ ) y la existencia de variantes silenciosas o moduladoras hacen que las técnicas tradicionales (*High-Performance Liquid Chromatography HPLC*, electroforesis capilar, PCR dirigida, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification MLPA*) resulten insuficientes para detectar con precisión todas las alteraciones relevantes [3].

La irrupción de la secuenciación masiva (*Next-Generation Sequencing* NGS) ha supuesto un cambio paradigmático. Esta tecnología permite analizar simultáneamente múltiples genes relacionados con la síntesis y regulación de la hemoglobina —incluyendo regiones codificantes, intrónicas profundas y elementos reguladores—, aumentando drásticamente la capacidad diagnóstica frente a los métodos convencionales [4]. Además, facilita la identificación de variantes raras o combinadas, así como variantes de significado incierto (VUS), que con métodos tradicionales permanecerían sin diagnosticar [5].

En este contexto, la implementación de NGS en el laboratorio permite: a) aumentar la sensibilidad del diagnóstico molecular; b) reducir falsos negativos relacionados con deleciones complejas; c) resolver discordancias entre parámetros hematológicos y electroforéticos; d) mejorar la capacidad predictiva sobre la expresión fenotípica; y e) optimizar el consejo genético y las intervenciones clínicas [6].

El presente estudio describe la experiencia del laboratorio de referencia en este tipo de patologías del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en la que se analizaron 1.200 pacientes mediante un panel NGS dirigido a *HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1* y *HBG2*.

Los objetivos principales fueron: 1) describir la prevalencia de variantes en genes globínicos; 2) evaluar el rendimiento clínico y diagnóstico de la NGS comparado con la práctica convencional; 3) analizar la correlación entre el genotipo y el fenotipo hematológico; y 4) presentar la casuística anual completa, como reflejo de la actividad de un centro de referencia nacional para hemoglobinopatías.

Este estudio constituye uno de los análisis moleculares más amplios realizados en España mediante NGS, integrando una cohorte altamente diversa que permite abordar la complejidad real de las hemoglobinopatías en nuestro entorno.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se diseñó como un análisis observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó a **1.200 pacientes consecutivos** remitidos a nuestro laboratorio para el diagnóstico de hemoglobinopatías durante el periodo comprendido entre octubre de 2024 y noviembre de 2025. Este tipo de diseño es ampliamente utilizado en estudios de caracterización molecular de hemoglobinopatías en cohortes clínicas reales [7].

La población estudiada reflejó la diversidad demográfica del área sanitaria y de los centros remitentes, que abarcan hospitales generales, unidades de pediatría, consultas de hematología clínica y programas de cribado familiar y neonatal. Se incluyeron tanto pacientes con sospecha clínica de talasemia o variante estructural como casos en los que las alteraciones hematológicas o electroforéticas generaban dudas diagnósticas. Los principales motivos de derivación incluyeron: microcitosis o anemia no explicada en estudio rutinario, fenotipo hematológico discordante (por ejemplo, HbA<sub>2</sub> en límite bajo o elevado sin mutación identi-

ficada previamente), hallazgos sugestivos en HPLC o electroforesis capilar, cribado neonatal alterado, estudio familiar de portadores y reevaluación de casos previamente estudiados mediante técnicas convencionales con resultado no concluyente.

Dado que el centro actúa como laboratorio nacional de referencia, una proporción relevante de las muestras correspondía a casos complejos o con discordancia fenotipo-genotipo previa, lo que puede haber influido en la elevada tasa de hallazgos moleculares observada.

Para cada muestra remitida se recogieron datos clínicos básicos —edad, sexo, nacionalidad y motivo de solicitud—, integrándolos posteriormente con los resultados hematimétricos. Los parámetros evaluados (Hb, VCM, HCM y ADE) constituyen la base del algoritmo diagnóstico inicial recomendado para anemias congénitas y hemoglobinopatías [8].

Las fracciones de hemoglobina (HbA<sub>2</sub>, HbF y variantes estructurales) fueron determinadas mediante HPLC y electroforesis capilar, técnicas reconocidas como estándar de referencia para el cribado inicial de hemoglobinopatías durante la última década [9].

La extracción del ADN genómico se realizó utilizando el sistema automatizado BioRobot EZ1 (Qiagen GmbH, Hilden, Germany), siguiendo las especificaciones del fabricante. La cuantificación se efectuó en un Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) con el kit Qubit™ dsDNA High Sensitivity Assay, un método fluorimétrico ampliamente validado para asegurar la pureza y concentración del ADN previo al análisis molecular [10].

El ADN obtenido se sometió a secuenciación masiva mediante el panel Devyser Thalassemia NGS (Devyser, Stockholm, Sweden), diseñado específicamente para el análisis integral de hemoglobinopatías. La aplicabilidad y eficiencia de paneles NGS dirigidos para hemoglobinopatías han sido demostradas en diversos estudios recientes, que destacan su alta sensibilidad para detectar SNV, indels y deleciones/duplicaciones en genes globínicos [3,4,11].

El panel incluía secuencias completas de *HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1* y *HBG2*, abarcando regiones codificantes y no codificantes con relevancia clínica. La incorporación simultánea de genes alfa, beta, delta y gamma responde a la necesidad creciente de identificar combinaciones multigénicas y variantes moduladoras del fenotipo [12].

El análisis bioinformático se realizó mediante AmpliconSuite v3.2, una plataforma especializada diseñada para el análisis de paneles de amplicones. La clasificación de variantes se llevó a cabo siguiendo las guías ACMG/AMP, estándares internacionales ampliamente adoptados en el diagnóstico molecular [5].

Debido al elevado grado de homología entre *HBA1* y *HBA2*, cualquier variante detectada en regiones susceptibles de asignación ambigua fue confirmada mediante secuenciación Sanger, ya que las regiones con alta similitud de secuencia son propensas a errores técnicos. Numerosos estudios han demostrado que los hallazgos deben confirmarse mediante técnicas independientes basadas en principios distintos [13].

Asimismo, las grandes deleciones del clúster alfa y beta fueron identificadas inicialmente mediante el análisis de profundidad de lectura (*read depth*) generado por el panel NGS. Posteriormente, estas alteraciones estructurales fueron confirmadas mediante MLPA, técnica considerada estándar de referencia para la validación de deleciones y duplicaciones en los clústeres globínicos [14].

Como parte de nuestras medidas de control de calidad, el laboratorio participa de forma continuada en programas internacionales de control externo específicos para hemoglobinopatías (UK NEQAS) y aplica controles internos y externos en todas las técnicas, garantizando la fiabilidad y trazabilidad de los resultados obtenidos (UK NEQAS Haemoglobinopathy scheme reports, 2018-2024. <https://ukneqas.org.uk>).

Finalmente, el rendimiento diagnóstico del panel se evaluó integrando los hallazgos moleculares con los datos hematológicos y electrofóricos previos. Se consideró que el NGS aportaba un beneficio clínico cuando permitía resolver discordancias fenotipo-genotipo, aclarar HbA<sub>2</sub> límite, identificar persistencias hereditarias de HbF, detectar combinaciones alfa/beta complejas o corregir diagnósticos previos basados únicamente en hematemetría o técnicas bioquímicas. Este enfoque combinó la potencia analítica del NGS con la práctica clínica real, permitiendo una caracterización precisa y comprensiva del perfil genético de las hemoglobinopatías en una cohorte amplia y diversa [15].

## RESULTADOS

La cohorte estuvo constituida por 1.200 pacientes, con una edad media de 33,4 ± 22,1 años (rango: 0–100). La distribución por sexo fue equilibrada, con un 51,8 % de mujeres y un 46,6 % de varones. En términos de procedencia, la población analizada mostró una marcada heterogeneidad geográfica. En 41 casos (3,4 %) no se disponía de información sobre el país de origen en el momento del análisis. Entre los 1.159 pacientes con procedencia conocida, 511 eran de origen español, 34 europeos y 326 procedían de distintos países de América Latina, principalmente Colombia (n=85) y República Dominicana (n=83). Asimismo, se incluyeron más de 80 pacientes del norte de África, casi todos

procedentes de Marruecos (n=71), y 183 de África subsahariana, destacando los casos provenientes de Guinea Ecuatorial (n=39), Nigeria (n=33) y Senegal (n=31), entre otros. Además, se identificaron 19 pacientes de origen asiático, principalmente procedentes de Filipinas (n=12), China (n=7) y Pakistán (n=6) (Figura 1). Esta diversidad se reflejó directamente en el espectro de variantes moleculares identificadas.

Un total de 240 pacientes (20 %) no presentaron mutaciones en ninguno de los genes analizados (*HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1* y *HBG2*). En consecuencia, el 80 % de la cohorte (n=960) mostró alguna alteración molecular en los genes globínicos estudiados, siendo las mutaciones en el gen *HBB* las más frecuentes, identificándose en 413 casos, seguidas de las alteraciones en los genes *HBA1/HBA2*, presentes en 379 pacientes. Las mutaciones en los genes *HBD* (n=3) y *HBG* (n=5) fueron poco frecuentes.

Se identificaron 160 pacientes (13,3 %) con alteraciones simultáneas en dos genes globínicos. La combinación más común correspondió a *HBB* + *HBA* (n=145), lo que representa un hallazgo particularmente relevante por su impacto clínico. También se observaron combinaciones menos frecuentes entre *HBB* + *HBD* (n=4), *HBB* + *HBG* (n=4), *HBA* + *HBG* (n=4) y *HBA* + *HBD* (n=3) (Figura 2).

### Variantes en el gen *HBB*

Se identificaron mutaciones en el gen *HBB* en 413 pacientes (34,4 %). De estos, 388 presentaban una única alteración y 25 mostraban dos mutaciones, configurando genotipos compuestos de especial relevancia clínica.

Las hemoglobinopatías estructurales constituyeron el grupo mayoritario entre los portadores de una sola mutación (267 casos). La variante más frecuente fue HbS (n=139), seguida de HbC (n=53) y Hb D-Los Ángeles (n=15). Variantes menos frecuentes, pero representativas de la mezcla étnica de la cohorte, incluyeron Hb J-Baltimore, Hb Hofu, Hb J-Chicago, Hb O-Arab, Hb Oviedo y Hb C-Harlem (Tabla 1). La distribución de HbS y HbC coincidió con los patrones epidemiológicos conocidos en poblaciones de ascendencia africana (HbS: 38%; HbC: 24,7%), afrocaribeña (HbS: 22%; HbC: 28,4%) y sudamericana (HbS: 32%; HbC: 38%).

Las beta-talasemias constituyeron un grupo importante (146 casos). Las  $\beta^0$ -talasemias (n=72) estuvieron dominadas por la mutación Codon 39 (C>T) (n=37), aunque también se identificaron IVS-1-nt1 (G>A), Codon 5 (-CT) y Codon 8 (-AA) y otras variantes graves. Las  $\beta^+$  talasemias (n=45) mostraron predominio de las mutaciones IVS-I-nt110 (G>A) e IVS-I-nt6 (T>C). También se

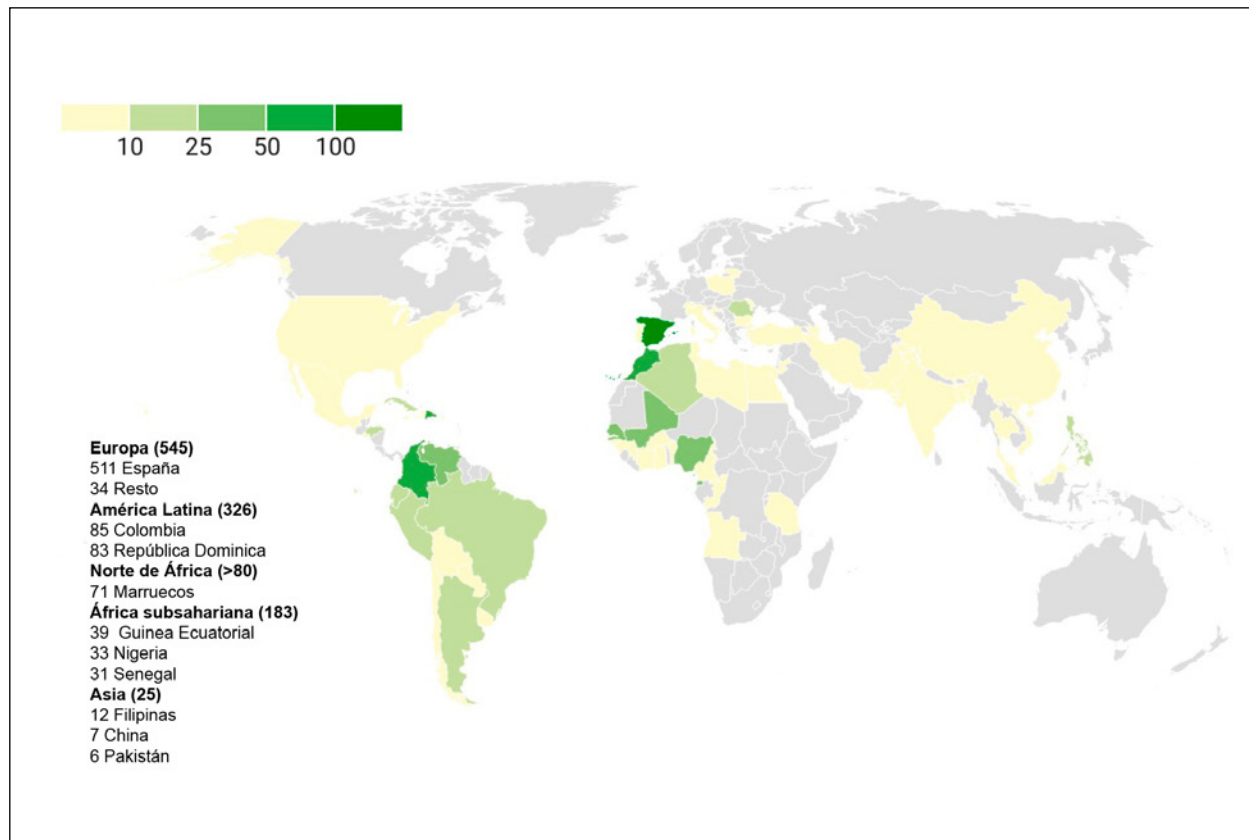


Figura 1.

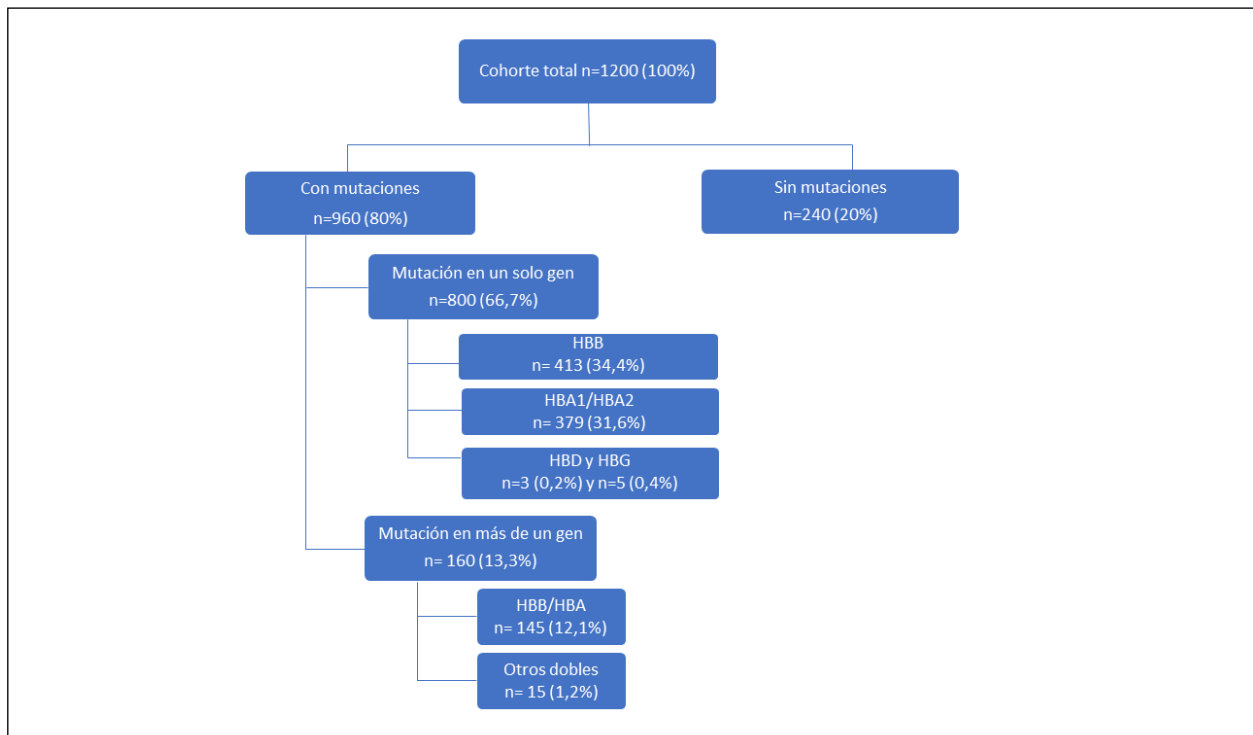


Figura 2.

Tabla 1. Hemoglobinopatías estructurales en el gen HBB

Nombre común	Nomenclatura clásica	Nomenclatura HGVS	n
HbS	CD 6 GAG>GTG [Glu>Val]	HBB:c.20A > T	139
HbC	CD 6 GAG>AAG [Glu>Lys]	HBB:c.19G > A	53
HbS/HbS	CD 6 GAG>GTG [Glu>Val]/CD 6 GAG>GTG [Glu>Val]	HBB:c.20A > T/HBB:c.20A > T	17
Hb D-Los Ángeles	CD 121 GAA>CAA [Glu>Gln]	HBB:c.364G > C	15
Hb J-Baltimore	CD 16 GGC>GAC [Gly>Asp]	HBB:c.50G > A	8
HbS/HbC	CD 6 GAG>GTG [Glu>Val]/CD 6 GAG>AAG [Glu>Lys]	HBB:c.20A > T/HBB:c.19G > A	4
Hb Hofu	CD 126 GTG>GAG [Val>Glu]	HBB:c.380T > A	4
Hb J-Chicago	CD 76 GCT>GAT [Ala>Asp]	HBB:c.230C > A	4
Hb O-Arab	CD 121 GAA>AAA [Glu>Lys]	HBB:c.364G > A	3
Hb Oviedo	CD 38 ACC>GCC [Thr>Ala]	HBB:c.115A > G	2
Hb J-Amiens	CD 17 AAG>AAC [ Lys>Asn]	HBB:c.54G > C	2
Hb C-Harlem	CD 6 GAG>GTG [Glu>Val]/CD 73 GAT>AAT [Asp>Asn]	HBB:c.[20A>T;220G > A]	2
HbC/IVS-I-5 (G > C)	CD 6 GAG>AAG [Glu>Lys]/IVS-I-5 (G > C)	HBB:c.19G > A/HBB:c.92 + 5G > C	1
Hb D-Los Ángeles/ Hb Hamilton	CD 121 GAA>CAA [Glu>Gln]7CD 11 GTT>ATT [Val>Ile]	HBB:c.364G > C/HBB:c.34G > A	1
Otras			12
Total			267

HGVS: Human Genome Variation Society

registraron 22 casos de  $\delta\beta^0$  talasemia (deleciones Spanish y Sicilian), 3 casos de HPFH y variantes menos frecuentes como Hb Lepore (Baltimore o Boston) (Tabla 2).

Dentro del grupo de genotipos compuestos de *HBB* (n=25), se identificaron configuraciones clínicamente relevantes, entre ellas HbS/HbS (anemia falciforme homocigota; n=17); HbS/HbC (n=4); combinaciones doblemente estructurales (Hb D-Los Ángeles/Hb Hamilton) y doblemente heterocigotas de beta talasemia [IVS-1-nt1(G>A)/IVS-2-nt1(G>A) y Codon 39(C>T)/IVS-1-nt2 (G>A)]. Estas últimas, debido a la coexistencia de dos alelos  $\beta^0$ , generan un fenotipo de  $\beta$ -talasemia mayor.

### Variantes en los genes *HBA1* y *HBA2*

Se detectaron 379 pacientes con mutaciones en los genes *HBA1* y *HBA2*, reflejando un elevado grado de alteraciones en el clúster alfa.

La  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ , responsable de  $\alpha^+$  talasemia, fue la variante más prevalente, identificada en 198 pacientes en heterocigosis y 67 en homocigosis ( $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}\alpha$ ). También se detectaron deleciones  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  (n=3) y  $-\alpha^{5.2}/\alpha\alpha$  (n=2). Las deleciones  $\alpha^0$  estuvieron presentes en 30 pacientes, destacando las variantes --SEA (n=14) y --FIL (n=6), típicas del sudeste asiático, así como la deleción --MED1, --KOL y otras macrodeleciones de hasta 212 kb y HS40.

Tabla 2. Beta talasemia. Mutaciones en el gen *HBB*

Nomenclatura clásica	Nomenclatura HGVS	Fenotipo	n
Codon 39 (C>T)	<i>HBB</i> :c.118C>T	$\beta^0$	37
Spanish (deltabeta) <sup>0</sup> -Tal	<i>NG_000011.10</i> :g.5144331_5237241del	G $\gamma$ A $\gamma$ ( $\delta\beta$ ) <sup>0</sup>	19
IVS-I-110 (G>A)	<i>HBB</i> :c.93-21G>A	$\beta^+$	15
IVS-I-1 (G>A)	<i>HBB</i> :c.92+1G>A	$\beta^0$	11
IVS-I-6 (T>C)	<i>HBB</i> :c.92+6T>C	$\beta^+$	10
-29 (A>G)	<i>HBB</i> :c.-79A > G	$\beta^+$	4
IVS-II-1 (G>A)	<i>HBB</i> :c.315+1G>A	$\beta^0$	4
Codon 8 (-AA)	<i>HBB</i> :c.25_26delAA	$\beta^0$	3
Hb E	<i>HBB</i> :c.79G>A	$\beta^+$	3
Ghanaian (HPFH-2)	<i>NC_000011.10</i> :g.5158438_5242749del	G $\gamma$ A $\gamma$ ( $\delta\beta$ ) <sup>0</sup>	3
Sicilian (deltabeta) <sup>0</sup> -Tal	<i>NG_000007.3</i> :g.64336_77738del	G $\gamma$ A $\gamma$ ( $\delta\beta$ ) <sup>0</sup>	3
Codon 5 (-CT)	<i>HBB</i> :c.17_18delCT	$\beta^0$	3
Codon 107 (+G)	<i>HBB</i> :c.323dupG	$\beta^0$	2
IVS-II-745 (C>G)	<i>HBB</i> :c.316-106 C>G	$\beta^+$	2
IVS-I-9 (C>T)	<i>HBB</i> :c.92+9C > T	$\beta^+$	2
-88 (C>T)	<i>HBB</i> :c.-138C > T	$\beta^{++}$	2
Codons 8/9 (+G)	<i>HBB</i> :c.27_28insG	$\beta^0$	2
IVS-I-5 (G>C)	<i>HBB</i> :c.92+5G>C	$\beta^+$ (severe)	2
IVS-I-1 (G>A)/IVS-I-2 (G>A)	<i>HBB</i> :c.92+1G>A/ <i>HBB</i> :c.315+1G>A	$\beta^0/\beta^0$	1
Codon 39 (C>T)/IVS-I-2 (T>G)	<i>HBB</i> :c.118C>T/ <i>HBB</i> :c.92+2T>G	$\beta^0/\beta^0$	1
Hb Lepore-Boston-Washington	<i>NG_000007.3</i> :g.63632_71046del	$\delta\beta$ fusion	1
Hb Lepore-Baltimore	<i>NG_000007.3</i> :g.63564_70978del	$\delta\beta$ fusion	1
Otras			15
Total			146

HGSV: Human Genome Variation Society

Esta última afecta al elemento regulador eritroide principal del clúster  $\alpha$  (HS40), cuya pérdida produce una disminución marcada de la expresión de *HBA1* y *HBA2*, funcionalmente equivalente a una delección  $\alpha^0$  al suprimir por completo la síntesis de cadenas  $\alpha$  en el alelo afectado. Las alfa talasemias no delección sumaron 35 casos, incluyendo  $\alpha$ -5nt (HpH) (n=11), mutaciones en 5'UTR (n=7), alteraciones en regiones 3'UTR, PolyA1 y variantes puntuales distribuidas en diferentes posiciones del gen (Tabla 3).

Dentro de las variantes estructurales de cadena alfa se identificaron 21 casos, que incluyeron hemoglobinopatías como Hb Groene Hart, Hb Burgos, Hb Agrinio, Hb Setif, Hb Tunis-Bizerte, Hb Hasharon, Hb J-Medellín o Hb Riccarton. Estas variantes, aunque descritas originalmente en regiones geográficas diversas (Europa, Mediterráneo, norte de África o América Latina), aparecen hoy día en poblaciones heterogéneas como la analizada, reflejo de la movilidad demográfica y de la mezcla étnica de la cohorte (Tabla 4).

Dentro de las variantes detectadas en los genes *HBA* se identificó el denominado polimorfismo africano, que no representa una mutación patogénica, sino un fenómeno de reconversión génica entre *HBA1* y *HBA2*. Este polimorfismo se asoció predominantemente a pacientes de origen subsahariano y se observó también formando parte de combinaciones multigénicas (por ejemplo, polimorfismo africano + HbS o HbC). Esta reconversión genera un patrón de secuencia híbrido sin impacto funcional, pero con relevancia diagnóstica, ya que puede confundirse con variantes patológicas si no se interpreta en el contexto adecuado.

Desde el punto de vista técnico, se identificó mediante NGS como un patrón de reconversión génica parcial entre *HBA1* y *HBA2*, caracterizado por la presencia de variantes específicas de uno de los genes en el contexto del otro, sin alteración en la profundidad de lectura. Al no implicar variaciones en el número de copias génicas, no es detectable mediante MLPA, que mostró un perfil normal en todos los casos analizados. Los hallazgos fueron confirmados mediante secuenciación Sanger, que evidenció el patrón de reconversión en las regiones diferenciales entre *HBA1* y *HBA2* (Figura Suplementaria 1).

Este patrón puede simular una alteración de número de copias en determinados amplicones del clúster alfa cuando se interpreta exclusivamente mediante algoritmos automáticos de análisis, por lo que requiere revisión experta e integración con técnicas confirmatorias para evitar interpretaciones erróneas.

Asimismo, se identificaron 8 pacientes con triplicaciones del gen alfa. De ellas, cuatro estaban asociadas a mutaciones en el gen *HBB*, formando combinaciones alfa-beta de especial interés clínico. En estos, la triplicación actuó como un modulador fenotípico, intensificando la microcitosis y agravando el fenotipo en portadores heterocigotos de  $\beta$ -talasemia, lo que subraya su relevancia diagnóstica. Las restantes triplicaciones correspondieron a reordenamientos alfa aislados sin alteraciones beta concomitantes.

## Variantes en *HBD* y *HBG*

Aunque menos frecuentes, las variantes detectadas en *HBD* (n=3) y *HBG* (n=5) resultaron esenciales para la correcta interpretación de perfiles hematológicos. Las mutaciones en *HBD* justificaron valores de HbA<sub>2</sub> inesperadamente bajos o en límite bajo de la normalidad, evitando confundirlos con patrones atípicos de  $\beta$ -talasemia. Por su parte, las variantes en la región reguladora -158 de *HBG* justificaron los incrementos de HbF observados en pacientes que no presentaban mutaciones capaces de reducir la producción de  $\beta$ -globina.

## Combinaciones multigénicas

Un hallazgo destacado del estudio fue la identificación de 160 pacientes (13,3 %) con alteraciones simultáneas en dos genes globínicos, proporción superior a la descrita en series convencionales y que justifica el uso de un enfoque NGS multigénico (Tabla 5).

Las combinaciones *HBB* + *HBA* constituyeron el grupo predominante. Se identificaron 47 pacientes con HbS +  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ; 15 con HbC +  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ , así como casos que combinaban beta-talasemias con variantes alfa no delección o con triplicaciones alfa. Estas configuraciones evidenciaron un impacto modulador significativo sobre el fenotipo, ya que alteran parámetros como el VCM, la concentración intracelular de hemoglobinas anómalas o la proporción de HbA<sub>2</sub>.

Además, se observaron combinaciones menos frecuentes, pero clínicamente relevantes entre *HBB* y *HBD* (n=4), *HBB* y *HBG* (n=3) y *HBA* y *HBG* (n=4). Estas interacciones explicaron perfiles hematológicos no concluyentes, como HbA<sub>2</sub> en el límite bajo de la normalidad o HbF inesperadamente elevada.

El análisis mediante NGS permitió resolver múltiples discordancias fenotipo-genotipo detectadas inicialmente por hematimetría o electroforesis, especialmente en pacientes con microcitosis no explicada, valores de HbA<sub>2</sub> no concluyentes o niveles de HbF inesperadamente elevados. En los casos con HbA<sub>2</sub> en el límite bajo de la normalidad, el panel permitió identificar deltapatías,  $\delta\beta^0$  talasemias o combinaciones alfa-beta que justificaban patrones electroforéticos ambiguos.

En varios pacientes, estos hallazgos moleculares condujeron a corregir diagnósticos preliminares establecidos exclusivamente con parámetros hematológicos o electroforéticos, permitiendo establecer el genotipo definitivo.

El análisis simultáneo de los cuatro loci globínicos permitió reconstruir de forma integral las configuraciones genotípicas, identificar efectos aditivos y moduladores y evitar errores diagnósticos propios de aproximaciones parciales. No se detectaron combinaciones que afectaran de manera concomitante a tres o más genes.

Tabla 3. Alfa talasemia. Mutaciones en los genes HBA1 y HBA2

Nomenclatura clásica	Nomenclatura HGVS	Fenotipo	n
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	NG_000006.1:g.34247_38050del	$\alpha^+$	198
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	NG_000006.1:g.34247_38050del/ NG_000006.1:g.34247_38050del	$\alpha^+/\alpha^+$	67
--(SEA)	NG_000006.1:g.26264_45564del19301	$\alpha^0$	14
$\alpha$ -5nt	HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG	$\alpha^+$	11
-22 C>T	HBA2:c.-59C>T	VUS	7
--(FIL)	NC_000016.10:g.151641_182316del	$\alpha^0$	6
Polimorfismo Africano	NG_000006:g.[34247T>G;34311delGinsCTCGGCC]		5
$\alpha\alpha\alpha$ (anti-3.7)	NG_000006.1:g.34247_38050dup		5
-3.7 $\alpha$ /-4.2 $\alpha$	NG_000006.1:g.34247_38050del/ NC_000016.10:g.169818_174075del	$\alpha^+/\alpha^+$	4
--(HS40)	NC_000016.10:g.56407_153678del	$\alpha^0$	3
-4.2 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	NC_000016.10:g.169818_174075del	$\alpha^+$	3
44.6 kb deleción	NC_000016.10:g.144215_188841del	$\alpha^0$	2
-5.2 $\alpha$ / $\alpha\alpha$		$\alpha^0$	2
-3.7 $\alpha$ / $\alpha$ -5nt	NG_000006.1:g.34247_38050del/ HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG	$\alpha^+/\alpha^+$	2
3' UTR +832 G>A	HBA2:c.*107A>G		2
--(KOL)	NC_000016.10:g.(151719_151746)_(185067_185093)del	$\alpha^0$	1
192 kb deleción		$\alpha^0$	1
212 kb deleción		$\alpha^0$	1
134 kb deleción		$\alpha^0$	1
--(MED 1)	NG_000006.1:g.(23641_23662)_(41183_41203)del	$\alpha^0$	1
-3.7 $\alpha$ /CDI A>G	NG_000006.1:g.34247_38050del/HBA2:c.1A>G	$\alpha^+/\alpha^+$	1
-3.7 $\alpha$ /--(HS40)	NG_000006.1:g.34247_38050del/ NC_000016.10:g.56407_153678del	$\alpha^+/\alpha^0$	1
-3.7 $\alpha$ /del--	NG_000006.1:g.34247_38050del	$\alpha^+/\alpha^0$	1
-3.7 $\alpha$ /Hb Koya Dora	NG_000006.1:g.34247_38050del/HBA2:c.428A>C	$\alpha^+/\alpha^+$	1
-3.7 $\alpha$ /Hb G-Philadelphia	NG_000006.1:g.[34099C>R;34247_38050del]	$\alpha^+$	1
-3.7 $\alpha$ /Hb Groene Hart	NG_000006.1:g.34247_38050del/CD 119 CCT>TCT [Pro>Ser]	$\alpha^+/\alpha^+$	1
-3.7 $\alpha$ /Hb Hasharon	NG_000006.1:g.34247_38050del/HBA2:c.142G>C	$\alpha^+/\alpha^+$	1
$\alpha$ -5nt/Hb Taybe	HBA2:c.95+2_95+6delTGAGGHBA1:c.118_120del	$\alpha^+\alpha^+$	1
-3.7 $\alpha$ /Polimorfismo Africano	NG_000006.1:g.34247_38050del/NG_000006:g. [34247T>G;34311delGinsCTCGGCC]	$\alpha^+$	1

IVS-1-nt1 (G>T)	HBA2:c.95+1G>T	$\alpha^+$	1
IVS-1-nt114 (G>T)	HBA2:c.96-4G>T	$\alpha^+$	1
IVS-1-nt117 (G>A)	HBA2:c.96-1G>A	$\alpha^+$	1
IVS-1-nt5 (G>A)	HBA2:c.95+5 G>A	$\alpha^+$	1
3' UTR + 58 (T>C)	HBA2:c.*58T>C	$\alpha^+$	1
IVS-2-nt142 (G>A)	HBA2:c.301-1G>A	$\alpha^+$	1
Poly A (AATAAA>AATAAG)	HBA2:c.*94A>G	$\alpha^+$	1
CD23 (GAG>TAG)	HBA1:c.70G>T	$\alpha^+$	1
IVS-2-nt1 (G>A)	HBA1:c.300+1G>A	$\alpha^+$	1
CD82/83 (-CCTG)	HBA2:c.249_252del	$\alpha^+$	1
αααanti-3.7/--(FIL)	NG_000006.1:g.34247_38050dup/ NC_000016.10:g.151641_182316del	$\alpha^0$	1
αααanti-3.7/44.6 kb delección	NG_000006.1:g.34247_38050dup/ NC_000016.10:g.144215_188841del	$\alpha^0$	1
αααanti-3.7/-4.2α	NG_000006.1:g.34247_38050dup/ NC_000016.10:g.169818_174075del	$\alpha^+$	1
Total			358

Tabla 4. Hemoglobinopatías estructurales en los genes HBA1 y HBA2

Nombre común	Nomenclatura clásica	Nomenclatura HGVS	n
Hb Groene Hart	CD 119 CCT>TCT [Pro>Ser]	HBA1:c.358C>T	4
Hb Tunis-Bizerte	CD 129 CTG>CCG [Leu>Pro]	NM_000558.3(HBA1):c.389T>C	3
Hb Burgos	CD 64 GAC>AAC [Asp>Asn]	HBA1:c.193G>A	2
Hb J-Paris I	CD 12 GCC>GAC [Ala>Asp]	HBA2:c.38C>A	2
Hb Gurtubay	CD 33 TTC>GTC [Phe>Val]	HBA1:c.100T>G	2
Hb Agrinio	CD 29 CTG>CCG [Leu>Pro]	HBA2:c.89T>C	1
Hb J-Biskra	CD 52-59 (-24bp)	HBA2: c.157_180del	1
Hb Setif	CD 94 GAC>TAC [Asp>Tyr]	HBA2:c.283G>T	1
Hb Riccarton	CD 51 GGC>AGC [Gly>Ser]	HBA1:c.154G>A	1
Hb J-Medellín	CD 22 GGC>GAC [Gly>Asp]	HBA2:c.68G>A	1
Hb Iberia	CD 104 TGC>CGC [Cys>Arg]	HBA2:c.313T>C	1
Hb Hasharon	CD 47 GAC>CAC [Asp>His]	HBA2:c.142G>C	1
CD28 (GCC>GGC)	CD28 GCC>GGC [Ala>Gly]	HBA2:c.86C>G	1
Total			21

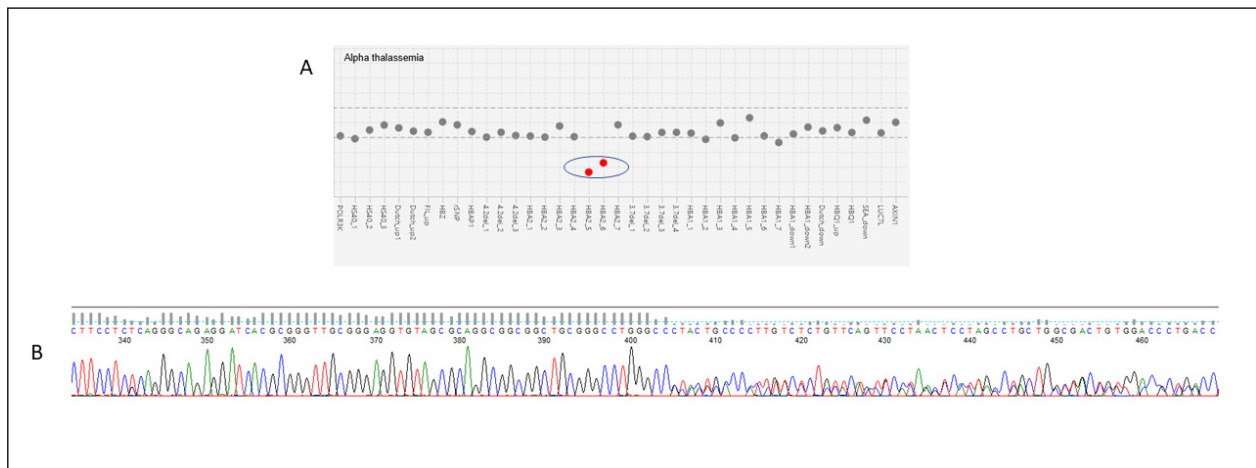


Figura Suplementaria 1.

Tabla 5. Mutaciones en dos genes diferentes mutados

HBA	HBB	HBD	HBG	n
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	47
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	15
Polimorfismo africano	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	14
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	13
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbS/HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	8
$\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	7
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	HbS/HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	3
Polimorfismo africano/-3.7 $\alpha$	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	3
$\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$	Hb Hofu	$\delta A/\delta A$	(+/-)	3
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	IVS-1-nt110 (G>A)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	2
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbS/-29 (A > G)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	2
5' UTR -22 C>T	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	2
$\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	IVS-1-nt110 (G>A)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	2
$\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	Codon 39 (C > T)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	2
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	Hb Lepore Boston	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	Hb Sunnybrock	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	Codon 16 (-C)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	Codon 24 GT>GGA	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	Codon 6 (-A)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1

-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbE	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbC/-29 (A>G)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbC/HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	Codon 24 GT>GGA	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ /CDI A>G	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ /Hb Fort Worth	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
-4.2 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
$\alpha$ -5nt/ $\alpha\alpha$ (Hph)	Codon 39 (C>T)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
5' UTR -22 C>T	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Poly A (AATAAA>AATAAG)	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
$\alpha\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	IVS-1-nt2 (T>G)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
$\alpha\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	IVS-1-nt6 (T>C)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Polimorfismo africano	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Polimorfismo africano	HbS/HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Polimorfismo africano	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Polimorfismo africano/-3.7 $\alpha$	HbC	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Polimorfismo africano/Hb Portimão	HbS	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
Hb Constan Spring	-29 (A > G)	$\delta A/\delta A$	(-/-)	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Hb Niigata	Codon 4 (ACT>ATT)	(-/-)	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	IVS-1-nt6 (T>C).	Codon 4 (ACT>ATT)	(-/-)	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	IVS-2-nt1 (G>A).	Codon 4 (ACT>ATT)	(-/-)	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	IVS-2-nt781 (C>G).	Hb B2	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ /-3.7 $\alpha$	HbA/HbA	Hb B2	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbA/HbA	Hb B2	(-/-)	1
$\alpha\alpha\alpha$ (anti-3.7)/ $\alpha\alpha$	HbA/HbA	Codon 4 (ACT>ATT)	(-/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbA/HbA	$\delta A/\delta A$	(+/-)	1
-3.7 $\alpha$ / $\alpha\alpha$	HbA/HbA	$\delta A/\delta A$	(+/-)	1
$\alpha$ -5nt/ $\alpha\alpha$	HbA/HbA	$\delta A/\delta A$	(+/-)	1
HB Groene Hart	HbA/HbA	$\delta A/\delta A$	(+/-)	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Hb Hofu	$\delta A/\delta A$	(+/-)/ $\gamma\gamma\gamma$	1
Total				160

## DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona una visión exhaustiva del espectro molecular de las hemoglobinopatías en una cohorte amplia y marcadamente heterogénea, evaluada íntegramente mediante un panel NGS dirigido a *HBA1*, *HBA2*, *HBB*, *HBD*, *HBG1* y *HBG2*. Esta aproximación permitió no solo caracterizar un volumen considerable de variantes estructurales y talasémicas, sino también identificar un número significativo de configuraciones multigénicas, cuya relevancia clínica se ha infravalorado tradicionalmente debido a las limitaciones de las metodologías convencionales [3,4,6]. Además, este estudio constituye uno de los análisis moleculares más amplios realizados en el ámbito español en la era post-NGS, incorporando una cohorte altamente diversa que refleja con precisión la movilidad demográfica contemporánea y su impacto en el espectro genético de las hemoglobinopatías.

La diversidad geográfica y étnica de la cohorte analizada —con predominio de pacientes procedentes de España, el Caribe, Sudamérica y África occidental— confiere a este estudio una representatividad singular dentro del contexto europeo, donde los patrones migratorios han transformado de forma sustancial el perfil genético de las hemoglobinopatías [16].

Desde un punto de vista epidemiológico, las variantes identificadas reproducen fielmente las distribuciones geográficas conocidas, la elevada prevalencia de HbS y HbC en pacientes procedentes de regiones con ascendencia africana o afrocaribeña; la presencia de  $\beta$ -talasemia de origen mediterráneo (como Codon 39 o deleciones  $\delta\beta^0$  Spanish y Sicilian) en pacientes españoles y norteafricanos; y la detección de deleciones alfa típicas en población española y áreas africanas ( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ) o asiáticas ( $--SEA$ ,  $--FIL$ ) [16-18]. Estos hallazgos refuerzan la necesidad, ya reflejada en estudios europeos recientes, de que la composición poblacional actual exige metodologías diagnósticas que aborden simultáneamente variantes con orígenes y comportamientos clínicos muy distintos, lo que justifica plenamente la adopción de paneles NGS amplios [4,19].

Uno de los elementos diferenciales de este trabajo es la identificación sistemática de un número considerable de combinaciones multigénicas, presentes en 160 pacientes (13,3 %). Este porcentaje, muy superior al que comunican series diagnósticas basadas únicamente en métodos bioquímicos o aproximaciones secuenciales, subraya la complejidad genética real de las hemoglobinopatías en nuestro entorno [3,4].

La elevada proporción de configuraciones multigénicas observada en nuestra cohorte debe interpretarse asimismo en el contexto del perfil de derivación del centro. Como laboratorio nacional de referencia, recibimos un número significativo de casos complejos, incluidos pacientes

con fenotipos discordantes, estudios previos no concluyentes o sospecha de interacción genética múltiple. Este sesgo de selección puede haber contribuido tanto a la alta tasa global de positividad molecular (80 %) como a la frecuencia de combinaciones alfa-beta superior a la descrita en series poblacionales no seleccionadas. En este sentido, nuestros resultados reflejan la casuística propia de un centro de alta especialización más que la de una cohorte poblacional general.

Aunque no fue posible cuantificar retrospectivamente el número exacto de casos remitidos específicamente por discrepancia genotipo-fenotipo documentada, el análisis de los motivos de derivación y la experiencia clínica del laboratorio indican que una proporción relevante correspondía a situaciones diagnósticas no concluyentes, microcitosis no explicadas o perfiles electroforéticos ambiguos. En estos contextos, el análisis multigénico mediante NGS permitió establecer el genotipo definitivo y esclarecer la correlación fenotípica en un número significativo de pacientes.

Las combinaciones alfa-beta representaron el grupo predominante, como ya se ha descrito en estudios que documentan la interacción moduladora de las deleciones alfa sobre el fenotipo de portadores de HbS o  $\beta$ -talasemia [20-22]. La identificación de interacciones entre *HBB* y *HBD*, *HBB* y *HBG*, o *HBA* y *HBG* coincide igualmente con la literatura, que destaca cómo estas variantes pueden dar lugar a perfiles electroforéticos ambiguos (HbA<sub>2</sub> en el límite bajo de la normalidad, HbF elevada) que requieren un enfoque multigénico para su correcta interpretación [23,24].

En este contexto, un aspecto técnico particularmente relevante es la dificultad inherente al análisis molecular de *HBA1* y *HBA2*, debido al elevado grado de homología entre ambos genes [25]. Aunque el panel NGS utilizado permitió detectar de forma robusta variantes puntuales, indels y deleciones, la asignación inequívoca de mutaciones localizadas en regiones compartidas requirió confirmación mediante secuenciación Sanger. Esta necesidad ha sido ampliamente documentada en estudios que analizan la arquitectura duplicada del clúster  $\alpha$  y sus implicaciones diagnósticas [13]. Esta limitación técnica refuerza la importancia de integrar métodos complementarios cuando se estudian regiones altamente homólogas, incluso en un contexto NGS de alto rendimiento [13,26].

Un aspecto relevante del análisis de los genes alfa es la presencia del denominado polimorfismo africano, que no corresponde a una mutación patogénica, sino a una reconversión génica parcial entre *HBA1* y *HBA2*. Este proceso de *gene conversion* es característico de poblaciones de origen africano y carece de efecto clínico, pero su identificación es esencial para evitar interpretaciones erróneas, especialmente en individuos con microcitosis o en combinaciones multigénicas donde podría confundirse con una variante alfa no deleción [27].

Diversos estudios han demostrado que la coexistencia de deleciones alfa con variantes estructurales como HbS o HbC puede modificar de manera sustancial parámetros hematimétricos como el VCM o la concentración intracelular de las hemoglobinas anómalas, atenuando o exacerbando determinados rasgos clínicos [20,21,28]. De forma análoga, se ha descrito que la presencia de triplicaciones alfa en portadores de  $\beta$ -talasemia heterocigota se asocia con una mayor gravedad del fenotipo [22], mientras que variantes en los genes de la  $\gamma$ -globina (*HBG*) explican niveles elevados de HbF en pacientes que, a priori, no presentan mutaciones depresoras en el gen *HBB* [24].

En nuestra cohorte, la elevada frecuencia de combinaciones de mutaciones en *HBA* y *HBB*, así como la identificación de alteraciones en los genes de la  $\gamma$ -globina, es coherente con este modelo de interacción genética. Estos hallazgos subrayan la necesidad de interpretar los resultados dentro del contexto del genoma globínico completo y no desde un único gen, un principio ampliamente destacado en estudios recientes que abogan por el análisis integral del clúster globínico [4,19].

La utilidad clínica del enfoque multigénico empleado es especialmente evidente en situaciones en las que el fenotipo observado se desvía de lo esperado, un fenómeno ampliamente documentado en estudios de correlación genotipo-fenotipo en hemoglobinopatías [5,15]. En este sentido, el panel NGS permitió resolver discordancias fenotipo-genotipo, aclarar perfiles de HbA<sub>2</sub> y HbF no concluyentes y corregir diagnósticos preliminares basados únicamente en parámetros hematológicos o bioquímicos. Este beneficio ha sido señalado por varios grupos que comparan el rendimiento de paneles NGS con métodos convencionales [3,4,6,19].

El rendimiento diagnóstico del panel Devyser empleado quedó firmemente demostrado en nuestro estudio. Su capacidad para detectar variantes puntuales, deleciones extensas y alteraciones en genes altamente homólogos posiciona este enfoque como una herramienta de alto valor añadido en entornos clínicos con diversidad demográfica. La incorporación simultánea de *HBD* y *HBG* aportó un valor adicional en casos con discrepancias fenotipo-genotipo, permitiendo resolver perfiles electroforéticos atípicos y clarificar la contribución de las deltapatías y variantes gamma en la modulación de HbA<sub>2</sub> y HbF, respectivamente [23,24]. Este enfoque contrasta con las limitaciones de HPLC, electroforesis capilar, PCR dirigida o MLPA, técnicas que, si bien continúan siendo esenciales, resultan insuficientes para capturar variantes reguladoras, combinaciones complejas o interacciones moduladoras entre genes.

Los resultados obtenidos se alinean con la creciente evidencia internacional que respalda la implementación de NGS en el diagnóstico rutinario de hemoglobinopatías, especialmente en regiones donde la diversidad de variantes y la movilidad poblacional generan fenotipos

atípicos o discordantes [2,4,19]. Estudios recientes publicados en Europa, Norteamérica y Asia muestran una tendencia similar, aunque con diferencias en la distribución mutacional atribuibles a variaciones regionales [3,11,12,29,30]. En este contexto, el presente trabajo constituye, hasta donde alcanza la literatura disponible, uno de los análisis moleculares más completos realizados en España, tanto por el tamaño muestral como por la profundidad diagnóstica alcanzada.

No obstante, el estudio presenta ciertas limitaciones. Aunque el panel NGS permite un análisis amplio, no cubre algunas regiones distales o elementos reguladores cuya contribución fenotípica podría ser significativa en casos seleccionados. En particular, no cubre de forma completa la región reguladora LCR del clúster beta, donde se localizan los sitios hipersensibles HS1-HS5 implicados en la regulación de HbF y algunas formas no delecionales de HPFH. Tampoco incluye los *enhancers* eritroides de BCL11A, los promotores extendidos y regiones intergénicas profundas del clúster beta (como las zonas *upstream* de HBG1-HBG2), ni las regiones reguladoras distales del clúster alfa, especialmente el *enhancer* HS-40, cuya alteración puede modular de forma significativa la expresión de *HBA* [31-33]. Asimismo, mutaciones intrónicas profundas o reordenamientos estructurales complejos pueden escapar a la detección por NGS de panel, lo que refuerza la necesidad de estudios complementarios en casos atípicos [31].

La identificación de variantes de significado incierto (VUS) requiere una interpretación cautelosa, especialmente en ausencia de correlación familiar o funcional. La literatura señala la importancia de integrar predictores *in silico*, bases de datos internacionales y, cuando es posible, estudios funcionales o familiares para ajustar su clasificación [5,34]. Además, el carácter retrospectivo del estudio y la variabilidad en los motivos de derivación pueden haber generado cierto sesgo en la prevalencia observada de algunas alteraciones, aunque la amplitud de la cohorte contribuye a compensar esta limitación.

A pesar de estas consideraciones, los hallazgos del estudio tienen implicaciones clínicas directas. La caracterización completa del genotipo permite optimizar el consejo genético, orientar estrategias de cribado familiar y prenatal, interpretar de forma más precisa los perfiles hematológicos en el límite de la normalidad y ajustar el seguimiento clínico de portadores con riesgo potencial de complicaciones, aspectos ampliamente reconocidos en la literatura [5,15,20]. Asimismo, la identificación temprana de combinaciones multigénicas facilita la estratificación pronóstica y contribuye a la elección de intervenciones terapéuticas más adecuadas, como el control de factores desencadenantes en portadores de Hb S con variantes moduladoras o la prevención de anemia crónica en casos con interacciones alfa-beta complejas, y podría tener implicaciones relevantes en la interpretación de la respuesta y los resultados de futuras terapias génicas

En conjunto, los resultados de este trabajo refuerzan la necesidad de integrar tecnologías NGS en el abordaje diagnóstico de las hemoglobinopatías, especialmente en contextos de alta heterogeneidad demográfica. La capacidad del panel empleado para detectar variantes múltiples, estructurales y regulatorias, así como configuraciones multigénicas con impacto clínico, sitúa este enfoque como una herramienta esencial en la práctica clínica contemporánea. Futuros estudios multicéntricos podrían ampliar estas observaciones y contribuir a establecer algoritmos diagnósticos estandarizados que combinen de manera óptima las pruebas bioquímicas tradicionales con el análisis genómico de nueva generación [2].

#### AGRADECIMIENTOS

Rafael Sánchez-del Hoyo de la Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-1573. doi: 10.1056/NEJMra1510865.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sick cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10.
3. Achour A, Koopmann TT, Baas F, Harteveld CL. The Evolving Role of Next-Generation Sequencing in Screening and Diagnosis of Hemoglobinopathies. *Front Physiol.* 2021;12:686689. doi: 10.3389/fphys.2021.686689.
4. Rizzuto V, Koopmann TT, Blanco-Álvarez A, Tazón-Vega B, Idrizovic A, Díaz de Heredia C et al. Usefulness of NGS for Diagnosis of Dominant Beta-Thalassemia and Unstable Hemoglobinopathies in Five Clinical Cases. *Front Physiol.* 2021;12:628236. doi: 10.3389/fphys.2021.628236.
5. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019;103(1):e93. doi: 10.1002/cphg.93.
6. Selvatici R, Guida V, Maffei M, Irrera MA, Margutti A, Bisceglia P et al. Relevance of Next-Generation Sequencing in the Diagnosis

- of Thalassemia and Hemoglobinopathies: The Experience of Four Italian Diagnostic Hubs. *Genes* 2025, 16, 28. <https://doi.org/10.3390/genes16010028>.
7. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):692-703. doi: 10.1111/ejh.13512. Epub 2020 Sep 21.
8. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev.* 2011;25(5):205-13. doi: 10.1016/j.blre.2011.04.001. Epub 2011 May 19.
9. Gulbis B, Fontaine B, Vertongen F, Cotton F. The place of capillary electrophoresis techniques in screening for haemoglobinopathies. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 6):659-62. doi: 10.1258/000456303770367261.
10. Naidoo ALK, Martin DLP, Heathfield LJ. Establishment of performance parameters for the Qubit™ 1X dsDNA HS Assay for use in forensic genetics casework. *Forensic Science International* 2025; 11: 100405. DOI pendiente de indexación
11. Shang X, Peng Z, Ye Y, Asan, Zhang X, Chen Y, et al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies. *EBioMedicine.* 2017;23:150-159. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.08.015. Epub 2017 Aug 17.
12. Zulkeflee RH, Bahar R, Abdullah M, Mohd Radzi MAR, Md Fauzi A, Hassan R. Application of Targeted Next-Generation Sequencing for the Investigation of Thalassemia in a Developing Country: A Single Center Experience. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(8):1379. doi: 10.3390/diagnostics13081379.
13. Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, Gafarova S, Abdulalimov E. Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises. *Clin Chem Lab Med.* 2018;57(2):165-174. doi: 10.1515/cclm-2018-0647.
14. Harteveld CL. State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(1):1-12. doi: 10.1111/ijlh.12108. Epub 2013 May 31.
15. Thein SL. Genotype-phenotype relationships in hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(1):354-361
16. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010;115(22):4331-6. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348. Epub 2010 Mar 16.
17. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Genet Med.* 2017;19(6):609-619. Epub 2016 Nov 3. DOI: 10.1038/gim.2016.173.
18. Higgs DR. The molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(1):a011718. doi: 10.1101/cshperspect.a011718.
19. Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, Ter Huurne J, Verschuren M, Bhagwandien-Bisoen S et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms, and diagnostics. *Int J Lab Hematol.* 2022;44 Suppl 1(Suppl 1):28-36. doi: 10.1111/ijlh.13885.

20. Fasola FA, Babalola OA, Brown BJ, Odetunde A, Falusi AG, Olopade O. The Effect of Alpha Thalassemia, HbF and HbC on Haematological Parameters of Sickle Cell Disease Patients in Ibadan, Nigeria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022001. doi: 10.4084/MJHID.2022.001.
21. Hamid M, Keikhaei B, Galehdari H, Saberi A, Sedaghat A, Shariati G et al. Alpha-globin gene triplication and its effect in beta-thalassemia carriers, sickle cell trait, and healthy individuals. *EJHaem.* 2021;2(3):366-374. doi: 10.1002/jha2.262.
22. Ropero P, González Fernández FA, Nieto JM, Torres-Jiménez WM, Benavente C.  $\beta$ -Thalassemia Intermedia: Interaction of  $\alpha$ -Globin Gene Triplication With  $\beta$ -thalassemia Heterozygous in Spain. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:866396. doi: 10.3389/fmed.2022.866396.
23. Hartevelde C.L. Diagnosis of Haemoglobinopathies: New Scientific Advances. *Thalass. Rep.* 2018; 8: 7473. <https://doi.org/10.4081/thal.2018.7473>
24. Sankaran VG, Xu J, Byron R, Greisman HA, Fisher C, Weatherall DJ et al. A functional element necessary for fetal hemoglobin silencing. *N Engl J Med.* 2011;365(9):807-14. doi: 10.1056/NEJMoal103070.
25. de la Fuente-Gonzalo F, Nieto JM, Villegas A, González FA, Martínez R, Ropero P. Characterization of deletional and non-deletional alpha globin variants in a large cohort from Spain between 2009 and 2014. *Ann Hematol.* 2019 Apr 25. doi: 10.1007/s00277-019-03696-w
26. Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematology/Oncology Clin. North America* 2018;32(2):177-191. doi:10.1016/j.hoc.2017.11.003
27. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):193-211. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.
28. González FA, Blázquez C, Ropero P, Aláez C, Polo M et al. Asociación de hemoglobinopatía S y alfa-talasemia. Análisis de 45 casos [Association of hemoglobinopathy and alpha thalassemia. Study of 45 patients]. *Med Clin (Barc).* 2005;124(19):726-9. doi: 10.1157/13075443
29. He J, Song W, Yang J, Lu S, Yuan Y, Guo J et al. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high-prevalence population: the Dai nationality, China. *Genet Med.* 2017;19(9):1022-1031. doi: 10.1038/gim.2016.218. Epub 2017 Jan 26.
30. Quarmyne MO, Bock F, Lakshmanan S, Attell BK, Snyder A, Boudreaux J et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Thalassemia. *JAMA Health Forum.* 2025;6(3):e250064. doi: 10.1001/jamahealthforum.2025.0064.
31. Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a011627. doi: 10.1101/cshperspect.a011627. PMID: 23209182; PMCID: PMC3543078
32. Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science (New York, N.Y.).* 2008 Dec;322(5909):1839-1842. DOI: 10.1126/science.1165409.
33. Menzel, S., Thein, S.L. Genetic Modifiers of Fetal Haemoglobin in Sickle Cell Disease. *Mol Diagn Ther* 2019;23: 235-244. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0370-8>
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Ropero P, Ferrer Benito S, Ortega B, Nieto JM, González FA, Villegas A, Benavente C. Implementación de la NGS en el diagnóstico de hemoglobinopatías: resultados de un estudio de 1.200 pacientes en un centro de referencia nacional. An RANM. 2026;143(01): 33-47. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev03**

---

# REINERVAÇÃO MUSCULAR DIRIGIDA (TMR) O INTERFAZ REGENERATIVA DE NERVIO PERIFÉRICO (RPNI) PARA LA PREVENCIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON AMPUTACIÓN DE EXTREMIDADES: REVISIÓN SISTEMÁTICA

## TARGETED MUSCLE REINNERVATION (TMR) OR REGENERATIVE PERIPHERAL NERVE INTERFACE (RPNI) FOR THE PREVENTION OF PAIN IN PATIENTS WITH LIMB AMPUTATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

David Gurpegui Gámiz<sup>1</sup>; Jesús del Moral Preciado<sup>1</sup>

1. Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Clínica Universidad de Navarra. Pamplona (España)

### Palabras clave:

Reinervación muscular dirigida (TMR);  
Interfaz regenerativa de nervio periférico (RPNI);  
Amputación;  
Dolor de miembro fantasma (PLP);  
Dolor de miembro residual (RLP);  
Control del dolor y prevención.

### Keywords:

Targeted muscle reinnervation (TMR);  
Regenerative peripheral nerve interface (RPNI);  
Amputation;  
Phantom limb pain (PLP);  
Residual limb pain (RLP);  
Pain control and prevention.

### Resumen

La Interfaz Regenerativa de Nervio Periférico (RPNI, por sus siglas en inglés) y la Reinervación Muscular Dirigida (TMR) son dos técnicas avanzadas de reinervación nerviosa para el tratamiento del dolor asociado a amputaciones de extremidad. En los últimos años, se han publicado estudios que sugieren una disminución con esta técnica de dolor de miembro fantasma (PLP), dolor residual del muñón (RLP) y neuromas dolorosos. Queda por ver que esta diferencia sea clínicamente significativa. Actualmente, no hay guías o protocolos de tratamiento que indiquen en qué casos se deben realizar. Por tanto, planteamos una revisión sistemática de la bibliografía publicada para los casos que realizan estas técnicas de forma profiláctica (en el momento de la amputación).

Se efectuó una búsqueda electrónica exhaustiva en diversas bases de datos para identificar estudios longitudinales en los que se realiza TMR o RPNI para la prevención de complicaciones dolorosas en una amputación. El protocolo de la revisión quedó detallado de antemano en PROSPERO (CRD42024617299).

Se incluyeron 27 estudios, de los cuales 24 evaluaban TMR (909 pacientes) y 5 evaluaban RPNI (117 pacientes). Encontramos una reducción de la aparición de PLP de la TMR (presente en el 32,6 % de los pacientes) comparada con controles (presente en el 71,47 %). Las cifras medias del PLP sobre 10 fueron inferiores en TMR (1,37) y RPNI (2,41) que en controles (4,15). También, una reducción en la presencia de RLP de la TMR (35 %) y RPNI (55 %) comparada con controles (74,5 %), y de sus medias sobre 10; siendo inferiores en TMR (2,22) y RPNI (1,64) que en controles (4,28).

Tanto la TMR como la RPNI pueden ser beneficiosas para prevenir el dolor tras una amputación de extremidad. Aun así, son necesarios más ensayos clínicos multicéntricos, especialmente centrados en la RPNI como técnica aislada.

### Abstract

Regenerative Peripheral Nerve Interface (RPNI) and Targeted Muscle Reinnervation (TMR) are two advanced nerve reinnervation techniques for the treatment of pain associated with limb amputations. Lately, studies have been published suggesting a decrease in phantom limb pain (PLP), residual limb pain (RLP), and painful neuromas with these techniques. It remains to be determined whether this difference is clinically significant. Currently, there are no treatment guidelines or protocols indicating in which cases they should be performed. Therefore, we conducted a systematic review of the published literature for cases where these techniques are performed prophylactically (at the time of amputation).

An exhaustive electronic search was conducted across various databases to identify longitudinal studies in which TMR or RPNI were performed for the prevention of painful complications in an amputation. The review protocol was detailed beforehand in PROSPERO (CRD42024617299).

Twenty-seven studies were included, of which 24 evaluated TMR (909 patients) and 5 evaluated RPNI (117 patients). We found a reduction in the occurrence of PLP with TMR (present in 32.6% of patients) compared to controls (present in 71.47%). Mean PLP scores out of 10 were lower in TMR (1.37) and RPNI (2.41) than in controls

### Autor para la correspondencia

David Gurpegui  
Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Clínica Universidad de Navarra  
Avenida Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, Navarra  
E-Mail: dgurpegui@unav.es

(4.15). Additionally, there was a reduction in the presence of RLP with TMR (35%) and RPNI (55%) compared to controls (74.5%), as well as in their mean scores out of 10; these were lower in TMR (2.22) and RPNI (1.64) than in controls (4.28). Both TMR and RPNI may be beneficial for preventing pain following limb amputation. Even so, more multicenter clinical trials are needed, especially focusing on RPNI as an isolated technique.

## INTRODUCCIÓN

En el Reino Unido, la prevalencia de amputaciones de extremidades inferiores es de aproximadamente 26 por cada 100.000 habitantes, la mayoría de las cuales se deben a enfermedad vascular periférica (1).

Durante el proceso de amputación, se produce la disrupción de los nervios, lo que provoca la regeneración desorganizada de sus axones y una proliferación de tejido cicatricial y conectivo, dando lugar habitualmente a un neuroma post-amputación (2). Aunque benigno, pueden volverse sintomáticos, causando dolor, entumecimiento o parestesias, y disminuyendo la calidad de vida. Puede aumentar la dependencia de opiáceos para el control del dolor y dificultar la rehabilitación protésica futura.

El dolor relacionado con el muñón de amputación con la amputación de una extremidad se conoce como dolor del miembro residual (RLP). El dolor de la extremidad que fue amputada, mediado por mecanismos centrales, se conoce como dolor del miembro fantasma (PLP) (2,3).

En la TMR (*Targeted Muscle Reinnervation* o Reinervación Muscular Dirigida, en español), los nervios motores seccionados se transfieren a las ramas motoras de segmentos musculares sanos cercanos que median una reinervación dirigida (4,5). Este proceso cambia la cicatrización del muñón nervioso por vías no conocidas, que podrían tener relación con una mejor reinervación axonal y puede disminuir el dolor (6). También parece que puede ayudar a mejorar el control de la prótesis en el futuro y podría servir como base para el desarrollo de mejores prótesis biónicas.

La RPNI (*Regenerative Peripheral Nerve Interface* o Interfaz de Regeneración Nerviosa Periférica en español) consiste en tomar un injerto de músculo de la extremidad amputada (habitualmente un segmento que se fuera a desechar) y envolver con dicho injerto muscular el extremo del nervio objetivo (7,8). Esto permite un trasplante de placas motoras a la zona con potencial de reinervación, aunque otros autores describen la necrosis de estos injertos que produce una estructura tridimensional y facilita la migración de los extremos nerviosos.

Ambas técnicas se pueden realizar de forma terapéutica, para el tratamiento de neuromas, dolor y miembro fantasma, meses u años tras

realizar la amputación. También se pueden realizar de forma profiláctica, como técnica ancilar a la amputación. Es este segundo caso, el profiláctico, del que tratamos aquí.

Se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis entre 2022 y 2024, incluyendo los de (Walsh et al.) (9), (Yuan et al.) (10), (Zimbulis et al.) (11), (Mauch et al.) (12) y (Hagiga et al.) (13). Muchas de estas revisiones recogen tanto casos profilácticos o terapéuticos, aunque parecen indicar superioridad de TMR o RPNI frente a la amputación convencional, así como que realizarlas de forma profiláctica mejora el pronóstico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática fue registrada a priori en PROSPERO (CRD42024617299) y ha sido hecha siguiendo la guía metodológica del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (14) y de MECIR (Methodological Expectations for Cochrane Intervention Reviews) (15), y redactada conforme a PRISMA (16,17).

Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL y Google Scholar. Además, para identificar estudios adicionales publicados, no publicados y en curso, se revisaron las listas de referencias de todos los estudios relevantes y se buscaron en MedRxiv.

Esta revisión incluye todos los estudios escritos en cualquier idioma, tanto aleatorizados como no aleatorizados, que involucren ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios cuasi-experimentales y series de casos (con  $n > 10$ ).

Se excluyeron los informes de casos (descripciones detalladas de un individuo o de un pequeño grupo de individuos), las series de casos (con  $n < 10$ ), los estudios cualitativos (aquellos que recopilan y analizan datos no numéricos) y las revisiones narrativas. Tampoco se incluyeron los estudios que empleaban TMR o RPNI con intención curativa o secundaria.

Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años), de cualquier género, con una amputación mayor de extremidad superior o inferior de

cualquier etiología y seguimiento igual o superior al año. Se les estratificó en grupo TMR, grupo RPNI y grupo control y se extrajeron datos como edad, sexo, nivel de amputación, causa de esta, presencia de neuroma sintomático, presencia de PLP y RLP, y valor medio del PLP y RLP según la escala VAS. Todos los resultados de dolor y neuroma se valoran al año de la intervención, aunque muchos artículos presentan mediciones intermedias.

Se evaluaron todos los títulos y resúmenes identificados durante las búsquedas bibliográficas utilizando Covidence (18). Dos autores de la revisión (JM, MR) revisaron de manera independiente los resultados de la búsqueda e identificaron los informes mediante el cribado de todos los títulos y resúmenes restantes, excluyendo aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Posteriormente, se recuperó el texto completo de los artículos, y ambos autores de la revisión los examinaron de forma independiente para determinar su relevancia y extraer los datos. Contactamos con los investigadores para obtener información faltante en los estudios que así lo requerían. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión con el tercer autor (DG).

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

Tras la búsqueda electrónica inicial y dos repeticiones de la búsqueda para actualizar los resultados, se encontraron 4181 referencias, se procedió a la eliminación de duplicados y se hizo cribado por título y abstract de 825 estudios, en 62 se valoró el texto completo. Finalmente, 35 fueron excluidos y se incluyeron 27 para la extracción (Figura 1).

### Riesgo de Sesgos

La evaluación del riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados se estimó mediante la herramienta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions versión 2 (ROBINS-I V2) (19). La evaluación del riesgo de sesgo en estudios de series de casos se estimó utilizando la Checklist for Case Series del Joanna Briggs Institute (20).

### Características de los estudios incluidos

De los 27 estudios incluidos, 16 eran estudios de cohortes (prospectivos o retrospectivos) y 11 se tomaron como estudios de series de casos. 24 evaluaban TMR (21-44) (909 pacientes) y 5 evaluaban RPNI (41,42,45-47) (117 pacientes). La mayoría de estudios no evalúan todos los criterios de valoración que incluimos, por lo que los totales de cada evaluación serán menores.

### Características de los pacientes incluidos

La edad media de los pacientes sometidos a TMR y/o RPNI fue de 49,9 años, el 64,7 % de los pacientes eran hombres y presentaban un IMC medio de 28,5.

La causa más frecuente de amputación fue la causa oncológica, representando el 37,6 % del total. Le siguió la causa traumática, con un 21,7 %, y en tercer lugar la causa infecciosa, que constituyó el 18,4 %. Las malformaciones congénitas u otras causas ocuparon el cuarto lugar con un 14,9 %, mientras que la causa cardiovascular fue la menos frecuente, con un 7,4 % del total acumulado.

El nivel de amputación más frecuente fue el transtibial 39,9 %, seguido de la transfemoral 19,2 %, desarticulación de rodilla 12,3 %, desarticulación de cadera 9,2 %, desarticulación de hombro 8 %, transradial 6,7 % y transhumeral 4,7 %.

Por su parte, los pacientes control presentaban una edad media de 51,9 años, el 64,9 % de los pacientes eran varones y un IMC medio de 21,7.

La causa más frecuente de amputación fue oncológica 30,1 %, seguida de la traumática 28,1 %, la infecciosa 19 %, malformaciones congénitas u otras 14,7 %, y cardiovascular 8,1 %.

El nivel de amputación más frecuente fue el transtibial, que representó el 43,7 % del total. Le siguió el nivel transfemoral con un 25,9 %, y en tercer lugar la desarticulación de rodilla, con un 9,8 %. La desarticulación de cadera constituyó el 9,3 %, mientras que la desarticulación de hombro y el nivel transhumeral representaron el 4,9 % y 4,7 %, respectivamente. Finalmente, el nivel menos frecuente fue el transradial, con un 1,5 % del total acumulado.

### Presencia de neuroma sintomático

De los 260 individuos en los que se realizó la técnica de TMR y se midió el neuroma sintomático, un 14,7% acabaron desarrollándolo al año de seguimiento. En contraste, ningún caso de neuroma sintomático (0 %) fue reportado en el grupo que recibió RPNI, compuesto por 30 pacientes. Por otro lado, el grupo control, que no recibió técnicas de reinervación específicas, presentó una incidencia significativamente mayor de un 19,9 %, en una cohorte de 273 individuos.

### Presencia de dolor de miembro fantasma

Sobre 367 individuos intervenidos con la técnica de TMR se evaluó la presencia de dolor de miembro fantasma. 32,6% de ellos presentaban dolor de miembro fantasma al año de seguimiento. En el grupo tratado con RPNI (n = 26), la incidencia fue considerablemente mayor, alcanzando el 92,3 %. Por su parte, el grupo control, compuesto por 726 individuos que no recibieron técnicas de reinervación específicas, presentó una incidencia del 71,5 % de PLP.

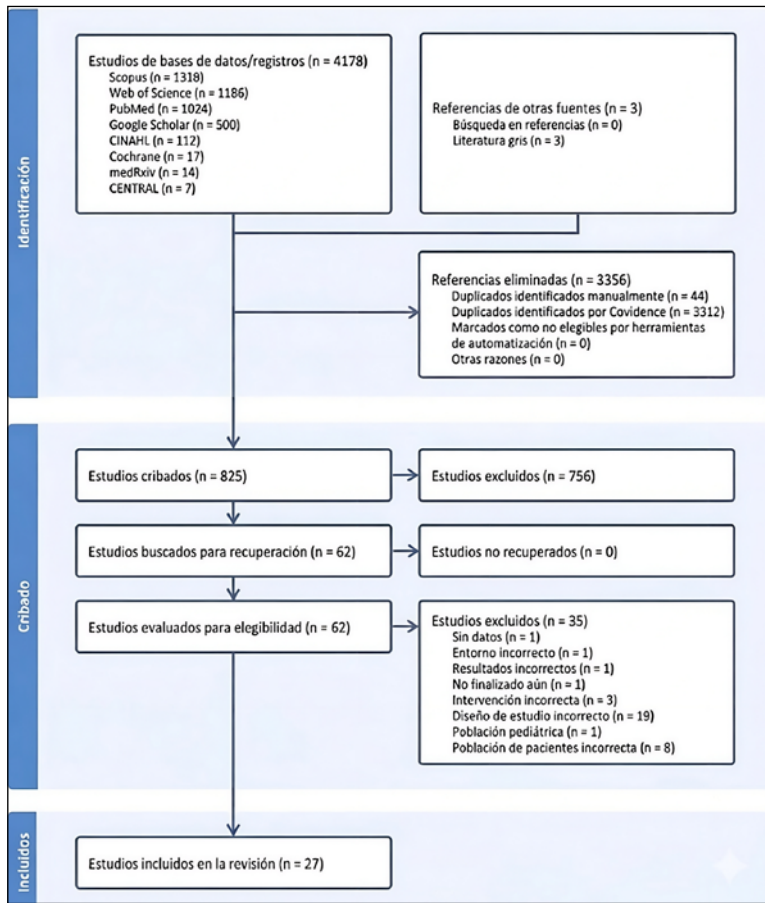


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la estrategia de búsqueda.

Estudio	Dominios de riesgo de sesgo							General
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
O'Brien 2021	-	+	+	+	-	-	-	-
Chang 2021	-	+	+	+	+	-	-	-
Alexander 2019	X	+	X	-	X	-	+	X
Kubiak 2019	X	+	+	+	+	-	X	X
Valerio 2019	+	+	+	+	+	-	+	-
Chang 2024	-	+	+	+	+	-	-	-
Shammas 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Pejkova 2022	X	+	+	+	+	-	X	X
Smith 2024	X	+	+	-	X	+	+	X
Lu 2023	-	+	+	+	+	-	+	-
Huffman 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Mathieu 2025	-	+	+	+	+	-	+	-
Berberoglu 2025	X	+	+	+	X	-	+	X
Elmorsi	-	+	-	-	-	-	-	-
Kumar 2024	-	+	+	+	+	-	+	-
Vaoth	-	+	+	-	-	-	-	-

**Dominios:**  
 D1: Sesgo debido a la confusión.  
 D2: Sesgo debido a la selección de participantes.  
 D3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones.  
 D4: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.  
 D5: Sesgo debido a datos faltantes.  
 D6: Sesgo en la medición de los resultados.  
 D7: Sesgo en la selección del resultado reportado.

**Juicio**  
 Grave (Red circle with X)  
 Moderado (Yellow circle with -)  
 Bajo (Green circle with +)

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios no aleatorizados elegibles utilizando la herramienta ROBINS-I V2.

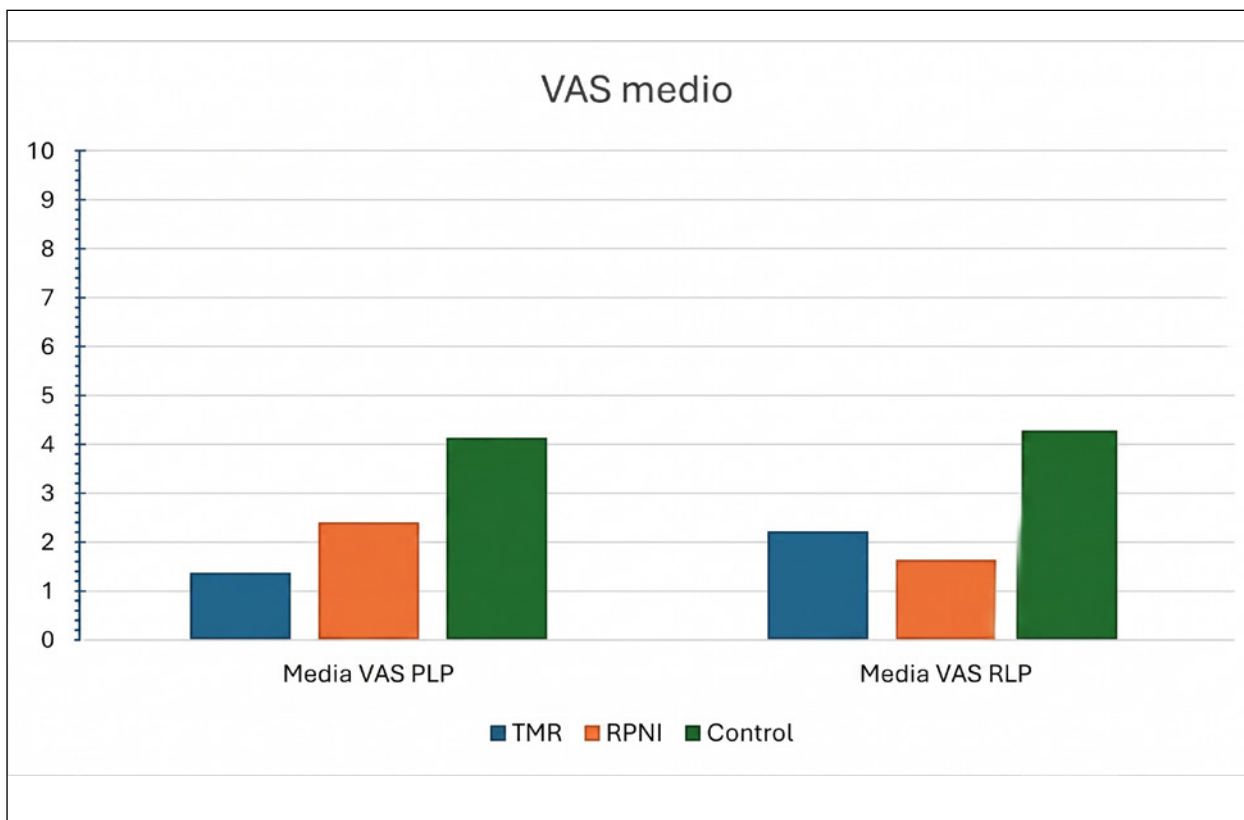


Figura 3. Comparación de PLP y RLP en la escala VAS.

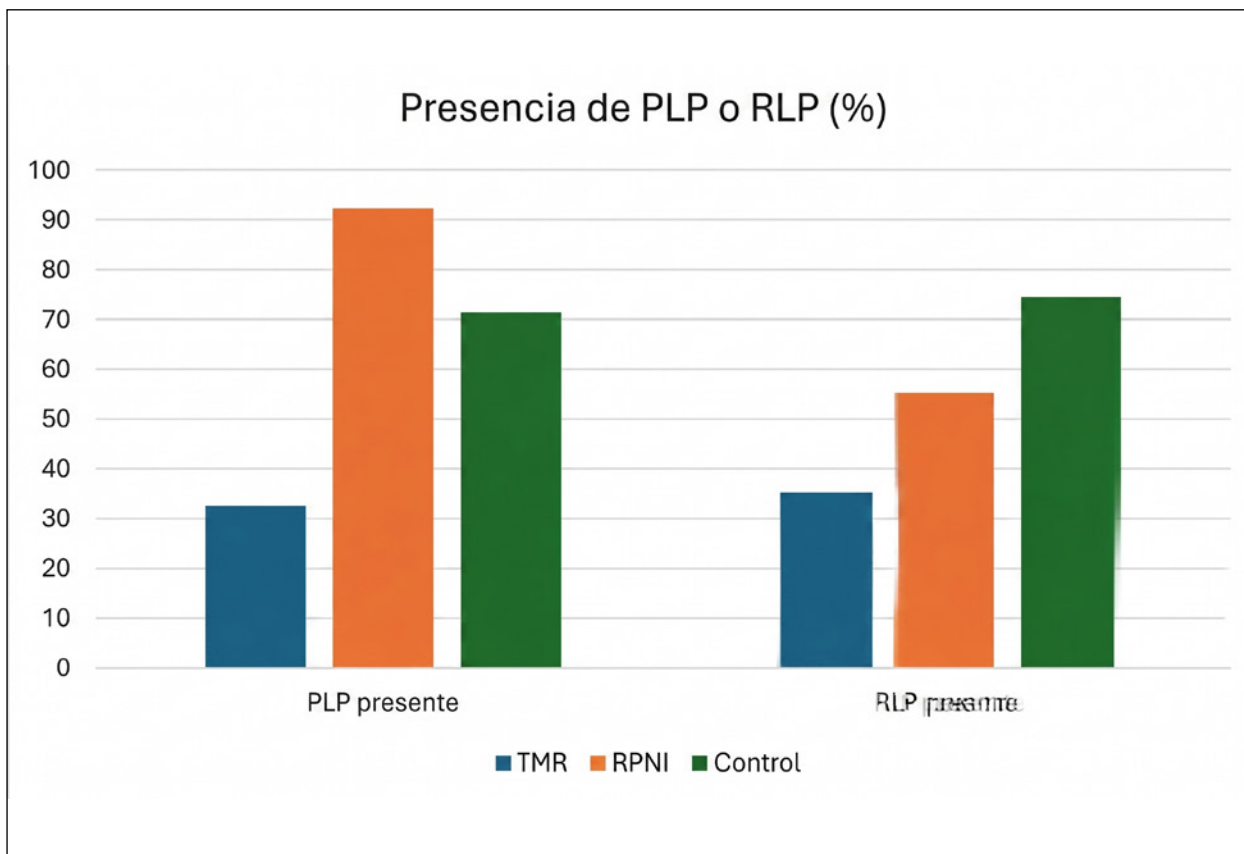


Figura 4. Comparación del porcentaje total de presencia de PLP y RLP.

288 fueron tratados con TMR y medido el dolor con escala visual analógica del dolor o VAS. Este grupo presentó una media de dolor de 1,4 sobre 10, lo que representa el valor más bajo entre los grupos analizados. En el grupo que recibió RPNI (n = 23), la media de dolor fue de 2,4, mientras que el grupo control (n = 575), que no recibió técnicas específicas de reinervación, mostró una media significativamente más elevada de 4,2.

### **Presencia de dolor de miembro residual**

En 431 individuos tratados con TMR se evaluó el dolor residual del muñón de forma dicotómica. De ellos se observó que el 35,3% lo presentaban. En el grupo que recibió RPNI (n = 46), la incidencia fue mayor, alcanzando el 55,2 %. Por su parte, el grupo control, compuesto por 766 individuos sin técnicas específicas de reinervación, mostró la incidencia más elevada, con un 74,5 % de dolor residual.

692 individuos tratados con TMR fueron evaluados de dolor residual del muñón con escala VAS. La media de dolor residual fue de 2,2 VAS sobre 10, indicando un nivel inferior de dolor en comparación con otros grupos. En el grupo que se realizó RPNI (n = 14), la media fue aún menor, con 1,7 puntos, lo que sugiere una reducción más marcada del dolor residual. Por el contrario, el grupo control (n = 845), sin técnicas específicas de reinervación, presentó una media significativamente más elevada de 4,3 sobre 10, reflejando una mayor carga de dolor residual.

### **DISCUSIÓN**

Esta revisión sistemática avala que la TMR se asocia con una menor incidencia de dolor de miembro fantasma y dolor residual, y junto a la RPNI destacan por reducir los dolores presentes en la escala VAS así como la incidencia de neuromas sintomáticos. Por su parte, el grupo de control, amputación sin técnicas de reinervación, presentó consistentemente los peores resultados en todas las variables analizadas.

Estos resultados son avalados por otras revisiones sistemáticas y metaanálisis como (Yuan et al.) (10) o (Zimbulis et al.) (11). Además, casi la totalidad de los estudios demostraron superioridad de las técnicas de reinervación frente a la amputación sin estas, exceptuando a (Chang et al.) (23) y (Smith et al.) (27) en términos de reducción de neuroma sintomático.

La principal indicación de amputación, especialmente en los grupos de intervención fue la oncológica, lo que resulta contrario a los estudios transversales sobre amputación que muestran como primera causa las amputaciones vasculares. Esto indica un sesgo de selección en la población de los estudios difícil de interpretar. Los pacientes

oncológicos pueden tener un mayor riesgo de dolor postoperatorio debido al uso prolongado de analgésicos por la carga tumoral o intervenciones previas, y pueden carecer de nervios adecuados para la reinervación tras una resección completa (48). También pueden tener mayores tasas de radioterapia. En caso de amputaciones por causas vasculares se podría esperar encontrar una dificultad para la cicatrización, incluida la cicatrización de los extremos nerviosos.

Es también llamativo el IMC más bajo en los pacientes del grupo control, que parece indicar un sesgo de selección. Un IMC mayor suele ser predictor de peores resultados quirúrgicos aunque son necesarios estudios que lo evalúen para TMR o RPNI.

La principal limitación del estudio resulta de la falta de estudios que comparen RPNI vs control, lo que da resultados contradictorios como que la RPNI tenga porcentajes tan altos de aparición de miembro fantasma pero no de dolor residual ni de sus medias en la escala VAS. También hay que mencionar la alta heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas, la diferencia en la metodología de las mediciones del dolor y la posibilidad de sesgos de publicación al tratarse de una revisión sistemática.

### **CONCLUSIONES**

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de considerar las técnicas de reinervación como estrategias terapéuticas de primera línea en pacientes candidatos a amputación. Siguen siendo necesarios más estudios, especialmente ensayos clínicos multicéntricos que evalúen RPNI aislada frente a TMR aislada.

### **DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA**

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

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Valerio I, Schulz SA, West J, Westenberg RF, Eberlin KR. Targeted Muscle Reinnervation Combined with a Vascularized Pedicled Regenerative Peripheral Nerve Interface. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8:e2689.
2. Arnold DMJ, Wilkens SC, Coert JH, Chen NC, Ducic I, Eberlin KR. Diagnostic Criteria for Symptomatic Neuroma. *Ann Plast Surg*. 2019;82:420-427.
3. Vlot MA, Wilkens SC, Chen NC, Eberlin KR. Symptomatic Neuroma Following Initial Amputation for Traumatic Digital Amputation. *J Hand Surg*. 2018;43:86e1-86e8.

4. Cheesborough J, Smith L, Kuiken T, Dumanian G. Targeted Muscle Reinnervation and Advanced Prosthetic Arms. *Semin Plast Surg.* 2015;29:62-72.
5. Kuiken TA, Barlow AK, Hargrove LJ, Dumanian GA. Targeted Muscle Reinnervation for the Upper and Lower Extremity. *Tech Orthop.* 2017;32:109-116.
6. Henderson JT, Koenig ZA, Klimov M, Gelman J. Demystifying Targeted Muscle Reinnervation: A Systematic Review of Nerve Transfers for the Lower Extremity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11:e4894.
7. Hooper RC, Cederna PS, Brown DL, et al. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for the Management of Symptomatic Hand and Digital Neuromas. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8:e2792.
8. Kubiak CA, Kemp SWP, Cederna PS. Regenerative Peripheral Nerve Interface for Management of Postamputation Neuroma. *JAMA Surg.* 2018;153:681.
9. Walsh AR, Lu J, Rodriguez E, Diamond S, Sultan SM. The Current State of Targeted Muscle Reinnervation: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg.* 2023;39:238-244.
10. Yuan M, Gallo M, Gallo L, et al. Targeted Muscle Reinnervation and Regenerative Peripheral Nerve Interfaces Versus Standard Management in the Treatment of Limb Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Surg (Oakv).* 2024;32:253-264.
11. Zimbulis AJ, An VVG, Symes M, et al. Targeted Muscle Reinnervation Compared to Standard Peripheral Nerve Management Following Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hand (N Y).* 2025;20:1197-1206.
12. Mauch JT, Kao DS, Friedly JL, Liu Y. Targeted muscle reinnervation and regenerative peripheral nerve interfaces for pain prophylaxis and treatment: A systematic review. *PM&R.* 2023;15:1457-1465.
13. Hagiga A, Aly M, Gumaa M, Rehan Youssef A, Cubison T. Targeted muscle reinnervation in managing post-amputation related pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Pract.* 2023;23:922-932.
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane; 2024. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
15. Higgins JPT, Lasserson T, Chandler J, et al. *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews.* Cochrane: London, Version February 2021. <https://community.cochrane.org/mecir-manual>.
16. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;n160.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;n71.
18. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Available at [www.covidence.org](http://www.covidence.org).
19. ROBINS-I V2 Development Group. ROBINS-I V2. <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2> (accessed 12 December 2024).
20. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual.* The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from <https://reviewers-manual.joannabriggs.org/>.
21. Trauma, Burn, and Critical Care. *J Am Coll Surg.* 2024;239:S508-S557.
22. O'Brien AL, Jordan SW, West JM, Mioton LM, Dumanian GA, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Upper-Extremity Amputation for the Treatment of Pain Severity and Symptoms. *J Hand Surg.* 2021;46:72.e1-72.e10.
23. Chang BL, Hill AL, Mondshine J, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation in Above-Knee Amputations in Patients with Unsalvageable Limbs from Limb-Threatening Ischemia or Infection. *J Reconstr Microsurg.* 2024;40:109-117.
24. Chang BL, Mondshine J, Attinger CE, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation Improves Pain and Ambulation Outcomes in Highly Comorbid Amputees. *Plast Reconstr Surg.* 2021;148:376-386.
25. Huffman A, Schneeberger S, Goodyear E, et al. Evaluating hip disarticulation outcomes in a 51-patient series. *J Orthop.* 2022;31:117-120.
26. Alexander JH, Jordan SW, West JM, et al. Targeted muscle reinnervation in oncologic amputees: Early experience of a novel institutional protocol. *J Surg Oncol.* 2019;120:348-358.
27. Smith TP, Cognetti DJ, Cook A, et al. Similar rates of reoperation for neuroma after transtibial amputations with and without targeted muscle reinnervation. *OTA Int.* 2024;7. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/OI9.0000000000000297>.
28. Shammas RL, Azoury SC, Sergesketter AR, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation after Below-Knee Amputation Is Not Associated with an Increased Risk of Major or Minor Surgical Complications: A Multi-Institutional, Propensity Score-Matched Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150:589-598.
29. Vaeth AM, Kochheiser M, Qin N, et al. D123. Advances in Neuroma Prevention: A Single Institutional Experience With TMR And TMRPNI in Lower Limb Amputees. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2025;13:143-143.
30. Lu V, Zhou A, Krkovic M. Variation on a technique for the intra-muscular insertion of nerve endings to minimise neuropathic and residual pain in lower limb amputees: a retrospective cohort study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2022;33:1299-1306.
31. Valerio IL, Dumanian GA, Jordan SW, et al. Preemptive Treatment of Phantom and Residual Limb Pain with Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. *J Am Coll Surg.* 2019;228:217-226.
32. Mathieu L, Redais C, Diner C, et al. Curative and preemptive treatment of amputee pain by targeted muscle reinnervation: experience from a French military trauma center. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2025;51:37.
33. Li AT, Garcia N, Angliss M, Paul E, Gray S, Brusino-Raiola F. Acute versus non-acute targeted muscle reinnervation for pain control following major limb amputation: A comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024;94:229-237.
34. Pet MA, Ko JH, Friedly JL, Mourad PD, Smith DG. Does Targeted Nerve Implantation Reduce

- Neuroma Pain in Amputees? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:2991-3001.
35. Raasveld FV, Hoftiezer YAJ, Gomez-Eslava B, et al. Early Postoperative Pain Course following Primary and Secondary Targeted Muscle Reinnervation: A Temporal Description of Pain Outcomes. *J Reconstr Microsurg.* 2025;41:459-468.
  36. Raasveld FV, Mayrhofer-Schmid M, Johnston BR, et al. Targeted muscle reinnervation at the time of amputation to prevent the development of neuropathic pain. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024;97:13-22.
  37. Frantz TL, Everhart JS, West JM, Ly TV, Phieffer LS, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation in Traumatic Amputees: Early Experience of an Effective Treatment Strategy to Improve Pain. *JBJS Open Access.* 2020;5:e0067-e0067.
  38. Goodyear EG, O'Brien AL, West JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Amputation Decreases Recurrent Symptomatic Neuroma Formation. *Plast Reconstr Surg.* 2024;153:154-163.
  39. Bowen JB, Ruter D, Wee C, West J, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation Technique in Below-Knee Amputation. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:309-312.
  40. O'Brien AL, West JM, Gokun Y, et al. Longitudinal Durability of Patient-Reported Pain Outcomes after Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. *J Am Coll Surg.* 2022;234:883-889.
  41. Mahmoud MA, Toyoda Y, McGraw JR, et al. 40. Development Of Neuropathic Pain After Primary TMR And RPNI In Lower Extremity Amputation: A 4-year Retrospective Analysis Of Prognostic Factors. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12:25-25.
  42. Obinero CG, Green JC, Swiekatowski KR, et al. Surgical Complications after Targeted Muscle Reinnervation at a Safety-Net Hospital. *J Reconstr Microsurg.* 2025;41:531-539.
  43. Elmorsi R, Shin A, Adelman DM, Mericli AF, Roubaud MJ. 52. Efficacy of Targeted Muscle Reinnervation and Regenerative Peripheral Nerve Interface in Reducing Pain in Cancer Amputees: A Patient-reported Outcomes Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2025;13:26-26.
  44. Reid RT, Johnson CC, Gaston RG, Loeffler BJ. Impact of Timing of Targeted Muscle Reinnervation on Pain and Opioid Intake Following Major Limb Amputation. *Hand (N Y).* 2024;19:200-205.
  45. Pejškova S, Nikolovska B, Srbov B, et al. Prophylactic Regenerative Peripheral Nerve Interfaces in Elective Lower Limb Amputations. *PRILOZI.* 2022;43:41-48.
  46. Kubiak CA, Kemp SWP, Cederna PS, Kung TA. Prophylactic Regenerative Peripheral Nerve Interfaces to Prevent Postamputation Pain. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144:421e-430e.
  47. Berberoglu I, Kemp SWP, Hooper RC. Regenerative Peripheral Nerve Interface (RPNI) for the Management of Postamputation Pain in Oncology Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2025. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/PRS.000000000012312>
  48. Eberlin KR, Brown DA, Gaston RG, et al. A Consensus Approach for Targeted Muscle Reinnervation in Amputees. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11:e4928.

---

Si desea citar nuestro artículo:

Gurpegui Gámiz D, del Moral Preciado J. Reinervación Muscular Dirigida (TMR) o Interfaz Regenerativa de Nervio Periférico (RPNI) para la Prevención del Dolor en Pacientes con Amputación de Extremidades: Revisión Sistemática. *An RANM.* 2026;143(01): 48–55. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.org01

---

# RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE VEJIGA: VI-RADS Y SU IMPACTO CLÍNICO

## MRI IN BLADDER CANCER: CLINICAL IMPACT OF THE VI-RADS SYSTEM

Claudia Fontenla-Martínez<sup>1</sup>; Polina Rudenko<sup>1</sup>; José Luis Pontones Moreno<sup>2</sup>; David Ramos Soler<sup>3</sup>; Luis Martí-Bonmati<sup>1,4</sup>

1. Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

2. Servicio de Urología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

3. Servicio de Anatomía patológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

4. Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230). Instituto de Investigación.

### Palabras clave:

VI-RADS;  
Diagnóstico por imagen;  
Estadificación tumoral;  
Resonancia Magnética;  
Neoplasias de vejiga urinaria.

### Keywords:

Urinary Bladder;  
Neoplasms;  
Magnetic Resonance imaging;  
Diffusion Magnetic;  
Resonance Imaging;  
Neoplasm Staging;  
Diagnostic Imaging;  
VI-RADS.

### Resumen

El cáncer de vejiga constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, recurrencia y mortalidad. La distinción entre el tumor vesical no músculo-invasivo (TVNMI) y el tumor vesical músculo-invasivo (TVMI) es fundamental, ya que representa el principal punto de inflexión pronóstico y terapéutico de la enfermedad.

La RM vesical, aplicada conforme al sistema VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System), proporciona un marco estandarizado para la adquisición e interpretación de las imágenes, con el objetivo de estimar la probabilidad de invasión del músculo detrusor. Este sistema clasifica los hallazgos en una escala de 1 a 5 según el riesgo creciente de infiltración muscular, mejorando la reproducibilidad diagnóstica, la comunicación multidisciplinar y la toma de decisiones clínicas.

El protocolo de RM combina secuencias anatómicas potenciadas en T2 con secuencias funcionales de difusión (DWI) y contraste (DCE), otorgando mayor peso a las secuencias funcionales. Una interpretación adecuada requiere estudios de alta calidad, lo que implica una correcta preparación del paciente y un protocolo técnicamente optimizado.

Las categorías VI-RADS 1–2 presentan un alto VPN, lo que puede evitar la re-RTU en casos con histología concordante. La categoría VI-RADS 5 se asocia a un alto riesgo de invasión del músculo detrusor y de extensión extravesical, mientras que las categorías VI-RADS 3–4 muestran diferentes equilibrios entre sensibilidad y especificidad.

La RM vesical realizada tras la cistoscopia o la identificación tumoral por otra técnica de imagen, y antes de la RTU diagnóstica, permite en algunos casos (VI-RADS 1,2 y 5) acortar los tiempos diagnósticos y la reducción de procedimientos innecesarios (Re-RTU).

Existen limitaciones en localizaciones anatómicas complejas, divertículos, lesiones planas, variantes histológicas y en la evaluación tras RTU o instilaciones con BCG. Para alcanzar una precisión diagnóstica comparable a la de un lector experto, el radiólogo requiere una curva de aprendizaje.

### Abstract

Bladder cancer represents a major public health problem due to its high incidence, recurrence rate, and associated mortality. Distinguishing between non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is essential, as it constitutes the main prognostic and therapeutic turning point of the disease.

Bladder MRI performed according to the VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System), provides a standardized framework for image acquisition and interpretation aimed at estimating the likelihood of detrusor muscle invasion. The system categorizes imaging findings on a 1–5 scale based on increasing risk of muscular infiltration, thereby improving diagnostic reproducibility, multidisciplinary communication, and clinical decision-making.

The MRI protocol combines high-resolution T2-weighted anatomical sequences with functional diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences, with greater emphasis placed on functional imaging. Accurate interpretation requires high-quality examinations, including appropriate patient preparation and a technically optimized protocol.

### Autores para la correspondencia

Claudia Fontenla-Martínez  
Servicio de Radiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.  
Avd. Fernando Abril Martorell, 106 · 46026  
Tlf.: +34 663 494 729 | E-Mail: claufontenla@gmail.com

VI-RADS categories 1–2 show a high negative predictive value, which may allow avoidance of repeat transurethral resection (re-TURB) in cases with concordant histology. VI-RADS category 5 is associated with a high risk of detrusor muscle invasion and extravesical extension, whereas categories 3–4 demonstrate different balances between sensitivity and specificity.

Bladder MRI performed after cystoscopy or tumor detection by another imaging modality and prior to diagnostic transurethral resection (TURB) may, in selected cases (VI-RADS 1, 2, and 5), shorten diagnostic pathways and reduce unnecessary procedures, including repeat TURB.

Limitations exist in anatomically complex locations, bladder diverticula, flat lesions, histological variants, and post-TURB or post-BCG settings. Achieving diagnostic accuracy comparable to that of expert readers requires a dedicated learning curve for radiologists.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga representa uno de los principales desafíos de la oncología urológica debido a su elevada incidencia, alta tasa de recurrencia y mortalidad asociada. Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN 2022), es el noveno tumor más frecuente y la decimotercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). En España, fue el quinto tumor más frecuente en incidencia en 2023 y ocupa el octavo lugar en mortalidad, siendo el segundo cáncer urológico en prevalencia tras el de próstata (2).

La elevada tasa de recurrencia obliga a múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos — controles endoscópicos, resecciones transuretrales e instilaciones intravesicales—, lo que conlleva una considerable morbilidad para los pacientes y una sobrecarga asistencial y económica para los sistemas sanitarios.

Su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad subrayan la necesidad de establecer estrategias eficaces para la prevención, el diagnóstico precoz y la optimización terapéutica, con el fin de mejorar los resultados clínicos y reducir la morbimortalidad asociada.

El abordaje del cáncer vesical requiere comprender sus factores de riesgo, histología, anatomía y la estadificación TNM, ya que la distinción entre no músculo-invasivo (TVNMI) y músculo-invasivo (TVMI) constituye el punto de inflexión pronóstico y terapéutico.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El tabaquismo es el principal factor de riesgo, hasta el 65 % de los casos, debido a la excreción urinaria de carcinógenos como aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas, con una clara relación dosis-respuesta (3,4). Aunque el riesgo disminuye tras el cese del hábito tabáquico, no se equipara al de los no fumadores.

La exposición ocupacional a aminas aromáticas en industrias como el caucho, tintes, cuero, pintura o metalurgia explica aproximadamente el 10 % de los casos (4,5). Otros factores de riesgo incluyen anomalías congénitas (uraco persistente), tratamientos previos con ciclofosfamida o radioterapia pélvica, infecciones urinarias crónicas y el uso prolongado de catéteres permanentes. En regiones endémicas de África y Oriente Medio, la esquistosomiasis se asocia de forma característica al carcinoma escamoso de vejiga (5).

El cáncer de vejiga es más frecuente en varones, con una proporción aproximada de 4:1 respecto a las mujeres, y la mayoría de los diagnósticos se realizan a partir de los 65 años (1).

## ANATOMÍA VESICAL

La vejiga es un órgano hueco, muscular y extraperitoneal, cuya pared está formada por tres capas principales. La capa más interna corresponde a la mucosa, compuesta por el urotelio y la lámina propia; esta última puede contener una fina capa de músculo liso denominada muscularis mucosae. La capa intermedia es la muscularis propia o músculo detrusor, constituida por fibras musculares lisas entrelazadas, cuya invasión define el tumor vesical músculo-invasivo (TVMI). La capa más externa corresponde a la serosa únicamente en la cúpula vesical, estando el resto de la superficie recubierta por una adventicia de tejido conectivo y grasa perivesical. Desde el punto de vista oncológico, esta disposición anatómica es crítica, ya que la invasión tumoral modifica el estadio y el pronóstico de la enfermedad (6).

## HISTOLOGÍA TUMORAL

El carcinoma urotelial (antes conocido como “de células transicionales”) representa aproximadamente el 90 % en países occidentales (7), existen variantes con peor pronóstico: micropapilar (que

se asocia a invasión linfovascular), plasmocitoide (con tendencia a diseminación peritoneal), sarcomatoide (comportamiento agresivo) (6). Otros subtipos histológicos son el escamoso (3-5 %, asociado a esquistosomiasis), adenocarcinoma (<2 %, relacionado con uraco persistente o metaplasia glandular), células pequeñas (<1 %, de origen neuroendocrino, muy agresivo) (6-8).

La categoría T describe la extensión del tumor primario y tiene implicaciones críticas para el pronóstico y el tratamiento. El estadio T1 incluye tumores confinados a mucosa y lámina propia sin infiltración muscular, TVNMI. En cambio, el estadio T2 indica invasión del músculo detrusor, lo que se asocia con mayor agresividad biológica y peor pronóstico, TVMI (9-10). (Tabla 1)

#### SISTEMA TNM

El sistema TNM, cuya versión vigente corresponde a la 8.ª edición (2017) es el estándar universal para la estadificación del cáncer vesical, permitiendo orientar el tratamiento y definir el pronóstico (9).

#### DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA

La hematuria macroscópica indolora constituye el principal signo de alarma (10). Actualmente, no se considera ninguna prueba de cribado poblacional para su detección precoz. Según las guías de

Tabla 1

Categoría	Descripción	Detalle
<b>T</b>	<b>Extensión del tumor primario</b>	
<b>Ta</b>	Tumor papilar no invasivo	Limitado al urotelio. Crecimiento exofítico (hacia la luz vesical).
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ (CIS)	Lesión plana no invasiva, confinada al urotelio. Alto potencial de progresión (tumor de alto grado).
<b>T1</b>	Invasión de lámina propia. TVNMI	Tumor penetra la lámina propia, pero no alcanza el músculo detrusor.
<b>T2</b>	Invasión del músculo detrusor. TVMI	T2a: afecta la mitad interna del músculo. T2b: afecta la mitad externa del músculo.
<b>T3</b>	Invasión de grasa perivesical	T3a: invasión microscópica. T3b: invasión macroscópica (palpable o visible por imagen).
<b>T4</b>	Invasión estructuras adyacentes	T4a: invade próstata, útero o vagina. T4b: invade pared pélvica o abdominal.
<b>N</b>	<b>Afectación ganglionar regional</b>	
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares	—
<b>N1</b>	1 ganglio en pelvis menor	Perivesical, obturador, ilíaco interno, ilíaco externo o sacro.
<b>N2</b>	≥2 ganglios en pelvis menor	Id. N1
<b>N3</b>	Ilíacos comunes	—
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>	
<b>M0</b>	No	—
<b>M1a</b>	Ganglionar fuera de pelvis	—
<b>M1b</b>	Órganos distantes	Hueso, pulmón, hígado

la European Association of Urology (EAU), la evaluación inicial ante la sospecha clínica incluye anamnesis, citología urinaria, cistoscopia, resección transuretral de vejiga (RTU-V) y pruebas de imagen para la estadificación (11) (Figura 1).

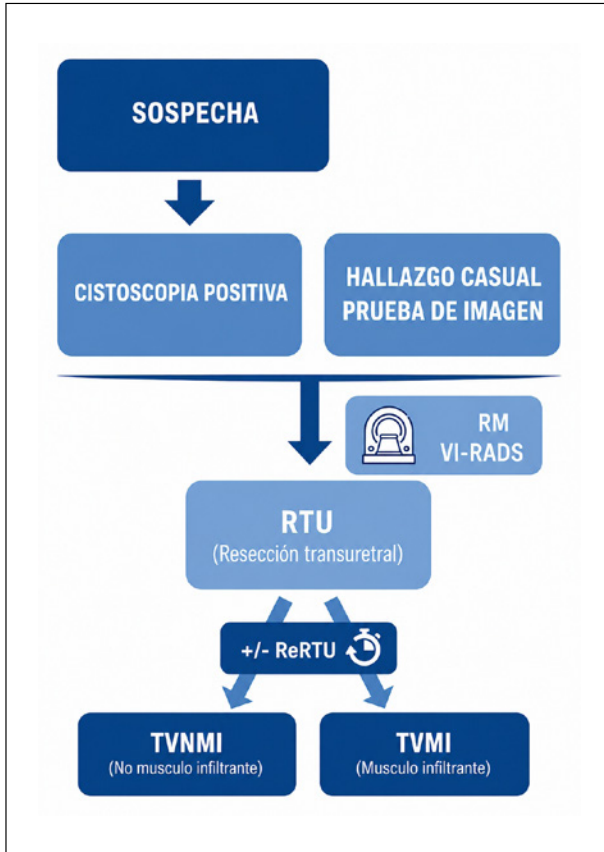


Figura 1.

La cistoscopia permite identificar lesiones vesicales sospechosas y, en un segundo tiempo bajo anestesia, se realiza la RTU-V, procedimiento de referencia para la obtención de diagnóstico histológico y la resección del tumor visible. Esta técnica conlleva posibles complicaciones como hematuria franca, perforación y, raramente, diseminación extravesical (sobre todo en TVMI). Es imprescindible que la muestra incluya músculo detrusor para una correcta estadificación. No obstante, la RTU-V presenta limitaciones, la infraestadificación tumoral y la posibilidad de enfermedad residual. Se ha descrito persistencia tumoral tras la primera RTU en hasta el 30 % de los casos, dependiendo de la experiencia del operador (11,12).

Por este motivo, las guías de la EAU recomiendan la realización de una segunda RTU (re-RTU-V) en casos de resección incompleta, ausencia de músculo en la muestra inicial y en la mayoría de los tumores T1, a excepción de tumores Ta de bajo grado o carcinoma in situ primario. La re-RTU-V debe realizarse idealmente entre las 2 y 6 semanas

posteriores a la intervención inicial, lo que puede retrasar la estadificación definitiva y el inicio del tratamiento (13,14).

La radiología contribuye al diagnóstico, estadificación, planificación terapéutica y seguimiento del cáncer de vejiga (15,16).

La ecografía abdominal es útil como prueba inicial en estudio de hematuria y para la detección oportunistas de lesiones vesicales. La sensibilidad es limitada en vejigas no distendidas, pacientes incontinentes y lesiones pequeñas, planas o localizadas en el cuello. Estudios recientes en distintos centros han explorado el uso de la ecografía con contraste (CEUS) en el cáncer vesical, mostrando que puede discriminar entre tumores Ta-T1/bajo grado y T2/alto grado con elevada sensibilidad y especificidad (17).

El TC con contraste tiene papel en la evaluación del tracto urinario superior y en la valoración de la extensión extravesical (estadificación T), el compromiso ganglionar (N) y la detección de metástasis a distancia (M) (15,18).

La RM permite una estadificación local más precisa gracias a su superior resolución de contraste tisular respecto a la TC, lo que facilita una mejor diferenciación de las capas de la pared vesical y una valoración más exacta de la invasión del músculo detrusor. Además, resulta útil en la reevaluación tras tratamientos sistémicos como la quimioterapia o inmunoterapia o durante la vigilancia activa de tumores T1 (10, 19, 20- 23).

Es relevante considerar que, tras la RTU-V aparecen cambios inflamatorios que modifican la apariencia de la pared vesical y pueden simular o enmascarar una lesión. Por este motivo, se recomienda realizar la RM de diagnóstico previa a la RTU. Si el procedimiento ya se ha efectuado, la sensibilidad y especificidad del estudio disminuyen, y se aconseja esperar al menos 6-8 semanas antes de realizar la exploración, a fin de reducir los cambios inflamatorios (24). El creciente respaldo de las sociedades científicas refleja la sólida evidencia disponible sobre el rendimiento diagnóstico y el elevado valor predictivo negativo de la RM vesical (11).

#### VI-RADS

El sistema VI-RADS (*Vesical Imaging-Reporting and Data System*) proporciona directrices estandarizadas para la adquisición, interpretación y categorización de los hallazgos de la RM con el objetivo de mejorar la reproducibilidad diagnóstica, la comunicación interdisciplinaria y la toma de decisiones clínicas (10).

A diferencia de otros sistemas, VI-RADS no estima la probabilidad de malignidad, sino que estratifica el riesgo de invasión del músculo

Tabla 2

Puntuación	T2	DWI/ADC	DCE
1	Lesión pediculada <10 mm, sin infiltración de la capa muscular.	Restricción limitada a la lesión, sin afectación de la capa muscular.	Captación precoz de la lesión, sin captación precoz de la capa muscular.
2	Lesión pediculada >10 mm, sin infiltración de la capa muscular. Lesión plana de cualquier tamaño con engrosamiento de la inner layer o lámina propia.	Restricción limitada a la lesión, sin afectación de la capa muscular. Hiperseñal en ADC de la inner layer o lámina propia.	Captación precoz de la lesión, sin captación precoz de la capa muscular. Posible captación precoz de la inner layer o lámina propia.
3	Lesión pediculada sin tallo, sin clara separación de la capa muscular. Lesión plana sin engrosamiento de la inner layer, sin separación clara de la capa muscular.	Restricción a la difusión de la lesión, sin clara afectación muscular, aunque no puede descartarse. Restricción en el tallo (si lo hay).	Captación precoz de la lesión, sin clara infiltración muscular, aunque no puede descartarse. Captación similar en tiempo e intensidad al tallo (si lo hay).
4	Lesión plana o pediculada con afectación clara de la capa muscular.	Restricción a la difusión que alcanza la línea correspondiente al músculo detrusor.	Captación precoz que alcanza o compromete la capa muscular.
5	Lesión plana o pediculada con afectación de la grasa extravascular y/u órganos adyacentes.	Restricción que se extiende más allá de la pared vesical, con compromiso de grasa y/u órganos vecinos.	Captación precoz que se extiende más allá de la pared vesical, afectando grasa extravascular y/u órganos vecinos.

detrusor de los tumores vesicales. La puntuación se establece en una escala ordinal de 1 a 5, según la probabilidad creciente de afectación muscular (10), agrupándose en baja probabilidad (VI-RADS 1-2), probabilidad intermedia (VI-RADS 3) y alta probabilidad de invasión (VI-RADS 4-5). (Tabla 2). Además, evalúa toda la vejiga, permitiendo detectar tumores multifocales.

Desde el punto de vista morfológico, las neoplasias vesicales pueden clasificarse en polipoides, sésiles o planas, en función de su patrón de crecimiento y base de implantación sobre la pared (23). Las lesiones polipoides tienen un crecimiento exofítico intravesical, frecuentemente con un pedículo o tallo de anclaje que en RM suele mostrar una señal en T2, baja señal en valores b altos de DWI, señal elevada en ADC. Las lesiones sésiles presentan una base de implantación amplia, mientras que las lesiones planas se reconocen como un engrosamiento discreto y difuso de la mucosa.

El sistema VI-RADS se basa en la evaluación combinada de tres secuencias clave de RM (10, 24) (Figura 2):

- Las secuencias potenciadas en T2: permiten evaluar la morfología tumoral, su tamaño y localización. En condiciones normales, el músculo detrusor se identifica como una banda hipointensa continua, mientras que el urotelio y la lámina propia no se identifican salvo en presencia de patología inflamatoria o tumoral. La interrupción o pérdida de continuidad de esta banda hipointensa es indicativa de invasión muscular.
- Las secuencias de difusión (DWI) y los mapas ADC son fundamentales para la detección de lesiones pequeñas y para la valoración de la invasión del músculo detrusor. En situaciones normales, el músculo detrusor muestra una señal intermedia en valores b altos y no presenta restricción en los mapas ADC, mientras que los tumores vesicales muestran restricción a la difusión, lo que permite una mejor delimitación de la lesión y su extensión.
- Las secuencias dinámicas con contraste (DCE) aportan información adicional sobre el patrón de realce. En condiciones normales, la mucosa

y la lámina propia presentan un realce precoz e intenso, mientras que el músculo detrusor muestra un realce más tardío y progresivo. Aproximadamente a los 90 segundos tras la administración del contraste, el realce entre capas tiende a igualarse, puede originar errores diagnósticos si no se interpreta adecuadamente.

utilizando bobinas multicanal ( $\geq 16$  canales). Las secuencias T2 deben adquirirse en al menos dos planos, preferiblemente tres, con un grosor de corte de 3–4 mm y sin supresión grasa. Aunque no existe consenso sobre la orientación del plano axial, se aconseja orientarlo perpendicularmente a la base de la lesión; en ausencia de una lesión dominante, puede orientarse hacia el trígono vesical.

	ANATOMIA	T2	DWI		DCE			
			BALTO	ADC	PRECONTRASTE	+ 30 SEC	+ 60 SEC	+ 90 SEC
MUCOSA: UROTELIO		NO VISIBLE	NO VISIBLE					
LÁMINA PROPIA								
CAPA MUSCULAR								

Figura 2.

Para garantizar estudios de alta calidad, resulta esencial una adecuada preparación del paciente. Se recomienda vaciar la vejiga entre una y dos horas antes de la exploración y posteriormente ingerir de forma progresiva entre 0,5-1 litro de agua, con el objetivo de lograr una distensión vesical moderada. Una vejiga insuficientemente distendida dificulta la evaluación anatómica, mientras que una sobredistensión puede adelgazar excesivamente la pared ( $< 3$  mm), impidiendo distinguir las capas y generar artefactos por movimiento.

Deben evitarse sondajes vesicales recientes, ya que pueden inducir inflamación y artefactos por gas; en caso de haberse realizado, se aconseja esperar al menos 72 horas. Siempre que no existan contraindicaciones, es recomendable la administración de un antiespasmódico y un ayuno mínimo de 4 horas para reducir el peristaltismo intestinal. En presencia de gas rectal significativo, puede considerarse la colocación de una sonda rectal. La aplicación de bandas de saturación abdominal contribuye a minimizar los artefactos respiratorios (10,24).

Desde el punto de vista técnico, se recomienda realizar el estudio en equipos de 1,5 T o 3 T,

La secuencia de difusión debe incluir valores b altos ( $800-1000$  s/mm<sup>2</sup>, pudiendo alcanzar hasta  $2000$  s/mm<sup>2</sup> o valores sintéticos), con generación de mapas ADC y adquisición en preferiblemente dos planos. El estudio dinámico con contraste se realiza mediante secuencias T1 con supresión grasa tras la administración de gadolinio (0,1 mmol/kg), con adquisiciones cada 20–30 segundos durante un mínimo de 3 minutos. La utilización de técnicas de sustracción puede aumentar la precisión en la evaluación del realce tumoral (10,24).

#### INTERPRETACIÓN SISTEMA VI-RADS

La categoría final VI-RADS se obtiene mediante la integración de los hallazgos en las secuencias T2, DWI y DCE (Tabla 2). Cuando dos o más secuencias coinciden en la puntuación, esa es la categoría asignada.

En caso de discrepancia, se priorizan las secuencias funcionales, otorgando mayor peso a la DWI sobre la DCE, siempre que no existan artefactos que limiten su interpretación (10,24) (Figura 3).

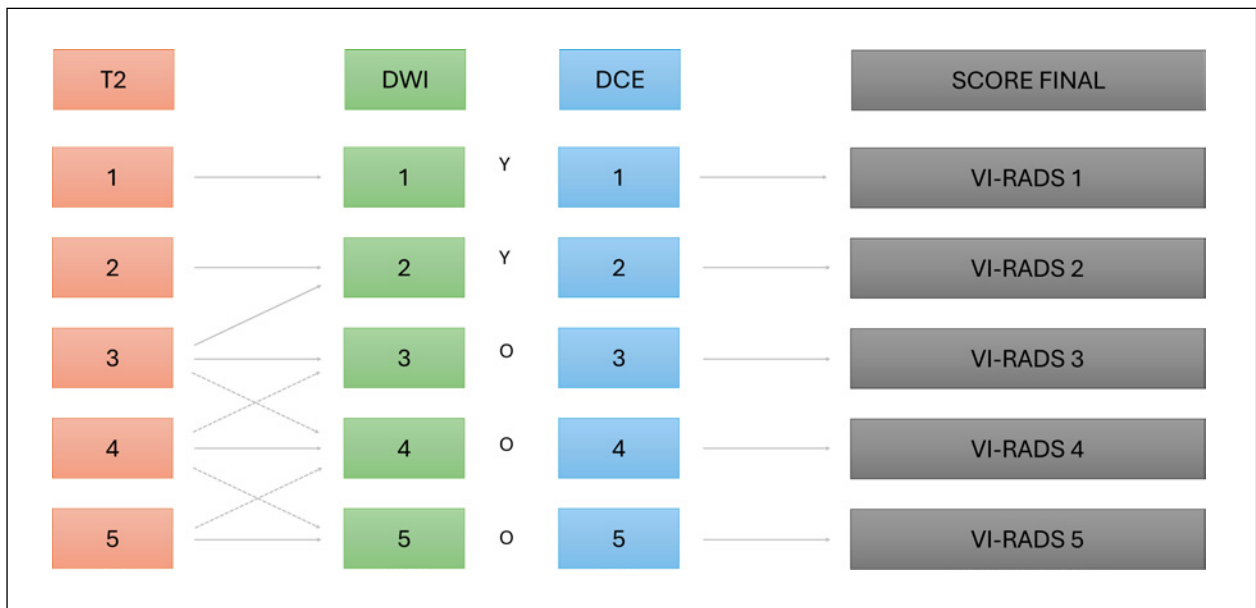


Figura 3.

La evidencia disponible indica que la DWI de alta calidad es la secuencia más determinante para la detección y estadificación del cáncer de vejiga, mientras que la DCE incrementa la confianza

diagnóstica, especialmente en lesiones pequeñas, en lectores menos experimentados o en estudios con artefactos (24) (Figuras 4-7).

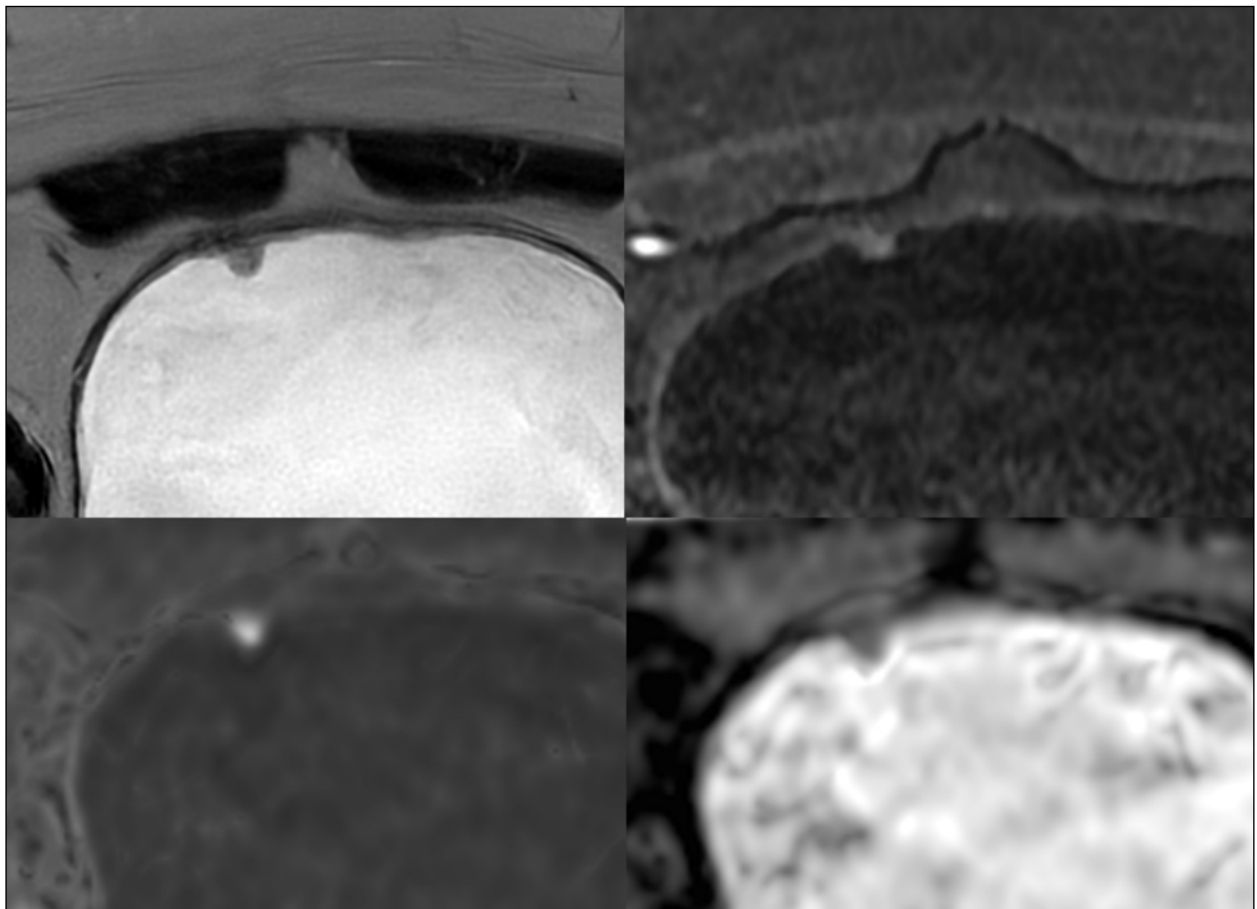


Figura 4.

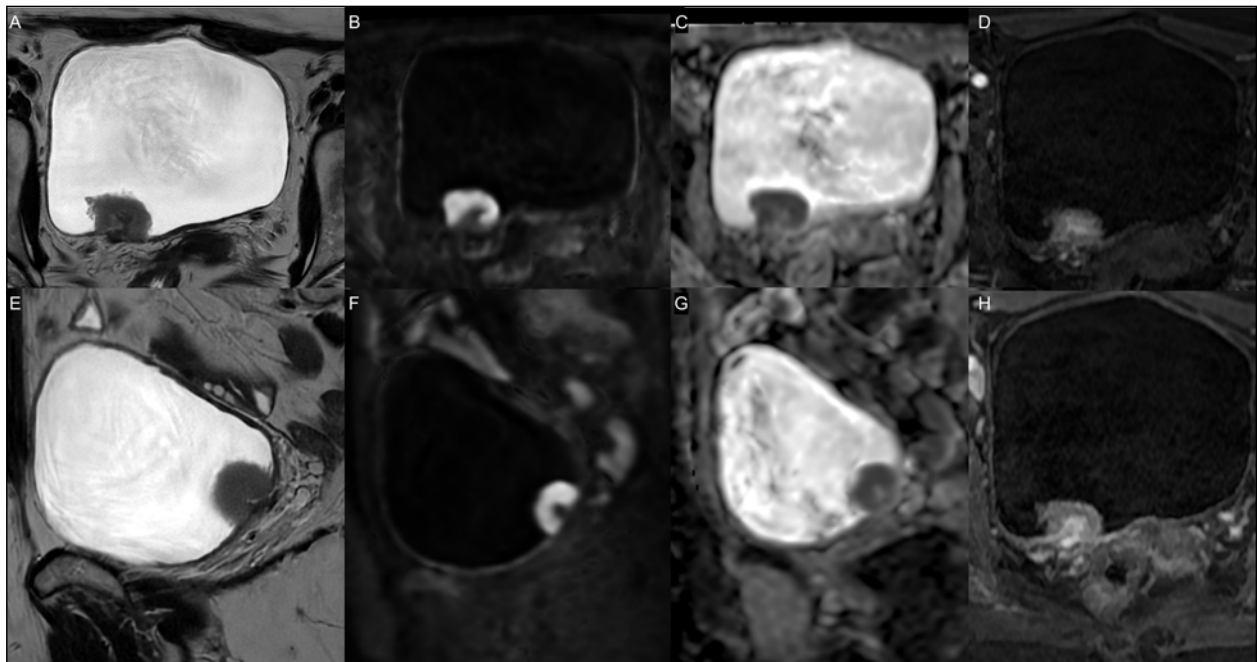


Figura 5.

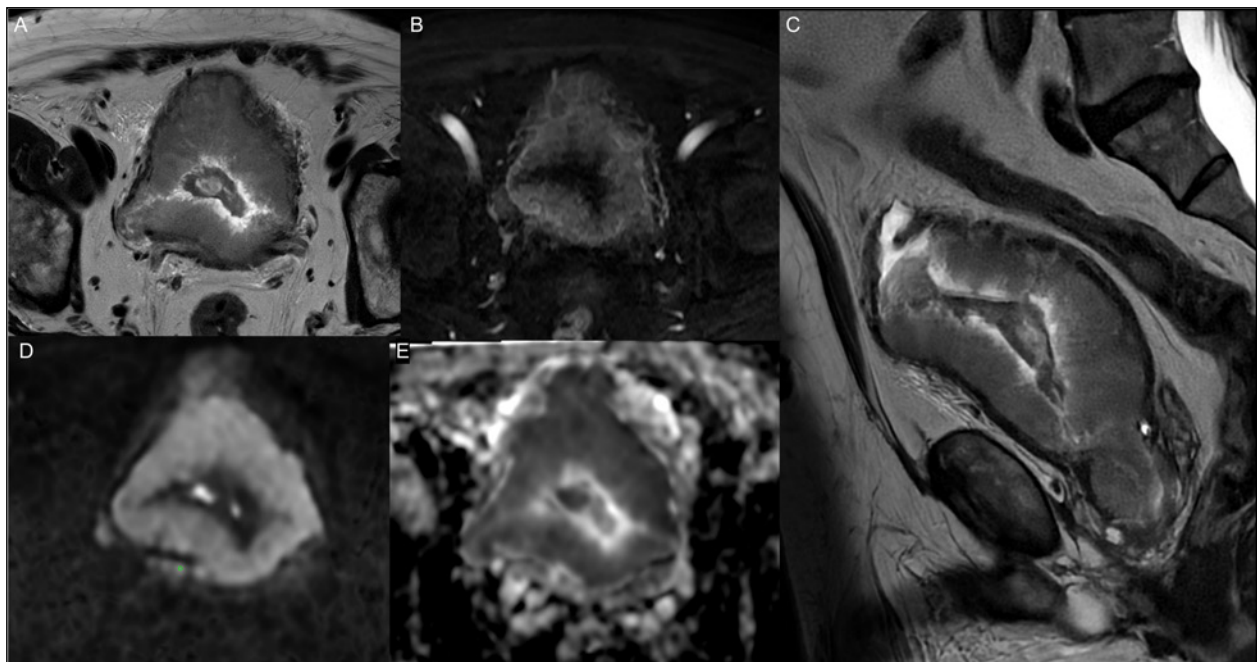


Figura 6.

#### LIMITACIONES RM VEJIGA

Determinadas localizaciones anatómicas, como los meatos ureterales, el cuello vesical y la cúpula, pueden dificultar la evaluación debido a la distorsión de las capas de la pared y a los movimientos (24).

Los divertículos vesicales constituyen un escenario particular, ya que carecen de capa muscular propia,

lo que impide clasificarlos como VI-RADS 4, los tumores pueden limitarse a la mucosa o invadir la grasa perivesical. (24)

Las lesiones planas y determinadas variantes histológicas no uroteliales o atípicas pueden mostrar patrones de señal y realce menos característicos, reduciendo la fiabilidad del sistema. No obstante, estudios recientes han demostrado que VI-RADS mantiene un elevado rendimiento



Figura 7.

diagnóstico en tumores con variantes histológicas del carcinoma urotelial, con sensibilidades del 82–94 % y especificidades del 94–100 %. En estos casos, hallazgos como señal heterogénea en T2, necrosis intratumoral o valores ADC bajos pueden sugerir un comportamiento biológico más agresivo y alertar al radiólogo sobre la posible presencia de una variante histológica (25).

La evaluación tras la RTU o después del tratamiento intravesical con BCG supone otro desafío diagnóstico, debido a los cambios inflamatorios, hemorrágicos y fibróticos que pueden simular o enmascarar recidiva tumoral y alterar la interpretación de las secuencias funcionales. Por este motivo, siempre que sea posible, la RM debe planificarse antes de cualquier manipulación vesical; cuando esto no sea factible, es recomendable diferir el estudio al menos 6–8 semanas tras la RTU (24).

Finalmente, la correcta aplicación del sistema VI-RADS requiere experiencia. Diversos estudios coinciden en que es necesaria una curva de aprendizaje estimada de 100–150 casos para alcanzar una precisión diagnóstica comparable a la descrita en la literatura, incluso utilizando protocolos técnicamente optimizados (19).

#### APLICABILIDAD CLÍNICA

En la práctica clínica, el uso de la RM vesical y del sistema VI-RADS puede adaptarse a los recursos disponibles y a los objetivos diagnósticos de cada centro (Figura 1). Con el fin de optimizar recursos, reducir procedimientos invasivos y acortar los tiempos diagnósticos, la RM podría reservarse

preferentemente para lesiones con sospecha de invasión muscular, como lesiones pediculadas sospechosas, lesiones sésiles o planas, excluyendo aquellas claramente benignas o de muy bajo riesgo.

La RM vesical realizada tras la cistoscopia o la detección tumoral por otra técnica de imagen y antes de la RTU diagnóstica aporta un elevado VPN en lesiones de bajo riesgo (VI-RADS  $\leq 2$ ). En escenarios seleccionados, y siempre en concordancia con los hallazgos histopatológicos y el contexto clínico, permite seleccionar pacientes en los que podría evitarse la re-RTU-V, reduciendo procedimientos invasivos, morbilidad y tiempos diagnósticos.

En el extremo opuesto, ante una alta sospecha de invasión muscular y extensión extravesical (VI-RADS 5), la RM muestra una elevada concordancia con el diagnóstico de tumor vesical músculo-invasivo. En estos casos, la información aportada por la RM permite planificar una RTU más dirigida, orientada a la confirmación histológica y a la obtención de material tisular, minimizando el riesgo de complicaciones como la perforación vesical asociada a biopsias profundas.

El manejo de las lesiones VI-RADS 3 y 4 continúa siendo motivo de debate. Diversos estudios han confirmado el buen rendimiento diagnóstico del sistema, con sensibilidades cercanas al 87 % y especificidades del 86–94 %, además de una alta concordancia interobservador (26–30). VI-RADS 3 ofrece mayor sensibilidad, mientras que VI-RADS 4 es más específico; por ello, VI-RADS 3 se considera el punto de corte razonable para la sospecha de invasión muscular, guiando la indicación de re-RTU tras una RTU inicial negativa. (26–31)

El cáncer de vejiga constituye un problema de salud pública mundial, con alta incidencia, recurrencia y mortalidad. Su manejo depende de una estadificación precisa, que distinga entre TVNMI y TVMI.

La RM es una técnica no invasiva que permite una evaluación locorregional precisa del cáncer vesical. El sistema VI-RADS ha estandarizado la adquisición e interpretación de los estudios mejorando la comunicación entre especialidades. Se trata de una escala de riesgo de infiltración del músculo detrusor, en la que las categorías VI-RADS 1 y 2 presentan un alto valor predictivo negativo para descartar invasión muscular, mostrando además una buena correlación con el estadio histopatológico. La implementación de VI-RADS optimiza la estratificación del riesgo, reduce procedimientos invasivos innecesarios y contribuye a una planificación terapéutica más precisa y personalizada en el cáncer de vejiga.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Bladder cancer fact sheet: GLOBOCAN 2022 [Internet]. Lyon: IARC; 2022 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de vejiga [Internet]. Madrid: AECC; 2024 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-vejiga>
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737-745.
4. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-241.
5. Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial carcinoma of the bladder [Internet]. In: UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2025 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.uptodate.com>
6. Netter FH. Atlas de anatomía humana. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
8. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R. Histology, bladder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
9. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
10. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System). *Eur Urol*. 2018;74(3):294-306.
11. European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS) [Internet]. Arnhem: EAU; 2024 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>
12. European Association of Urology. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [Internet]. Arnhem: EAU; 2024 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>
13. Akand M, Muilwijk T, Raskin Y, de Vrieze M, Joniau S, van der Aa F. Quality control indicators for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):e784-e792.
14. Beijert IJ, Hentschel AE, Bründl J, et al. Second TURB, restaging TURB or repeat TURB in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer: Impact on prognosis? *Int Urol Nephrol*. 2024;56:1323-1333.
15. Lee CH, Tan CH, Faria SC, Kundra V. Role of imaging in the local staging of urothelial carcinoma of the bladder. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1193-1205.
16. Hoegger MJ, Strnad BS, Ballard DH, et al. Urinary bladder masses, rare subtypes, and masslike lesions: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2022;42(7):E233-E254.
17. Ge XY, Lan ZK, Chen J, Zhu SY. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for detecting the staging and grading of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2021;23(1):29-35.
18. Alhammami QS, Alzahrani RMA, Alnasser HE, et al. CT versus MRI for staging bladder cancer: A systematic review. *Int J Med Dev Ctries*. 2025.
19. Del Giudice F, Flammia RS, Pecoraro M, et al. The accuracy of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS): An updated comprehensive multi-institutional systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2022;40(7):1733-1742.
20. Pecoraro M, Cipollari S, Messina E, et al. Multiparametric MRI for bladder cancer: A practical approach to the clinical application of VI-RADS. *Radiology*. 2025;314:e233459.
21. Brembilla G, Basile G, Cosenza M, et al. Neoadjuvant chemotherapy VI-RADS scores for assessing muscle-invasive bladder cancer response with multiparametric MRI. *Radiology*. 2024;313(3):e233020.
22. Pecoraro M, Del Giudice F, Magliocca F, et al. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for assessment of response to sys-

- temic therapy for bladder cancer: Preliminary report. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47:763-770.
23. Lai AL, Birkhäuser FD, Eberli D, Donati OF. VI-RADS in bladder cancer: Overview, pearls and pitfalls. *Eur J Radiol*. 2023;160:110666.
  24. Prietto dos Santos JF, Ghezzi CLA, Pedrollo IM, et al. Practical guide to VI-RADS: MRI protocols, lesion characterization, and pitfalls. *Radiographics*. 2024;44(2):e230149.
  25. Aslan S, Tasdemir MN, Cakir E, Oguz U, Tok B. Predicting variant histology in bladder cancer: the role of multiparametric MRI and VI-RADS. *Eur Radiol*. 2025.
  26. Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E, et al. Prospective assessment of VI-RADS score in predicting muscle-invasive bladder cancer. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1846-1855.
  27. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of VI-RADS for prediction of muscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):306-315.
  28. Barchetti G, Simone G, Ceravolo I, et al. Multiparametric MRI of the bladder: Interobserver agreement and accuracy with VI-RADS. *Eur Radiol*. 2019;29(10):5492-5499.
  29. Etxano J, López-Maseda A. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética de vejiga: más allá de la clasificación VI-RADS\*. *Radiología*. 2025.
  30. Etxano J, Rodríguez-Vigil B, Pérez F, et al. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS\*): experiencia inicial en la clasificación del cáncer de vejiga músculo-infiltrante. *Actas Urol Esp*. 2021;45(4):320-325.
  31. Galgano SJ, Goyal N, Longo J, Chauhan R, Samanta S, Davenport MS. The role of imaging in bladder cancer diagnosis and staging. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):703.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Fontenla-Martínez C, Rudenko P, Pontones Moreno JL, Ramos Soler D, Marti-Bonmati L. Resonancia Magnética en el Cáncer de Vejiga: VI-RADS y su Impacto Clínico. *An RANM*. 2026;143(01): 56–66. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev04

---

## REVISIÓN

# INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y MEDICINA: DIEZ LECCIONES APRENDIDAS (Y OLVIDADAS): 1970-2026

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND MEDICINE-TEN LESSONS LEARNED (AND FORGOTTEN): 1970-2026

Víctor Maojo<sup>1,2</sup>; Casimir A. Kulikowski<sup>3,4</sup>

1. Catedrático de Inteligencia Artificial, Universidad Politécnica de Madrid.
2. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.
3. Board of Governors Professor of Computer Science, Rutgers University, EE.UU.
4. Miembro de la National Academy of Medicine, EE.UU.

**Palabras clave:**

Inteligencia Artificial;  
Medicina;  
Sistemas expertos;  
Aprendizaje  
automático;  
Aprendizaje profundo.  
IA generativa.

**Keywords:**

Artificial Intelligence;  
Medicine;  
Expert systems;  
Machine Learning;  
Deep Learning;  
Generative AI.

**Resumen**

El auge de la Inteligencia Artificial (IA) en los últimos años, debido a la aparición de sistemas de la llamada IA generativa, ha causado un enorme impacto científico, tecnológico y social, con sustanciales resultados y promesas en todas las áreas de la medicina. En este artículo se analiza la situación actual de la IA en medicina, comparando diversos temas y áreas con experiencias pasadas vividas por los investigadores en IA desde 1970. Sugerimos diez lecciones aprendidas de los éxitos y fracasos de estos años, y cómo algunas de estas deficiencias se repiten ahora de manera similar, lo que podría retrasar las promesas de cambio en la medicina del futuro.

**Abstract**

The rise of Artificial Intelligence (AI) in recent years, driven by the emergence of generative AI systems, has had an enormous scientific, technological, and social impact, yielding substantial results and promising outcomes across all areas of medicine. This article analyzes the current state of AI in medicine, comparing various topics and areas with past experiences of AI researchers since 1970. We suggest ten lessons learned from the successes and failures of these years, and how some of these shortcomings are being repeated now in similar ways, potentially delaying of the promises of change in future medicine.

**INTRODUCCIÓN**

La Inteligencia Artificial (IA) es una disciplina científica y tecnológica, tradicionalmente dividida en dos subcampos conceptuales: (1) simbólica y (2) conexionista. Desde una perspectiva práctica, podemos considerar dos etapas fundamentales de la IA en medicina. La primera etapa, dominada por los sistemas basados en el conocimiento, abarcó desde 1970 hasta aproximadamente mediados de la década de 1990. La segunda etapa, dominada por los sistemas basados en datos, comenzó a mediados de la década de 1990 y continúa hasta la actualidad con sistemas desarrollados bajo el paraguas de términos como “machine learning”, “deep learning” (a partir de ahora, aprendizaje automático y aprendizaje profundo, respectivamente) e IA generativa.

Las aplicaciones de la IA en medicina que surgieron a partir de 1970 fueron consecuencia directa del análisis exhaustivo previo de los

procesos cognitivos que subyacen al razonamiento y la toma de decisiones médicas. Investigadores como Ledley y Lusted (1), Pauker y Gorry (2), Gorry (3), Warner (4), Tversky y Kahneman (5), Feinstein (6), Simon (7) y otros investigaron temas como: las heurísticas utilizadas por los médicos en su razonamiento; la toma de decisiones en condiciones de riesgo e incertidumbre; el uso de varios tipos de razonamiento lógico para diagnóstico y terapia médica; el manejo de pruebas diagnósticas; el uso del teorema de Bayes para la estimación de probabilidad; o el análisis estadístico de bases de datos de pacientes, entre otros.

Los primeros sistemas de IA en medicina tuvieron éxito clínico limitado, e incluso se los ha llamado, despectivamente, “depósito de chatarra” (8); pero esos primeros resultados llevaron a éxitos como el desarrollo de sistemas de apoyo a la toma de decisiones médicas, métodos y técnicas subyacentes a las ontologías, terminologías biomédicas o las historias clínicas electrónicas, o técnicas de recuperación de

**Autor para la correspondencia**

Víctor Maojo

Universidad Politécnica de Madrid

Escuela Técnica Superior de Ingenieros Informáticos. Campus de Montegancedo UPM

Tlf.: +34 910 672 898 | E-Mail: vmaojog@gmail.com

información en sistemas como Pubmed, entre otros. Estos sistemas pioneros tuvieron deficiencias y errores, en una época en la que no se disponía de experiencia previa y la investigación comenzaba desde cero. Sorprendentemente, muchas de estas mismas deficiencias y conceptos erróneos parecen repetirse hoy, en aplicaciones de aprendizaje profundo e IA generativa. En este artículo, inspirados especialmente en nuestra propia experiencia en investigación avanzada en IA en medicina desde las décadas de 1960 (CK) y 1980 (VM), queremos señalar una serie de lecciones aprendidas (y a veces olvidadas) de la IA en medicina.

### LA IA NO ES NUEVA - Y LO QUE ESTO IMPLICA -

La aparición de ChatGPT en 2022 ha provocado un aumento enorme en el número de usuarios de IA. En este contexto, muchas personas desconocen la historia de la IA, que surgió oficialmente como disciplina en 1956 en una reunión celebrada en el Dartmouth College por diez pioneros ahora legendarios (9).

Lo ocurrido en esta reunión no puede entenderse sin la investigación sobre matemáticas y lógica del siglo XX, el desarrollo previo de la Cibernética por Wiener o la conferencia Macy de Ciencias Cognitivas, celebrada ese mismo verano de 1956; sin embargo, pocos profesionales (incluso universitarios) parecen preocuparse por la historia de la IA y su relevancia para los desafíos actuales, ignorando que, sin dicha información, no es posible comprender plenamente las complejidades de la IA.

El aprendizaje en IA tiene un componente estadístico clave y, por esta razón no podemos afirmar que esté libre de errores (10). Como ha descrito Jelinek, pionero del procesamiento del lenguaje natural ("natural language processing" o NLP, nombre y acrónimo en inglés, usado comúnmente), la estadística ha dominado ese área por razones prácticas (11). En esencia, los sistemas de IA generativa son sistemas estadísticamente eficientes que a menudo producen resultados espectaculares, pero carecen de una comprensión profunda de cómo se han generado computacionalmente los resultados que ofrecen.

¿Pueden los sistemas actuales de IA generativa, basados en el procesamiento del lenguaje natural o imágenes digitalizadas, sin control humano sobre la interacción con el mundo externo, alcanzar el mismo nivel de razonamiento que los humanos? Por ahora, no parece ser así, pero la IA tampoco es un "loro estocástico", como afirman algunos profesionales. Los científicos de IA no pueden explicar todas las complejidades y propiedades emergentes de los razonamientos inesperados que surgen dentro de las redes neuronales artificiales complejas (12), lo que crea un nuevo y sustancial campo

de investigación. La IA es una disciplina científica y tecnológica muy compleja y no sólo —como se dice habitualmente— una herramienta capaz de realizar complejas tareas inteligentes. En medicina, estas complejidades son aún mayores.

### PROCESOS CONSCIENTES E INCONSCIENTES E IA

En los primeros sistemas de IA, "prácticos", los llamados sistemas expertos, el objetivo era adquirir el conocimiento y los métodos de razonamiento de los expertos en un dominio específico para transferirlos a un ordenador. Para lograrlo, otra persona, llamada ingeniero del conocimiento, debía extraer ese conocimiento de los expertos mediante métodos como entrevistas, análisis de protocolos y otras técnicas (13) y producir una representación informática. Estos sistemas tuvieron éxito académico y algunas pocas aplicaciones llegaron a ser comerciales durante esos primeros veinte años, pero pocos se llegaron a utilizar con éxito y de forma rutinaria en la práctica clínica, algo que aún ocurre hoy en día con muchos sistemas de IA basados en aprendizaje automático.

¿Por qué no tuvieron éxito estos sistemas expertos en la práctica clínica? Una poderosa razón cognitiva subyacente es que es imposible para un experto verbalizar completamente el conocimiento y los métodos de razonamiento que utiliza, y por tanto, transferirlo a un ordenador. La adquisición de habilidades cognitivas ocurre en varias etapas (14,15), y después de un período de aproximadamente diez años, el razonamiento de un experto -y los procesos cognitivos en general- en un dominio específico se vuelve automatizado y parcialmente inconsciente. En esta etapa posterior, no es posible verbalizar completamente el razonamiento que una persona hace. Esta limitación ha sido un problema central para el "cuello de botella en la adquisición de conocimiento" en los sistemas expertos, convirtiéndose en una barrera para el desarrollo de sistemas expertos generalizables (16).

Los autores recuerdan a un colega, médico experimentado, que comentaba que a veces sentía una sensación difícil de definir, a la que llamaba "gut feeling" - que podríamos traducir por "presentimiento"-, cuando pensaba que algo faltaba en el diagnóstico de un paciente específico, pero no podía comprender ni articular qué era hasta evaluarlo en profundidad. Este tipo de intuiciones, a menudo denominadas bajo el amplio concepto de "ojo clínico", corresponden a razonamientos cognitivos sobre la situación clínica del paciente, a menudo inconscientes, que utilizan los médicos al examinar a un paciente e implica una serie de cuestiones -éticas, sociales, psicológicas, empáticas, de comprensión personal y de experiencias, entre otras- que, por ahora, son muy difíciles de captar para los sistemas pasados y actuales de IA.

**INVIERNOS DE LA IA**

Las redes neuronales de McCulloch y Pitts (17), junto con la teoría de la información de Shannon y la cibernética de Wiener, impulsaron un campo emergente de reconocimiento de patrones automáticos para modelar la percepción durante la década de 1950. En 1958, el reconocimiento de patrones alcanzó un hito con el Perceptrón, inspirado en la retina (18). Los paralelismos entre este modelo heurístico y los métodos de inferencia estadística se reconocieron rápidamente, aunque en 1968 Minsky publicó el libro titulado "Perceptrones" (19), donde señalaba las graves limitaciones de los modelos matemáticos lineales simples, lo que, junto con los fallos de la traducción automática de idiomas, contribuyó a desencadenar el primer "Invierno de la IA".

Tras vivir personalmente, los dos autores, los períodos en los que se produjeron estos llamados inviernos de la IA, podemos negar la idea de que la IA realmente desapareció o quedó completamente eclipsada durante estos intervalos, como se suele comentar. Cuando se publicó "Perceptrones", el libro de Minsky, la financiación se desplomó durante unos 20 años en todo el campo de las redes neuronales artificiales; pero durante ese tiempo, los sistemas basados en el conocimiento, con una financiación sustancial, florecieron. En cambio, en la década de 1990, cuando los sistemas basados en el conocimiento encontraron dificultades, las redes neuronales artificiales regresaron con éxito, impulsadas por avances como el algoritmo de retropropagación (20), y llegó el "invierno" de los sistemas basados en el conocimiento.

¿Habrà un tercer invierno de la IA, como algunos sugieren? Es muy probable que, entre las numerosas empresas de IA que se están creando, sólo unas pocas sobrevivan; sin embargo, una posible burbuja económica no significaría que la IA vaya a desaparecer o a enfrentarse a una crisis masiva. Determinadas empresas y campos de la investigación y aplicación biomédica seguirán prosperando, mientras que otros desaparecerán.

**DATOS, INFORMACIÓN, CONOCIMIENTO... Y TEORÍAS**

En las décadas de 1920 y 1930, los pioneros de la física cuántica estaban obsesionados con la acumulación de datos para el avance de las teorías de la disciplina. Esta idea surgió de una sugerencia de Einstein; muchos años después, cuando Heisenberg visitó Princeton, le recordó a Einstein que muchos físicos teóricos se habían centrado en la recopilación y el análisis de datos, siguiendo su sugerencia; sin embargo, durante su diálogo, Einstein admitió su error, tras comprender posteriormente a su idea inicial que las teorías deben guiar la investigación científica, ya que los datos no pueden contribuir, por sí solos, al avance de la ciencia (21).

En la primera mitad del siglo XX, los científicos solían analizar los datos realizando correcciones que frecuentemente favorecían las teorías existentes. Un ejemplo significativo es el de Eddington y su equipo, quienes fueron a la Isla Príncipe en 1919 para verificar, durante un eclipse, las predicciones de Einstein en su teoría de la relatividad, y cometieron errores que se acercaban más a la teoría de Einstein. Eddington estaba convencido de la validez de la teoría de la relatividad, y ese posible sesgo condujo a la confirmación, quizás prematura, de la teoría de la relatividad (22).

Los propios autores experimentaron en un proyecto de aprendizaje automático (1994-97) para extraer reglas de predicción clínica de mil historias clínicas en papel de pacientes con artritis reumatoide, que este conjunto presentaba numerosos problemas. Tras eliminar los casos que tenían numerosos errores, sólo se seleccionaron 340 casos (23). Entre los problemas más importantes de las historias clínicas electrónicas (HCE) actuales se incluyen la recopilación inexacta de datos; interpretaciones equivocadas de médicos y pacientes; cambios en tratamientos a lo largo del tiempo; errores de transcripción; suposiciones y modelos de análisis inadecuados y, especialmente, diferentes tipos de sesgos: selección, clasificación, medición, demográficos, temporales, disponibilidad de datos, algorítmicos, de publicación, etc. Algunos sistemas de IA actuales se han desarrollado utilizando millones de historias clínicas (24), pero muchos de los problemas mencionados pueden estar ocultos en estas bases de datos retrospectivas, cuyos datos se han registrado en diferentes momentos, en diferentes contextos y circunstancias. Tanto la cantidad como la calidad de los datos médicos son clave para garantizar que los proyectos de aprendizaje automático produzcan resultados clínicamente válidos. Todos los desarrolladores y usuarios de estos sistemas deben recordar esta característica fundamental, que lamentablemente a menudo se ignora.

En 2024 se otorgaron los premios Nobel de Física y Química, ambos relacionados con la IA. El Premio Nobel de Química fue otorgado —junto con Baker— a Hassabis y Jumper por el desarrollo de los algoritmos AlphaFold (25), que han permitido predecir la estructura tridimensional de cientos de miles de proteínas. Este logro fue principalmente estadístico, mediante un análisis masivo basado en IA. No obstante, la teoría que subyace al plegamiento de proteínas sigue siendo desconocida y aún no se ha descubierto mediante el uso de algoritmos de aprendizaje automático como AlphaFold y otros. Descubrir teorías científicas sigue siendo más complejo que analizar datos y extraer patrones estadísticos, incluso tan complejos.

**EVALUACIONES DE IA**

Cuando el sistema Watson de IBM, basado en IA, ganó el concurso televisivo estadounidense Jeopardy! en 2011, IBM decidió ampliar Watson

para abordar aplicaciones médicas, en particular en oncología. Tras un considerable impacto mediático el sistema no alcanzó los resultados esperados. En las numerosas presentaciones públicas realizadas por profesionales de IBM se presentó una evaluación limitada a pocos casos en hospitales concretos -y los autores comentaron este hecho a los creadores en una de estas presentaciones-. Esto suponía un inconveniente significativo, similar al experimentado con muchas de las primeras aplicaciones de IA en medicina. Éstas tendían a tener un rendimiento inferior en hospitales y universidades fuera de sus entornos de desarrollo primario, debido a las diferentes características del conocimiento y los datos disponibles en cada centro (diversidad de datos, sesgos inherentes, procedimientos y protocolos utilizados por los médicos, diferentes tecnologías, etc.).

Un ejemplo es PERFEX, sistema experto para analizar imágenes SPECT cardíacas desarrollado en la década de 1990 en la Universidad de Emory y Georgia Tech, y comercializado con éxito por General Electric, que requirió dos años de diseño e implementación y unos cinco años de evaluación multicéntrica antes de su aprobación para uso clínico (26). Estas evaluaciones multicéntricas han demostrado ser esenciales para garantizar la validez de los proyectos de IA en medicina. En los últimos años, miles de sistemas de IA han sido completados para uso clínico, pero muchos aún necesitan someterse a evaluaciones sistemáticas en la práctica clínica habitual y en centros distintos a los que los desarrollaron, lo que incluye el cumplimiento de los requisitos exigidos por agencias públicas. Podría ser necesario esperar varios años para determinar su verdadero impacto en la práctica clínica.

#### LA IA COMO EL ORÁCULO DE DELFOS, UN SUSTITUTO PARA LOS MÉDICOS

Uno de los primeros y más conocidos sistemas de IA en medicina fue INTERNIST-I, un sistema experto cuyo objetivo era gestionar el conocimiento de numerosas enfermedades, similar al amplio ámbito de práctica de un médico internista. Sus creadores afirmaron que el estilo de consulta diagnóstica del programa INTERNIST-I se asemejaba a un "oráculo griego" (27), pero finalmente transformándose en un sistema de referencia llamado Referencia Médica Rápida (QMR), en lugar de un verdadero oráculo médico.

En los últimos años, han surgido sistemas de IA generativa, capaces de responder a numerosas cuestiones médicas (diagnósticos, tratamientos, prevención, etc). El concepto de oráculo no era útil en los sistemas pioneros de la IA, y nos encontramos ante una posible similitud hoy con los sistemas de IA generativa. Algunos sistemas actuales de IA, cuyos autores afirman ser capaces de predecir resultados para cientos de enferme-

dades -en uno de ellos, llamado DELFOS 2-M (28), no parece casualidad el nombre elegido por sus creadores-, aún deben demostrar dichos resultados con evaluaciones sistemáticas.

Los defensores de los sistemas generativos de IA sostienen que, con su análisis de grandes cantidades de datos, contienen en su interior el tipo de razonamiento y enfoques lógicos utilizados por expertos humanos; pero estos procesos humanos incluyen procesos como la intuición, el sentido común, las emociones, la empatía, las consideraciones éticas, las generalizaciones a nuevos casos, la comprensión de problemas psicosociales pasados y del entorno, etc., aún muy diferentes a la IA.

#### EXPLICABILIDAD E INTERPRETABILIDAD

Un componente clave de la IA, aún en desarrollo y sin resolver, es la llamada IA explicable, cuyo objetivo es comprender y describir claramente cómo y por qué un sistema de IA toma una decisión o predicción específica.

Un problema fundamental en la IA médica en los últimos años es cómo lograr que un sistema de IA explique las razones detrás de una decisión o resultado; por ejemplo un diagnóstico o una recomendación terapéutica específica, y cómo garantizar que las conclusiones del sistema sean fácilmente interpretables por el usuario. Los autores han publicado recientemente una revisión sobre IA explicable en medicina (29).

Algunas —o muchas— personas que trabajan en IA, sin muchos años de experiencia en el campo, piensan que la explicabilidad de los sistemas de IA es un tema reciente, olvidando que se ha estudiado durante más de cincuenta años. El concepto de "caja negra" —un sistema que no permite explicar los detalles de sus procesos internos— es común en los sistemas basados en redes neuronales, pero la explicabilidad era ya esencial en el diseño de los sistemas basados en el conocimiento. De hecho, dos de los primeros sistemas expertos médicos, MYCIN (30) y CASNET (31,32), incluían explicaciones de sus resultados. MYCIN contaba con un módulo de explicación que mostraba al usuario la lista de reglas activadas y utilizadas para alcanzar el resultado final del sistema. CASNET, creado por uno de los autores, proporcionaba al usuario una explicación del fundamento causal o asociativo de sus conclusiones.

El siguiente gráfico muestra los diferentes tipos de explicabilidad/interpretabilidad. Podemos observar que los sistemas basados en reglas tradicionales SI...ENTONCES... (típicas de los sistemas expertos) presentan una menor exactitud, aunque con mayor capacidad explicativa e interpretativa, mientras que en los sistemas de aprendizaje profundo ocurre lo contrario.

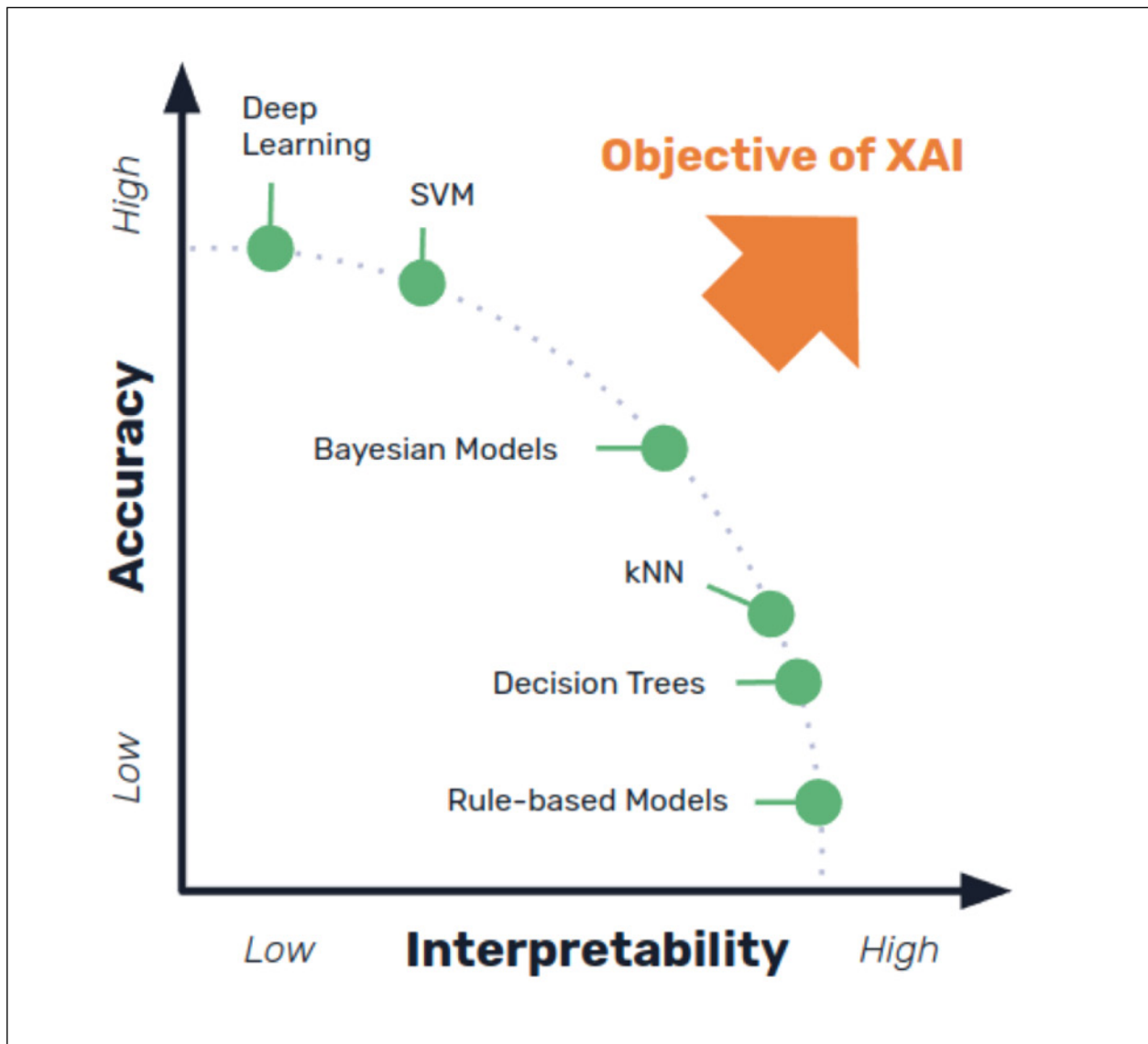


Figura 1. Relación entre exactitud e interpretabilidad para diferentes técnicas de IA. Publicado originalmente por los autores en (29).

Las conclusiones de los sistemas expertos se podían explicar gracias a que su razonamiento y conocimiento eran explícitos y se conocían en detalle, mientras que los modelos generativos, basados en sus capacidades predictivas, al ser redes neuronales artificiales aún se comportan como cajas negras. La explicabilidad de los modelos grandes de lenguaje es limitada, aunque se han propuesto técnicas como el llamado “chain-of-thought”, el uso de otros LLMs o modelos híbridos, neurosimbólicos.

Un estudio reciente mostró que un amplio porcentaje de los médicos que habían utilizado un sistema de IA generativo consideraba que las explicaciones correctas del sistema no eran un problema particularmente relevante, siempre que el sistema proporcionara buenas decisiones (33). Podríamos decir que, si los sistemas pioneros de la IA se encontraron con

una desconfianza abrumadora de los médicos clínicos, en muchos casos encontramos ahora la situación contraria.

#### RAZONAMIENTO MÉDICO E IA

Las estrategias de razonamiento para la resolución de problemas utilizadas por los médicos en la práctica clínica incluyen diferentes estrategias, como el uso de heurísticas, la aplicación de diferentes tipos de lógica (deductiva, inductiva y abductiva), la estimación de probabilidades de enfermedades basándose en comparaciones entre ellas en lugar de estadísticas, el reconocimiento rápido de patrones textuales y visuales, el razonamiento causal, la experiencia con casos previos o el sentido común, entre otros.

Varios sistemas de IA desarrollados en los primeros treinta años de aplicaciones médicas (sistemas basados en conocimientos) podían abordar con cierto éxito cada uno de estos problemas por separado. Por ejemplo, los sistemas IA pioneros para diagnóstico incluían capacidades de razonamiento hipotético-deductivo; los sistemas expertos como CASNET o ABEL incluían razonamiento causal que relacionaba los síntomas, signos y pruebas utilizadas con los procesos fisiopatológicos subyacentes de una enfermedad específica; y los sistemas de razonamiento basado en casos podían comparar el caso de un nuevo paciente con una biblioteca de casos previamente almacenada, seleccionando los más similares y proponiendo una estrategia terapéutica. La diferencia con el razonamiento utilizado por los profesionales médicos es evidente, ya que los médicos son capaces de integrar todas las tareas mencionadas (y otras), mientras que estos sistemas sólo podían simular una de ellas.

La IA generativa busca unificar todas estas estrategias, extrayendo conocimiento y estrategias de razonamiento de grandes cantidades de datos, incluyendo artículos científicos, historiales médicos, registros clínicos, libros, sitios web, etc. Los científicos que desarrollan IA generativa argumentan que este conocimiento y estas estrategias de razonamiento están, en última instancia, integrados en los datos científicos procesados por los sistemas, que son capaces de realizar internamente inferencias y asociaciones complejas que conducen a resultados similares a los de los médicos. Por el contrario, carecen de experiencia clínica real (como la de los médicos, que pueden valorar el contexto psicológico y social completo de sus pacientes), no pueden comprender las relaciones causales y los procesos fisiopatológicos que ya estaban representados en sistemas expertos como CASNET o ABEL, ni tienen la capacidad de comprender todos los aspectos éticos de la medicina, que los médicos aprenden a lo largo de años de experiencia.

Los modelos grandes de lenguaje (LLMs, acrónimo en inglés) como ChatGPT, Claude, y otros, generalmente pueden producir simulaciones muy coherentes de razonamiento deductivo, pero carecen de conocimiento intrínseco de sus fundamentos lógicos, ya que extraen este conocimiento de las estadísticas de patrones lingüísticos de millones de textos. Por lo tanto, pueden cometer errores en las deducciones porque no pueden verificar internamente la verdad de las premisas o no tienen información correcta suficiente y pueden ser propensos a proponer respuestas inconsistentes o falacias como las "alucinaciones", conclusiones que parecen correctas pero que son lógicamente erróneas. De nuevo, aunque algunos de estos LLMs pueden superar claramente a los profesionales humanos en diversas tareas —en particular, cuando se deben procesar cálculos complejos y grandes cantidades de datos o conocimientos—, estos métodos de razonamiento de los LLMs no pueden sustituir las múltiples capacidades, habilidades y la experiencia juzgada de los mejores médicos.

## LIMITACIONES Y RIESGOS DE LA IA

Pioneros de los sistemas expertos y de ayuda a las decisiones clínicas, como Feigenbaum, Buchanan, Kulikowski, Shortliffe, Szolovits, Barnett, Greenes y otros, ya comprendían las numerosas limitaciones de la IA y los peligros de aceptar sus decisiones sin una comprensión profunda de su funcionamiento y sin las explicaciones válidas generadas por estos sistemas. Ya en 2004 los autores advertían sobre estas limitaciones (34). A continuación, destacamos algunas limitaciones críticas de la IA actual.

## SENTIDO COMÚN

Un dicho popular (internacional) dice que "el sentido común es el menos común de los sentidos". Aristóteles lo consideraba la capacidad de las personas para formarse juicios coherentes sobre el mundo.

Turing afirmó que la lógica matemática no puede ser suficiente para sustentar la razón sin considerar el sentido común (35). Fue el primero en el mundo científico relacionado con los ordenadores y la IA en mencionar explícitamente el sentido común. Valiant (10) menciona que nos enfrentamos a dos problemas relacionados con el sentido común: identificar qué es lo que la lógica no logra captar —una consecuencia de que la lógica matemática requiere un marco teórico sólido para funcionar correctamente— y determinar la vía científica necesaria para abordar el problema del sentido común —para lo cual necesitamos, paradójicamente, una teoría general de lo no teórico—. En los albores de la IA simbólica en la década de 1950, investigadores como John McCarthy (36) y Marvin Minsky (37) identificaron el «problema del sentido común»: la dificultad de dotar a las máquinas de conocimientos básicos sobre el mundo.

Los humanos son particularmente hábiles para generalizar, incluso a partir de unos pocos ejemplos, pero en la era de los sistemas basados en el conocimiento, las máquinas no podían razonar más allá del conjunto de reglas proporcionadas por sus diseñadores, por lo que a menudo cometían errores en situaciones nuevas o implícitas. Por otro lado, los modelos generativos no utilizan reglas explícitas; en cambio, aprenden patrones estadísticos a partir de cantidades masivas de datos (textos o imágenes). Los desarrolladores de IA generativa argumentan que estos sistemas capturan el conocimiento de sentido común implícito en los textos con los que se entrenan o en las inferencias que pueden extraer; sin embargo, si bien se propone que la IA generativa podría mejorar este enfoque, aún no puede considerarse equivalente a la de los humanos, ya que estos modelos no razonan realmente ni tienen una comprensión propia del mundo físico.

## ALUCINACIONES

Las alucinaciones en modelos grandes de lenguaje como ChatGPT, Claude, y muchos otros, ocurren cuando estos modelos generan información falsa o inexacta, pero lo hacen de una manera que puede parecer plausible y coherente a los usuarios. Las causas pueden ser diversas (38), como, por ejemplo, limitaciones en los datos de entrenamiento, errores, sesgos, información incompleta o la invención de información falsa, una falta de comprensión del contexto, la formulación inadecuada de la pregunta planteada al sistema, o cuando el sistema no encuentra una respuesta y responde incorrectamente. Es importante recordar que estos sistemas no comprenden realmente las respuestas que proporcionan. Por lo tanto, pueden proporcionar respuestas que, desde un punto de vista lingüístico, parecen correctas, pero que, en realidad, contienen información falsa.

Entre la inmensa cantidad de datos utilizados para entrenar estos sistemas —que algún día podrían abarcar todos los documentos creados por personas, como una biblioteca universal Borgiana—, con frecuencia existen numerosos errores, sesgos y lagunas en el conocimiento científico sobre muchos temas. Los LLMs pueden proporcionar respuestas que a menudo parecen plausibles, pero en realidad son fallos en la generación o el razonamiento del modelo, debidos a problemas como limitaciones en los datos de entrenamiento —en calidad o cantidad, por ejemplo, o en la falta de conocimientos ampliamente aceptados sobre el tema—, entre otras causas. De esta forma las alucinaciones pueden llevar a médicos y pacientes a malas decisiones clínicas, que se pueden sumar a otras causas de posible mala praxis por el uso de la IA en la práctica clínica, con responsabilidad compartida por el profesional sanitario (39).

Una necesidad evidente en la práctica clínica es comprender cómo se producen las alucinaciones y sus causas, algo que un médico debe conocer para poder utilizar un sistema de IA conociendo sus limitaciones. Estos errores son inherentes a cualquier sistema basado en datos y análisis estadísticos.

## INCERTIDUMBRE Y RIESGO

"Incertidumbre" es una de las palabras que mejor resume las numerosas dificultades a las que se enfrentan los investigadores de IA en biomedicina. La incertidumbre se encuentra en numerosos aspectos de la documentación o el razonamiento médico, como los múltiples errores e inconsistencias que encontramos en los datos de las historias clínicas electrónicas; las declaraciones subjetivas de los pacientes y registradas en sus historiales; el razonamiento implícito integrado en los datos recopilados, correspondiente a decisiones tomadas por los médicos pero no registradas en estos documentos; la falta de conocimiento, aún por

descubrir, en tantas áreas de la medicina, incluyendo las causas de las enfermedades; las diferencias en los protocolos y la gestión de pacientes entre diferentes profesionales en distintas consultas médicas; los errores y discrepancias entre los dispositivos médicos utilizados en cada hospital o clínica, etc. Todos estos factores contribuyen al riesgo de las decisiones y propuestas terapéuticas, para lo cual las teorías estadísticas actuales basadas aún en la economía utilitaria resultan completamente inadecuadas para tomar en cuenta las consideraciones particulares del paciente individual y su tratamiento ético sujeto al juicio Hipocrático.

Los modelos de IA generativa son esencialmente probabilísticos. No tienen forma de saber cuándo tienen incertidumbre sobre una respuesta, a menudo pueden inducir a error a los usuarios, y representan implícitamente la incertidumbre mediante distribuciones de probabilidad en el conjunto de datos que manejan. Para superar este problema clave, los desarrolladores de modelos de IA generativa han creado diferentes métodos, pero estos todavía no incluyen nuevas representaciones del sentido común y contexto humano que se necesita para la práctica ética de la medicina.

## CONCLUSIONES

La adquisición acelerada de nuevas habilidades cognitivas mediante la IA también puede llevar, por el contrario, a la pérdida de otras habilidades tradicionales (40). Por ejemplo, artículos recientes (41,42) advierten sobre la pérdida de habilidades —p. ej., razonamiento avanzado en casos médicos complejos—. Tras pocos años desde la aparición de ChatGPT han aparecido numerosos "expertos" en IA, sin experiencia real, y, lo que es peor, miles de artículos científicos sobre el uso de la IA en medicina, cada año, con diseños de estudio de validez más que dudosa en muchos casos.

Existe un probable exceso de expectativas actuales sobre la IA y sus capacidades, especialmente en medicina, pero también existe una gran esperanza de que la IA se convierta en el centro de una revolución científica comparable a otras anteriores en medicina. Numerosos artículos han sugerido, incluso desde los años 1970 (43), que sistemas de IA superan en resultados a los médicos —con un claro ejemplo, el diagnóstico de mamografías en estudios recientes (44)—, aunque al final el médico aún debe supervisar los resultados de la IA para evitar posibles consecuencias negativas en los pacientes. En países africanos, por ejemplo, el uso de la IA podrá suponer un cambio sustancial en la asistencia sanitaria futura, debido a la falta de médicos.

En este artículo hemos seleccionado diez lecciones aprendidas, pero podrían ser más. Por ejemplo, en el momento de concluir este artículo se ha publicado un amplio experimento mostrando los

problemas del uso de un estetoscopio basado en IA (45), con resultados mejores que los médicos con los que se comparó, pero que no es eficiente debido al tiempo necesario para su uso y su falta de integración clínica—algo que ya se había visto con los primeros sistemas de IA médica en los años 1970s (46)—. En este contexto, los profesionales médicos necesitan conocer los fundamentos básicos y limitaciones de estos sistemas de IA así como las lecciones aprendidas tras más de cincuenta años de experiencias.

#### AGRADECIMIENTOS

Víctor Maojo tiene apoyo de proyectos propios de la Universidad Politécnica de Madrid y del proyecto europeo SHIELD (European Union's Horizon Europe research and innovation program under grant agreement NA 101156751).

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ledley, RS and Lusted, LB. Reasoning foundations of medical diagnosis: symbolic, logic, probability and value theory aid our understanding of how physicians reason. *Science* 1959; 130 (3366): 9-21.
- Pauker SG, Gorry GA, Kassirer JP et al. Towards the simulation of clinical cognition. Taking a present illness by computer. *Am J Med.* 1976 Jun;60(7):981-96. doi: 10.1016/0002-9343(76)90570-2. PMID: 779466.
- Gorry A. Strategies for computer-aided diagnosis. *Math Biosci* 1968; 2:293-318.
- Warner, HR, Toronto, AF, Veasey, LG. Et al. A mathematical approach to medical diagnosis: application to congenital heart disease. *JAMA* 1961; 177 (3): 177-83
- Tversky, A. and Kahneman, D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases: Biases in judgments reveal some heuristics of thinking under uncertainty. *Science*. 1974 Vol 185, Issue 4157. pp. 1124-1131
- Feinstein AR. *Clinical Judgment*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1967.
- Simon HA, CA Kaplan. C.A. in *Foundations of Cognitive Science*. M. Posner (Ed): MIT Press, Cambridge, MA; 1990.
- Wachter, R. *The Digital Doctor: Hope, Hype and Harm at the Dawn of Medicine's Computer Age*. McGraw Hill. 2015.
- McCarthy, J., Minsky, M. L., Rochester, N., et al. A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence. Unpublished report. 1956
- Valiant, L.; *Probably Approximately Correct: Nature's Algorithms for Learning and Prospering in a Complex World*. Basic Books. 2014
- Jelinek, F. *Statistical Methods for Speech Recognition*. The MIT Press, 1997
- Amodei, D. *The Urgency of Interpretability*. <https://www.darioamodei.com/post/the-urgency-of-interpretability>
- Pazos, J. *Inteligencia Artificial*. Paraninfo. 1987
- Musen MA, van der Lei J. Knowledge engineering for clinical consultation programs: modeling the application area. *Methods Inf Med.* 1989 Jan;28(1):28-35.
- Maojo, V. *Cerebro y Música. Entre la neurociencia, la tecnología y el arte*. EMSE EDAPP. 2018
- Gomez, A.; Juristo, N; Montes, C. et al. *Ingeniería del Conocimiento*. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces. Madrid, Spain. 1997
- McCulloch, W. and Pitts, W. A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity". *The Bulletin of Mathematical Biophysics*. 1943 Vol. 5, pp. 115-133
- Rosenblatt, F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*. 1958 Vol. 65, No. 6, pp. 386-408
- Minsky, M. and Papert, S.A. *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry*. MIT Press, Cambridge. 1969
- Rumelhart, D., Hinton, G. & Williams, R. Learning representations by back-propagating errors. *Nature* 1986 323, 533-536. <https://doi.org/10.1038/323533a0>
- Heisenberg *Encuentros y conversaciones con Einstein y otros ensayos*. Alianza Editorial., 1979
- Dyson, F.W.; Eddington, A.S.; Davidson, C.R. (1920) "A determination of the deflection of light by the sun's gravitational field, from observations made at the solar eclipse of May 29, 1919," *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 220: 571-581.
- Sanandres, Ja.; Maojo, V.; Crespo, J et al. A clustering-based constructive induction method and its application to Rheumatoid arthritis. *Proceedings of AI in Medicine*. 2101. 2001 pp. 59 - 62.
- Callaway E. Medical AI trained on whopping 57 million health records. *Nature*. 2025 May 6. doi: 10.1038/d41586-025-01422-3
- Jumper J, Evans R, Pritzel et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021 Aug;596(7873):583-589. doi: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- Garcia EV, Cooke CD, Folks RD et al. Diagnostic performance of an expert system for the interpretation of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med*. 2001 Aug;42(8):1185-91.
- Miller RA, Masarie FE Jr. The demise of the "Greek Oracle" model for medical diagnostic systems. *Methods Inf Med*. 1990 Jan;29(1):1-2.

28. Shmatko A, Jung AW, Gaurav K, et al. Learning the natural history of human disease with generative transformers. *Nature*. 2025 Nov;647(8088):248-256. doi: 10.1038/s41586-025-09529-3.
29. González-Alday, R., García-Cuesta, E., Kulikowski, C. A., et al. A Scoping Review on the Progress, Applicability, and Future of Explainable Artificial Intelligence in Medicine. *Applied Sciences* 2023, 13(19), 10778.
30. Shortliffe EH. *Computer Based Medical Consultations: MYCIN* New York: Elsevier; 1976.
31. Kulikowski CA, Weiss SM. Representation of expert knowledge for consultation: the CASNET and EXPERT projects. In: Szolovits P, editor. *Artificial Intelligence in Medicine. AAAS Selected Symposia Series*. Boulder CO: Westview Press; 1982:21-55.
32. Kulikowski, C.A. Strategies for test selection in causal network models. Tech. Report #TR-11. *Computers in Biomedicine*. Rutgers University. 1972
33. Sumner J, Wang Y, Tan SY, Chew EHH et al. Perspectives and Experiences With Large Language Models in Health Care: Survey Study. *J Med Internet Res*. 2025 May 1;27:e67383. doi: 10.2196/67383.
34. Maojo, V. Domain-Specific Particularities of Data Mining: Lessons Learned. *Proceedings of ISBMDA (2004)*. Lecture Notes in Computer Science. Pp 235-242.
35. Turing, A. M. Solvable and Unsolvable Problems. *Science News*, 31, 7-23. Penguin Books, Melbourne-London-Baltimore. 1954
36. McCarthy, J. Circumscription—A form of non-monotonic reasoning. *Artificial Intelligence* 1980, 13(1-2), 27-39
37. Minsky, M. *The Emotion Machine: Commonsense Thinking, Artificial Intelligence, and the Future of the Human Mind*. Simon & Schuster. 2006.
38. Yubin K., Hyewon J., Shan Chen, Sh. et al. Medical Hallucination in Foundation Models and Their Impact on Healthcare. medRxiv 2025.02.28.25323115
39. Wu D, Haredasht FN, Maharaj SK, et al. First, do NOHARM: towards clinically safe large language models. *ArXiv [Preprint]*. 2025 Dec 17:arXiv:2512.01241v2.
40. Bastani H, Bastani O, Sungu A et al. Generative AI without guardrails can harm learning: Evidence from high school mathematics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025 Jul;122(26):e2422633122. doi: 10.1073/pnas.2422633122.
41. Abdunour RE, Gin B, Boscardin CK. Educational Strategies for Clinical Supervision of Artificial Intelligence Use. *N Engl J Med*. 2025 Aug 21;393(8):786-797. doi: 10.1056/NEJMra2503232.
42. Fogo AB, Kronbichler A, Bajema IM. AI's Threat to the Medical Profession. *JAMA*. 2024;331(6):471-472. doi:10.1001/jama.2024.0018
43. Yu VL, Fagan LM, Wraith SM et al. Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts. *JAMA*. 1979 Sep 21;242(12):1279-82.
44. Gommers J, Hernström V, Josefsson et al. Interval cancer, sensitivity, and specificity comparing AI-supported mammography screening with standard double reading without AI in the MASAI study: a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, population-based, screening-accuracy trial. *Lancet*. 2026 Jan 31;407(10527):505-514. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02464-X.
45. Kelshiker MA, Bächtiger P, Petri CF et al. Triple cardiovascular disease detection with an artificial intelligence-enabled stethoscope (TRICORDER) in the UK: a cluster-randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2026 Feb 14;407(10529):704-715. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02156-7.
46. Buchanan, B.G. and Shortliffe, E.H. *Rule-based expert systems: The Mycin experiments of the Stanford heuristic programming Project*. Addison-Wesley, Reading, MA.1984

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Maojo V, Kulikowski CA. *Inteligencia Artificial y medicina: diez lecciones aprendidas (y olvidadas): 1970-2026*. *An RANM*. 2026;143(01): 67-75. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev05

---

# OCRONOSIS EXÓGENA, UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

## EXOGENOUS OCHRONOSIS, A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

Andrés Arteaga-Trincado<sup>1</sup>; Claudia Martínez-Norman<sup>1</sup>; Clara Buendía-Martínez<sup>1</sup>; Raquel Sampedro-Ruiz<sup>1</sup>; Patricia Muñoz-Hernández<sup>2</sup>; Esteban Dauden<sup>1</sup>

1. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria-Princesa (IIS-Princesa). Madrid, España.

2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

### Palabras clave:

Ocronosis exógena;  
Tirosinasa;  
Hidroquinona;  
Dermatoscopia;  
Láser.

### Keywords:

Exogenous ochronosis;  
Hydroquinone;  
Tyrosinase;  
Dermoscopy;  
Laser therapy.

### Resumen

La ocronosis exógena representa una dermatosis pigmentaria poco frecuente. Históricamente vinculada al uso de hidroquinona y otros derivados fenólicos tópicos. Aunque fue descrita hace ya más de un siglo, su fisiopatología no ha sido correctamente descifrada hasta tiempos extremadamente recientes y supone un enorme reto, tanto para el clínico por lo difícil de su abordaje diagnóstico-terapéutico dada la escasa evidencia científica, como para las autoridades preventivas debido al uso indiscriminado de agentes despigmentantes a menudo de forma no regulada. No obstante, recientes avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en esta enfermedad, en el papel de la dermatoscopia a la hora de realizar el diagnóstico y en la irrupción de las técnicas físicas con las terapias basadas en láser a la cabeza podrían abrir un nuevo horizonte en el manejo de esta entidad. La presente revisión tratará de aportar algo de luz en esta dermatosis que continua teniendo tantas sombras recogiendo y ordenando la evidencia científica disponible en la actualidad y proponiendo un algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico que trate de servir de apoyo al clínico que se enfrenta a esta patología.

### Abstract

Exogenous ochronosis represents an uncommon pigmentary dermatosis. Historically linked to the use of hydroquinone and other topical phenolic derivatives. Although it was described more than a century ago, its pathophysiology has not been accurately elucidated until very recently. It poses a major challenge both for clinicians—due to the difficulty of its diagnostic and therapeutic approach given the scarce scientific evidence—and for regulatory authorities, owing to the indiscriminate use of depigmenting agents, often in unregulated settings. Nevertheless, recent advances in the understanding of the underlying pathophysiological mechanisms of this disease, in the role of dermoscopy in establishing the diagnosis, and in the emergence of physical techniques—led by laser-based therapies—may open a new horizon in the management of this entity. The present review aims to shed some light on this dermatosis, which continues to have many uncertainties, by compiling and organizing the scientific evidence currently available and proposing a diagnostic-therapeutic management algorithm intended to support clinicians facing this condition.

## INTRODUCCIÓN

El término *ocronosis* procede del vocablo latino *ochre* y fue introducido por el célebre patólogo prusiano Rudolph Virchow en 1865 para describir la tonalidad amarillento-parduzca observada en los depósitos pigmentarios hallados en un paciente afecto de ocronosis endógena, enfermedad también conocida como alcaptonuria (1). Esta enfermedad metabólica de origen hereditario, con un patrón de transmisión autosómico recesivo, se origina

por la falta o disminución de la enzima ácido homogentísico oxidasa, encargada de degradar los aminoácidos tirosina y fenilalanina. Como consecuencia, se acumula ácido homogentísico en el organismo, lo que provoca la típica pigmentación azul oscura de los tejidos cartilagosos y del tejido conjuntivo así como el resto de manifestaciones sistémicas (2).

Con posterioridad, y tomando como referencia la pigmentación anómala descrita por Virchow, se reconoció una forma adquirida u ocronosis

### Autor para la correspondencia

Andrés Arteaga-Trincado  
Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa  
C/ Diego de León, 62 · 28006, Madrid, España.  
Tlf.: +34 628 239 804 | E-Mail: a.artega.tr@gmail.com

exógena, consecuencia de la exposición prolongada a determinados compuestos fenólicos tópicos. Esta variante fue descrita por primera vez a comienzos del siglo XX por el patólogo alemán Ludwig Pick, quien observó un cuadro cutáneo similar tras la exposición a fenol. Décadas más tarde, otro hallazgo decisivo llegó con los trabajos de Findlay y De Beer (1975), que establecieron de manera inequívoca la relación entre el uso crónico de hidroquinona tópica y la aparición de esta patología (3,4).

Existen por tanto dos formas de ocronosis bien diferenciadas: 1) La endógena o alcaptonuria, de carácter genético y con afectación sistémica; 2) La exógena, de carácter adquirido y circunscrita a la piel, provocada por la acumulación dérmica de pigmentos ocronóticos tras el uso prolongado de derivados fenólicos —entre ellos la hidroquinona— como agentes despigmentantes.

Esta última constituye el objeto de la presente revisión. Aunque inicialmente considerada una curiosidad clínica limitada a pacientes de piel oscura en África y Sudamérica, en la actualidad se reconoce su aparición en individuos de distintos fototipos y procedencias, impulsada por el uso global de cosméticos blanqueadores. Su importancia radica no sólo en el impacto estético y psicológico que produce, sino también en las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea, siendo con frecuencia confundida con el empeoramiento de la hiperpigmentación subyacente (3).

Dado el relativo desconocimiento de esta entidad y el aparente aumento de su incidencia, se realizó una revisión de la literatura utilizando como término principal de búsqueda *exogenous ochronosis*. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, incluyendo todos los estudios disponibles hasta la fecha.

## ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Aunque esta enfermedad se ha descrito con la exposición prolongada a multitud de compuestos fenólicos como el resorcinol o el ácido pícrico, siendo el más íntimamente relacionado por mucho la hidroquinona. La hipótesis vigente hasta este mismo año es la postulada por Penneys en 1985 que describía a la ocronosis exógena como una enfermedad causada por la inhibición de la ácido homogentísico oxidasa producida por la hidroquinona tras fotooxidarse, causando una acumulación de ácido homogentísico que posteriormente se polimeriza formando los acúmulos clásicos de pigmento ocronótico en la dermis (5).

Recientemente, Ito et al. han propuesto un auténtico cambio de paradigma a partir de un estudio traslacional. Demuestran que la homogentisato dioxigenasa (HGD) ni siquiera se expresa en la piel humana. Su expresión es

fundamentalmente hepática, donde detoxifica el ácido homogentísico, por lo que es improbable que la hidroquinona tópica alcance el hígado en cantidades suficientes para inhibirla y, además, la afinidad de la hidroquinona por la HGD es baja. En conjunto, todo ello hace poco verosímil que la inhibición de HGD sea el mecanismo causal de la ocronosis exógena. En su lugar, plantean que la tirosinasa oxida la hidroquinona lo cual, tras distintas cascadas químicas, genera hidroquinona-eumelanina (HQ-EM) e hidroquinona-feomelanina (HQ-PM) entre otros productos. Al acumularse en los melanosomas, estos compuestos provocan una reducción tóxica de la actividad del melanocito (de ahí el efecto despigmentante de la hidroquinona), y no una inhibición directa de la tirosinasa, como se había postulado. Parte de los metabolitos de bajo peso molecular, sin embargo, escapan del melanosoma y, en lugar de migrar hacia las porciones superiores de epidermis, se filtran a la dermis, donde se unen a fibras de colágeno fotodañadas, formando las partículas ocronóticas características, lo cual explica que esta enfermedad se produzca casi exclusivamente en áreas fotoexpuestas (6).

## EPIDEMIOLOGÍA

La evidencia más reciente sintetizada por Ishack y Lipner sitúa a la ocronosis exógena asociada a hidroquinona como una entidad que predomina en la mediana edad y muestra una ligera preponderancia del sexo femenino. La susceptibilidad por fototipo es clara: la enfermedad aparece con mayor frecuencia en fototipos altos, resulta extraordinariamente infrecuente en pacientes de fototipo II y no se han publicado casos en fototipo I. En cuanto a la distribución étnica, la población negra es, con diferencia, la más afectada; le siguen las poblaciones asiáticas, mientras que en personas blancas los casos son excepcionales (3). Un segundo eje epidemiológico clave es la exposición acumulada a hidroquinona, tanto en concentración del producto como en duración del uso. La revisión de Ishack y Lipner identifica una correlación positiva entre concentraciones superiores al 4% y el desarrollo de la enfermedad, así como entre exposición prolongada y aparición de lesiones. De hecho, en la mayoría de los casos descritos la hidroquinona superaba el 4% y la duración de uso fue igual o superior a 4-5 años. No obstante, los autores señalan que existen casos con concentraciones  $\leq 4\%$  y exposiciones más breves, lo que sugiere que, aunque dosis y tiempo actúan como potentes moduladores del riesgo, no son los únicos determinantes (3).

En ausencia de estudios con inferencia estadística formal de la incidencia en la población, los datos históricos aportan aproximaciones poblacionales útiles. En una serie sudafricana de 5.128 usuarios de cremas con hidroquinona tópica no regulada durante un año, se observó que el 7,7% desarrolló ocronosis exógena, una cifra que ilustra

la magnitud del problema cuando existe acceso y uso prolongado sin supervisión (7).

De forma concordante, el estudio clásico de Findlay et al. que sentó las bases de la asociación entre hidroquinona y ocronosis exógena documentó que el 11% de los pacientes desarrolló la enfermedad tras el uso de hidroquinona al 6-8% durante periodos de hasta ocho años (8).

Finalmente, conviene subrayar el posible subregistro en determinados entornos. Qorbani et al. destacan que, en Estados Unidos, solo se publicaron 39 casos de ocronosis exógena entre 1983 y 2020, pese a la amplia difusión de tratamientos despigmentantes (9).

## CLÍNICA

La ocronosis exógena suele manifestarse como máculas o pápulas marrón-grisáceas o negro-azuladas en áreas fotoexpuestas, típicamente en personas con antecedente de uso prolongado de cosméticos despigmentantes para melasma. Esta hiperpigmentación, casi siempre asintomática, se localiza sobre prominencias óseas, con predilección por la cara, el cuello, la espalda y las superficies extensoras (4) (Figuras 1 y 2). El principal diagnóstico diferencial clínico de la ocronosis exógena es, paradójicamente, el propio melasma. No obstante, deben considerarse otras causas de hiperpigmentación facial, como el liquen plano pigmentoso, la hiperpigmentación postinflamatoria o la hiperpigmentación secundaria a fármacos como la amiodarona.

Las lesiones papulo-nodulares típicas fueron descritas por Findlay como “pápulas similares al caviar”. Estas lesiones representan los estadios

más graves y avanzados de la enfermedad en los que su diferencia con el melasma es más evidente (8)

Se han propuesto diversas clasificaciones para esta enfermedad, la primera de ellas fue la propuesta en 1979 por Dogliotti y Leibowitz diferenciando tres estadios de la enfermedad (10):

- Estadio I: eritema e hiperpigmentación leve. Es el estadio que supone un mayor reto diagnóstico.
- Estadio II: hiperpigmentación progresiva, millium coloide hiperpigmentado y escasa atrofia.
- Estadio III: Lesiones papulo-nodulares con o sin inflamación circundante.

Destaca también la clasificación propuesta por Hardwick et al en 1989 tras la realización de un estudio epidemiológico con una muestra de 68 pacientes, estableciendo 5 grados consistentes en:

- Grado I: Pigmentación macular tenue con aspecto ahumado.
- Grado II: Moteado macular evidente o presencia de pequeñas pápulas.
- Grado III: Depósitos pigmentarios oscuros y pápulas.
- Grado IV: Millium coloide ( de 1 mm o mayor).
- Grado V: Nódulos o quistes de aspecto queiloideo.

En este estudio el grado más frecuente fue el primero, seguido del segundo (11).



Figura 1. Pigmentación negro-grisácea con tendencia a localizarse en prominencias óseas fotoexpuestas.

## DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de esta enfermedad la dermatoscopia ha resultado ser un arma fundamental desde que se publicara el primer estudio al respecto en 2008 (12), permitiendo realizar el diagnóstico de sospecha desde etapas tempranas, lo cual es de capital importancia ya que es fundamental diferenciar precozmente la ocronosis exógena del melasma para evitar el uso de posibles cremas despigmentantes que puedan agravar el cuadro clínico.

Mientras que el melasma presenta un patrón reticulado marrón claro sobre un fondo claro marrón más tenue, la ocronosis exógena presenta un patrón consistente en glóbulos oscuros sobre un fondo marronáceo, que a menudo obliteran los orificios foliculares (4).

Un reciente estudio multicéntrico realizado por Vinay et al. mostró que las características dermatoscópicas más relevantes por orden de frecuencia eran las siguientes: la obliteración de los orificios foliculares, el punteado pigmentado y las áreas marronáceas amorfas. Los autores recalcan también como hallazgos relevantes las telangiectasias y las estructuras en forma de coma (13) (Figura 3).

Entre otras técnicas diagnósticas potencialmente útiles podemos encontrar la microscopia confocal

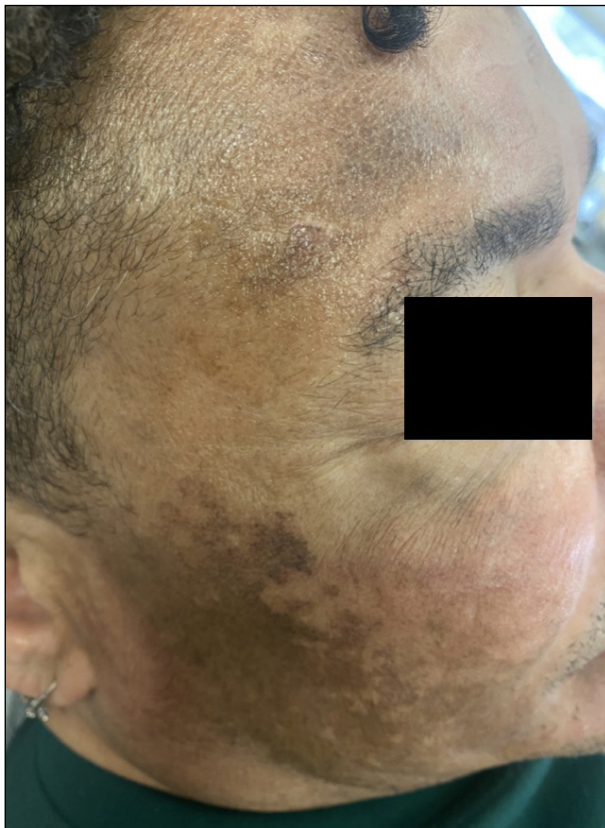


Figura 2. Pigmentación facial con bordes bien definidos.

de reflectancia, en la cual se pueden observar espacios hiporrefractivos de forma ovalada o “de plátano” en la dermis, sirviendo así como un reflejo no invasivo de los característicos hallazgos de esta entidad en la histopatología (14).

No obstante a pesar de todos estos avances diagnósticos, el *gold standard* continúa siendo la histopatología, con unos hallazgos realmente característicos, que de hecho dieron nombre a la enfermedad, pues lo que se puede observar son fibras de coloración amarillento-marronacea (ocre) con forma de “plátano” en la dermis (Figuras 4 y 5). En estadios más avanzados de la enfermedad estas fibras se degradan y se genera millium coloide, surgiendo a su vez un significativo infiltrado inflamatorio formado por histiocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas (4).

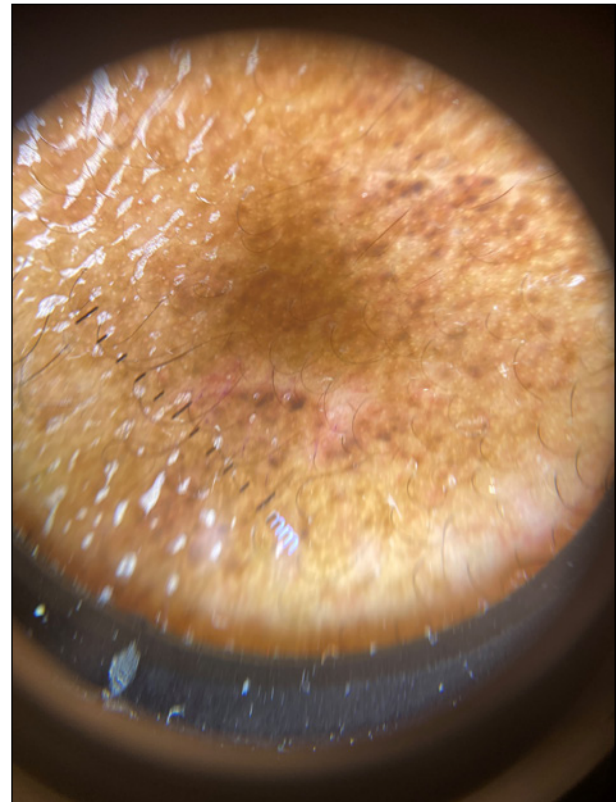


Figura 3. Aspecto dermatoscópico de la Ocronosis exógena; nótese el punteado pigmentado.

## TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la ocronosis exógena continúa siendo un reto clínico significativo. A diferencia de otras discromías, esta entidad presenta a menudo una respuesta pobre e impredecible a los tratamientos convencionales para la hiperpigmentación, lo que obliga a considerar estrategias combinadas, tratamientos físicos avanzados y la prevención como un pilar esencial. La literatura coincide en que ningún tratamiento ofrece resultados universales, pero los avances

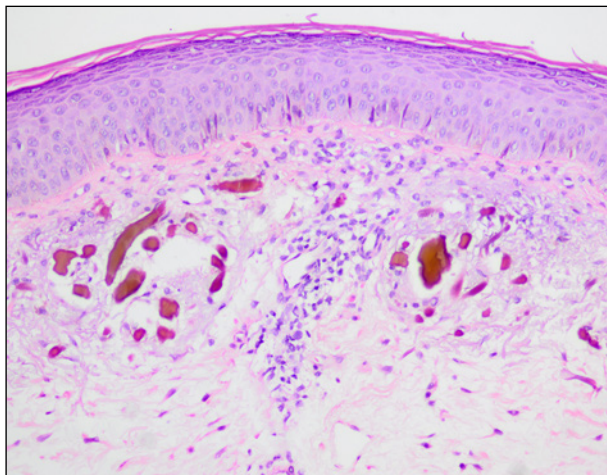


Figura 4. Cuerpos ocrónicos en la dermis superficial (hematoxilina-eosina x 4).gna; nótese el punteado pigmentado.

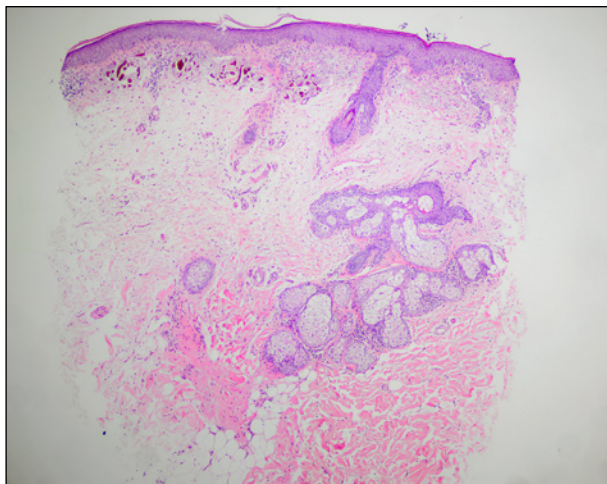


Figura 5. Fibras de color ocre en forma de plátano en la dermis (hematoxilina-eosina x 20).

recientes han ampliado el abanico terapéutico, especialmente en láseres y técnicas mínimamente invasivas. En la tabla 1 se incluyen las opciones terapéuticas empleadas hasta la actualidad.

El primer paso es siempre eliminar el agente causal a la mayor brevedad posible e instaurar medidas de fotoprotección, Esta actuación terapéutica es la única que cuenta con un amplio consenso en la literatura.

Respecto a las terapias tópicas, algunos pequeños estudios publicados en el siglo pasado reportaron mejoría con la aplicación de retinoides tópicos en monoterapia (15). No obstante, la evidencia actual nos lleva a pensar que estos compuestos utilizados de manera tópica constituyen una alternativa poco eficaz en el tratamiento de la ocronosis exógena (16). Los corticoides tópicos han generado resultados controvertidos. Existen estudios que muestran resultados positivos con concentraciones de hidrocortisona al 2,5% (17,18). No obstante, en una de las más grandes y recientes

revisiones no se encontró mejoría alguna al aplicar estos compuestos (16). A su vez el ácido tricloroacético tampoco parece tener un papel relevante en la terapéutica de esta enfermedad (19).

Tanto los corticoides como las tetraciclinas por vía sistémica han demostrado beneficios en esta enfermedad. Sin embargo, los estudios publicados son siempre en el contexto de comorbilidad con sarcoidosis sistémica (recordemos que ambas enfermedades pueden asociarse a pacientes de raza negra) lo cual justifica el empleo de actuaciones terapéuticas con mayor perfil de toxicidad como ciclos largos de 30 mg de prednisona que de otro modo no se hubieran planteado como alternativa en la ocronosis exógena (20,21).

Las terapias que sin duda más efectos beneficiosos han demostrado son las físicas y dentro de estas tiene un papel capital el tratamiento con láser. La base de estos tratamientos se debe a que cuando la energía es emitida por el equipo y se genera el pulso, los cuerpos ocrónicos actúan como cromóforos, absorbiendo esta energía lo que lleva a su destrucción y posterior eliminación por parte de las células partícipes de la cascada inflamatoria que se genera inmediatamente después (16, 22-33).

En la tabla 1 podemos observar todos los regímenes de laserterapia que han demostrado efectos beneficiosos incluyendo el láser de CO<sub>2</sub>, el láser Q-switched de Erb:YAG (láser de granate de itrio-aluminio dopado con erbio), el láser Q-switched Nd:YAG (láser de granate de itrio-aluminio dopado con neodimio), el láser Q-switched de Alejandrita (es el que con más frecuencia y más amplios estudios tiene publicados), el láser Q-switched de Rubí, el laserterapia fraccionado de picosegundo 1064/532 nm, el láser picosegundo de Alejandrita y combinaciones de los anteriores entre ellos o con otras terapias físicas como la dermoabrasión o la IPL (*intense pulse light*, luz intensa pulsada). Destacar que esta última ha demostrado también beneficios en solitario.

Cabe mencionar que en 2023 se publicó por primera vez un estudio en el que 3 de 5 pacientes respondían de manera exitosa al tratamiento con *Microneedling* (16). Esta técnica, surgida en el mundo de la dermocosmética, consiste en crear microlesiones a través de la epidermis hasta llegar a la dermis superficial con pequeñas agujas, lo cual estimula la liberación de factores de crecimiento e induce la producción de colágeno, pudiendo constituir una alternativa barata y con un muy buen perfil de seguridad para el tratamiento de esta enfermedad (34).

Por último, en un estudio reciente, se informa de resultados exitosos empleando como tratamiento vitamina C intradérmica cada 4 semanas consiguiendo a los 3 meses un aclaramiento del 80% de la hiperpigmentación. (35). Sin duda, hacen falta más estudios que validen esta opción terapéutica.

En base a la evidencia actualmente disponible, en la Figura 4 proponemos un algoritmo de manejo para los clínicos que se enfrentan a esta patología (Figura 4).

Tabla. Posibles abordajes terapéuticos.

TÓPICOS	LASER
Ácido retinoico (15)	Laser de CO2 (24)
Hidrocortisona (22,23)	Laser Er:YAG ablativo (25)
SISTÉMICOS	Laser Q-switched Nd:YAG (26)
Prednisona junto cloroquina (18)	Laser Q-switched Alejandrita (16,27)
Tetraciclina (19)	Laser Q-switched de Rubí (28)
INTRADÉRMICOS	Laser fraccionado de picosegundo 1064/532 nm (29)
Vitamina C intradérmica (21)	Laser picosegundo de Alejandrita (30)
COMBINACIONES DE LASER Y OTRAS TERAPIAS FÍSICAS	
Laser de CO2 y dermoabrasión (31)	
Laser Nd:YAG, laser de CO2 ultrapulsado, IPL y dermoabrasión (32)	
Laser Q-switched Nd:YAG y laser de CO2 fraccionado (33)	
Laser Q-switched Nd:YAG, laser de CO2 fraccionado e IPL (34)	
IPL 645 nm en monoterapia (35)	
Microneedling (16)	

Abordajes terapéuticos que han reportado resultados exitosos en literatura.

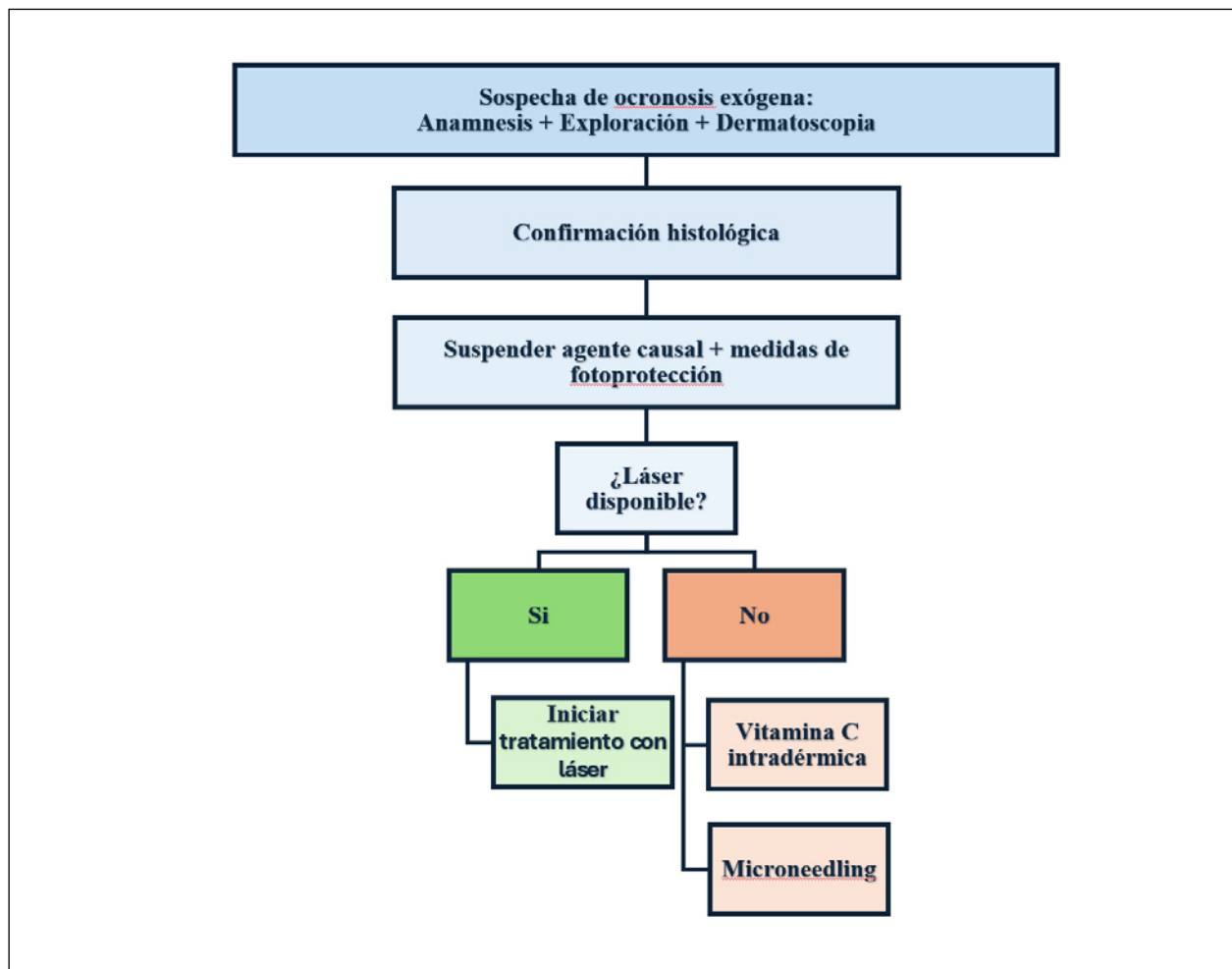


Figura 6. Propuesta de algoritmo de manejo de la Ocronosis exógena.

## CONCLUSIÓN

La ocronosis exógena, durante mucho tiempo considerada una rareza clínica, se ha consolidado como un problema emergente en paralelo a la expansión global del uso de agentes despigmentantes tópicos. Su reconocimiento precoz es fundamental, dado que con frecuencia se interpreta erróneamente como una exacerbación del melasma, lo que conduce a intensificar el uso de hidroquinona y, en consecuencia, a precipitar una progresión acelerada de la enfermedad.

En los últimos años, los avances en fisiopatología han permitido reformular por completo el modelo etiopatogénico clásico. La hipótesis tradicional basada en la inhibición cutánea de la homogentisato oxidasa, una enzima cuya expresión está prácticamente restringida al hígado, ha sido desplazada por un paradigma más sólido: la hidroquinona es metabolizada por la tirosinasa generando compuestos que se acumulan en los melanosomas y, posteriormente, difunden hacia la dermis, donde se forman complejos con fibras colágenas fotoalteradas. Este mecanismo explica la pigmentación ocronótica característica y su predilección casi exclusiva por áreas crónicamente fotoexpuestas.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta con un espectro amplio que abarca desde discretas máculas grisáceas hasta pápulas y nódulos hiperpigmentados de mayor entidad. El desarrollo de la dermatoscopia ha supuesto un hito diagnóstico al permitir la identificación de patrones específicos como los glóbulos marrón-negrucos y la obliteración de orificios foliculares incluso en estadios iniciales. No obstante, la histopatología continúa siendo el patrón de oro, aportando la visualización inequívoca de las clásicas fibras ocronóticas en forma de “cuerpos de banana”.

El abordaje terapéutico sigue siendo especialmente complejo. La suspensión inmediata de la hidroquinona y la instauración de fotoprotección estricta constituyen la base del manejo, si bien rara vez logran una reversión significativa. Las terapias tópicos ofrecen beneficios limitados y los tratamientos sistémicos se reservan para contextos excepcionales. Las modalidades físicas representan el área de mayor progreso: con la terapéutica láser constituyendo el pilar fundamental de los recientes avances y el microneedling y la administración intradérmica de vitamina C constituyendo posibles alternativas de indudable atractivo, aunque la calidad de la evidencia continúa siendo pobre.

En definitiva, la ocronosis exógena constituye una entidad prevenible pero de difícil manejo una vez instaurada. El fortalecimiento de la regulación sobre agentes despigmentantes y la optimización de técnicas diagnósticas y terapéuticas emergentes serán pilares esenciales para mitigar su impacto en los próximos años.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Findlay GH. Ochronosis. *Clin Dermatol*. 1989;7(2):28–35.
2. Beddard AP, Plumtre CM. A further note on ochronosis associated with carboluria. *Q J Med*. 1912;5:505–507.
3. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):675–684. doi: 10.1111/ijd.15878.
4. Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(3):205–212. doi: 10.1007/s40257-015-0126-8.
5. Penneys NS. Ochronosislike pigmentation from hydroquinone bleaching creams. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1239–1240.
6. Ito S, Kolbe L, Weets G, Rogers T, et al. Exogenous ochronosis by hydroquinone is not caused by inhibition of homogentisate dioxygenase but potentially by tyrosinase-catalysed metabolism of hydroquinone. *Br J Dermatol*. 2025;193(5):959–967. doi: 10.1093/bjd/ljaf273.
7. Phillips JI, Isaacson C, Carman H. Ochronosis in black South Africans who used skin lighteners. *Am J Dermatopathol* 1986; 8(1): 14–21.
8. Findlay GH, Morrison JGL, Simson LW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* 1975; 93(6): 613–622. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1975.tb05110.x>.
9. Qorbani A, Mubasher A, Sarantopoulos GP, Nelson S, Fung MA. Exogenous Ochronosis (EO): Skin lightening cream causing rare caviar-like lesion with banana-like pigments; review of literature and histological comparison with endogenous counterpart. *Autops Case Rep*. 2020;10(4):197. doi:10.4322/acr.2020.197.
10. Dogliotti M, Leibowitz M. Granulomatous ochronosis – A cosmetic-induced skin disorder in blacks. *S Afr Med J*. 1979;56(3):757–760.
11. Hardwick N, Van Gelder LW, Van der Merwe CA, Van der Merwe MP. Exogenous ochronosis: An epidemiological study. *Br J Dermatol*. 1989;120(2):229–238. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb07787.x.
12. Charlin R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol*. 2008;47(1):19–23.
13. Vinay K, Mehta H, Bhat YJ, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of exogenous ochronosis: results of a multicentre study by

- the International Dermoscopy Society Dermoscopy in Skin of Color Task Force. *Clin Exp Dermatol.* 2025;50(9):1777-1785. doi: 10.1093/ced/llaf159.
14. Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, Lloreta J, Puig S, Vélez M, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis. *Arch Dermatol.* 2010;146(9):1021-1025. doi: 10.1001/archdermatol.2010.205.
  15. Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis.* 1994;31(1):57-58.
  16. Lazar M, De La Garza H, Vashi NA. Exogenous Ochronosis: Characterizing a Rare Disorder in Skin of Color. *J Clin Med.* 2023;12(13):4341. doi: 10.3390/jcm12134341.
  17. Cullison D, Abele DC, O'Quinn JL. Localized exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(6):882-889.
  18. Lawrence N, Bligard CA, Reed R, Perret WJ. Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(5):1207-1211.
  19. Diven DG, Smith EB, Pupo RA, Lee M. Hydroquinone-induced localized exogenous ochronosis treated with dermabrasion and CO2 laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(11):1018-1022.
  20. Moche MJ, Glassman SJ, Modi D, Grayson W. Cutaneous an-nular sarcoidosis developing on a background of exogenous ochronosis: a report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):399-402.
  21. Fisher AA. Tetracycline treatment for sarcoid-like ochronosis due to hydroquinone. *Cutis.* 1988;42(1):19-20.
  22. Carvalho CG, Vilela V, Rocha AE, Carvalho GD, França ER, Rodrigues AG. Exogenous ochronosis treated with CO2 Laser. *Surg Cosmet Dermatol.* 2016;8 (4):370-372. doi:10.5935/scd1984-8773.201684863.
  23. Chaptini C, Huilgol SC. Erbium-doped yttrium aluminium garnet ablative laser treatment for endogenous ochronosis. *Australas J Dermatol.* 2015;56(3):212-214. doi:10.1111/ajd.12199.
  24. Tan SK. Exogenous ochronosis - successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(5):274-278. doi:10.3109/14764172.2012.758379.
  25. Bellew SG, Alster TS. Treatment of exogenous ochronosis with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser. *Dermatol Surg.* 2004;30(4):555-558. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30177.x.
  26. Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, Phillips TJ. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5):869-871. doi:10.1016/s0190-9622(00)90257-3.
  27. Méndez Baca I, Al-Niaimi F, Colina C, Anuzita A. A case of ochronosis successfully treated with the picosecond laser. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1322-1325. doi:10.1111/jocd.12834.
  28. Almutairi R, Usmani S, Mubarak S, Aldaraji W. Novel picosecond 755 nm alexandrite laser for treating exogenous ochronosis. *Int J Dermatol.* 2024;63(12):455-456. doi:10.1111/ijd.17290.
  29. Diven DG, Smith EB, Pupo RA, Lee M. Hydroquinone-induced localized exogenous ochronosis treated with dermabrasion and CO2 laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(11):1018-1022. doi:10.1111/j.1524-4725.1990.tb00326.x.
  30. França ER, Paiva V, Toscano LPN, Nunes GJB, Rodrigues TFA. Exogenous ochronosis: a case report. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010;2 (4):319-321.
  31. Kanechorn-Na-Ayuthaya P, Niumphradit N, Aunhachoke K, Nakakes A, Sittiwangkul R, Srisuttiyakorn C. Effect of combination of 1064 nm Q-switched Nd:YAG and fractional carbon dioxide lasers for treating exogenous ochronosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(1):42-45. doi:10.3109/14764172.2012.748198.
  32. Ceglio WW, Careta MF, Patriota R, Torezan LA. Exogenous ochronosis successfully treated with the combination of intense pulsed light and fractional CO(2) laser. *An Bras Dermatol.* 2023;98(1):138-140. doi:10.1016/j.abd.2021.08.013.
  33. Lee MD, Weiss E. Treatment of exogenous ochronosis with advanced fluorescence technology. *Dermatol Surg.* 2014;40(9):1046-1048. doi:10.1097/01.DSS.0000452636.14458.ed.
  34. Hou A, Cohen B, Haimovic A, Elbuluk N. Microneedling: A Comprehensive Review. *Dermatol Surg.* 2017;43(3):321-339. doi: 10.1097/DSS.0000000000000924.
  35. Rajesh Gulwani P, Parekh AR, Shah HA. Intradermal vitamin C: A new paradigm in the treatment of exogenous ochronosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2024 Mar 14:1-3. doi: 10.25259/IJDVL\_890\_2023.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**  
**Arteaga-Trincado A, Martínez-Norman C, Buendía-Martínez C, Sampedro-Ruiz R, Muñoz-Hernández P, Dauden E. Ocronosis exógena, un reto diagnóstico y terapéutico. An RANM. 2026;143(01): 76-83. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev06**

---

# MICROSCOPIA CONFOCAL EN EL ANÁLISIS DE LESIONES CUTÁNEAS EQUÍVOCAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

## CONFOCAL MICROSCOPY IN THE EVALUATION OF EQUIVOCAL CUTANEOUS LESIONS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Claudia Alonso Cañas<sup>1</sup>; María Uxua Floristán Muruzabal<sup>1</sup>; Giulia Greta Dradi<sup>2</sup>; José Luis López Estebanz<sup>1</sup>; Reyes Gamo Villegas<sup>1</sup>

1. Servicio de Dermatología Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

2. Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Getafe.

### Palabras clave:

Microscopía confocal;  
Dermatoscopia;  
Melanoma.

### Keywords:

Reflectance confocal  
microscopy;  
Dermoscopy;  
Melanoma.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La dermatoscopia es una técnica in vivo no invasiva que consiste en la evaluación de lesiones cutáneas mediante una lente de aumento y un sistema de iluminación, haciendo translúcida la capa córnea. Puede complementarse con la microscopía confocal de reflectancia (MCR), una técnica in vivo no invasiva con resolución celular que obtiene cortes horizontales de la piel hasta la dermis papilar a través de la reflexión de una luz láser.

**Este estudio pretende evaluar la confianza diagnóstica y el manejo terapéutico de las lesiones cutáneas tumorales equívocas al añadir la MCR al análisis clínico-dermatoscópico.**

**Métodos:** Se estudiaron 791 lesiones evaluadas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón entre marzo de 2020 y enero de 2023 analizando el diagnóstico, la confianza diagnóstica y el manejo terapéutico tras cada técnica. En las lesiones extirpadas se compararon los resultados con el diagnóstico histopatológico y se realizó un análisis estadístico en base al programa SPSS.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 655 pacientes (59,8% mujeres y 40,2% hombres) con una edad media al diagnóstico de 57,3 años (DE 18,56). Las lesiones se localizaron mayoritariamente en tronco (43,7%) y cabeza y cuello (25,8%).

La confianza diagnóstica media fue 6,86 (DE 1,3) mediante clínica y dermatoscopia y 8,57 (DE 1,194) tras el estudio con MCR. La confianza diagnóstica de las lesiones aumentó en el 84,55% de los casos tras el estudio con MCR ( $p < 0,001$ ).

El diagnóstico clínico-dermatoscópico coincidió con el histopatológico en un 78% de las lesiones malignas, mientras que la concordancia histopatológica con MCR fue del 83,1%.

**Conclusiones:** La MCR es una técnica útil en el diagnóstico de lesiones cutáneas equívocas, ya que aumenta la confianza diagnóstica, propone un manejo menos agresivo y tiene una concordancia diagnóstica mayor que la clínica y dermatoscopia con el diagnóstico histopatológico.

### Abstract

**Background and objective:** Dermoscopy is an in vivo technique that uses a magnifying lens and an illumination system to render the stratum corneum translucent, allowing the evaluation of skin lesions. In equivocal lesions, reflectance confocal microscopy (RCM) can be used as a complementary tool. RCM is a non-invasive in vivo technique that enables the evaluation of skin lesions through horizontal optical sections, reaching the papillary dermis by means of laser light reflection.

**This study aims to evaluate diagnostic confidence and therapeutic management of equivocal tumoral skin lesions when RCM is added to clinical and dermoscopic assessment.**

**Methods:** A total of 791 lesions were evaluated at Hospital Universitario Fundación Alcorcón between March 2020 and January 2023. Diagnostic accuracy, diagnostic confidence, and therapeutic management were analyzed after each technique. In addition, the results were compared with the histopathological diagnosis, and a statistical analysis was performed using SPSS software.

**Results:** The sample included 655 patients (59.8% women and 40.2% men), with a mean age at diagnosis of 57.3 years (SD 18.56). Lesions were mainly located on the trunk (43.7%) and the head and neck region (25.8%).

### Autor para la correspondencia

Claudia Alonso Cañas

Servicio de Dermatología Hospital. Universitario Fundación Alcorcón

Av/ Budapest 1 · 28922, Madrid, España.

Tlf.: +34 628 187 610 | E-Mail: claudialonsoc@gmail.com

Mean diagnostic confidence was 6.86 (SD 1.3) with clinical and dermoscopic evaluation and 8.57 (SD 1.194) with reflectance confocal microscopy (RCM). Diagnostic confidence increased in 84.55% of cases after RCM assessment ( $p < 0.001$ ). Clinical-dermoscopic diagnosis agreed with histopathological findings in 78% of malignant lesions, whereas histopathological concordance with RCM was 83.14%. Conclusions: RCM is a useful technique for the diagnosis of equivocal skin lesions, as it increases diagnostic confidence, suggests a less aggressive management, and shows higher diagnostic concordance with histopathology than clinical and dermoscopic evaluation alone.

## INTRODUCCIÓN

La dermatoscopia o microscopía de epiluminiscencia es una técnica in vivo no invasiva que permite el análisis de estructuras no visibles a la exploración física, utilizando una lente de aumento y un sistema de iluminación que hace traslúcida la capa córnea de la epidermis. Actualmente el diagnóstico combinado clínico-dermatoscópico es la base del diagnóstico dermatológico de las lesiones cutáneas (1). Sin embargo, algunas lesiones pueden resultar equívocas o difíciles de categorizar, siendo estas aquellas lesiones tumorales que presentan características atípicas que dificultan su clasificación y pueden conducir a biopsias o tratamientos innecesarios. En estos casos puede ser útil la ampliación del estudio con otras técnicas diagnósticas, como la microscopía confocal de reflectancia (MCR).

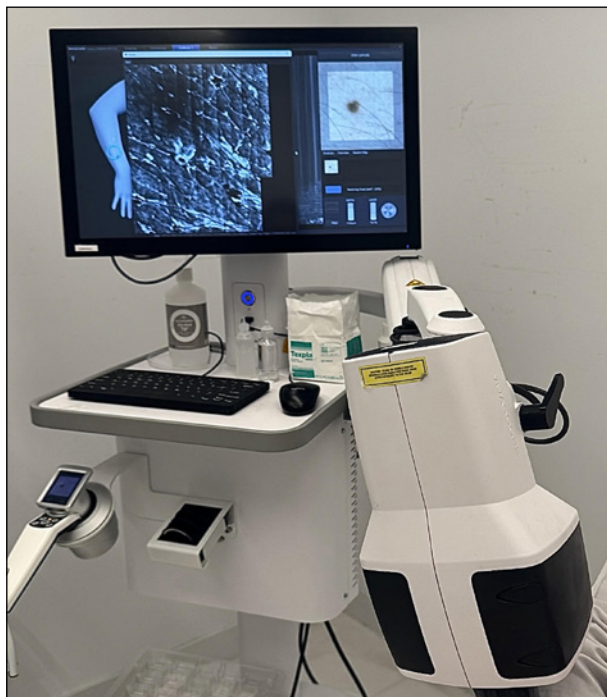


Figura 1. Técnica de imagen de microscopía confocal. Una anilla se pega en la lesión cutánea a estudio y el microscopio confocal toma imágenes paralelas en diferentes capas de la piel, desde la epidermis superficial hasta la dermis papilar con una resolución casi histológica.

La MCR ha supuesto un gran avance en la dermatología, permitiendo una visualización quasihistológica de las lesiones mediante una evaluación no invasiva e in vivo en tiempo real a través de cortes horizontales desde la capa córnea hasta cortes superficiales de la dermis papilar, con una resolución celular similar a la histología (Figura 1). Estas imágenes se obtienen a través del contraste de la reflexión de una luz láser en las diferentes estructuras y organelas celulares y microestructuras extracelulares que, según sus índices específicos de refracción, serán visualizadas y reconstruidas en una imagen que será posteriormente estudiada (2)(Figura 2).

Un estudio reciente publicado en Actas Dermo-Sifiliográficas evaluó la eficacia de la MCR en el diagnóstico de lesiones pigmentadas equívocas. En este ensayo clínico con 3.165 pacientes se observó que al añadir la MCR al examen clínico y dermatoscópico se aumentaba el valor predictivo positivo para melanoma (33,3% frente a 18,9%) y se reducía el número necesario de extirpaciones para diagnosticar un melanoma (3,0 frente a 5,3). Además, el seguimiento reveló melanomas en estadio IA con un índice de Breslow inferior a 0,5 mm, lo que sugiere una detección más temprana de lesiones malignas (3).

Asimismo, un metaanálisis publicado en Cochrane Library evaluó la precisión de la MCR en el diagnóstico de melanoma en comparación con la dermatoscopia y el examen clínico. Los resultados indicaron que la MCR tiene una mayor sensibilidad y especificidad (4).

Otros estudios en los que también se demuestra un aumento de la sensibilidad y especificidad mediante el uso de MCR revelan a su vez un aumento de la confianza diagnóstica al utilizar esta técnica en comparación con el uso de clínica y dermatoscopia (5). Esta confianza diagnóstica aumenta a medida que aumenta la experiencia de los observadores, demostrando una curva de aprendizaje en la técnica (6).

A pesar de su gran utilidad, hay lesiones consideradas “falsos imitadores de melanoma” como son el nevus de Spitz, nevus recurrentes, nevus displásicos, nevus de Sutton o halo nevus y los nevus hipermelanocíticos (7). Estas lesiones equívocas dificultan la correcta clasificación de todas las lesiones estudiadas, influyendo en el número de intervenciones quirúrgicas realizadas.

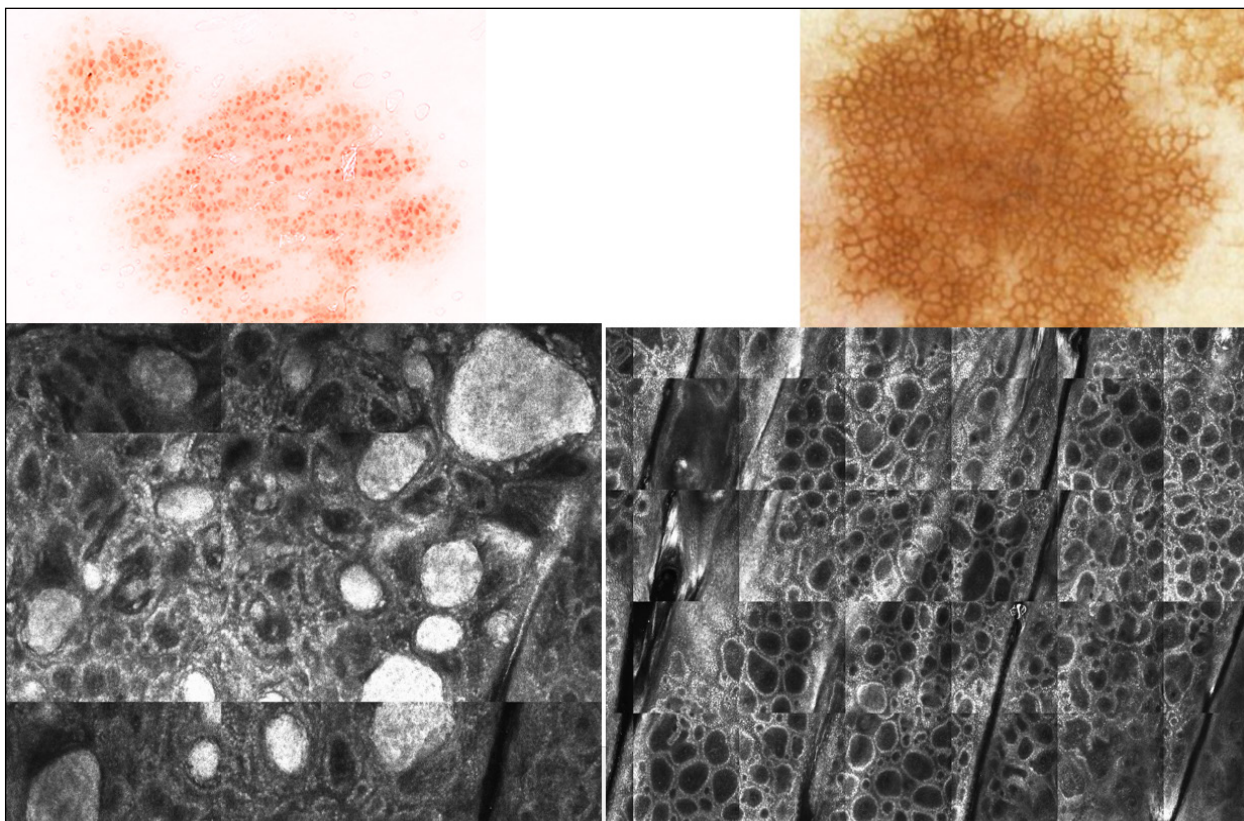


Figura 2. Correlación clínico-dermatoscópica con microscopía confocal. A la izquierda podemos observar glóbulos típicos por dermatoscopia y su correlación por confocal con nidos densos regulares por microscopía confocal. A la derecha se observa el patrón reticular típico por dermatoscopia y su correlación con un patrón en anillos por microscopía confocal.

El presente estudio pretende analizar la confianza diagnóstica mediante la clínica y dermatoscopia en comparación con la MCR, así como el manejo terapéutico tras la utilización de esta técnica en la práctica clínica habitual, en base a los datos recogidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, transversal y retrospectivo unicéntrico. Los pacientes con lesiones clínicamente y dermatoscópicamente equívocas fueron evaluados mediante microscopía confocal reflectante (MCR).

En una primera fase, se estableció una presunción diagnóstica basada exclusivamente en la clínica y la dermatoscopia, asignando además un grado de seguridad diagnóstica en una escala de 0 a 10.

Posteriormente, tras la realización de la MCR, se emitió un nuevo diagnóstico, junto con el

correspondiente grado de seguridad (0-10), permitiendo así comparar la variación en la confianza diagnóstica tras la evaluación confocal.

En aquellos casos en los que la MCR mostró criterios de atipia celular o arquitectural, la lesión fue extirpada quirúrgicamente y remitida para estudio histopatológico.

### Muestra

El estudio incluye a 655 pacientes estudiados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón entre marzo de 2020 y enero de 2023. Se han recogido un total de 791 lesiones cutáneas analizadas tanto por clínica y dermatoscopia como por MCR.

Se han excluido los pacientes derivados a otro centro sanitario para continuar seguimiento, aquellos en los que no se realizó un estudio con microscopía confocal y en los que no estaban correctamente recogidos los datos necesarios para el análisis.

### Datos

La recogida de datos se ha realizado en una base de datos anonimizada en la que se recoge

el sexo, la localización de la lesión, la fecha de nacimiento, fecha de visita, diagnóstico clínico-dermatoscópico, confianza diagnóstica tras valoración clínico-dermatoscópica, manejo terapéutico teórico, confianza diagnóstica tras la realización de MCR, diagnóstico tras la MCR, manejo terapéutico realizado y el análisis histopatológico en los casos pertinentes.

Los diagnósticos se dividieron en 3 grupos: benigno, intermedio o maligno. En las lesiones extirpadas cuyo diagnóstico histopatológico se compone a su vez de varios diagnósticos, se tomó el de mayor malignidad para el análisis estadístico.

En el grupo benigno se incluyeron nevus (61 por clínica y dermatoscopia, 191 por MCR y 33 por anatomía patológica), nevus congénito (12, 16, 1), nevus juntural (7, 21, 19), nevus hipermelanocítico (6, 14, 10), nevus azul (13, 12, 9), nevus intradérmico (2, 5, 9), nevus traumatizado (9, 5, 6), lentigo solar (49, 50, 2), queratosis liquenoide (14, 25, 1), queratosis seborreica (36, 41, 4), hemangioma (1, 1, 2), dermatofibroma (3, 2, 4) y otros (39, 64, 28).

En el grupo intermedio se incluyeron nevus atípico (79, 55, 53), nevus con distorsión arquitectural o nevus con atipia citológica tras MCR (1, 24, 34), nevus de Spitz (2, 3, 3), hiperplasia melanocítica atípica (0, 1, 8) y queratosis actínica (8, 8, 9). También se incluyó en este grupo el diagnóstico de nevus atípico con cambios (208, 0, 0) en dermatoscopia digital en pacientes de alto riesgo de melanoma. Estos son nevus con cambios detectados mediante dermatoscopia digital, una técnica de seguimiento que consiste en la toma periódica de imágenes de nevus melanocíticos para detectar cambios; una lesión melanocítica inestable en estos pacientes de alto riesgo de melanoma alerta sobre la posible malignidad de una lesión. Se han considerado en el grupo intermedio, ya que todas estas lesiones deben ser extirpadas para descartar melanoma en ausencia de MCR. Si el MCR no detecta atipia citoarquitectural en estas lesiones con cambios podemos proceder a su seguimiento y no requieren extirpación.

En el grupo maligno se incluyeron lentigo maligno facial (36, 27, 19) y extrafacial (61, 61, 57), otros tipos de melanoma (58, 86, 56), enfermedad de bowen (8, 6, 6), carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular (78, 73, 56).

### **Estadística**

El análisis estadístico ha sido realizado en colaboración con la sección de estadística del Hospital Universitario Fundación Alcorcón mediante el sistema SPSS. Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas se resumen mediante medias y desviaciones estándar. Para comparar diferencias entre técnicas en función

de variables categóricas se realizó un análisis univariante, aplicando pruebas de concordancia diagnóstica con coeficiente kappa y pruebas de McNemar y McNemar-Bowker. Se aplicó el test Chi cuadrado para analizar variables categóricas para datos independientes o no apareados. Para comparar variables cuantitativas se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de los datos.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 655 pacientes, 392 mujeres (59,8%) y 263 hombres (40,2%) con una edad media al diagnóstico de 57,03 años (DE 18,56), y un rango de 4,92 a 99,34 años. El 85,5% de los sujetos fueron evaluados por una sola lesión, el 12,1% por dos lesiones y el 2,4% por tres o más lesiones cutáneas. En cuanto a la localización, la mayoría se situaron en tronco (43,7%), seguidas de cabeza y cuello (25,8%), miembros inferiores (14,8%) y miembros superiores (14,4%).

### **Confianza diagnóstica**

La confianza diagnóstica se dividió en baja (menor o igual a 6), notable (7-8) y alta (9-10). Mediante el uso de clínica y dermatoscopia la confianza fue baja en un 39,1% de las lesiones, notable en un 50,4% y alta en un 10,5%. En contraste, la confianza diagnóstica al añadir MCR fue baja en un 5,6%, notable en un 37,7% y alta en un 56,6% de los diagnósticos.

La confianza clínico-dermatoscópica media fue de 6,86 (DE 1,3) ascendiendo a 8,57 (DE 1,194) con MCR.

La confianza diagnóstica de las lesiones tras el estudio con MCR aumentó en el 84,6%, no se modificó en el 12,9% y disminuyó en el 2,5% ( $p < 0,001$ ).

### **Manejo terapéutico**

El manejo clínico sin el uso de MCR resultó en alta del paciente en el 3,5% de los casos, observación en el 21,6%, biopsia en el 16,1% y extirpación en el 58,8%. Por otro lado, tras la evaluación con MCR, se observó un cambio significativo en la conducta terapéutica, con un 19% de altas, 34,6% de observación, 2,9% biopsia, 42,7% extirpación y un 0,8% de terapia local (imiquimod o crioterapia) (Figura 3).

El manejo clínico-dermatoscópico propuesto era más agresivo que el indicado tras la utilización de MCR en un 42,8% de las lesiones, igual en un 46,5% y menos agresivo en un 10,8%.

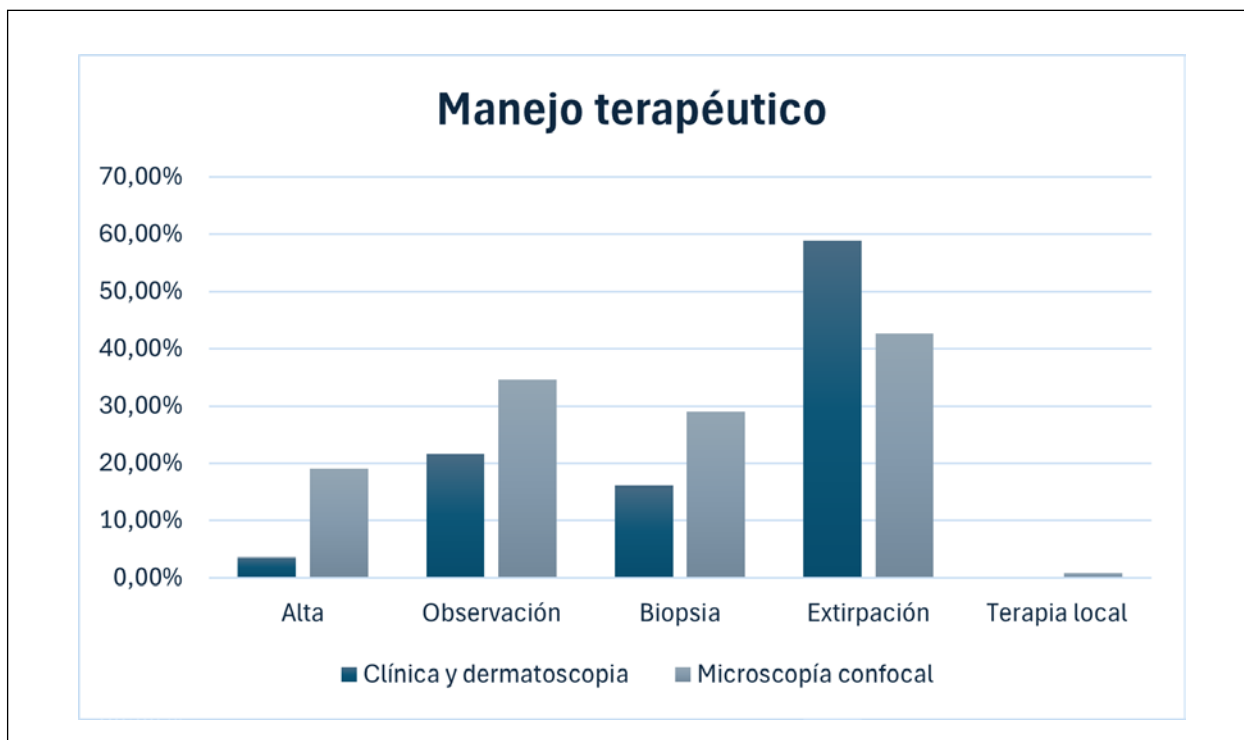


Figura 3. Manejo terapéutico tras evaluación clínico-dermatoscópica y microscopía confocal.

### Concordancia diagnóstica

Al analizar todas las lesiones desde un punto de vista clínico-dermatoscópico, nevus atípico con cambios (en pacientes en seguimiento con dermatoscopia digital) supuso un 26,3% de los diagnósticos, seguido de lentigo maligno (12,5%), nevus atípico (10%) y carcinoma basocelular (9,9%). Añadiendo la MCR el diagnóstico más frecuente fue nevus (23,9%) seguido de lentigo maligno (18,3%), melanoma (10,6%) y carcinoma basocelular (9,2%).

El estudio diagnóstico mediante el uso combinado de clínica y dermatoscopia resultó en un 31,9% de las lesiones siendo caracterizadas como benignas, un 37,7% como intermedias (26,3% son lesiones estudiadas mediante dermatoscopia digital y consideradas como lesiones intermedias que, en ausencia de MCR, requieren extirpación para descartar melanoma) y un 30,5% como malignas. Al utilizar la MCR se caracterizaron como benignas un 58,2% de las lesiones, intermedias un 9,9% y malignas un 32%.

En este diagnóstico clasificatorio en lesiones tumorales benignas, intermedias o malignas, comparando el alcanzado tras la evaluación clínico-dermatoscópica con aquel obtenido tras la utilización de la MCR, se observó un mayor grado de malignidad valorado tras la evaluación con MCR en un 5,2% de las lesiones, una misma valoración de malignidad en un 58,8% y un menor grado de malignidad en un 36,1% ( $p < 0,001$ ).

Analizando únicamente las 357 lesiones extirpadas o biopsiadas, correspondientes a un 45,1% de todas las lesiones estudiadas, en base al diagnóstico clínico-dermatoscópico 45 fueron consideradas benignas (12,6%), 118 intermedias (33%) y 194 malignas (54,3%). Según el diagnóstico alcanzado por MCR 64 lesiones fueron consideradas benignas previas a la intervención (17,9%), 54 intermedias (15,1%) y 239 malignas (67%). Tras el análisis histopatológico de las lesiones biopsiadas o extirpadas se consideraron benignas 117 (32,8%), intermedias 62 (17,2%) y malignas 178 (49,9%). 148 de las 178 lesiones caracterizadas como malignas tras la histología fueron correctamente diagnosticadas mediante MCR, revelando un 83,1% de concordancia diagnóstica para lesiones malignas. En el caso de la clínica y la dermatoscopia este número fue de 117 de 150 tras excluir las estudiadas mediante dermatoscopia digital, siendo la concordancia diagnóstica en lesiones malignas de un 78%.

De las 357 lesiones biopsiadas o extirpadas, 87 fueron evaluadas previamente al diagnóstico mediante dermatoscopia digital, un 24,4% de las mismas. Se estudió la concordancia diagnóstica mediante las diferentes técnicas en aquellas lesiones que no fueron diagnosticadas mediante dermatoscopia digital, siendo estas 270 lesiones. El diagnóstico clínico-dermatoscópico se correspondía con el diagnóstico histopatológico en un total de 146 lesiones, un 54,0% de las mismas. En contraposición, el diagnóstico por MCR se correspondía con el diagnóstico histopatológico en 177 lesiones, ascendiendo a un 65,6% (Figura 4).

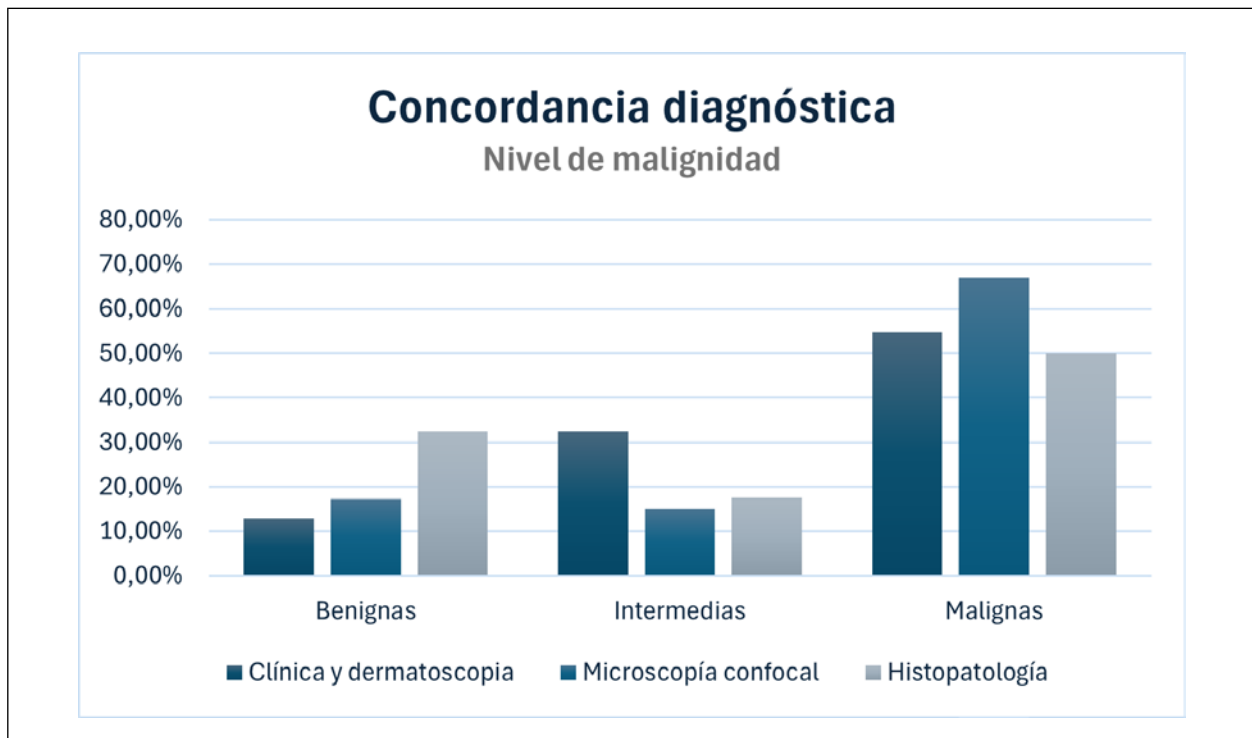


Figura 4. Concordancia diagnóstica. Nivel de malignidad tras evaluación clínico-dermatoscópica, microscopía confocal e histopatología.

Concretamente en el diagnóstico de lentigo maligno, de las 98 sospechas por clínica y dermatoscopia se confirmaron por confocal 64, un 65,3% y, de ellas, en la histología se confirmaron 40, correspondiendo a un 40,8% de las sospechas por dermatoscopia y un 62,5% de las sospechas por el uso combinado de dermatoscopia y MCR. El resto fueron informadas de queratosis actínica pigmentada, hiperplasia melanocítica atípica y nevus displásico mayoritariamente.

El seguimiento posterior de las lesiones no extirpadas durante la realización del estudio no ha revelado lesiones cutáneas que hayan sido posteriormente clasificadas como malignas o hayan requerido extirpación debido a una malignización de las mismas.

## DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio podemos afirmar que la evaluación de lesiones cutáneas equívocas con MCR aumenta significativamente la confianza diagnóstica. Previo a la evaluación con MCR la confianza media en el diagnóstico era de 6,86, ascendiendo a 8,57 tras la realización de la misma.

Las lesiones con cambios significativos en el seguimiento con dermatoscopia digital, en ausencia de MCR, requieren extirpación, ya que la inestabilidad evolutiva constituye un criterio

relevante para descartar malignidad, incluso sin atipia clínica o dermatoscópica franca (8).

Tras la implementación de la MCR, 121 de las 208 lesiones (58,1%) seguidas mediante dermatoscopia digital fueron finalmente consideradas benignas por la ausencia de atipia citoarquitectural, optándose por un manejo conservador y reduciendo así el número de intervenciones quirúrgicas.

De las 87 lesiones que, tras el estudio con MCR, mostraron atipia celular o arquitectural o un diagnóstico no concluyente, el 39,1% resultó maligno en el análisis histopatológico, y el 27,6% fue finalmente categorizado como nevus displásico.

Asimismo, la evaluación global de las lesiones malignas mediante MCR coincidió con el diagnóstico histopatológico en el 83,1% de los casos, superando la concordancia observada con el diagnóstico clínico-dermatoscópico (78%). Esta concordancia es de capital importancia en la práctica clínica habitual, puesto que la principal decisión a tomar en el estudio de las lesiones cutáneas es si se debe o no proceder a su extirpación.

La MCR es especialmente útil en el diagnóstico de lentigo maligno, ya que esta técnica permite ver al completo los bordes y la profundidad de este tipo de melanoma. Un 62,4% de las lesiones con sospecha por MCR de lentigo maligno se confirmaron histológicamente. El resto de las lesiones

extirpadas con la sospecha de lentigo maligno fueron diagnosticadas en su mayoría de nevus displásico y de hiperplasia melanocítica atípica.

La hiperplasia melanocítica atípica y el nevus displásico constituyen lesiones melanocíticas que pueden situarse dentro del espectro evolutivo de las proliferaciones melanocíticas en piel fotoexpuesta. Desde el punto de vista histológico, ambas entidades pueden mostrar hallazgos superpuestos con el lentigo maligno, formando parte del continuo diagnóstico que va desde alteraciones melanocíticas atípicas hasta el melanoma in situ.

Con frecuencia, estas lesiones se incluyen en el diagnóstico diferencial del lentigo maligno, especialmente en biopsias parciales o en estadios iniciales, donde los criterios morfológicos pueden ser sutiles. En este contexto, consideramos que tanto la hiperplasia melanocítica atípica como el nevus displásico pueden representar, en determinados casos, lesiones precursoras dentro de la secuencia de progresión hacia lentigo maligno.

En cuanto al manejo, tras la evaluación clínico-dermatoscópica serían extirpadas quirúrgicamente un 74,9% de las lesiones, porcentaje que disminuye al 45,6% tras la implementación de la MCR. De estas últimas, un 50% resultaron malignas tras el análisis histológico. Estos resultados sugieren que se siguen extirpando lesiones que podrían beneficiarse de un manejo más conservador. Sin embargo, comparado con el manejo terapéutico sin el uso de la MCR, se objetiva una reducción significativa de intervenciones (29,3%), lo cual demuestra la gran utilidad de la MCR a la hora de evitar biopsias o extirpaciones innecesarias.

## CONCLUSIONES

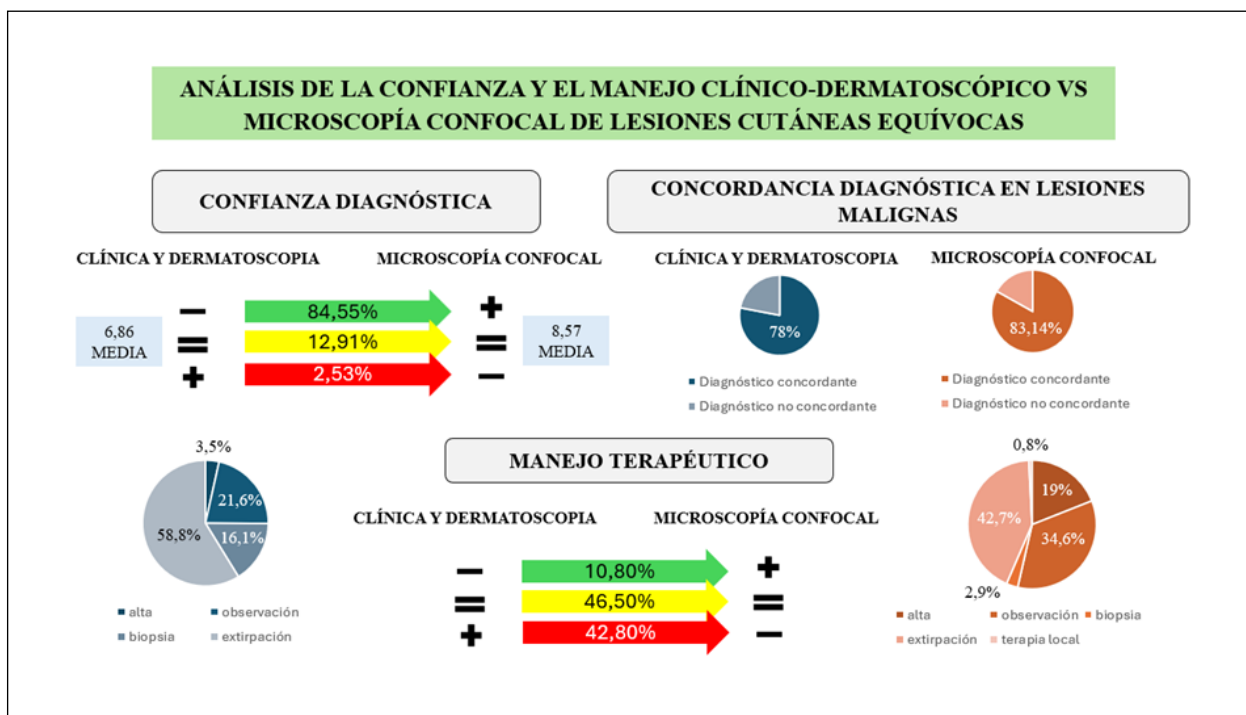
Los resultados del estudio evidencian que la MCR mejora la confianza diagnóstica en la práctica clínica habitual en lesiones tumorales difíciles o equívocas. Esto supone una reducción del número de intervenciones quirúrgicas y biopsias innecesarias. También se demuestra mediante el uso de la MCR una mayor concordancia diagnóstica con los resultados histopatológicos en comparación con la clínica y dermatoscopia. Estas ventajas sugieren su utilidad en la toma de decisiones clínicas para el manejo de lesiones cutáneas equívocas.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Braun RP, Oliviero M, Kolm I, French LE, Marghoob AA, Rabinovitz H. Dermoscopy: what's new? Clin Dermatol [Internet]. 2009;27(1):26-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.003>
- Lboukili I, Stamatias G, Descombes X. Automating reflectance confocal microscopy image



Resumen visual

- analysis for dermatological research: a review. *J Biomed Opt* [Internet]. 2022;27(7). <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.27.7.070902>
3. Corbella-Bagot L, Luque-Luna M, Morgado-Carrasco D. FR – Microscopía confocal de reflectancia en el diagnóstico de lesiones pigmentadas equívocas. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2023;114(9):816–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.046>
  4. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, Chuchu N, Bayliss SE, Patel L, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Libr* [Internet]. 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013190>
  5. Yélamos O, Manubens E, Jain M, Chavez-Bourgeois M, Pulijal SV, Dusza SW, et al. Improvement of diagnostic confidence and management of equivocal skin lesions by integration of reflectance confocal microscopy in daily practice: Prospective study in 2 referral skin cancer centers. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;83(4):1057–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.101>
  6. Tamariz VV. Estudio de la curva de aprendizaje del uso de la microscopía confocal de reflectancia en un grupo de observadores noveles para el diagnóstico de lesiones cutáneas equívocas. [Facultad de Medicina]: Universidad Complutense de Madrid; 2024.
  7. Pogorzelska-Antkowiak A, Calik J. Mimics of melanoma in reflectance confocal microscopy. *Int J Dermatol* [Internet]. 2021;60(5):540–6. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15306>
  8. Floristán Muruzábal U, Gamo Villegas R, Pampín Franco A, Pinedo Moraleda F, Pérez Fernández E, López-Estebanz JL. Combined in vivo reflectance confocal microscopy and digital dermoscopy for follow up of patients at high risk of malignant melanoma: A prospective case series study. *J Dermatol* [Internet]. 2017;44(6):681–9. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13743>

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Alonso Cañas C, Floristán Muruzabal MU, Greta Dradi G, López Estebanz JL, Gamo Villegas R. Microscopía confocal en el análisis de lesiones cutáneas equívocas en la práctica clínica habitual. *An RANM*. 2026;143(01): 84–91. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.org02

---

# HISTORIA DE LA DOCENCIA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA EN LA UNIVERSIDAD ESPAÑOLA

## HISTORY OF THE TEACHING OF FAMILY AND COMMUNITY MEDICINE IN SPANISH UNIVERSITIES

Vicente F Gil-Guillén<sup>1,2,3</sup>

1. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante.
2. Centro de Investigación en Atención Primaria (CIAP), Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante.
3. Unidad de Investigación. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

**“Lo más valioso de la vida no es lo que poseemos, sino quiénes nos acompañan”.**

Anónimo

### Palabras clave:

Universidad;  
Docencia universitaria;  
Medicina familiar y comunitaria;  
Atención Primaria;  
Educación médica;  
Incorporación curricular.

### Keywords:

University;  
University teaching;  
Family and Community Medicine;  
Primary Care;  
Medical education;  
Curricular integration.

### Resumen

Este artículo se estructura en dos apartados: en el primero se desarrolla el paso de la Medicina General a la Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) como especialidad médica y disciplina académica y en el segundo, se definen tres periodos en la historia de la docencia de la MFyC en la universidad española.

En países como Reino Unido, Estados Unidos y Canadá, el desarrollo de la especialidad de MFyC ha ido en paralelo con la incorporación en la universidad como disciplina académica en la segunda mitad del siglo XX. En España, a lo largo de 47 años ha habido un gran desarrollo de la especialidad médica desde 1978, pero la incorporación como disciplina académica en la universidad ha sido lenta, generalizándose su implantación a partir de la orden ministerial ECI/332/2008.

Los tres periodos de la oferta docente de MFyC en la universidad española son: final de la década de los 70 y década de los 80 con los acontecimientos que favorecieron su entrada y las primeras experiencias en el pregrado, década de los 90 hasta la finalización de la licenciatura de Medicina, donde se consolida una oferta docente en la mayoría de las facultades en el pregrado, y una tercera desde el inicio del grado hasta la actualidad, donde la MFyC se incorpora como disciplina académica obligatoria en los planes de estudio. De cada periodo se valora los acontecimientos y la situación de la oferta docente en las facultades de Medicina española.

### Abstract

This article is structured in two sections. The first examines the transition from General Practice to Family and Community Medicine (FCM) as both a recognised medical specialty and an academic discipline. The second defines three distinct periods in the history of FCM teaching within Spanish universities.

In countries such as the United Kingdom, the United States, and Canada, the development of FCM as a specialty progressed in parallel with its incorporation into universities as an academic discipline during the second half of the twentieth century. In Spain, the medical specialty has undergone significant development over the past 47 years since 1978; however, its incorporation as an academic discipline within universities has been slow, with its implementation becoming widespread following Ministerial Order ECI/332/2008.

Three periods can be identified in the provision of undergraduate FCM teaching in Spanish universities: the late 1970s and 1980s, marked by the events that facilitated its introduction and the first undergraduate experiences; the 1990s until the end of the former Licentiate degree in Medicine, during which undergraduate teaching became established in most medical faculties; and the period from the introduction of the current Degree in Medicine to the present day, in which FCM has been incorporated as a compulsory academic discipline within medical curricula. For each period, the key developments and the status of FCM teaching provision in Spanish medical schools are analysed.

### Autor para la correspondencia

Vicente F Gil-Guillén  
Universidad Miguel Hernández (UMH). Dpto. de Medicina Clínica  
Crta. Nacional N332 s/n · 03550, San Juan de Alicante-España  
E-Mail: vte.gil@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) viene del médico de cabecera y de la Medicina General, y esta procede del tronco común más antiguo de donde nacen todas las especialidades, del médico, presentando una gran tradición histórica (1,2). El desarrollo conceptual y filosófico de la Medicina de Familia proviene de la Escuela de Cos, cuyo máximo representante fue Hipócrates, considerado el padre de la Medicina y cuyo paradigma es la ciencia al servicio del hombre. Hipócrates afirmaba *“No existe enfermedad, sino enfermos”* y uno de sus aforismos fue: *“Aun cuando consideran su enfermedad grave, muchos pacientes, se curan solo en virtud de la satisfacción que les produce un médico que les comprende”* (3-5).

Entre la Revolución Francesa y la Revolución Industrial nace el médico de cabecera, y el tipo de asistencia médica predominante era la domiciliaria y ejercida al pie de la cama del enfermo (6-8). En el siglo XVIII, aparece en nuestro país el médico titular, que tuvo un desarrollo profesional y sanitario importante a lo largo de los siglos XIX y XX (9).

Este artículo se estructura en dos apartados: en el primero se desarrolla el paso de la Medicina General a la MFyC como especialidad médica y disciplina académica y en el segundo, se definen tres periodos en la historia de la docencia de la MFyC en la universidad española.

### 1. Breve historia del paso de la Medicina General a la MFyC como especialidad médica y disciplina académica.

Vamos a analizar los acontecimientos de este paso de la Medicina General a la MFyC que sucedieron en los dos últimos siglos:

- En el siglo XIX el médico de cabecera evolucionó a la Medicina General como profesión, tal como se conoce hoy (10). En esta época, la mayoría de los médicos eran generalistas y gozaban de prestigio profesional y social, atendían a los pacientes, a la familia y a la comunidad, y resolvían, con las limitaciones de la época, la mayoría de los problemas. Se considera la era de la Medicina General (3, 10,11).
- A finales del siglo XIX, William Osler, considerado el padre de la Medicina moderna Introduce un cambio pedagógico significativo en la enseñanza de la medicina clínica: “los estudiantes empiezan a aprender en la cabecera de la cama del enfermo”; Osler nos indicaba: “El buen médico trata la enfermedad, el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad” (12,13). En este periodo, las especialidades médicas

comienzan a aparecer como disciplinas médicas con carácter académico. En el nacimiento de las especialidades médicas, hay tres mecanismos fundamentales, unas nacen por transformación de una más antigua, otras por separación de disciplinas anteriores nacidas del tronco común y otras por necesidad, sin antecedentes previos por la aparición de nuevas tecnologías (1).

- En la primera mitad del siglo XX, el informe Flexner (1910) tuvo un gran impacto en la docencia académica y supuso la salida de la Medicina General de las escuelas de Medicina, se dejó fuera la dimensión psicológica y social del paciente y los aspectos humanistas y se propone la docencia médica en dos periodos, uno preclínico y otro clínico. No hay formación postgraduada en Medicina General y supuso una pérdida del prestigio profesional y social de la Medicina General (3,10,14). En esta época, existe una reforma importante en la docencia de la medicina en la universidad, que junto a los avances científico-técnicos acelerados por las dos Guerras Mundiales, favorecieron la especialización de la medicina. La docencia universitaria está basada en el conocimiento de órganos, aparatos y sistemas, donde el alumno estudia las bases científicas durante el periodo preclínico y en el clínico rota por los departamentos hospitalarios y extrahospitalarios (3,10,15). El periodo entre el final del siglo XIX y las primeras cinco décadas del siglo XX, se considera la era de la especializada (3).
- En la segunda mitad del siglo XX la sociedad toma conciencia de la necesidad de un nuevo médico general. Los propios médicos generales se agrupan y van naciendo las sociedades científicas de Medicina Familiar. En 1947 en Estados Unidos se crea la “American Academy of General Practice”, en 1952 en el Reino Unido, el “Royal College of General Practitioners” y en 1954 en Canadá, el “Colegio de General Practice”(16). En la década de los 60, en estos países, nace la especialidad de MFyC, que se extiende a los cinco continentes desde la década de los años 70 (3,10,16). El Médico de Familia como profesional, va a dar respuesta a la necesidad creada de un médico general con visión holística y longitudinal, basada en la relación médico-paciente con los mejores niveles científico-técnicos. (17). En países como Reino Unido, Estados Unidos y Canadá, el desarrollo de la especialidad ha ido al mismo tiempo, con el desarrollo de la MFyC como disciplina académica en la universidad, incorporando en sus currículos docentes asignaturas con contenidos en Atención Primaria, prácticas en centros de salud e integración transversal con otras disciplinas. Se crean departamentos de Medicina de Familia, cátedras de Atención Primaria, aparecen textos de MFyC, revistas científicas en Medicina de Familia y se incorporan médicos de familia como profesores en las universidades (3,16).

La WONCA, Organización Mundial de Colegios, Academias y Asociaciones Académicas Nacionales de Médicos Generales y de Familia, se fundó oficialmente en la Quinta Conferencia Mundial de Medicina General, celebrada en Melbourne en 1972, con organizaciones miembro de 18 países y donde se sentaron las bases para el desarrollo de la especialidad de MFyC si bien, sus orígenes se remontan a la primera conferencia mundial en 1964, sobre la práctica general, celebrada en Montreal, organizada por el Colegio de Medicina de Familia de Canadá (18,19). Y en 1978, en la Conferencia de la OMS-UNICEF (Organización Mundial de la Salud-United Nations Children's Fund) en Alma-Ata, se produce el nacimiento de la Atención Primaria de Salud, lo que provocó un cambio esencial en la organización de los servicios de salud, la AP (Atención Primaria) es el eje vertebrador del sistema de salud y el primer nivel asistencial. Estos cambios han afectado tanto a los sistemas sanitarios como al sistema educativo (20-21).

Con la MFyC como especialidad médica y disciplina académica, hay una recuperación del prestigio profesional y social de la medicina general (3,10).

En España, desde su nacimiento hasta la actualidad, ha habido un gran desarrollo de la especialidad de MFyC a lo largo de 47 años, con 8 comisiones nacionales y 6 programas, de los que 4 son oficiales (10,17,22-24), pero su incorporación como disciplina académica a la universidad ha sido lenta (1,17,22). Así, su incorporación obligatoria fue a partir de la orden ministerial ECI/332/2008 (25).

## 2. Historia de la docencia de Medicina Familiar y Comunitaria en la universidad española.

En la historia de la docencia de la MFyC en la universidad española, aunque cada Facultad de Medicina tiene su propia historia, sus propias experiencias, sus profesores y diferentes tiempos, se puede resumir en tres grandes periodos:

1. Final de la década de los 70 y década de los 80 con los acontecimientos que favorecieron la entrada y sus primeras experiencias en el pregrado.
2. Década de los 90 e inicio del siglo XXI hasta la finalización de la Licenciatura de Medicina, en donde se consolida una oferta docente de pregrado en la mayoría de las facultades analizadas.
3. El inicio del Grado de Medicina, en donde la MFyC se incorpora como disciplina académica obligatoria en los planes de estudio hasta la actualidad.

### 2.1. Final de la década de los 70 y década de los 80 con los acontecimientos que favorecieron la entrada y sus primeras experiencias en el pregrado.

#### 2.1.1 Acontecimientos

En el año 1978 se aprobó la Constitución Española y ese mismo año nace la especialidad de medicina familiar y comunitaria, la primera comisión nacional y el primer programa postgraduado de formación. En 1979 comienza la primera promoción vía MIR (Médico Interno Residente) de especialistas de MFyC, que finalizó en 1981 (10,17,22). Estas primeras promociones, se formaron sin que existiera una infraestructura adecuada, pero fue fundamental la labor de estos primeros especialistas para el desarrollo de la especialidad y el reconocimiento más tarde como disciplina académica (1).

En la primera mitad de la década de los años 80 se llevó a cabo en nuestro país la reforma de la atención primaria con el nacimiento de los primeros centros de salud, y de las unidades docentes de medicina familiar y comunitaria. Y también aparece el marco legal para facilitar la reforma de la atención primaria: el Real Decreto de Estructuras Básicas de 1984 y la Ley General de Sanidad de 1986, por la que nace el Sistema Nacional de Salud y en donde la Atención Primaria es su eje central y puerta de entrada al sistema sanitario (10,17,22).

La reforma supuso 4 grandes cambios: la creación de una infraestructura física, el centro de salud donde se puede atender los diferentes tipos de consulta, el trabajo en equipo, la creación del sistema de registro con la introducción de la historia clínica y la actuación basada en protocolos con la mejor evidencia científica. Es, en el inicio de la reforma de la atención primaria, cuando nace la necesidad de incorporar los contenidos docentes de MFyC en la universidad (26).

Del marco legal que favoreció la entrada en el pregrado de la docencia de MFyC en la universidad, destacar el artículo 104 de la Ley General de Sanidad que indica: "Las universidades deberán contar al menos con un hospital y 3 centros de atención primaria universitarios, o con función universitaria, concertados y programados, para el ejercicio de la docencia e investigación, de forma coordinada por las autoridades universitarias y sanitarias". Este marco facilitó la incorporación de los centros de salud a la docencia pregraduada, junto con la contratación de profesores asociados (27).

El apoyo de la Comisión Nacional de la especialidad de MFyC y de las sociedades científicas de Atención Primaria españolas: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), creando

espacios docentes en sus congresos científicos a través de ponencias y jornadas, documentos en sus revistas científicas, recomendaciones y foros de debate, ha sido muy importante para el desarrollo de la docencia.

### 2.1.2 Situación de la docencia de MFyC en la universidad española: el inicio en el pregrado de Medicina

El inicio de la docencia de MFyC en la universidad, se basó en la experiencia docente de los tutores de los Centros de Salud en la formación de los residentes de MFyC, que se adecuó al nivel de los alumnos en colaboración con profesores de los distintos departamentos (1). Las primeras experiencias documentadas fueron:

- La Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en los años 1984 y 1985 comienza las primeras actividades docentes en atención primaria con experiencias puntuales. En 1986 inician las primeras rotaciones voluntarias de alumnos de 6º en centros de salud y se dan los primeros pasos de la futura unidad interdepartamental de medicina de familia y atención primaria, dentro de los departamentos de medicina preventiva, salud pública y microbiología y el departamento de medicina. En 1987 se incorpora esta unidad como estructura docente en la UAM con 6 centros de salud (1,28).
- En la Universidad de Alicante (UA), en el curso 1986/87, hubo una experiencia piloto de prácticas en AP, a iniciativa de su decano, el profesor Emilio Balaguer con la participación

de profesores de salud pública, y de los especialistas en MFyC (29).

Las primeras experiencias docentes de rotatorios en centros de salud, de carácter institucional se iniciaron entre los años 1987 y 1989. La coordinación más frecuente de estas prácticas fue bien desde las unidades docentes de MFyC, desde el departamento de Medicina, o desde el departamento de Salud Pública y/o Medicina Preventiva. Los años de inicio y las universidades fueron (1,29):

- 1987: Sevilla y UA
- 1988: La UAM, La Laguna (Tenerife) y Extremadura.
- 1989: Murcia, Salamanca, Valladolid, Oviedo y Zaragoza.

Con respecto a las prácticas en los centros de salud, en la universidad de Sevilla se inicia tras el convenio Universidad/Institución Sanitaria en 1987, desde su inicio fue obligatoria y se incorporaron 15 centros de salud docentes, apareciendo así los primeros 15 profesores asociados en la Universidad española con el perfil de MFyC (1).

En la UA, el plan optativo docente fue ofertado a partir del curso 1987/88 por los departamentos de Salud Pública y Medicina, y participaron 7 centros de salud de Alicante y provincia. Se evaluaron los 6 primeros años de esta oferta docente y los alumnos la valoraron positivamente, juzgando conveniente su adscripción reglada en el currículum de Medicina (30). En la Tabla 1 se observan los contenidos docentes del rotatorio.

Tabla 1. Oferta docente en el inicio de la asignatura optativa y rotatorio en AP en la Universidad de Alicante (30,38).

ASIGNATURA OPTATIVA	ROTATORIO EN CS
Introducción a la atención primaria: 3h*	Seminarios, durante una semana, seminarios teóricos sobre temas nucleares en AP
Metodología de trabajo en AP: 4h*	4 semanas de actividades prácticas con un tutor en el CS. Asistencia a las consultas de AP y a todas las actividades del CS.
Investigación en AP: 2h*	Realización y presentación de un trabajo final del alumno orientado a la AP
Epidemiología clínica: 2h*	
Programa de actividades preventivas: 1h*	
Entrevista clínica: 3h**	
Patología crónica en AP: 9h**	
Utilización de medicamentos en AP: 1h**	

\*Curso 1991/92

\*\*Materia añadida en el curso 92/93

AP: Atención Primaria; CS: Centro de Salud; h: horas

En la UAM, a partir de 1988 las prácticas tuvieron un carácter institucional, se incorporaron los primeros seis centros de salud y seis profesores asociados de AP y en 1989 las prácticas se hacen obligatorias dentro de los rotatorios de las disciplinas clínicas fundamentales y en ese año, también se consolida y formaliza la unidad interdepartamental de AP (28).

El perfil más frecuente de estas prácticas, en las diez universidades fue mayoritariamente de carácter obligatorio, realizadas en el 6º curso de la Licenciatura, con una duración variable en horas, semanas o meses, siendo lo más frecuente 1 mes de duración y algunas se complementaban con seminarios y/o evaluaciones y/o talleres (1,29).

## 2.2. Oferta docente en el pregrado en la década de los 90 e inicio del siglo XXI hasta la finalización de la Licenciatura de Medicina.

### 2.2.1 Acontecimientos

En 1990 se publica el Real Decreto 1417/90 que regula los planes de estudio conducentes a la obtención del título universitario oficial de la Licenciatura de Medicina. En ella aparece la denominación de Atención Primaria de Salud adscrita al área de conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública (31).

En 1995 se inició en la UA el primer programa de doctorado en modalidad presencial para médicos de atención Primaria en la universidad española, con la denominación "Investigación en la Práctica Clínica". En 2003 se inició en la Universidad Miguel Hernández (UMH) el programa de doctorado a distancia "Medicina de Familia Basada en la Evidencia y en la Afectividad", y en 2006 junto con la Universidad Jaume I de Castellón, el Máster de Investigación en Atención Primaria, iniciando la primera promoción de alumnos en el curso 2007/08 (32).

Fuera de España, el Espacio Europeo de Educación Superior (EEES) nace de la Declaración de la Sorbona en 1998 (33) y de la Declaración de Bolonia en 1999 (34). Desde entonces y a través de sucesivas declaraciones como en Praga 2001, Berlín 2003 y Noruega 2005 se ha ido reafirmando y consolidando en la mayoría de los países europeos, con los objetivos de mejorar la calidad de la Educación Superior Europea y facilitar la movilidad de los estudiantes. Aparecen los créditos ECTS (*European Credit Transfer and Accumulation System*) y las titulaciones de grado, máster y doctorado.

En enero de 2005 el Real Decreto 55 (35), por el que se establece la estructura de las enseñanzas universitarias y se regulan los estudios universitarios oficiales de grado, marca el inicio de la reordenación de las enseñanzas universitarias en España hacia el EEES. También

en el año 2005 el grupo de pregrado de la SEMFyC crea la Academia de Medicina Familiar de España (AMFE), con los objetivos de promover y desarrollar la MFyC como disciplina esencial en la formación médica (36).

También en 2005, la ANECA (Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación) publica el Libro Blanco del Título de Médico aprobado por la conferencia de decanos de las facultades de medicina, en el marco del programa de convergencia europea, en donde se identifica la MFyC como un campo de actuación específico y obligatorio del módulo de patología humana (37).

### 2.2.2 Situación en la década de los 90 y en el curso académico 2008/2009 de la Licenciatura de Medicina.

En la década de 1990, según los documentos SEMFyC, nacen las asignaturas con contenido docente en Atención Primaria en las Universidades de Alicante, Autónoma de Madrid, Sevilla, Autónoma de Barcelona, Valladolid y Salamanca. Llama la atención las diferentes denominaciones de estas asignaturas: Medicina en Atención Primaria, Medicina Familiar y Comunitaria, Contacto precoz en atención primaria, Atención Primaria/Medicina de Familia y Medicina Familiar y Atención Primaria (1,28,29). Según la documentación analizada, las primeras asignaturas con contenido docente en atención primaria, nacen en el curso 1991/92 en:

La UA publica en la revista Atención Primaria su experiencia docente de los cursos 91/92 y 92/93. Los contenidos docentes se observan en la Tabla 1 (38).

En la UAM nace la asignatura "Contacto precoz con el paciente en atención primaria". Esta asignatura fue pionera en el contacto precoz de los alumnos de medicina con la clínica en Atención Primaria, en 3º de la licenciatura de Medicina. También en el curso 1993/94 nació la asignatura optativa titulada "Medicina Familiar en Atención Primaria" en el segundo ciclo de la licenciatura (28).

En la Universidad de Sevilla, en su plan de estudios de 1996, nace la primera asignatura obligatoria en MFyC en una universidad española. Esta asignatura se denominó "Medicina familiar y comunitaria". Los temas que se imparten tienen identidad propia de la medicina de familia y no se imparte en ninguna otra materia de las facultades de medicina (1).

El perfil más frecuente de las primeras asignaturas con contenido docente en AP fue de carácter optativo, con variabilidad en el número de créditos y se ofertaba en el segundo ciclo, sobre todo en 6º, excepto en la UAM que se ofertó en una de sus dos asignaturas en 3º (1,28,29,38).

En el curso 1997-98 en nuestro país, en el 70% de las facultades de medicina se realizan actividades docentes en medicina de familia (1) y en 2004 este porcentaje subió al 92,6% (39). La situación de la oferta docente en el pregrado, se observa en la Tabla 2. Se analizan 17 facultades de medicina en el año 1997 (1,29) y 22 facultades en el curso académico 2008/2009 (26) y se valoran las prácticas de MFyC, asignaturas con contenidos en AP, asignatura obligatoria de MFyC, Centros de Salud acreditados y profesores de MFyC.

La foto de la oferta docente de MFyC en el curso 2008/9 en la Licenciatura de Medicina del estudio UNIMEDFAM (Universidad y Medicina de Familia) es (26):

- Variabilidad en los rotatorios y asignaturas:
  - El perfil más frecuente de las prácticas fue de carácter obligatorio, en 6º y un promedio de 7,3 créditos y de 17,5 días.
  - El perfil más frecuente de las asignaturas fue de carácter optativo, en segundo ciclo y un promedio de 5,2 créditos.
- La coordinación de los contenidos docentes fue más frecuente en el departamento de Medicina, seguido del departamento de Salud Pública y/o Medicina Preventiva.
- La encuesta de opinión sobre la oferta docente en los alumnos de medicina fue satisfactoria.

### 2.3. El inicio del Grado de Medicina, en donde la MFyC se incorpora como disciplina académica obligatoria en los planes de estudio.

#### 2.3.1 Acontecimientos

El Real Decreto (RD) del 2005 (35) fue derogado y actualizado por el RD 1393/2007(40) y el actual RD 822/2021 (41) para completar la transición definitiva al sistema actual y la orden ministerial ECI/332/2008 (25) que establece los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habilitan para la profesión médica, ambos impulsaron la renovación de los planes de estudio en todas las facultades de Medicina. Esta orden establece la obligatoriedad de la realización de un rotatorio durante el último curso en un centro de salud y queda como potestad de cada facultad impartir una asignatura específica o mediante contenidos distribuido de modo transversal en otras materias. En esta orden se indican las competencias propias de la MFyC incluidas en el módulo de formación clínica humana del Grado de Medicina, que se observa en la Tabla 3.

#### 2.3.2 Situación de la docencia tras la implantación del EEES en los planes de estudio de la universidad española y su situación en la actualidad.

El año 2014 fue muy importante en la docencia universitaria de MFyC en el grado de Medicina de las universidades españolas, dado que se considera el inicio de la docencia de la MFyC como materia obligatoria en la mayoría de las facultades tras su aprobación del grado en los planes de estudio (17). Como ejemplo, en la UMH en el plan de estudios del grado de Medicina, el curso de implantación fue 2010/11 y la asignatura de MFyC que se ofertaba en 5º curso del grado, se inició en el curso 2014/15 y la asignatura de Rotatorio Clínico en Atención Primaria, ofertada en 6º curso del grado, se inició en el curso 2015/16 (42).

Tabla 2. Análisis de la oferta docente de MFyC en el pregrado de Medicina de las facultades españolas (1,26,29).

AÑOS	1999	2008/09
FACULTADES ANALIZADAS	17	22
PRÁCTICAS MFyC (%)	94.1%	95.5%
Asignaturas con contenidos en AP (%)	35.3%	72.7%
Asignatura obligatoria MFyC	En 1 facultad	En 3 facultades
Centros de salud acreditados	115	310 (en 21 facultades)
Profesores MFyC	118 asociados y 2 titulares	214 asociados 2 titulares y 4 acreditados para titular por la ANECA

MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

Tabla 3. Competencias propias de la MFyC incluidas en el módulo de Formación Clínica Humana del Grado de Medicina (25).

Conocer el entorno vital de la persona enferma
Promover la salud en el entorno familiar y comunitario
Reconocer, diagnosticar y orientar el manejo de las situaciones de riesgo vital
Saber hacer una anamnesis completa, centrada en el paciente y orientada a las diversas patologías, interpretando su significado
Saber hacer una exploración física por aparatos y sistemas, así como una exploración psicopatológica, interpretando su significado
Saber valorar las modificaciones de los parámetros clínicos en las diferentes edades
Exploración y seguimiento del embarazo
Establecer un plan de actuación, enfocado a las necesidades del paciente y el entorno familiar y social, coherente con los síntomas y signos del paciente
Saber hacer maniobras de soporte vital básico y avanzado

MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

La situación de la oferta docente de MFyC del Grado de Medicina según los resultados de dos trabajos realizados sobre los planes de estudio se observa en la Tabla 4. En 2018 se analizan 40 facultades y en el del curso académico 2023/2024 se analizan 49 facultades. Las cuestiones que se analizaron fueron los rotatorios clínicos/prácticas tuteladas y las asignaturas con contenido teórico-prácticos, y en esta incorporación, las asignaturas pueden ser específicas de MFyC o asociadas con otras materias y los rotatorios pueden ser específicos de AP o común con otras especialidades (43,44).

De las conclusiones de estos dos estudios, destacar:

- La incorporación de la MFyC en los planes de estudio en el grado, ha sido desigual entre las facultades de medicina españolas (43).
- Se identifica una significativa carencia de asignaturas teórico-prácticas, específicas de MFyC, así como de rotatorios específicos en AP con una adecuada carga de créditos (44).

La foto de la oferta docente de MFyC en el grado de Medicina de 2018 fue (43):

- Variabilidad de créditos en el rotatorio y asignaturas.
- El perfil más frecuente del rotatorio específicos de MFyC, son 6 ECTS y se ofertan en 6°. Los rotatorios comunes también se ofertan el 6°.
- El número de créditos más frecuente de asignaturas específicas en MFyC, es de 3 ECTS, seguida de 6 ECTS. Varían entre 3 y 12 ECTS, con una media de 4,5 ECTS.

- De las asignaturas compartidas con otras materias, 13 de 31, las más frecuentes son: urgencias, medicina preventiva y salud pública.
- Las asignaturas se ofertan principalmente en 5° seguido de 6°.
- De las 40 facultades, en una, el rotatorio es voluntario, y en nueve, no hay asignaturas con contenidos en AP.

La AMFE realizó un estudio en el que valoró el curso académico 2022/23, a través de un cuestionario. Las conclusiones del primer informe del observatorio de la AMFE cuando se analizaron los resultados de este trabajo fueron (45,46):

- Se observa una progresión de la MFyC en la Universidad en asignaturas, contenidos y profesorado, pero aún estamos lejos del nivel en el que se encuentran las universidades de otros países.
- También indican las debilidades, que son la gran heterogeneidad en denominación, contenidos, metodología, carga docente y estructura.
- Pero también, hay las fortalezas de la docencia de MFyC, por la implementación de metodologías docentes y evaluativas innovadoras.

Recientemente, la AMFE ha indicado una serie de recomendaciones sobre la oferta docente de MFyC y está trabajando en nuevas estrategias (47,48). En España se está escribiendo una apasionante historia desde el final de la década de los años 70 del siglo pasado a la actualidad, como especialidad médica y su incorporación obligatoria a la Universidad que, aunque ha sido lenta, tiene que seguir avanzando en los próximos años a semejanza de otras universidades de otros países.

Tabla 4. Análisis de la oferta docente de MFyC en el grado de Medicina de las facultades españolas (43,44).

AÑOS	2018	2023/24
FACULTADES	40	49
ROTATORIOS CLÍNICOS / PRÁCTICAS TUTELADAS	Voluntario: 1 Obligatorios: 39 -17: Específicos MFyC - 22: Rotatorio común En 3 universidades incorporación de prácticas tempranas en 2º ó 3º	44 -21: Específicos MFyC -23: Generales que incluye varias especialidades
ASIGNATURAS Teórico-Prácticas	18: Específicas MFyC -16: Obligatorias -2: Optativas 13: Asociadas con otras materias 9: no hay asignaturas	40 -27: Específicas MFyC -13: Asignaturas más generales con otras especialidades

MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

#### AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros Fernando Quirce y Domingo Orozco, por haber compartido y vivido en primera persona la maravillosa y apasionante experiencia de la docencia en Medicina Familiar y Comunitaria, primero en la Universidad de Alicante y posteriormente en la Universidad Miguel Hernández. Al profesor Emilio Balaguer, por la confianza depositada en nosotros, y al profesor Jaime Merino, por acogernos en el Departamento de Medicina y apoyarnos en las distintas ofertas docentes en el pregrado y en el grado desde 1987.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bonal Pitz P, Gil Guillén V, Martín Zurro A, Pinto Hespagnol A, Corbella EC. La medicina de familia como área de conocimiento. *Aten Primaria*. 1999;23(3):151-174.
- Casado Vicente V, Serrano Martínez M, Bonal Pitz P. *Medicina de familia. Guía para estudiantes*. Barcelona: Ariel; 2005. Capítulo 2:47-65.
- Casado Vicente V. La historia de la Medicina Familiar en los últimos 50 años. *Perspectiva mundial y europea*. *AMF*. 2018;14(2).
- A Discourse on the Times, Character, and Writings of Hippocrates. *Northwest Med Surg J*. 1853;1(9):422-427.
- Burbury S. Hippocrates in the welfare state. *Aust Fam Physician*. 1978;7(1):3-6. PMID: 346009.
- Rivera-Canto O, Marty-Jimenez I, Morales-Rojas M, Salgado Fonseca AE, Acosta-Alonso N. Antecedentes históricos de la Medicina Familiar. *Mediciego*. 2010;16(2).
- Núñez-García VM. La modernización del hospital y la educación médica. El caso de España en perspectiva histórica. *Educ Med*. 2023;24(4):100814. doi:10.1016/j.edumed.2023.100814.
- Goubert JP. *La medicalisation de la société française, 1770-1830*. Waterloo: Historical Reflections Press; 1982.
- Zafra Anta MA, Flores Martín C, Ponte Hernando FJ, Gil García A, Gómez López A, Fernández Durán C. La medicina rural a principios de siglo XX. A propósito de Martínez Saldise (1855-1937), socio de honor de la Sociedad de Pediatría de Madrid en 1927. *Aten Primaria*. 2016;48(1):54-62. doi:10.1016/j.aprim.2015.05.008.
- García Olmos L. La especialización de los médicos generalistas: los orígenes de la especialidad de Medicina de Familia. *AMF*. 2023;19(4):197-201.
- McWhinney IR, Freeman T. *Textbook of family medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2009.
- Osler W. A Note on the Teaching of the History of Medicine. *Br Med J*. 1902;2(2167):93.
- Ballester R. Humanismo, ciencia y experiencia. La enseñanza de la clínica a través de la obra de W. Osler (1849-1919). *Med Hist*. 1985;(9).
- Vicedo Tomey A. Abraham Flexner, pionero de la Educación Médica. *Educ Med Super*. 2002;16(2):156-163.

15. Shackelford R. The preceptorship in the creation of the general practitioner. *N C Med J*. 1965;26:341-343. PMID: 14341192.
16. Casado Vicente V. La medicina de familia y comunitaria. En: *Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria*. Vol. 1. Barcelona: semFYC; 2007. p. 3-13.
17. Casado Vicente V. La historia de la medicina de familia en España (1978-2018). *AMF*. 2018;133-144.
18. Kidd M. Del Presidente: Lecciones de Cuba y Canadá [Internet]. Bangkok: WONCA; 2015 Feb [citado 2026 Feb 13]. Disponible en: <https://www.globalfamilydoctor.com/News/el-PresidenteLeccionesdeCubayCanada.aspx>
19. World Organization of Family Doctors (WONCA). Twenty year perspective: report to Wonca World Council May 2001 [Internet]. Bangkok: WONCA; 2001 [citado 2026 Feb 13]. Disponible en: <https://www.globalfamilydoctor.com/AboutWonca/brief/20Year.aspx>
20. Bonal Pitz P, Casado Vicente V, Serrano Martínez M. Atención Primaria de Salud. Guía para estudiantes. Barcelona: Ariel; 2005. Capítulo 1:25-43.
21. World Health Organization. Regional Office for Europe. Declaration of Alma-Ata [Internet]. Geneva: WHO; 1978. Disponible en repositorio WHO.
22. Casado Vicente V, Martín Álvarez R. El nacimiento y desarrollo de la especialidad de MFyC desde su origen hasta hoy. *AMF*. 2023;19(4):202-208.
23. Arbáizar Martínez AM, Deniel Rosanas J, Polentinos-Castro E, Gil Guillén V. No todo es clínica. El nuevo programa: poniendo en valor la especialidad. *AMF*. 2024;20(11):658-669.
24. Arbáizar Martínez AM, Deniel i Rosanas J, Polentinos Castro E, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D. La Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria 2014-2024: memoria de un reto. *Aten Primaria*. 2025;57(4).
25. Ministerio de Educación y Ciencia. Orden ECI/332/2008, de 13 de febrero, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Médico. *Boletín Oficial del Estado*. 2008 Feb 15;40:8351-8355.
26. Martín Zurro A, Jimenez Villa J, Montreal <<<Hijar et al. Medicina Familiar y Universidad Española: reflexiones iniciales a partir de un proyecto de investigación estatal. *Aten Primaria*. 2011;43(4):203-208.
27. España. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. *Boletín Oficial del Estado*. 1986 Apr 29;102.
28. Otero Puime Á, Sánchez Martínez M, González López E, García Lázaro MI, Blanco Alfonso A, Arribas Blanco JM, eds. La incorporación de la medicina de familia y de la atención primaria a la enseñanza de la medicina en la UAM: experiencia en las nuevas asignaturas del Grado de Medicina (2010-2016). Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2017. doi:10.15366/ens.medicina.uam2017.
29. Bogoslov Ivanov P. La docencia de medicina familiar y comunitaria en la universidad española. Trabajo de Fin de Grado. Universidad Miguel Hernández; 2024-2025.
30. Quirce F, Gil VF, Uris J, et al. Formación de pregrado en atención primaria: seis años de experiencia en la Universidad de Alicante. *Aten Primaria*. 1993;11(6):281-285.
31. España. Real Decreto 1417/1990, de 26 de octubre, por el que se establece el título universitario oficial de Licenciado en Medicina. *Boletín Oficial del Estado*. 1990 Nov 20;278.
32. Gil-Guillén V, Carratalá Munuera MC, Orozco-Beltrán D, Quirce Andrés F, Rentero Caño ML, Merino Sánchez J. Programas de doctorado en Medicina de Familia. *Aten Primaria*. 2009;41(3):163-167.
33. Ministros de Educación de Francia, Alemania, Italia y Reino Unido. Declaración de la Sorbona [Internet]. 1998 [citado 2026 Mar 3]. Disponible en: [https://ehea.info/media.ehea.info/file/1998\\_Sorbonne/62/2/1998\\_Sorbonne\\_Declaration\\_Spanish\\_552622.pdf](https://ehea.info/media.ehea.info/file/1998_Sorbonne/62/2/1998_Sorbonne_Declaration_Spanish_552622.pdf)
34. Ministros de Educación de Europa. Declaración de Bolonia [Internet]. 1999 [citado 2026 Mar 3]. Disponible en: [https://ehea.info/media.ehea.info/file/Ministerial\\_conferences/06/0/1999\\_Bologna\\_Declaration\\_Spanish\\_553060.pdf](https://ehea.info/media.ehea.info/file/Ministerial_conferences/06/0/1999_Bologna_Declaration_Spanish_553060.pdf)
35. España. Real Decreto 55/2005, de 21 de enero, por el que se establece la estructura de las enseñanzas universitarias oficiales de Grado. *Boletín Oficial del Estado*. 2005 Jan 25;21:2842-2846.
36. Bonal P. Academia de Medicina Familiar y Comunitaria (AMFE). *Aten Primaria*. 2006;37:125-126.
37. ANECA. Libro Blanco del Título de Médico. Madrid: ANECA; 2005.
38. Gil VF, Quirce F, Simón Talero M, Orozco D, Uris J, Merino J. Medicina en atención primaria (asignatura optativa de pregrado en la Universidad de Alicante). *Aten Primaria*. 1993;12(3):152-154.
39. De Lorenzo Cáceres A, Calvo E, Cots JM, Fernández C, Casado V, Bonal P. La medicina de familia como área de conocimiento (III): recursos para la docencia pregrado de la medicina de familia (1a parte). *Trib Doc*. 2004;5:3-20.
40. España. Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales. *Boletín Oficial del Estado*. 2007 Oct 30;260:44037-44047.
41. España. Real Decreto 822/2021, de 28 de septiembre, por el que se establece la organización de las enseñanzas universitarias. *Boletín Oficial del Estado*. 2021 Sep 29.
42. Universidad Miguel Hernández. Resolución 9440 de 16 de mayo de 2011, por la que se publica el plan de estudios de Graduado en Medicina. *Boletín Oficial del Estado*. 2011 May 30;128.
43. De Santiago-Nocito AM, Ramos-Lledó E, España-Barrio L. La enseñanza de la MFyC en las universidades. *RIECS*. 2018;3(1):66-74.

44. Jiménez-Martínez E, Fernández-Ramos A, Cinza-Sanjurjo S, Martín-Sánchez V, Barquilla-García A, Micó-Pérez R. La formación en MFyC en el grado de Medicina en las universidades españolas: análisis de la situación actual. *Med Fam SEMERGEN*. 2025;51. doi:10.1016/j.semerg.2024.102437.
45. Casado Vicente V, Martín Álvarez R, Aldecoa Landesa S, et al. Primer informe del Observatorio de la Academia de MFyC en la universidad española. *Rev Clin Med Fam*. 2023;16(3):247-259.
46. Casado V, Martín R, Aldecoa S. Primer informe del Observatorio de la Academia de Medicina Familiar y Comunitaria de España (AMFE) en la universidad española, 2023. *Aten Primaria*. 2023;55(11):102775. doi:10.1016/j.aprim.2023.102775.
47. Casado Vicente V, Sisó-Almirall A, Martín Álvarez R, Aldecoa Landesa S, Magallón Botaya R, García Velasco G. Recomendaciones AMFE para la asignatura de Medicina Familiar y Comunitaria. *Aten Primaria*. 2025;57(1). doi:10.1016/j.aprim.2024.103212.
48. Casado Vicente V. Universidad y Medicina Familiar y Comunitaria: nuevas estrategias y perspectivas de acción en los próximos años. *Aten Primaria*. 2026;58(2). doi:10.1016/j.aprim.2025.103424.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Gil-Guillén F. Historia de la docencia de Medicina Familiar y Comunitaria en la universidad española. *An RANM*. 2026;143(01): 92–101. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.rev07**

---

# METÁSTASIS Y NECROSIS EN MÉDULA ÓSEA. REVISIÓN A PARTIR DE UN CASO

## BONE MARROW NECROSIS AND METASTASIS: A CASE REPORT AND REVIEW

Miguel Gómez Álvarez<sup>1</sup>; Fernando Ataúlfo González Fernández<sup>1</sup>; Celina Benavente Cuesta<sup>1</sup>

1. Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

### Palabras clave:

Cuadro leucoeritroblástico; Metástasis de médula ósea; Necrosis de médula ósea; Carcinoma neuroendocrino.

### Keywords:

Bone Marrow necrosis; Leucoerythroblastic reaction; Bone marrow metastasis; Bone marrow necrosis; Neuroendocrine carcinoma.

### Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 69 años con sospecha de carcinomatosis diseminada de origen desconocido e infiltración de médula ósea debido a bicitopenia y cuadro leucoeritroblástico. Durante el estudio se objetivó necrosis de la médula ósea e infiltración de la misma por células anaplásicas de origen extrahepatológico. La infiltración de médula ósea por procesos extrahepatológicos es infrecuente, pero puede ser predecible por medio de morfología de la sangre periférica, cuadro clínico con dolores óseos y/o presencia de metástasis óseas. El pronóstico en los pacientes con infiltración de la médula ósea por carcinomas y necrosis de la médula ósea es muy adverso.

### Abstract

We present the case of a 69 year old male with suspected diagnosis of disseminated carcinomatosis of a tumor of unknown origin and bone marrow metastatization due to bicytopenia and leucoerythroblastic reaction. Bone marrow necrosis was shown, as well as bone marrow substitution by anaplastic cells of suspected extrahepatologic origin. Bone marrow involvement by carcinomas is rare, but can be predicted by peripheral blood morphology, bone pain and/or presence of bone metastasis. Prognosis in patients with bone marrow metastasis and bone marrow necrosis is dismal.

## INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente varón de 69 años de edad, con antecedentes personales de hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica revascularizada en 2024 y hepatopatía crónica con datos de hipertensión portal de origen metabólico, que consulta por dolor abdominal y pérdida de peso.

Inicialmente se propone estudio ambulatorio del cuadro, pero finalmente se realiza hospitalizado debido a empeoramiento clínico.

## CASO CLÍNICO

Entre las pruebas realizadas destaca un PET-TC con 18FDG en el que se objetivan depósitos en adenopatías supraclaviculares, mediastínicas, axilares, y epifrénicas con SUVmax de hasta 17.6. Se identifica hígado sugerente de hepatopatía, en el que se observan múltiples lesiones, la mayor en el segmento 6-7, con centro necrótico, captación

de hasta 12.6 SUVmax y un tamaño de 5,4x5,0 cm. En el abdomen se objetiva extensa afectación ganglionar patológica, incluyendo hilio hepático, ligamento gastrohepático, raíz del mesenterio y retroperitoneo, rodeando los grandes vasos. Se visualizan múltiples depósitos de FDG que afectan a la práctica totalidad del esqueleto visualizado, sin clara correlación con lesiones en TC.

En este momento se biopsia una adenopatía supraclavicular, sospechosa de malignidad, cuyo resultado se encuentra pendiente en el momento del contacto con Hematología.

Durante el proceso diagnóstico se contacta con Hematología debido a trombocitopenia progresiva hasta  $42 \times 10^3$  plaquetas/mm<sup>3</sup>, sin presentar anemia ni leucopenia en un primer momento, planteándose entre los diagnósticos diferenciales la trombocitopenia secundaria a hepatopatía o secundaria a infiltración medular. Por tanto, se realiza inicialmente una revisión de la extensión de sangre periférica, en la que se objetiva cuadro leucoeritroblástico, con dianocitos y estomatocitos en la serie roja, sin objetivarse esquistocitos, y plaquetas de morfología normal. Se planifica realizar un estudio de médula ósea y, teniendo en cuenta que el tumor

### Autor para la correspondencia

Miguel Gómez Álvarez  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 685 955 657 | E-Mail: miguelgalvar@gmail.com

primario es desconocido, se prefiere la realización tanto de aspirado de médula ósea como de biopsia ósea en cresta iliaca.

Analíticamente, el paciente presenta como hallazgos más relevantes una hipertrigliceridemia de 254mg/dL (LSN 150mg/dL), con hipoalbuminemia de 2.7g/dL (LIN 3.5mg/dL), elevación de transaminasas con ALT 61 U/L (LSN 50 U/L), AST 296 U/L (LSN 50U/L), fosfatasa alcalina 712 U/L (LSN 120U/L), GGT 1006 (LSN 55U/L) e hipercalcemia con calcio corregido por albúmina de 11.95mg/dL (LSN 10.6). Presentaba una elevación de beta-2 microglobulina de 4.2mg/L (LSN 2.4mg/L), una ferritina de 10386ng/mL (LSN 307ng/mL) y una elevación del antígeno CA 125 hasta 75.8U/mL (LSN 35) y del antígeno CA 19-9 de 97U/mL (LSN 35 U/L).

En el aspirado de médula ósea se extrae grumo medular, pero cuya morfología celular es sugerente de necrosis medular, con abundantes restos picnóticos celulares, así como muy escasa representación de las series hematopoyéticas (figura 1). Entre estos restos celulares sugerentes de necrosis se objetivan algunas células de gran tamaño, con núcleo grande, de contorno irregular, cromatina laxa y nucléolos, con citoplasma moderado, agranular y con vacuolas, que sugieren un origen extrahematológico, pero sin poder descartar neoplasia hematológica linfoide con morfología anaplásica (figura 2).

Durante la revisión de las extensiones de impronta ósea se identifican de nuevo signos sugerentes de necrosis medular, aunque con mayor representación de las series hematopoyéticas, y una mayor infiltración por las células descritas previamente

en el aspirado, que en estas preparaciones se observan como coalescentes y con tendencia a formar acúmulos heterogéneos, sin clara tendencia a la formación de rosetas o empalizadas (figura3).

Se analizó de forma simultánea el inmunofenotipo del aspirado de médula ósea, no objetivándose un aumento significativo de células hematopoyéticas inmaduras ni clonalidad B, sin alteraciones significativas en el inmunofenotipo de linfocitos T.

El resultado de la anatomía patológica del ganglio linfático supraclavicular es de metástasis linfoganglionar de carcinoma de células pequeñas, con descripción microscópica de crecimiento neoplásico constituido por nidos y masas de células pequeñas, con expresión de sinaptofisina y CD56, ausencia de expresión de CK7, CK20, hpar-1, cromogranina, p40, TTF-1 y un índice proliferativo por ki-67 del 95%.

El resultado de la anatomía patológica de la biopsia ósea es de afectación medular por carcinoma neuroendocrino, descrito microscópicamente como crecimiento neoplásico de células pequeñas y grandes que muestran expresión de sinaptofisina y CD56.

Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente inicia tratamiento antineoplásico con carboplatino y etopósido, presentando difícil manejo de citopenias, con neutropenia profunda prolongada complicada con candidemia por *C. albicans* y trombocitopenia de  $<20 \times 10^3/\text{mm}^3$  mantenida, a pesar de recibir tratamiento con estimulantes de colonias granulocíticas y análogos de la trombo-poyetina. Finalmente fallece 15 días tras el aspirado de médula ósea.

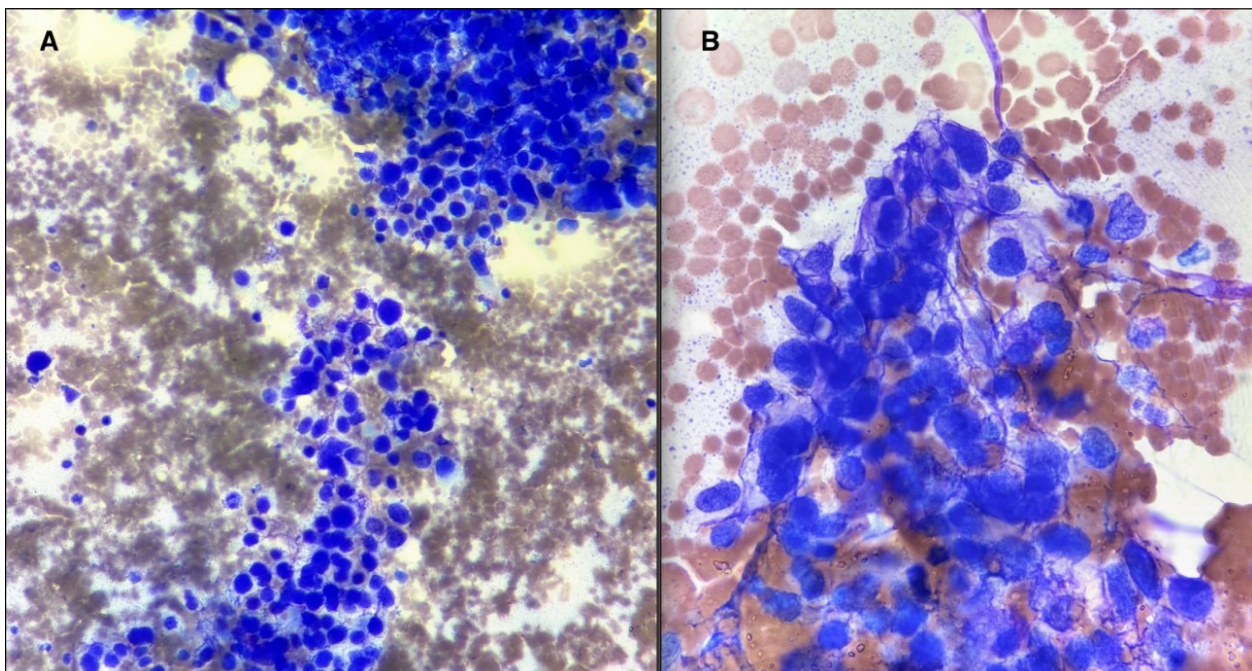


Figura 1. Imágenes de restos picnóticos de células en médula ósea obtenida a través de aspirado, tinción panóptica Wright, imagen A a 100x aumentos, imagen B a 400x aumentos.

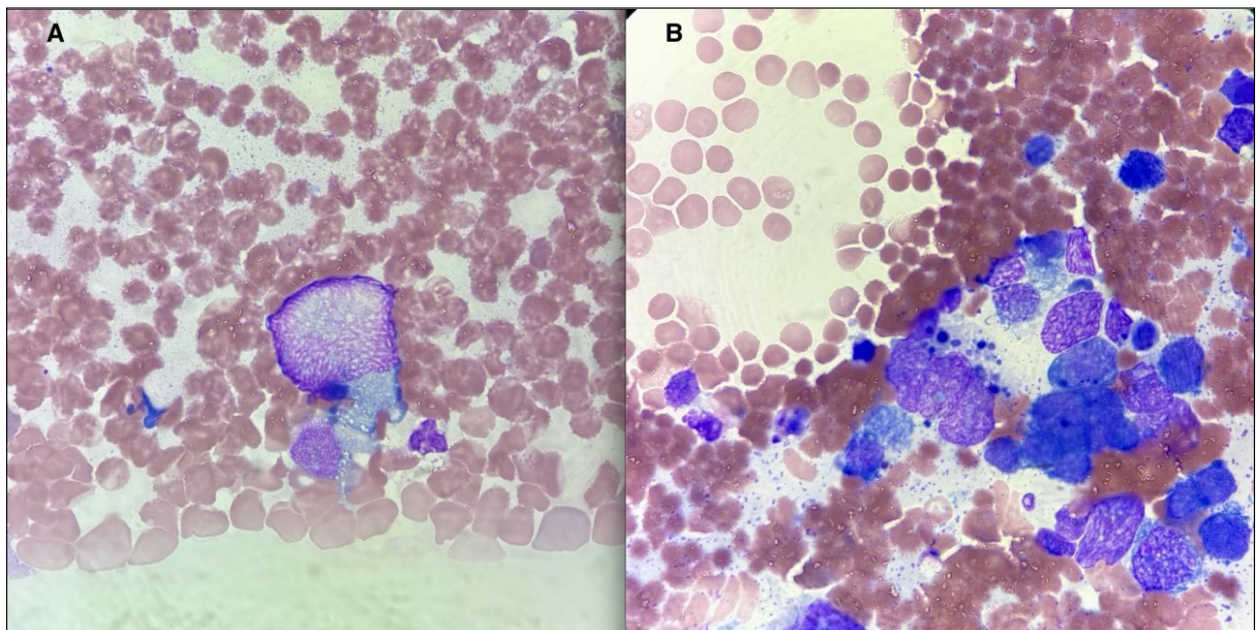


Figura 2. Imágenes de células carcinomatosas en aspirado de médula ósea, con tinción panóptica Wright, imagen A a x1000 aumentos, imagen B a x400 aumentos. Se observan células con núcleo grande, de contorno irregular, cromatina laxa y nucléolos, con citoplasma moderado, agranular y con vacuolas.

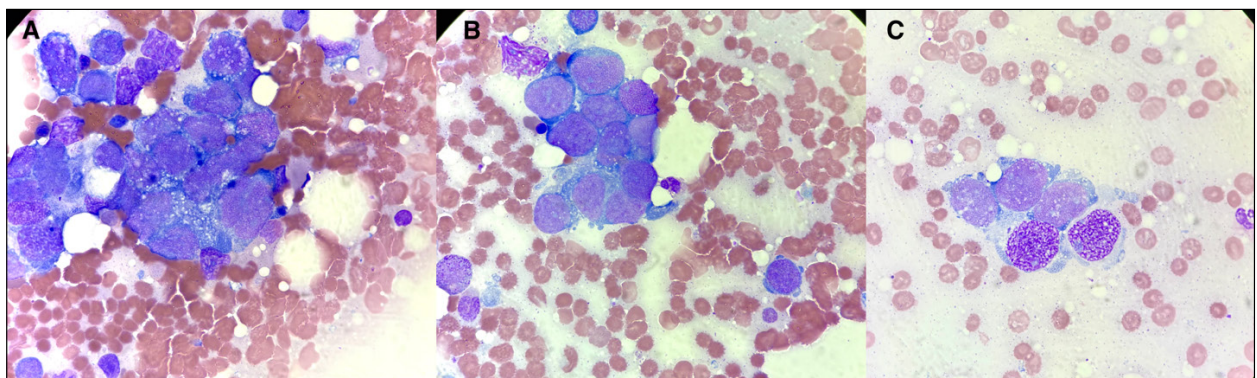


Figura 3. Imágenes de células carcinomatosas en impronta de biopsia de médula ósea, con tinción panóptica Wright, todas las imágenes a x1000 aumentos. Se observan células con núcleo grande, de contorno irregular, cromatina laxa y nucléolos, con citoplasma moderado, agranular y con vacuolas, con tendencia a formar acúmulos.

## DISCUSIÓN

La infiltración de la médula ósea por procesos metastásicos de neoplasias extrahematológicas es un evento raro, cuya frecuencia oscila en torno al 10% según series (1) y está más frecuentemente descrita en carcinomas de pulmón de células pequeñas, carcinomas de mama, adenocarcinomas de próstata y cáncer gástrico en la edad adulta, y neuroblastoma, retinoblastoma y sarcomas en la edad pediátrica. La presentación clínica suele ser variable, desde pacientes aparentemente asintomáticos a pacientes con dolor óseo y fracturas patológicas. Es frecuente la presentación con elevación de lactato deshidrogenasa, hipercalemia, hipoproteinemia y elevación de fosfatasa alcalina (2). Se ha demostrado una alta correlación

entre las metástasis óseas y la infiltración carcinomatosas de la médula ósea (3).

Desde el punto de vista hematológico, los hallazgos más frecuentes son anemia y trombocitopenia, con expresión en la morfología de sangre periférica como reacción leucoeritroblástica en relación con la mieloptisis y anemia hemolítica microangiopática en casos que asocian carcinomatosis diseminada, aunque en muchos casos pueden no observarse estos cambios. El hallazgo de células tumorales en sangre periférica es muy infrecuente, pero está descrita en algunos casos, principalmente en carcinomas de mama (2, 4, 5).

En la médula ósea infiltrada por metástasis, los hallazgos en casos de metástasis pueden ser células aisladas, células formando rosetas o acinos, células

formando acúmulos, células en grandes acúmulos o en sábanas, o sustitución completa de la médula ósea. La morfología celular va desde células de pequeño tamaño y contorno redondeado, similar a linfoblastos, como los neuroblastomas; a células de gran tamaño, con citoplasmas basófilos y vacuolados y grandes núcleos vesiculares, como algunos adenocarcinomas. En general, son células pleomórficas que se diferencian del conjunto celular normal de la médula ósea, cuyo grado de diferenciación será variable según el grado histológico del tumor primario. También se pueden observar cambios indirectos asociados a las metástasis, como son la fibrosis medular, la necrosis medular o el aumento de células relacionadas con el proceso de resorción y metabolismo óseo, como son los osteoblastos y osteoclastos (1, 2, 6)

En casos en los que se sospecha infiltración de la médula ósea por un primario conocido, parece haber una diferencia de sensibilidad en cuanto a la infiltración entre el aspirado medular y la biopsia ósea, a favor de la segunda, aunque la aceptable rentabilidad del aspirado y la mayor facilidad y rapidez de su obtención, especialmente en pacientes críticos, hace que muchas veces sea la prueba elegida. Sin embargo, en el seno de enfermedad tumoral sin un claro primario, la biopsia aporta la posibilidad de un espécimen de análisis más adecuado para la inmunohistoquímica, que permita esclarecer el origen tumoral. Se han publicado experimentos satisfactorios de inmunohistoquímica en preparaciones de aspirado medular, aunque hay que tener en cuenta su limitación en cuanto a la ausencia de correlación célula a célula en comparación con cortes histológicos, así como la posibilidad de que las células sean muy escasas para el análisis, especialmente en casos de fibrosis secundaria (1,2,7).

Con todo, el pronóstico de los pacientes con metástasis medulares es muy adverso, con algunas series describiendo supervivencias desde 1 mes en pacientes con tratamiento de soporte hasta 3-8 meses en pacientes que reciben tratamiento (3, 8), teniendo en cuenta que las citopenias complican aún más el manejo de la toxicidad de los antineoplásicos en estos pacientes, sobre todo en casos que asocian necrosis.

Respecto a la necrosis de médula ósea, está descrita tanto en enfermedades no tumorales, como es el caso de la enfermedad de células falciformes o infecciones, como en tumorales. Dentro de las causas tumorales más frecuentes están las enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas, especialmente de alto grado) y algunos tumores sólidos, (próstata, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y carcinoma de mama) (9). En su fisiopatogenia se establecen varios mecanismos que culminan en hipoxemia de la médula ósea, bien por embolismos o trombosis de la microcirculación (tras embolia grasa o por crecimiento expansivo de células tumorales), bien por toxicidad causante de apoptosis, como algunos fármacos (ATRA, fludarabina) o la radiación. (10)

Para el diagnóstico, sirven como apoyo la elevación de LDH, fosfatasa alcalina y la ferritina, reflejando esta última la activación inflamatoria y la liberación de hierro de los macrófagos desde la médula ósea. Morfológicamente, se caracteriza por la pérdida de la arquitectura normal de la médula ósea y la presencia de material eosinofílico amorfo o sombras celulares con bordes mal definidos (células fantasmas), observándose con frecuencia restos celulares y macrófagos cargados de hemosiderina. De forma similar a las metástasis, el pronóstico es infausto en los pacientes con necrosis de médula ósea, habitualmente de semanas a pocos meses tras el diagnóstico. (9, 10).

Como conclusiones de la revisión, cabe destacar la importancia pronóstica del diagnóstico de casos de necrosis medular y de la infiltración carcinomatosa de la médula ósea, dado que se relacionan con una evolución desfavorable y rápida, con alta mortalidad. Estos casos pueden ser sospechados a partir de la clínica (dolores óseos), resultados analíticos (anemia, trombocitopenia) y de los hallazgos morfológicos de la sangre periférica (cuadro leucoeritroblástico). Este diagnóstico diferencial es especialmente relevante en casos en los que existan dudas acerca de un origen tóxico-farmacológico de las citopenias frente a la posibilidad de infiltración medular o necrosis medular, cuyo manejo y pronóstico son muy dispares.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kaspi E, Grosdidier C, Berda-Haddad Y, et al. Challenges and Clinical Relevance in Diagnosing Metastatic Cells From Non-Hematopoietic Malignancies in Bone Marrow Aspirates. *Cancer Med.* 2025; 14(3):e70645. doi: 10.1002/cam4.70645. PMID: 39907157; PMCID: PMC11795271.
2. Gajendra S, Sharma R. Cytomorphological evaluation of non-haematopoietic malignancies metastasizing to the bone marrow. *Am J Blood Res.* 2023;13(1):1-11. PMID: 36937461; PMCID: PMC10017595.
3. Zhou MH, Wang ZH, Zhou HW, Liu M, Gu YJ, Sun JZ. Clinical outcome of 30 patients with bone marrow metastases. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14(Supplement):S512-S515. doi: 10.4103/0973-1482.172717. PMID: 29970716.
4. Kopp HG, Krauss K, Fehm T, et al. Symptomatic bone marrow involvement in breast cancer--clinical presentation, treatment, and prognosis: a single institution review of 22 cases. *Anticancer Res.* 2011 ;31(11):4025-4030. PMID: 22110237.

5. Farkh C, Debus J, Andrieu V, Gay J. Massive circulating metastatic cells: A case of carcino-cythemia. *Clin Case Rep.* 2024;12(2):e8471. doi: 10.1002/ccr3.8471. PMID: 38333654; PMCID: PMC10849992.
6. Singh A, Rawat S, Kushwaha R, et al. Bone marrow metastasis in nonhematological malignancies: A study from tertiary care center. *Ann Afr Med.* 2024; 23(1):91-99. doi: 10.4103/aam.aam\_55\_23. PMID: 38358178; PMCID: PMC10922175.
7. Singh G, Krause JR, Breitfeld V. Bone marrow examination: for metastatic tumor: aspirate and biopsy. *Cancer.* 1977 ;40(5):2317-2321. doi:10.1002/10970142(197711)40:5<2317::aidcn-cr2820400546>3.0.co;2-z. PMID: 922673.
8. Kucukzeybek BB, Calli AO, Kucukzeybek Y, et al. The prognostic significance of bone marrow metastases: evaluation of 58 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(3):396-399. doi: 10.4103/0377-4929.138728. PMID: 25118730.
9. Luan C, Zhao H, Ding Y. Bone marrow necrosis: Facts, controversies, and perspective. *Int J Lab Hematol.* 2024;46(5):770-776. doi: 10.1111/ijlh.14335. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38923828.
10. Deucher A, Wool GD. How I investigate bone marrow necrosis. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):585-592. doi: 10.1111/ijlh.13091. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424633.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Gómez Álvarez M, González Fernández FA, Benavente Cuesta C. Metástasis y necrosis en médula ósea. Revisión a partir de un caso. *An RANM.* 2026;143(01): 102–106. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.cc01

---

## DISCURSOS Y EXPOSICIONES

# FROM NATIONAL EXPERTISE TO EUROPEAN IMPACT. FEAM'S ROLE IN SHAPING HEALTH POLICY IN EUROPE

## DE LA EXPERIENCIA NACIONAL AL IMPACTO EUROPEO. EL PAPEL DE FEAM EN LA CONFIGURACIÓN DE LAS POLÍTICAS SANITARIAS EN EUROPA

Ferry Breedveld<sup>1,2</sup>

1. President of FEAM (Federation of European Academies of Medicine).
2. Member of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.

European health policy is entering a phase of sustained complexity, marked by the convergence of demographic change, rapid technological development, geopolitical uncertainty, and rising expectations from citizens regarding access to care, innovation, and protection. Decisions taken at European level increasingly shape national health systems, clinical practice, research priorities, and regulatory frameworks, often with direct and immediate consequences for professionals and patients alike. At the same time, the pace of policy development, driven by political urgency and societal pressure, does not always align naturally with the rhythms of medical science, which depends on careful evaluation, accumulation of evidence, and professional judgment formed over time.

This growing gap between decision making and medical reality raises a fundamental question for Europe. How can health policies remain scientifically sound, clinically relevant, and ethically grounded, while responding to urgent political and societal demands. It is precisely at this intersection that academies of medicine have a critical role to play. By combining scientific authority, clinical experience, and institutional independence, they are able to offer a form of collective reflection which complements the speed and pragmatism of policy processes, without being detached from real world constraints.

The Federation of European Academies of Medicine, has the responsibility of representing this collective voice at European level. FEAM brings together national academies of medicine and medical sections of academies of sciences from across Europe, each deeply rooted in its own health system and scientific tradition, yet united by a shared commitment to evidence based medicine, professional integrity, and service to society. Holding this position goes beyond institutional representation. It entails the responsibility to ensure that medical science informs European health debates in a way which is timely, credible, and firmly connected to the realities of clinical practice and public health.

FEAM was created to respond to a simple but enduring challenge. As European integration in health related fields advanced steadily, medical expertise remained largely organised at national level, while key decisions affecting regulation, research, data governance, and preparedness increasingly moved to the European sphere. The federation exists to bridge this divide, allowing the experience and knowledge of European medicine to inform policy discussions in Brussels and beyond, while remaining anchored in national contexts and professional practice. This article reflects on FEAM's position within the European science and policy landscape and outlines the strategic priorities which guide its work today. It draws on accumulated experience, published outputs, and recent strategic discussions, and seeks to contribute to the scientific and professional dialogue at a moment when informed and independent medical advice is more necessary than ever.

FEAM was founded in the late 1990s, at a time when European integration was accelerating in areas with direct consequences for health, including research policy, medicines regulation, and public health coordination. National academies of medicine were increasingly aware that decisions taken at European level were shaping national frameworks, while the medical voice remained fragmented and insufficiently visible in European debates. FEAM emerged as a federation rather than a centralised body, designed to respect the autonomy of its members while allowing their expertise to be expressed collectively and more effectively at European level.

Over time, FEAM has developed into a network bringing together academies of medicine and medical sections of academies of sciences from across Europe. Its membership reflects a wide range of health systems, clinical cultures, and scientific traditions, which strengthens the relevance of its work by ensuring that advice reflects both shared European challenges and the practical realities faced by health professionals in different national settings. Throughout this evolution, FEAM's mission has remained consistent. It aims

**Autor para la correspondencia**

Ferry Breedveld

E-Mail: f.c.breedveld@gmail.com

to provide high quality scientific advice on health related issues of European relevance, with a strong emphasis on clinical insight, public health impact, and ethical responsibility.

FEAM's credibility is rooted in the nature of its membership and in the way the federation operates. It brings together institutions which share a long tradition of scientific rigor, professional responsibility, and public service, including long standing academies such as the Royal National Academy of Medicine of Spain. FEAM does not seek to replace the voices of its member academies, but to articulate them collectively at European level, drawing strength from their authority and diversity. Its contributions to policy debates are grounded in the expertise of its members and in working methods which emphasise careful analysis, peer exchange, and clarity, allowing European decision makers to engage with medical perspectives which are both independent and informed by practice.

Through regular interaction with European institutions, including the European Commission and the European Parliament, FEAM ensures that medical perspectives are present in discussions which increasingly shape national health systems. Its involvement in the Science Advice for Policy by European Academies framework provides a structured channel through which medical expertise contributes to the Scientific Advice Mechanism of the European Commission. This role reflects FEAM's position as a trusted interface between national academies and European decision makers, ensuring that collective medical knowledge informs policy development in a coherent and constructive manner, without blurring the respective responsibilities of science and politics.

Within the broader European science and policy ecosystem, FEAM acts as a bridge between medical science and decision making. It translates scientific knowledge into policy relevant insights, while also bringing policy questions back into expert discussion within academies. This two way function distinguishes FEAM from professional associations focused on specific disciplines and from research consortia centred on project delivery. FEAM addresses strategic and cross cutting issues, with particular attention to long term implications for patients, clinicians, and health systems, as well as to the ethical dimensions of health policy choices.

In addition to its advisory work, FEAM has developed the Annual Lecture as a flagship moment for reflection and dialogue at European level. Conceived as more than a formal event, the Annual Lecture provides a space where senior clinicians, researchers, policymakers, and stakeholders can engage with major health challenges which sit at the intersection of science, medicine, and policy. Topics are selected for their European relevance and long term importance, often at moments when policy debates are intensifying but scientific

consensus or clinical perspective remains insufficiently visible. By combining scientific depth with policy relevance, the Annual Lecture reinforces FEAM's role as a convening platform and gives concrete expression to its mission.

Over time, the Annual Lecture has contributed to strengthening FEAM's visibility and credibility within the European policy environment. It allows FEAM to articulate its priorities in a public and structured manner, while fostering dialogue rather than confrontation. For member academies, it offers an opportunity to contribute to a shared European platform while maintaining strong national identities, and it illustrates how collective medical expertise can enrich policy discussion without becoming prescriptive.

In recent years, FEAM has contributed to several major European debates which illustrate both the opportunities and the challenges of science informed policy. Artificial intelligence and digital health provide a clear example. European institutions have invested significant political and financial capital in digital transformation, through regulation, research programmes, and industrial strategies. At the same time, the integration of digital tools into clinical practice raises questions which extend beyond technical performance or regulatory compliance. FEAM's engagement in this area reflects concern that policy frameworks risk advancing faster than evidence of clinical benefit, safety, and usability, and that insufficient attention is paid to how these tools affect professional responsibility and patient trust.

From a medical perspective, artificial intelligence must be assessed in real clinical settings, with attention to outcomes, workflow integration, and unintended effects. FEAM has therefore emphasised the need for robust validation, ongoing monitoring, and clear accountability frameworks, particularly as automated systems become embedded in routine care. European policy discussions increasingly address transparency and explainability, yet clinicians remain responsible for decisions affecting patients. FEAM highlights the importance of clarifying how responsibility is shared between developers, institutions, and professionals, without undermining clinical autonomy or patient safety.

FEAM also draws attention to the challenge of deployment. Many digital solutions demonstrate promise in controlled environments but fail to scale due to organisational constraints, lack of training, or misalignment with care pathways. From FEAM's perspective, digital health policy must address these systemic factors if European investment and regulation are to translate into meaningful improvements in care.

The One Health agenda illustrates another area where European policy ambition and medical reality must be carefully aligned. One Health has gained political visibility through strategies addressing antimicrobial resistance, prepar-

edness, climate adaptation, and food systems. While the concept is now firmly established in policy language, its implementation often remains fragmented, with medical consequences treated as downstream effects rather than central drivers of decision making.

FEAM's contribution to One Health debates is grounded in the clinical and public health implications of interconnected risks. Zoonotic outbreaks, environmental degradation, and antimicrobial resistance translate directly into clinical burden, diagnostic uncertainty, and pressure on health systems. FEAM therefore argues for stronger integration of medical expertise into One Health governance structures, and for sustained investment in prevention, surveillance, and early detection, rather than reliance on crisis driven responses.

Education also plays a key role. FEAM supports the integration of One Health perspectives into medical education and continuing professional development, recognising that future clinicians will increasingly confront health challenges shaped by environmental and societal change. From a policy perspective, this requires coordination across sectors and long term commitment, rather than isolated initiatives.

Health systems resilience has emerged as a central theme in European debates following recent crises. Initiatives addressing preparedness, coordination, and supply security have generated valuable momentum, yet FEAM observes a tendency to frame resilience primarily in technical or logistical terms. From a medical standpoint, resilience is equally about people and institutions. Workforce shortages, burnout, and declining attractiveness of health professions represent structural risks which no emergency framework can compensate for.

FEAM therefore places strong emphasis on workforce planning, training capacity, and professional wellbeing as core components of resilient health systems. It also draws attention to the cumulative impact of regulatory and administrative burden on clinical practice. European policies, even when well intentioned, can contribute to complexity at the frontline. FEAM advocates for policy design which considers how new requirements affect care delivery, professional time, and patient interaction, recognising that resilience depends as much on trust and engagement as on infrastructure.

Medicines policy represents another area where European political priorities and clinical realities intersect directly. Shortages, unequal access, and medication waste have brought medicines policy back to the forefront of European debate, reinforced by concerns around geopolitical vulnerability and sustainability. Initiatives aimed at securing critical medicines and revising pharmaceutical legislation reflect an ambition to strengthen European capacity and strategic autonomy.

FEAM's engagement in this area is shaped by the clinical consequences of policy choices. Shortages affect treatment decisions, continuity of care, and patient outcomes, particularly for vulnerable populations and chronic conditions. FEAM contributes by highlighting how supply disruptions translate into clinical risk, and by supporting approaches which balance innovation incentives with affordability, availability, and responsible use. Medication waste introduces an additional dimension, linking sustainability with access and efficiency, and FEAM supports evidence based strategies which involve clinicians, pharmacists, and patients.

Health data governance has become one of the most complex and politically sensitive areas of European health policy. Initiatives such as the European Health Data Space promise improved care, more efficient research, and better public health intelligence, while raising questions around privacy, quality, and governance. FEAM approaches these debates from a clinical perspective, emphasising that data quality is a determinant of patient safety and scientific validity, not a technical detail.

Clinicians are central to data generation and interpretation, yet they are often marginalised in governance discussions. FEAM argues that meaningful professional involvement is essential, both to ensure data reliability and to maintain patient trust in secondary data use. At the political level, FEAM recognises the tension between accessibility and protection, supporting frameworks which enable responsible data use while respecting confidentiality, proportionality, and ethical boundaries.

Across all these priorities, FEAM maintains a strong commitment to scientific integrity as a guiding principle. European health policy increasingly operates under public scrutiny and political pressure, where uncertainty can be perceived as weakness. FEAM defends the role of honest scientific communication, including acknowledgement of limits and uncertainty, as a condition for trust between science, policy, and society.

FEAM's governance and working methods are designed to support this mission. The federation operates through committees and working groups aligned with its strategic priorities, drawing on experts nominated by member academies to ensure high scientific standards and diversity of perspectives. Outputs follow structured processes, including internal review and peer exchange, with careful attention to balance and clarity. The Secretariat plays a central role in coordination, editing, and institutional continuity, while governance bodies provide strategic oversight and direction. With this structure, FEAM aims at increasing the number of bottom up projects while remaining as active on top-down initiatives to broaden the impact of its work on targeted topics.

Looking ahead, FEAM aims to strengthen its role as a European reference point for medical science advice. This involves deeper and more

sustained engagement with European institutions, closer collaboration among member academies, and continued investment in communication which remains accessible without compromising scientific rigor. Europe faces complex and interconnected health challenges, and effective policy depends on credible scientific input. Through cooperation, expertise, and professional responsibility, FEAM stands ready to contribute to European health policy in the service of patients, clinicians, and societies across Europe.

---

#### CONFLICT OF INTEREST

---

The author of this article declares that there is no conflict of interest of any kind regarding the content of this work.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**  
**Breedveld F. From national expertise to European impact. FEAM's role in shaping health policy in Europe. An RANM. 2026;143(01): 107–110. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.dle01**

---

## CRÍTICA DE LIBROS

## LAS EPIDEMIAS EN EL ARTE

**Autor:** Jorge Alvar Ezquerra**Editorial:** Ministerio de Sanidad-Fundación CSAIF. Javier Sanz Serrulla<sup>1</sup>

1. Real Academia Nacional de Medicina de España - Historia de la Medicina.

Viene existiendo una especie de tradición entre los médicos que pone en relación el mundo del Arte y el de la Medicina y ha fructificado en la edición de libros cuyo título es rotundamente elocuente. Marino Gómez-Santos dio a la imprenta *La Medicina en la Pintura*, imprescindible en esta derivada, y con título casi idéntico vio editado Marcelino González Martín, de su autoría, *La Medicina a través de la Pintura*. Nuestro Académico corresponsal Prof. Antonio Castillo Ojugas, se paseó por la principal pinacoteca del país para ensamblar *Una visita médica al Museo del Prado* y decidió especializarse, en relación con su actividad principal, con *El Dolor a través de la Historia y el Arte*, para afilar aún más el lápiz y componer, con Sonsoles Castillo Aguilar, *La Reumatología en el Arte*, llamando así la puerta de la consulta del especialista como también harían nuestros amigos Armelle y Pierre Baron con *L'Art Dentaire a Travers la Peinture*, por ejemplo. Pero todavía, entre muchos otros, podría darse entrada a la "ultraespecialización" y así lo hizo nuestro también Académico correspondiente Julio Cruz y Hermida con su monografía *La Gioconda vista por un médico*. Todos estos títulos, a botepronto, nos vienen a la cabeza sin iniciar siquiera una búsqueda bibliográfica pues excedería el propósito de esta reseña, como tampoco es nuestro motivo la crítica de los mismos, vistos con gafas de médico o de escritor, pues cada cual cumplía el fin, por lo general amablemente divulgador, del autor.

Pide paso ahora el libro *Las Epidemias en el Arte*, del Académico de número Jorge Alvar Ezquerra y de Luis Rivas López, con la colaboración de Olga Rodríguez Barrueco y Pedro Lavado Paradinas, editado por el Ministerio de Sanidad y la Fundación CSAI, como consta en los créditos, donde ya se advierte que se trata del primer volumen de lo que se espera sea una trilogía que queda comprometida con el "1" que a ello obliga en el lomo de este libro.

El índice es suficientemente elocuente de lo que el lector se encontrará en el interior de este tratado de tapas duras y buen diseño que se extiende en casi trescientas páginas. Dos capítulos introductorios –"Arte y artistas" y "La historia en el arte" despejan el camino para que

el lector aprecie la presencia artística con su cabal interpretación de otras tantas enfermedades como "Poliomielitis", "Viruela", "Sífilis", "Malaria" y "Ergotismo o Fuego de san Antón" con claro propósito docente, pero no solo. A través de las diversas variantes: arquitectura, pintura, escultura, modelado o grabado, el texto se ilustra con sus representaciones, incluso en cartelería, de la mano de clásicos de la esfera del arte con origen en los tiempos más antiguos. Desde el testimonio popular más ingenuo hasta el acreditado con la firma de consagrados como Durero, El Bosco, los Bruegel, Giordano, Ribera, Toulouse-Lautrec, Dalí, Munch, Sorolla, Solana, etc., pasando por otros menos conocidos por el gran público que para más de uno resultarán descubrimiento o redescubrimiento, sirven de apoyo al discurso de los autores de este libro, de tal manera que un tema que pudiera resultar desagradable en sus manifestaciones corporales para una generalidad se compensa admirablemente con el agrado que suscitan las magníficas reproducciones artísticas y, así, con la confluencia de ambas dimensiones, médica y artística, sin olvidar la social, el lector se ilustra históricamente en la exquisita galería de los ostensibles padecimientos, no siempre gratos, insistimos, que el hombre en su condición de tal ha sufrido en su travesía por el mundo desde que puso pie en él pues tampoco escasean testimonios paleoantropológicos en este concienzudo libro. La equilibrada convergencia de ambas líneas es uno de los principales méritos que desborda el mundo exclusivamente médico para imbuir en el lector la inseparable e interminable condición enferma de la humanidad, de forma individual o pandémica, temprana o tardíamente.

La enfermedad, decimos, ha acompañado a la humanidad desde la prehistoria y este excelente primer volumen de lo que queda comprometido por los autores viene a demostrarlo. Pero, acompañado por el magisterio plástico de los artistas aquí llamados quedan mitigadas las muchas lacras que dejaron, que no es poco. El esfuerzo, a la vez exquisito, de los autores debe transformarse en un premio concedido por sus lectores y, obviamente, por esos mundos más generales, y entrelazados, del Arte y de la Medicina.

**Autor para la correspondencia**

F. Javier Sanz Serrulla

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 620 426 436 | E-Mail: jsanz@med.ucm.es

---

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

---

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:  
Sanz-Serrulla FJ. Las epidemias en el arte. An RANM.  
2026;143(01): 111–112. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.c101

---

CONVIÉRTETE EN  
EL SANITARIO QUE  
SUEÑAS SER

## Ciencias de la Salud

### GRADOS UNIVERSITARIOS

Medicina

Bioinformática y Datos Masivos

Biotecnología

Enfermería

Farmacía

Fisioterapia

Genética

Nutrición Humana y Dietética

Odontología

Óptica y Optometría

Psicología

### MÁSTERES UNIVERSITARIOS

Biomecánica Deportiva (SportsBE)

Enfermería en Urgencias y Cuidados  
Críticos Intrahospitalarios

Fisioterapia en Pediatría

Fisioterapia Invasiva (MVClinic)

Gestión de Empresas Biotecnológicas  
de la Salud

Investigación Clínica y Aplicada en  
Oncología

Psicología General Sanitaria

### MÁSTERES EN FORMACIÓN PERMANENTE

Cirugía Bucal e Implantología

Medical Affairs (Amife)

Modelos Avanzados en Gestión y  
Dirección Sanitaria

Ortodoncia Multidisciplinar Avanzada



Visita toda **nuestra oferta** del área de  
**Ciencias de la Salud**



Estudia nuestro Grado  
en Medicina con  
acreditación WFME.

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: *An. R. Acad. Nac. Med., Madrid* e igualmente *An. RANM*) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 ([www.analesranm.es](http://www.analesranm.es)).

La revista ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM 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 ANALES RANM **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. Las citaciones seguirán estrictamente las normas de Vancouver\*\* (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

### 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 humanos deberán 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 (<https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

### 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 los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. 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 guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

### REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión 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 y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

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. ANALES RANM 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 «Declaración de Transparencia» (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. 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 Métodos, 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 ANALES RANM, 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.analesranm.es](http://www.analesranm.es) en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos 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.

#### NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

**Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.**

#### 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 [www.consort-statement.org](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, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) 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 de España. 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 240 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. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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 240 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/o 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 sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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 240 dpi.

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el «Artículo de Revisión» pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 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 240 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. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés. 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. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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 240 dpi.

#### EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario «resumen» ni que contengan «introducción» y/o «conclusiones». Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 1000-1200 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 10 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 240 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 ANALES RANM. 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 240 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 mínima será de 500 palabras y la máxima de 1.200 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), y la portada del libro, en su caso, en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan «introducción» y/o «conclusiones».

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas/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 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

#### RESUMEN DE CONFERENCIAS

Es un tipo de artículo en el que el autor/es resume una conferencia que haya sido impartida en la Real Academia Nacional de Medicina de España cuyo contenido sea de interés médico o médico-quirúrgico. Los artículos "Resumen de Conferencias" 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/o por Revisores externos. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones" ni tampoco las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 500 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), la tabla en formato (.doc o .docx) y la figura en formato .jpg o .tiff con una calidad de al menos 240 dpi.

#### CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. 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 (en castellano e inglés).

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 en el punto anterior, pero en inglés.

*Cuarta página y siguientes*

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. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver\* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. 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 Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM 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 ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal 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. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM 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 ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, 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 ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM 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 ANALES RANM se reserve 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 ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

#### AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (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 ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

#### LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar: • Que contiene la lista de palabras clave • Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes • Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes) • Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía. • Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color. • Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución. También tener presente: • Realizar una corrección ortográfica y gramatical. • Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa. • Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet. • Realizar las declaraciones de conflicto de intereses. • Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía. • Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

#### \* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

**Libro:** Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

#### Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

#### Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 2014; 38(2):149-154. Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

#### \*\* Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante «llamadas» con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: «...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente» (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina «autor corporativo».

Ejemplo: *La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...*

#### Anales RANM 2020.

# EL CUIDADO QUE ESPERAS, SIN ESPERAS



En **Grupo Hospitalario HLA** estamos centrados en ti, en cuidar tu salud y tu tiempo. Por eso, contamos con una red asistencial y un equipo de profesionales en constante crecimiento para **atenderte en el momento en que lo necesites, sin esperas**. Y siempre con la calidad y la excelencia que mereces.

**+ 40** años de experiencia

**18** hospitales

**38** centros médicos

**1278** camas

**+ 3M** consultas

**300M** invertidos en 10 años

ALBACETE - ALICANTE - ALMERÍA - BARCELONA - CÁDIZ - GRANADA - GUADALAJARA  
HUELVA - LLEIDA - MADRID - MÁLAGA - MURCIA - SEVILLA - ZARAGOZA

**A N A L E S**  
DE LA  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**  
**DE ESPAÑA**

