INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

An RANM AÑO 2026 [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 143 (02)

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02

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

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

ANALES RANM
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
Atención al lector:
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 Geriatría. Universidad Complutense de Madrid

Editora Jefe

Ana Mª 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 Embriologia Humana. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Jorge Alvar Ezquerra
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 Ezquerra
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 Geriatría
Catedrático de Geriatría. 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 Traumatológía 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 Embriologia 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 Oftalmologia 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

SUICIDIO EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL. ES TIEMPO DE ACCIÓN 132
SUICIDE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: TIME TO ACT
Celso Arango

EL PACIENTE ACTIVO. DE LA FANTASÍA A LA REALIDAD 136
THE ACTIVE PATIENT. FROM FANTASY TO REALITY
Manuel Díaz-Rubio García

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA EDUCACIÓN MÉDICA: REVISIÓN Y ALGUNAS PROPUESTAS 145
ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICAL EDUCATION: A REVIEW AND SOME PROPOSALS
José R. Banegas; Verónica Cabanas; Alicia Gutiérrez-Misis; Juan J. Ríos; Alfonso Canabal-Berlanga

INCERTIDUMBRES EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y LOS ESFUERZOS DE LA IMAGEN MÉDICA PARA MINIMIZARLAS 160
UNCERTAINTIES IN PRECISION MEDICINE AND THE ROLE OF MEDICAL IMAGING IN MINIMIZING THEM
Luis Martí-Bonmatí; David Martí-Aguado

DATOS Y ALGORITMOS QUE NOS PERMITEN ENTENDER LA ENFERMEDAD Y AYUDAN A CURARLA 167
DATA AND ALGORITHMS THAT ALLOW US TO UNDERSTAND DISEASE AND HELP CURE IT
Joaquín Dopazo

ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS Y MALFORMACIONES VASCULARES 174
LATEST ADVANCES IN THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS AND VASCULAR MALFORMATIONS
Guillem Castillo Resina; Bernardo Hontanilla Calatayud

INFECCIÓN POR HANTAVIRUS: VISIÓN GLOBAL Y SITUACIÓN EN ESPAÑA 182
HANTAVIRUS INFECTION: GLOBAL OVERVIEW AND CURRENT SITUATION IN SPAIN
Emilio Bouza; Ana Sánchez Fructuoso; Ana Villegas; Jorge Alvar

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS CON MÁS DE VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO 207
OUTCOMES OF LIVER TRANSPLANTATION IN ADULT PATIENTS WITH 20 OR MORE YEARS OF FOLLOW-UP
Carlos Jiménez Romero; Enrique Moreno González; Óscar Caso Maestro; Alberto Marcacuzco Quinto; Iago Justo Alonso

HIPERTENSION PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA. ENDARTERECTOMÍA COMO TRATAMIENTO RESOLUTIVO 216
CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION. RADICAL TREATMENT WITH ENDARTERECTOMY
Carlos García-Montero

ANEMIA DE FANCONI: MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD 227
FANCONI ANEMIA: DISEASE-RELATED ENDOCRINOLOGICAL MANIFESTATIONS
Beatriz Corredor Andrés; Julián Sevilla Navarro; Jesús Argente Oliver

FUNDACIÓN ADS: VEINTE AÑOS DE COOPERACIÓN SANITARIA Y DESARROLLO COMUNITARIO EN ETIOPÍA. PREMIO DE COOPERACIÓN SOLIDARIA DE LA RANME, 2025 237
ADS FOUNDATION: TWENTY YEARS OF HEALTH COOPERATION AND COMMUNITY DEVELOPMENT IN ETHIOPIA. RECIPIENT OF THE 2025 RANME SOLIDARITY COOPERATION AWARD
Francisco Asís Moreno Arangüena

FENOTIPO MCLEOD: REVISIÓN A PARTIR DE UN CASO 245
MCLEOD PHENOTYPE: A REVIEW BASED ON A CASE REPORT
Paula Berigüete Mora; Miguel Gómez Álvarez; Fernando Ataúlfo González Fernandez; Andrés Felipe Melo Arias; María Rocío García Ramos; Celina Benavente Cuesta

NORMAS DE PUBLICACIÓN 249
ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

Análisis Clínicos
Anatomía Patológica
Diagnóstico por Imagen
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

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.ed01
Enviado: 10.03.26 | Revisado: 14.03.26 | Aceptado: 10.04.26

EDITORIAL

SUICIDIO EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL. ES TIEMPO DE ACCIÓN

SUICIDE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: TIME TO ACT

Celso Arango[1,2,3,4]

1. *Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ.*
2. *Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.*
3. *Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).*
4. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Psicología Médica.*

Cuando solo queda el suicidio, nada queda. El suicidio en población infantojuvenil es un fenómeno contra natura: representa la máxima expresión del fracaso absoluto. Fracaso de una sociedad que no ha sabido proteger, acompañar ni ofrecer esperanza a sus jóvenes; fracaso colectivo de un mundo que, con demasiada frecuencia, exige más de lo que cuida, escucha o comprende.

Lejos de ser un fenómeno aislado, el suicidio en niños y adolescentes se ha convertido en una emergencia silenciosa de dimensiones globales. En España, las cifras muestran una tendencia preocupante. Los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística reflejan un incremento sostenido de las muertes por suicidio en adolescentes durante la última década (1). El suicidio es ya la primera causa de muerte externa entre adolescentes y jóvenes en nuestro país, por encima de los accidentes de tráfico (2). De hecho, mueren más adolescentes por suicidio que por cáncer o accidentes, una realidad devastadora que debería sacudir la conciencia social y política de manera inmediata.

La situación no es exclusiva de España. La Organización Mundial de la Salud viene alertando desde hace años de que el suicidio constituye una de las principales causas de muerte entre los jóvenes a nivel internacional (3). Tras la pandemia, numerosos países han observado un aumento del malestar emocional, de las autolesiones y de las conductas suicidas en adolescentes, especialmente entre las chicas (4). La combinación de vulnerabilidad psicológica, incertidumbre vital, presión académica, aislamiento social, acoso escolar, dificultades familiares y exposición constante a redes sociales crea un escenario especialmente complejo para una generación que, paradójicamente, nunca había estado tan conectada y tan sola al mismo tiempo.

No existe una única causa que explique el suicidio. Se trata de un fenómeno multifactorial en el que interactúan factores biológicos, psicológicos, familiares, educativos y sociales (5). Los factores de riesgo en menores no son exactamente los mismos que en adultos, y las conductas suicidas en adolescentes presentan características diferenciales en cuanto a impulsividad, intencionalidad y letalidad (6). Los trastornos mentales, especialmente la depresión, la ansiedad, los trastornos de conducta alimentaria o el abuso de sustancias, aumentan el riesgo. Pero también lo hacen la violencia, el bullying, la discriminación, el abuso, la pobreza, la soledad o la falta de vínculos afectivos sólidos. Reducir el suicidio únicamente a un problema psiquiátrico sería un error. Muchas veces el sufrimiento surge de contextos sociales profundamente dañinos que terminan por destruir la esperanza. Por ello los países que tienen ambiciosos planes nacionales contra el suicidio con dotación económica para los mismos, lo que no es el caso del nuestro, abordan esta lacra de forma transversal.

El mensaje más importante que se puede dar en este contexto es que el suicidio se puede prevenir. La evidencia científica demuestra que la detección precoz, el acceso rápido a atención especializada, la intervención comunitaria, el aprendizaje socioemocional y la creación de entornos protectores disminuyen el riesgo de forma significativa (7,8). La prevención en salud mental debe comenzar precozmente, actuando sobre factores ambientales, educativos y sociales antes de que aparezca la enfermedad o la conducta suicida, mediante estrategias integrales y sostenidas en el tiempo (8). Hablar —de forma correcta— sobre el suicidio no induce a cometerlo; al contrario, rompe el silencio, reduce el estigma y facilita que quienes sufren pidan ayuda.

Por ello, el suicidio infantojuvenil debe abordarse como lo que realmente es: un problema prioritario de salud pública. Hacerlo exige mucho más que aumentar recursos sanitarios, aunque estos sean imprescindibles. Se necesitan planes ambiciosos, coordinados y transversales que impliquen a sanidad, educación, servicios sociales, medios de comunicación, justicia y políticas de juventud. Es imprescindible reforzar la salud mental en escuelas y centros de atención primaria, reducir el acoso escolar y la discriminación, formar a docentes y familias, limitar contenidos dañinos en redes sociales, y garantizar espacios seguros de escucha y apoyo para niños y adolescentes.

Autor para la correspondencia
Celso Arango López
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

La prevención del suicidio no puede depender únicamente de los profesionales de salud mental. Es una responsabilidad colectiva. Cada suicidio de un menor interpela directamente a toda la sociedad. Porque cuando un adolescente pierde la esperanza hasta el punto de querer morir, no solo fracasa una persona: fracasamos todos.

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. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2024 [Internet]. Madrid: INE; 2025 [citado 2026 May 8]. Disponible en: https://www.ine.es
2. Fundación Española para la Prevención del Suicidio. Observatorio del suicidio en España 2024 [Internet]. Madrid: FSPS; 2024 [citado 2026 May 8]. Disponible en: https://www.fsme.es/observatorio-del-suicidio-2024/
3. World Health Organization. Suicide worldwide in 2023: global health estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 2026 May 8]. Disponible en: https://www.who.int/publications
4. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2024: salud mental en niños y adolescentes [Internet]. Nueva York: UNICEF; 2024 [citado 2026 May 8]. Disponible en: https://www.unicef.org
5. Hawton K, Saunders KEA, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. Lancet. 2012;379(9834):2373-82.
6. Parellada M, Saiz P, Moreno D, et al. Is attempted suicide different in adolescents and adults? Psychiatry Res. 2008;157(1-3):131-7. doi:10.1016/j.psychres.2007.02.012.
7. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. Lancet Psychiatry. 2016;3(7):646-59.
8. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD, et al. Preventive strategies for mental health. Lancet Psychiatry. 2018;5(7):591-604. doi:10.1016/S2215-0366(18)30057-9.

Si desea citar nuestro artículo:
Arango, C. Suicidio en población infanto-juvenil. Es tiempo de acción. An RANM. 2026;143(02): 132–133. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.ed01

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

CEU Universidad
San Pablo

CONVIÉRTETE EN EL SANITARIO QUE SUEÑAS SER

Ciencias de la Salud

GRADOS UNIVERSITARIOS

Medicina
Bioinformática y Datos Masivos
Biotecnología
Enfermería
Farmacia
Fisioterapia
Genética
Nutrición Humana y Dietética
Odontología
Óptica y Optometría
Psicología

wfme | WORLD FEDERATION FOR MEDICAL EDUCATION

Estudia nuestro Grado en Medicina con acreditación WFME.

info.usp@ceu.es | www.uspceu.com

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
Fsioterapia musculoesquelética, ejercicio terapéutico y razonamiento clínico
Dirección y Gestión de Servicios de Enfermería

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**

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev01
Enviado*: 19.05.26 | Revisado: 26.05.26 | Aceptado: 01.06.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

EL PACIENTE ACTIVO. DE LA FANTASÍA A LA REALIDAD

THE ACTIVE PATIENT. FROM FANTASY TO REALITY

Manuel Díaz-Rubio García[1]
1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Interna.

Palabras clave:
Paciente;
Investigación;
Autoexperimentación.

Keywords:
Patient;
Investigation;
Self-experimentation.

Resumen

Desde principios del siglo XXI, el modelo de relación médico-paciente ha sufrido una transformación radical. Lo que comenzó en 2001 como una capacidad incipiente del paciente para comparar y elegir, ha evolucionado hacia un empoderamiento real impulsado por el acceso masivo a la información e internet. El autor clasifica este nuevo perfil en cinco categorías, destacando al *paciente conectado*, un consumidor de algoritmos y tecnología que ya no se conforma con ser un sujeto pasivo, sino que aspira a "*saber más que el médico*". Se identifican tres movimientos principales que lideran esta tendencia: el *biohacking* busca democratizar la ciencia y optimizar el cuerpo humano como un "laboratorio". Incluye desde dietas extremas hasta prácticas peligrosas como la edición genética casera (*CRISPR*) o los implantes tecnológicos (*Grinders*). El *Movimiento 'N-of-1'* está integrado por pacientes con enfermedades raras o crónicas que, ante la lentitud de la medicina convencional, realizan ensayos en sí mismos. Plataformas, entre otras, como *PatientsLikeMe* o *Patient-Led Research Collaborative* han demostrado su éxito, logrando invalidar tratamientos (como el litio para la ELA), proponer la fluvoxamina en el COVID persistente o innovar en dispositivos médicos. El *paciente empoderado* representa un perfil culto y exigente que autogestiona su salud, siendo su riesgo principal el conflicto con el médico y la alteración de dosis sin supervisión. La irrupción de la inteligencia artificial (IA) y los gemelos digitales ha acelerado esta autonomía, permitiendo predicciones de salud complejas. Ello genera una presión sin precedentes sobre los médicos a la vez que plantea dilemas éticos profundos: ¿quién es responsable si un autoexperimento guiado por IA falla? Aunque existen riesgos graves —como toxicidad por nootrópicos, sepsis o mutaciones no deseadas—, el artículo concluye que la *ciencia ciudadana* es un movimiento imparable. La medicina tradicional, a menudo percibida como jerárquica y lenta, debe aprender a colaborar con estas comunidades conectadas, integrando sus datos bajo marcos éticos de transparencia y supervisión, pasando del "*qué podemos hacer*" al "*qué debemos hacer*".

Abstract

Since the beginning of the 21st century, the doctor-patient relationship model has undergone a radical transformation. What began in 2001 as an incipient ability for patients to compare and choose has evolved into true empowerment driven by massive access to information and the internet. The author classifies this new profile into five categories, highlighting the *connected patient*: a consumer of algorithms and technology who is no longer content with being a passive subject but instead aspires to "*know more than the doctor*." Three main movements leading this trend are identified: *biohacking* seeks to democratize science and optimize the human body as a "laboratory." It includes everything from extreme diets to dangerous practices such as at-home gene editing (*CRISPR*) or technological implants (*Grinders*). The *'N-of-1' Movement* is composed of patients with rare or chronic diseases who, faced with the slowness of conventional medicine, conduct trials on themselves. Platforms, among others, like *PatientsLikeMe* or *Patient-Led Research Collaborative* have demonstrated success, managing to invalidate treatments (such as lithium for ALS), proposing fluvoxamine in long COVID or innovate in medical hardware. The *empowered patient* represents a cultured and demanding profile that self-manages their health, with the main risk being conflict with their physician and unauthorized dose adjustments. The emergence of artificial intelligence (AI) and digital twins has accelerated this autonomy, allowing for complex health predictions. However, this creates unprecedented pressure on healthcare professionals while raising profound ethical dilemmas: who is responsible if an AI-guided self-experiment fails? Although serious risks exist—such as nootropic toxicity, sepsis, or unintended mutations—the article concludes that citizen science is an unstoppable movement. Traditional medicine, often perceived as hierarchical and slow, must learn to collaborate with these connected communities by integrating their data under ethical frameworks of transparency and oversight, moving from "*what we can do*" to "*what we should do*".

Autor para la correspondencia
Manuel Díaz-Rubio García
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: manueldiazrubio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En el año 2001, durante una conferencia en la Real Academia Nacional de Medicina de España (1), señalé cómo los pacientes estaban adquiriendo capacidades progresivas para comparar, elegir y exigir. Como consecuencia directa de ello, advertí que el nuevo médico debía adquirir y renovar continuamente la capacidad y la decisión para enfrentarse a nuevos retos y problemas; pasaba así de una situación en la que él mismo ejercía el control absoluto a otra en la que se encontraba controlado por otras instancias, incluidos los propios pacientes.

Con la irrupción de internet y la presentación en el año 2000 del primer portal temático, *Canal Salud* —el cual facilitaba el acceso directo a páginas de salud—, ya se anunciaba y destacaba un propósito latente en los pacientes: "*Saber más que el propio médico*"*. Junto a este fenómeno, la *Ley de autonomía del paciente*, promulgada en el año 2002, estableció que el paciente es el dueño de su propia salud, lo que originó profundos e importantes cambios en la ética médica**.

Años después, en la publicación *El paciente en la medicina actual* (2), llamamos la atención sobre la creciente autonomía a la que estaba llegando el enfermo al amparo del desarrollo de la informática y del acceso ilimitado a todo tipo de información. En aquel momento, diferenciamos al buen del mal paciente y los clasificamos en diversos tipos dependiendo de su actitud ante la enfermedad y ante la figura del médico:

1. *El paciente lúcido* o *inteligente:* aquel capaz de conciliar los avances tecnológicos a su disposición con la necesidad de no perder, en modo alguno, el contacto estrecho con su médico.

2. *El paciente competente* o *experto:* el que sabe tanto sobre su patología que incluso cree saber más de ella que el propio profesional médico.

3. *El paciente sensible* o *emocional:* aquel en quien predomina el impacto negativo de la enfermedad, lo cual condiciona su aceptación y le lleva a negarse, de forma inconsciente, a colaborar.

4. *El paciente descontento* o *rebelde:* a quien todo le parece mal, aunque suele terminar cumpliendo el tratamiento acordado a regañadientes.

5. *El paciente conectado* o *informatizado:* aquel que incorpora de forma natural los avances tecnológicos. Es una persona responsable, pero en ocasiones desmesurada.

Este último perfil, el *paciente conectado*, vive dependiente del ordenador y es un consumidor absoluto del uso de algoritmos en medicina, de los servicios médicos automatizados y de la consulta telemática. Asimismo, hace un uso intensivo del registro digital de sus parámetros biológicos, de dispositivos informatizados, programas específicos para enfermedades, sensores móviles, prótesis y otros artilugios inteligentes, así como de tatuajes digitales, redes sociales, aplicaciones móviles y la filosofía *biohacker*.

En estas condiciones nace el empoderamiento de los pacientes, quienes cobran una notable autonomía en la toma de decisiones y logran ejercer el control sobre sus vidas gracias al libre acceso a la información, la participación inclusiva, la corresponsabilidad y el desarrollo de nuevas capacidades. Partiendo de este escenario, no es de extrañar que hayan surgido movimientos colectivos dirigidos a intentar resolver aquellos problemas que la medicina convencional no soluciona a la velocidad que la urgencia de sus vidas reclama.

¿PUEDE INVESTIGAR O AUTOEXPERIMENTAR UN PACIENTE?

A lo largo de la historia, los médicos más osados han sido capaces de realizar autoexperimentos en sus propios cuerpos; una práctica que, en más de una ocasión, les costó la vida (3). Ahora, ante la avalancha de nuevos avances, foros de apoyo y motores de búsqueda, surge la gran pregunta: ¿puede investigar o autoexperimentar un paciente? Si un médico lo hace, ¿por qué no habría de hacerlo un paciente? Es justamente en este punto donde se produce una auténtica parálisis ética. En principio, nadie quiere entrar de lleno en este debate, prefiriendo permanecer en un espacio conservador para no conmover determinados cimientos éticos bien asentados.

Sin embargo, desde el año 2020, con motivo de la pandemia de COVID-19, los pacientes comenzaron a autoexperimentar de forma manifiesta (4,5). Quizás los pioneros fueron aquellos ya asociados a la plataforma *PatientsLikeMe* (6) —creada originalmente en el año 2006—, pero la realidad actual es que ya nadie duda de que los enfermos realizan sus propios autoexperimentos, por muy elementales que estos sean.

A raíz de la pandemia surgieron grupos muy activos, como la *Patient-Led Research Collaborative*, relacionados con el COVID persistente. Esta plataforma se convirtió rápidamente en una de las de mayor rigor científico y reconocimiento por parte de la comunidad médica gracias a la solidez de los datos que aportaban (5,7,8,9). De hecho, este grupo publicó sus estudios sobre el

* **Periódico El País, martes 25 de abril de 2000.**

** **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 15/11/2002. Con sus actualizaciones en 2011. 2015, 2021 y 2023.**

COVID persistente antes que muchos científicos académicos, basándose únicamente en los datos recolectados y analizados por ellos mismos.

De ahí que la pregunta cobre más fuerza que nunca: ¿están investigando y autoexperimentando los pacientes? ¿Existe realmente la autoexperimentación por parte de estos? Aunque cueste creerlo, la respuesta es rotundamente afirmativa.

Un caso reciente que ha hecho resurgir este debate con fuerza es el de la investigadora Beata Halassy (10), publicado en la prestigiosa revista *Vaccines* (Basel) en 2024. Diagnosticada de cáncer de mama y tras fracasar con el tratamiento quimioterápico convencional, decidió iniciar un tratamiento experimental con un tipo de virus que ella misma, en calidad de viróloga de la Universidad de Zagreb, había cultivado en su laboratorio. El autoexperimento consistió en la inyección intratumoral de una cepa del virus del sarampión y otra del virus de la estomatitis vesicular previamente preparadas. El resultado fue exitoso: en pocos meses el tumor redujo su tamaño, dejó de afectar a la piel y finalmente pudo ser extirpado quirúrgicamente. Tres años después, la paciente se encuentra libre de recurrencia.

Que hay pacientes recurriendo a la autoexperimentación es un hecho incontrovertible y en constante crecimiento, impulsado por la facilidad en el acceso a la información y el uso de la tecnología de consumo (4,11,12). Tres grandes áreas, con características muy definidas, destacan en esta tendencia y representan las tres caras de la autoexperimentación moderna:

1. El Movimiento Biohacker

El movimiento *Biohacker* (5,13) tiene como principio fundamental la democratización de la ciencia y la optimización personal; sus miembros llegan a considerar sus propios cuerpos como un laboratorio para alcanzar el máximo rendimiento físico y cognitivo. Sin embargo, a menudo parecen ignorar que la variabilidad genética individual implica que lo que funciona en un organismo puede resultar perjudicial en otro.

Realizan todo tipo de experimentos —algunos sumamente absurdos—, llegando a someterse a pruebas extremas como ayunos intermitentes muy prolongados, dietas cetogénicas estrictas, regímenes de sueño específicos y el uso de suplementos nootrópicos de lo más diversos (como estimulantes de la memoria o potenciadores cognitivos). Asimismo, recurren a dispositivos de última generación, como anillos inteligentes, relojes, parches de glucosa, gafas inteligentes, etc., con el objetivo de monitorizar cómo reacciona su cuerpo bajo determinadas condiciones.

No obstante, también llevan a cabo autoexperimentos cargados de peligro. El CRISPR casero, por ejemplo, se sitúa en un extremo sumamente arriesgado. El biofísico y excientífico de la NASA, Josiah Zayner (14), realizó en 2017 durante una conferencia un autoexperimento consistente en inyectarse CRISPR en vivo para aumentar su masa muscular mediante la inhibición de la miostatina, aunque no obtuvo éxito alguno. Se trata de una tecnología muy seria que no debería estar fuera de entornos controlados; sin embargo, su aparente simplicidad de manejo ha facilitado que personas ajenas a la ciencia realicen experimentos por su cuenta. Existen empresas como *The Odin* que venden kits para principiantes con supuestos fines educativos. Utilizar estos equipos entraña grandes peligros y suscita severas críticas, a pesar de que en muchos países impera un vacío legal respecto a su compra y utilización.

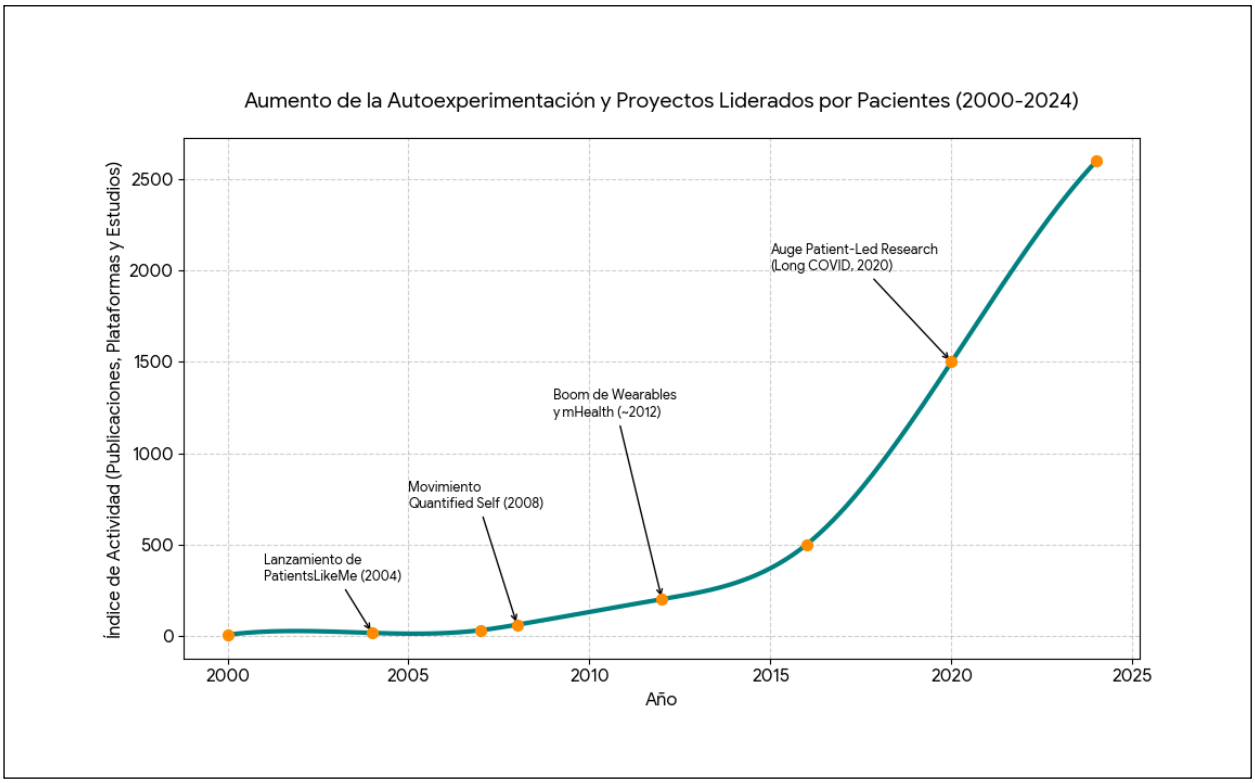
Una vertiente aún más radical dentro del *biohacking* la representan los *Grinders*, vinculados al "biohacking de garaje" o *DIY bio* (15), quienes se consideran una rama del transhumanismo. Su objetivo es la mejora del cuerpo humano mediante la tecnología «hazlo tú mismo» (*do-it-yourself biology*), concibiendo el cuerpo como un software modificable. Utilizan implantes de todo tipo, como sensores magnéticos en las yemas de los dedos, luces LED bajo la piel o sistemas modificados de monitoreo de glucosa. En su mentalidad, no están dispuestos a esperar a que las instituciones médicas autoricen lo que ellos consideran mejoras sustanciales para el ser humano.

En España, este movimiento es bastante activo en la búsqueda de la mejora del rendimiento físico y mental. Existen incluso perfiles muy llamativos que se han implantado antenas en el cráneo para "oír" los colores o "sentir" terremotos. De hecho, este mes se celebrará en Barcelona el *Apex Master Expos – Global Biohacking, Biotech, Beauty & Human Optimization Series*. En nuestro país, la manipulación genética o los implantes quirúrgicos de este tipo se mueven en un limbo legal o, por el contrario, están estrictamente regulados por la *Ley de Investigación Biomédica* de 2007[***].

2. El Paciente ´N-de-1´

El segundo grupo de pacientes investigadores y autoexperimentadores conforma lo que se denomina el paciente *´N-de-1´* (16,17,18). Este movimiento está integrado fundamentalmente por personas con enfermedades crónicas o raras para las que la medicina tradicional no ofrece soluciones. En estas comunidades destacan plataformas como *PatientsLikeMe*, donde los usuarios comparten dosis y efectos de fármacos fuera de indicación (*off-label*).

*** **Ley 14/2007, de 3 de julio de 2007. BOE núm. 159, de 04/7/2007. Regula regula la investigación en salud humana, garantiza la dignidad, identidad y derechos de las personas. Abarca procedimientos invasivos, muestras biológicas, biobancos y análisis genéticos, estableciendo la necesidad de consentimiento informado y aprobación ética. Quedan excluidos los ensayos clínicos de medicamentos. Existe una actualización en la Ley 17/2022.**



Fuente: Gráfico generado por IA (Gemini) basado en los datos de tendencia histórica y científica sobre la investigación liderada por pacientes y la autoexperimentación (estudios N-de-1) desde el año 2000 hasta la actualidad.

En el caso de los ensayos *´N-de-1´*, se trata de autoexperimentos diseñados para un único paciente, alternando periodos con tratamiento y otros sin él para evaluar qué funciona específicamente en su organismo. La motivación principal es la necesidad imperiosa de encontrar una solución que la medicina convencional no aporta. Por ello, los riesgos de sesgo son enormes: el primero es el efecto placebo y, el segundo, una marcada tendencia a magnificar las mejorías ignorando o minimizando los efectos secundarios.

A pesar de esto, este grupo crece exponencialmente y ya cuenta con logros reconocidos. El mayor de ellos es el éxito de *PatientsLikeMe*, la plataforma más conocida con más de 850.000 miembros, que maneja más de 43 millones de datos recopilados sobre síntomas y tratamientos en tiempo real. Aunque alberga comunidades para más de 2.900 enfermedades, destacan por su volumen patologías como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis múltiple, la depresión o la fibromialgia. Al funcionar bajo un modelo colaborativo, estos datos —siempre anónimos y confidenciales— ayudan a impulsar la investigación farmacéutica y permiten comprender el funcionamiento de los tratamientos al margen de los ensayos clínicos tradicionales.

Más allá de esta plataforma, existen gigantes globales como *StuffThatWorks*, *MyHealthTeams*, *Inspire*, *Patient-LedResearch Collaborative* o *HealthUnlocked*, que acumulan en su conjunto más de 10,5 millones de usuarios. En el ámbito hispanohablante han surgido iniciativas de entidad como *Conectando Pacientes*, *Somos Pacientes* o *FFPaciente*, la mayoría de ellas aún en sus etapas iniciales. En paralelo, triunfan aplicaciones con objetivos específicos como *mySugr* para diabéticos (con 4 millones de usuarios), *Migraine Buddy* para migrañosos (con más de 3 millones) o *Crohnology* para paciente con enfermedad inflamatoria crónica.

3. El Paciente Empoderado

El tercer grupo lo representa el denominado *paciente empoderado*. Como apuntamos en su momento (2), *"Las personas y/o grupos organizados cobran autonomía en la toma de decisiones y logran ejercer control sobre sus vidas basados en el libre acceso a la información, la participación inclusiva, la responsabilidad y el desarrollo de capacidades"*.

Este tipo de paciente es más culto, reclama información y educación, comprende su enfermedad, solicita atención especializada, demanda terapias ajustadas a su perfil individual y es capaz de autogestionar su patología. Exige activamente innovaciones diagnósticas y terapéuticas, mayor investigación y reivindica una adecuada atención social. Quizás Hannah Davis (7,19,20), con sus aportaciones al COVID persistente, es el máximo exponente del paciente empoderado.

No obstante, esta actitud también entraña riesgos: la reclamación continua de derechos y servicios sin calibrar la sostenibilidad futura, el aumento

del estrés en el propio paciente, interpretaciones erróneas de la literatura científica, el retraso en las revisiones médicas programadas, la asunción de responsabilidades innecesarias, el desánimo por exceso de información y, por supuesto, la posibilidad de conflicto con el médico de referencia. Uno de los problemas más graves es que el paciente empoderado decida ajustar o cambiar las dosis de su medicación basándose en los estudios científicos que lee, la mayoría de las veces sin consultar previamente al médico, lo que deteriora gravemente la relación clínica debido al sesgo de los datos transmitidos.

Experimentos: casos de éxito

A pesar de los riesgos, el cambio de paradigma es profundo: el paciente ha pasado de ser un sujeto puramente pasivo a considerarse un investigador activo. La autoexperimentación ya no es un acto solitario e individualista, sino un movimiento impulsado por comunidades conectadas que resulta casi imposible de detener. Los pacientes ya no solo buscan curarse, sino generar datos irrefutables para demostrar a la ciencia oficial qué funciona y qué no. Para estas comunidades, la medicina tradicional es lenta, jerárquica y se rige por la máxima de "*el paciente espera*", mientras que la denominada Ciencia Ciudadana en Salud (21) es rápida, colaborativa y bajo la premisa de "*el paciente ejecuta*".

Entre los éxitos reales que respaldan este auge histórico, cabe destacar:

- *El trasplante de microbiota pionero (1989):* Publicado en *Lancet* (22) por el médico Justin D. Bennet, quien se practicó a sí mismo un trasplante de microbiota para tratar la colitis ulcerosa que padecía, logrando quedar completamente asintomático durante al menos los seis meses posteriores.

- *El caso del litio en la ELA (2008):* Un pequeño estudio (23) sugirió que el carbonato de litio podía frenar la esclerosis lateral amiotrófica. Ante la lentitud de los canales de validación científica, cientos de pacientes de *PatientsLikeMe* comenzaron a consumir litio por su cuenta y a registrar meticulosamente sus datos en tiempo real. En menos de un año, la comunidad demostró de forma sólida que el fármaco no era efectivo, ahorrando años de falsas esperanzas.

- *David Fajgenbaum y la enfermedad de Castleman (2012):* Este estudiante de medicina (y posterior médico), tras el fracaso de todos los tratamientos convencionales, solicitó que se le extrajera un ganglio y descubrió que la vía de señalización mTOR estaba fuera de control (24). Decidió probar en sí mismo el Sirolimus (un fármaco indicado para trasplantados renales), logrando una espectacular remisión de la enfermedad que se mantenía firme once años después. Este modelo de reutilización de fármacos (*drug repurposing*) es hoy una estrategia clave en la investigación científica.

- *El hackeo de las bombas de insulina (OpenAPS) (2013-2014):* Familias y pacientes, con su famoso lema "*No estamos esperando*", cansados de esperar el desarrollo comercial de un páncreas artificial hackearon sus bombas de insulina y monitores de glucosa para interconectarlos mediante un algoritmo de ajuste automático. El éxito fue tal que obligó a la industria médica a acelerar sus propios desarrollos, demostrando que los pacientes pueden liderar la innovación tecnológica en hardware médico (25).

- *Tratamientos alternativos para la migraña (2015):* En foros como *ClusterBusters*, los propios pacientes desarrollaron protocolos basados en microdosis de psilocibina y LSD para abortar las crisis de migraña (26). La efectividad fue tan contundente que universidades como Yale iniciaron estudios formales para validar científicamente el conocimiento que la comunidad ya había estandarizado de forma empírica.

- *Fluvoxamina y fatiga crónica en COVID persistente (2021)*: Liderado por la plataforma *Patient-Led Research Collaborative* y la artista Hannah E. Davis, se planteó el uso de la fluvoxamina (un antidepresivo e inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) para la fatiga crónica. El reciente estudio *REVIVE-TOGETHER*, realizado sobre 399 pacientes por Gilmar Reis y la Universidad de McMaster (27), ha confirmado formalmente su efectividad al reducir la fatiga en un 99% de los casos en comparación con el placebo.

Riesgos potenciales de la investigación sin control

Frente a estos indiscutibles éxitos, no deben ignorarse los graves peligros que entraña la experimentación por cuenta propia (11,28,29). La autoexperimentación sin control médico presenta riesgos muy elevados que ha sido sintetizados con precisión (4):

1. *Toxicidad por nootrópicos y péptidos:* El uso descontrolado de fármacos para mejorar la actividad cerebral (como donepezilo, modafinilo, memantina o metilfenidato) y de péptidos para el rendimiento físico (creatina monohidrato, malato de citrulina, beta-alanina, proteínas de suero, etc.) entraña severos peligros. La interacción de múltiples péptidos actuando simultáneamente sobre los neurotransmisores o el metabolismo cerebral nunca ha sido estudiada formalmente, y puede provocar insuficiencia renal, daño hepático severo o desequilibrios hormonales permanentes.

2. *Edición genética casera:* El uso de kits de CRISPR comprados por internet sin supervisión profesional es un riesgo bioló-

gico extremo, ya que puede desencadenar respuestas inmunológicas letales o mutaciones genéticas no deseadas que deriven, con los años, en cáncer u otras patologías graves.

3. *Cibercondria por sensores de glucosa:* El uso de monitores continuos de glucosa por parte de personas no diabéticas fomenta la obsesión digital. El riesgo principal es que interpreten variaciones glucémicas fisiológicas normales como patologías, induciendo cambios dietéticos drásticos que acaban provocando desnutrición o trastornos de la conducta alimentaria (TCA).

4. *Sepsis por implantes:* La inserción subcutánea de chips y sensores caseros fuera de entornos quirúrgicos estériles conlleva un riesgo extremadamente alto de infecciones y sepsis.

Por estas razones, la comunidad médica observa con mucha cautela la autoinvestigación por pacientes. Aunque impera el respeto a la autonomía del paciente, la seguridad clínica sigue siendo la principal preocupación. Asimismo, se cuestiona la validez científica de los estudios de un solo individuo (*´N-de-1´*) debido al inevitable sesgo del propio observador.

Por su parte, la industria farmacéutica muestra recelo, aunque recientemente ha comenzado a colaborar —con extrema precaución— integrando datos de la vida real (*Real World Data*) cedidos por los propios pacientes, siempre dentro de un marco legal controlado y nunca procedentes de la autoexperimentación libre. No obstante, genera incomodidad el uso o mal uso que los *hackers* de la salud puedan hacer de fármacos cuyas patentes ya han expirado.

La Inteligencia Artificial como "médico de bolsillo"

La disponibilidad y el uso masivo de la Inteligencia Artificial (IA) está acelerando una nueva ola de autoexperimentación. El paciente bien informado acude a la IA para consultar cualquier duda cotidiana y, con mayor frecuencia, cuestiones de salud. Al disponer de un algoritmo y de sus propios datos biométricos, el usuario puede obtener informes sorprendentes. El verdadero problema radica en la interpretación de los mismos.

Cada vez es más común que los pacientes acudan a la consulta cargados con tal cantidad de datos, gráficas y prediagnósticos generados por IA que hacen inviable la atención del médico en el tiempo estipulado. Un claro ejemplo es la detección de arritmias mediante los registros de electrocardiograma de una sola derivación que incorporan los relojes inteligentes. Los cardiólogos sufren una enorme presión para analizar un volumen inasumible de datos que, en la mayoría de los casos, no se traduce en patologías reales (29). El médico está para tratar a personas y solucionar problemas de salud, no para auditar flujos abrumadores de datos digitales.

Esta concepción de la IA como un "médico de bolsillo" empuja al paciente a introducir los resultados de cualquier análisis clínico en el algoritmo para buscar un diagnóstico. Cuanto más rico en datos sea el análisis, más opciones patológicas sugerirá la máquina, lo que genera una gran ansiedad en el usuario, quien acude al médico buscando respuestas de forma urgente que el profesional no puede (ni debe) improvisar.

Al mismo tiempo, no son pocos los pacientes que, con estos datos en mano, autoexperimentan con dietas singulares o suplementos sugeridos directamente por la IA. Existen aplicaciones para medir incluso la velocidad de reacción y la memoria tras la toma de algo tan simple como el café matutino.

Todo esto nos aboca a un escenario donde el paciente, especialmente el de perfil sensible, se muestra sumamente predispuesto a adoptar cualquier innovación tecnológica. Se ha señalado, con acierto, que estamos evolucionando desde una autoexperimentación de carácter preventivo hacia una de tipo predictivo. En estos casos vamos más lejos, pues el desarrollo de los gemelos digitales (con los que se pueden realizar las pruebas más variopintas) facilita cualquier autoexperimento, incluso de riesgo extremo.

A esto se suma la impresión 3D de medicamentos —que ya permite a algunos pacientes más aventureros fabricar su propia polipíldora personalizada— y las cabinas o estaciones diagnósticas autónomas (como los *CarePods* de *Forward Health*), que pondrán aún más datos de salud directamente en manos del usuario.

Hitos de la autoexperimentación por pacientes

2004-2007: Inicio de redes sociales de salud y el famoso experimento colectivo de litio para la ELA.

2012-2015: Explosión de la salud móvil (*mHealth*) y literatura científica sobre "Ciencia Ciudadana en Salud".

2020-Presente: Crisis Sanitarias (COVID-19): La pandemia, y especialmente el fenómeno del "COVID Persistente" catalizó la creación de grupos de investigación profesionales gestionados íntegramente por pacientes. Reconocimiento de la investigación liderada por pacientes por revistas como *Nature* y *The BMJ*

Ante este panorama de "datos y más datos", el choque en la consulta suele ser inevitable. El paciente, pertrechado con la información de la IA, puede llegar a enfrentarse al médico acusándolo de estar desactualizado. La erosión de la relación médico-paciente es manifiesta, fundamentada en la mutación del histórico "paciente obediente" hacia un "paciente experto" y sumamente exigente, como hemos señalado en otro lugar (2).

Aspectos éticos y conclusiones

La participación activa de los pacientes en la investigación y su empoderamiento es un foco de constante debate y controversia (13,28,30). Uno de los mayores desafíos éticos que plantea esta práctica radica en la atribución de responsabilidades. La gran pregunta es: si un individuo realiza un autoexperimento basándose en las recomendaciones de una IA (por ejemplo, modificando la dosis de un fármaco según sus registros de sueño y ritmo cardíaco) y el resultado es adverso, ¿quién es el responsable? ¿El paciente que ejecutó la acción o el desarrollador del algoritmo que la sugirió?

Analizar en profundidad los principios éticos aplicables requeriría una monografía independiente que excede los límites de este artículo. Sin embargo, es indudable que la autoexperimentación es uno de los temas más candentes de la bioética contemporánea. Mientras los médicos y científicos están estrictamente regulados por Comités de Ética, no existe ningún tipo de control o regulación para los individuos que realizan estos estudios por su cuenta, amparados en el derecho de autonomía sobre su propio cuerpo. Recientemente (31) se ha señalado la gran brecha regulatoria que existe entre Estados Unidos y Europa. Mientras la UE prohíbe la publicidad directa de medicamentos con receta al consumidor —asumiendo que los pacientes necesitan orientación médica en su sistema de salud público—, Estados Unidos adopta la postura opuesta. Bajo la guía de la FDA de 1997, las farmacéuticas estadounidenses pueden anunciarse directamente al público en televisión, medios impresos y digitales. Como resultado, en 2005 la industria gastaba cerca de 30.000 millones de dólares anuales en publicidad, superando en ocasiones su inversión en investigación y desarrollo. Sin duda hechos como este inciden en las prácticas de empoderamiento, investigación y autoexperimentación por parte de los pacientes.

Los cuatro pilares de la bioética tradicional —autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia— se ven directamente cuestionados por esta y otras muchas prácticas. Poner trabas a lo que, en última instancia, constituye una decisión de índole personal es sumamente complejo. No obstante, plataformas serias como *PatientsLikeMe* o *Patient-Led Research Collaborative* intentan establecer salvaguardas éticas a través de estrictos descargos de responsabilidad, la intervención de moderadores cualificados y sistemas de reputación interna.

Expertos en bioética proponen que cualquier autoexperimento debería someterse a un protocolo mínimo para ser considerado éticamente aceptable, bajo los principios de *transparencia* (publicar tanto éxitos como fracasos), *supervisión* (involucrar al menos a un profesional médico para monitorizar las constantes vitales) y *consentimiento informado colectivo*, si procede. A pesar de esto, muchos pacientes se rebelan ante cualquier intento de control ético institucional, argumentando situaciones extremas como las de enfermos terminales que deciden de forma desesperada probar un fármaco investigado por ellos mismos. Para ello, se amparan en el *Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales*[****], que reconoce el derecho de toda persona a beneficiarse del progreso científico.

Aun así, existe un consenso generalizado de que es imprescindible poner límites en situaciones de extrema vulnerabilidad o ante riesgos biológicos desproporcionados, como la edición genética casera con CRISPR. El vacío legal que existe en muchos países representa un peligro de primer orden. Por esta razón, algunos Estados ya han tomado medidas: Alemania impone severas multas e incluso penas de cárcel por realizar experimentos genéticos fuera de laboratorios autorizados, y la FDA en Estados Unidos advierte de forma explícita que la comercialización de kits de terapia génica casera es ilegal. En un artículo reciente publicado en el *Journal of Medical Ethics* (14) se propone un algoritmo para ayudar a los editores de revistas científicas a decidir si deben publicar estudios derivados de la autoexperimentación de pacientes, estableciendo la obligación ética de rechazar y denunciar los casos deshonestos. Ya en su obra clásica *Who Goes First? The Story of Self-Experimentation in Medicine*, Lawrence K. Altman (32) proponía que las revistas contaran con un modelo formal de aceptación para evaluar la necesidad, la validez científica y la competencia del investigador en este tipo de autoexperimentos. Un "algoritmo ético" que contemplara la necesidad del experimento, validez científica y por supuesto la competencia del investigador.

En definitiva, el debate está abierto y los expertos en bioética deben seguir profundizando en él. Nos encontramos ante una tendencia al alza de la autoinvestigación por parte de los pacientes, un fenómeno cualitativamente diferente de la automedicación tradicional. Esta experimentación se presenta cada vez más estructurada y madura cuando se canaliza a través de comunidades digitales serias que respetan rigurosamente ciertos principios éticos y metodológicos. La medicina y la ciencia oficial están comenzando a reconocer el inestimable valor de los datos generados directamente por los pacientes. Estas aportaciones, con sus lógicas limitaciones metodológicas, podrán

**** **Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. Aprobado por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 16 de diciembre de 1966 (Resolución 2200A/XXI).**

ser plenamente integradas en el ecosistema científico siempre que provengan de diseños transparentes, rigurosos y respetuosos con el consentimiento informado.

La colaboración científica con estas comunidades conectadas debe ser objeto de un análisis serio. La llamada Ciencia Ciudadana[*****] es un fenómeno imparable. Corresponde ahora exigir que quienes la practican cumplan con los mínimos principios éticos y científicos indispensables para su validación, abriendo la puerta a una colaboración real en proyectos de investigación sin renunciar jamás a las normas éticas imperantes. Siguiendo el pensamiento de Diego Gracia, el pragmático «*qué podemos hacer*» debe ser sustituido éticamente por el «*qué debemos hacer*», profundizando siempre en el método deliberativo (33) como la mejor herramienta del ser humano para alcanzar consensos firmes y razonables.

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. Díaz-Rubio García M. Algunas consideraciones sobre el médico actual. An Acad Nac Med. 2001;118(2):319-330.
2. Díaz-Rubio García M. El paciente en la medicina actual. An Acad Nac Med; 2018;135(1):45–49.
3. Díaz-Rubio García M. Algunos hitos de la autoexperimentación en medicina. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 2016.
4. Garza P. de la. Biohacking y medicina del estilo de vida, una alternativa para una vida saludable. Gaceta Facultad de Medicina. México. Publicaciones Continentales de Salud. 25 de enero 2025.
5. Ledford H. Biohacker gear up for genome editing. Nature 2015;524:398-399.
6. Reis G. Moreira Silva E.A.D.S., Medeiros Silva D.C. The Effect of Fluvoxamine and Metformin for Fatigue in Patients With Long COVID. Ann Intern Med. 2026; doi.10.7326/annals-25-03959.
7. Davis H.E., McCorkell K., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: mayor findings, mechanisms and recomentations. Nature Reviews Microbiology, 2023;21(3):133-146.
8. Fitzgerald M.L., Cohen A.K., Jaudon T.W. et al. A call from patient-researchers to advance research on long COVID. Cell. 2024;187(20):5490-5496.
9. Strand D.L, Holen M. Patient-led research and displacements of biomedical knowledge production, distribution, and consumption. Health (London). 2025;29(2):276-294.
10. Forčić D., Mršić K., Perić-Balja M. et al. An Unconventional Case Study of Neoadjuvant Oncolytic Virotherapy for Recurrent Breast Cancer. Vaccines (Basel). 2024;12(9):958-967.
11. Hanley B.P., Bains W., Churg G. Review of Scientific Self-Experimentation: Ethics History, Regulation, and Views Among Ethics Committees and Prominent Scientists. Rejuvenation Res. 2019;22(1):31-42.
12. Laubenbacher R, Mehrad B, Shmulevich I, Trayanova N. Digital twins in medicine. Nat Comput Sci. 2024;4(3):184-191.
13. Gruber K. Biohackers: A growing number of amateurs join the do-it-yourself molecular biology movement outside academic laboratories- EMBO Rep. 2019; doi: 10.15252/embr.201948397.
14. Mehlman M.J., Conlon R.A., Pearlman A. Govering nonconventional genetic experimentation. J. Law Biosci. 2023;10(1).doi 10.1093/jlb/lsad003.
15. Nair P. Straight talk with… Mac Cowell and Jason Bobe. Nat.Med. 2009;15(3):230-231.
16. Gabler N.B, Duan N., Vohra S., Kravitz R. N-of-1 Trials in the Medical Literature A Systematic Review. Medical Care. 2011;49(8):761-768.
17. Mirza R. D, Vohra S., Kraviitz R., Guyatt G.H. N-of-1 Randomized Trials. En: Principles and Practice of Clinical Trials. Springer. 2022; pp 1279-1296.
18. Wang P., Leong Q.Y., Lau N.Y. et al. N-of-1 medicine. Singapore Med J. 2024;65(3):167-175.
19. Davis H.E., Assaf G.S., McCokell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine. 2021. Jul 15;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
20. Soares L., Davis H., Spier E., et al. Recommended long COVID outcome measures and their implications for clinical trial design, with a focus on post- exertional malaise. eBioMedicine. 2026:123:1-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.106083.
21. Walls T.A., Coria A., Forkus S.R. Citizen Health Science: Foundations of a New Data Science Arena. Int J Popul Data Sci. 2019;26;4(1):1074-1086.
22. Bennet J.D., Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet, 1989;333:P164.
23. Fornai F., Longone P., Cafaro L. et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(6):2052-2057.
24. Fajgenbaum D.C., Langan R.A., Sada Japp A. et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/Akt/mTOR signaling in idiopathic multicentric Castleman disease. J Clin Invest. 2014;129(10):4451-4462.

***** **En España existe diversos proyectos de Ciencia Ciudadana y entre otros el COVID-PHYM impulsado por el CSIC y la Fundación Ibercivis. Con el objetivo de identificar fármacos que permitan inhibir la replicación del SARS-CoV-2. Los voluntarios ceden al proyecto con el objetivo de crear un supercomputador, la capacidad de cálculo de sus ordenadores a través de la plataforma BOINC.**

25. Burnside, M.J., Lewis D.M., Crocket H.R. et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2022;387:869-881.
26. Schindler, E.A.D., Gottschalk, C.H., Weil, M.J., Shapiro, R.E., Wright, D.A., Sewell, R.A. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. Neurotherapeutics, 2021:18(4), 2664–2677.
27. Pugh J., Wilkinson D., Savulesco J. Self-censorship: should scientific journals decline to publish self-experimentation? J.Med.Ethics. 2025; 0:1–7. doi:10.1136/jme-2025-110730.
28. Prainsack B. The powers of participatory medicine. PLoS Biol. 2014 Apr 15;12(4):e1001837. doi: 10.1371/journal.pbio.1001837.
29. Vayena E, Tasioulas J. The ethics of participant-led biomedical research. Nat Biotechnol. 2013;31(9):786-7
30. Wyatt K.D., Poole L.R., Mullan A.F. Kopecky S.L, Heaton H.A. Clinical evaluation and diagnostic yield following evaluation of abnormal pulse detected using Apple Watch. J Am Med Inform Assoc. 2020;27(9):1359-1363.
31. Díaz-Rubio Elízaga B. Ethics and Regulation in Pharmaceutical Marketing: A comparative analysis of the European Union and the United States. Tesis fin de Carrera. IE University. Madrid, 2026.
32. Altman L.K. Who Goes First? The Story of Self-Experimentation in Medicine. University of California Press. 1987, 1998, 2023.
33. Gracia D. El animal deliberante. Teoría y práctica de la deliberación moral. Editorial Triacastela. Madrid. 2025.

Si desea citar nuestro artículo:
Díaz-Rubio García, M. El paciente activo. De la fantasía a la realidad. An RANM. 2026;143(02): 136–144. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev01

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev02
Enviado*: 19.05.26 | Revisado: 24.05.26 | Aceptado: 02.06.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA EDUCACIÓN MÉDICA: REVISIÓN Y ALGUNAS PROPUESTAS

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICAL EDUCATION: A REVIEW AND SOME PROPOSALS

José R. Banegas[1,2,3]; Verónica Cabanas[1]; Alicia Gutiérrez-Misis[3,4,5]; Juan J. Ríos[4,6]; Alfonso Canabal-Berlanga[7]

1. *Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*
2. *Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España*
3. *Unidad de Educación en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.*
4. *Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*
5. *Laboratorio de habilidades clínicas y simulación. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.*
6. *Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España*
7. *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.*

Palabras clave:
Inteligencia artificial;
Educación médica;
Educación médica de grado;
Educación médica Continua;
Salud digital.

Keywords:
Artificial Intelligence;
Medical Education;
Undergraduate Medical Education;
Continuing Medical Education;
Digital Health.

Resumen

Esta revisión narrativa analiza la incorporación de la inteligencia artificial (IA) en las facultades de medicina (principalmente en España), sus aplicaciones educativas, y los retos éticos asociados, ilustrándolo con ejemplos como el desarrollo del razonamiento crítico y la inteligencia emocional. Nuestros resultados muestran que la integración de la IA en la formación médica de grado en España es limitada, aunque creciente, y la mayoría de los cursos ofrecidos son optativos, transversales y con carga lectiva reducida. Sin embargo, se observa un desarrollo sustancial en el posgrado, donde no obstante se identifica una carencia específica en programas orientados a la docencia médica con IA en comparación con las aplicaciones clínicas. Además, la integración en la formación médica de grado sigue siendo desigual entre los distintos países. El modelo español muestra una brecha estructural entre las necesidades clínicas y la formación de grado. La integración de la IA en la educación médica plantea pues desafíos estructurales, pedagógicos y éticos que exigen una planificación estratégica. Su adopción, impulsada en gran parte por actores tecnológicos, requiere un diseño educativo intencional basado en principios sólidos. La rigidez curricular dificulta su incorporación, aunque ofrece una oportunidad para reformas estructuradas. Es necesario garantizar un acceso equitativo y evitar desigualdades entre titulaciones, así como priorizar la formación en grado frente a una especialización precoz en posgrado, estandarizando competencias digitales mínimas en los planes de estudio troncales para garantizar que los futuros facultativos ejerzan con solvencia en entornos clínicos automatizados. La formación del profesorado y la creación de unidades de educación médica con competencias en IA son claves para una integración efectiva. Además, deben revisarse los sistemas de evaluación, centrando la atención en los procesos de aprendizaje. Finalmente, el papel del docente sigue siendo esencial como garante del pensamiento crítico, la ética y los valores profesionales.

Abstract

In this narrative review, we analyze the incorporation of artificial intelligence (AI) into medical schools (primarily in Spain), its educational applications, and the associated ethical challenges, illustrating these with examples such as the development of critical thinking and emotional intelligence. Our results show that the integration of AI into undergraduate medical education in Spain is limited, though growing, and most of the courses offered are elective, cross-disciplinary, and have a reduced course load. In contrast, there has been substantial development at the graduate level, where however a specific gap has been identified in programs focused on medical education using AI in comparison with the clinical applications. Furthermore, integration into undergraduate medical education remains uneven across different countries. The Spanish model reveals a structural gap between clinical needs and undergraduate education. The integration of AI into

Autor para la correspondencia
José R. Banegas
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Universidad Autónoma de Madrid, España; CIBERESP.
Tlf.: +34 636 654 833 | E-Mail: joseramon.banegas@uam.es

medical education thus poses structural, pedagogical, and ethical challenges that require strategic planning. Its adoption, driven largely by technology companies, calls for intentional educational design based on sound principles. Curricular rigidity hinders its incorporation, though it also offers an opportunity for structured reforms. It is necessary to ensure equitable access and avoid inequalities among degree programs, as well as to prioritize undergraduate training over early postgraduate specialization, standardizing minimum digital competencies in core curricula to ensure that future physicians can practice competently in automated clinical settings. Faculty training and the creation of medical education units with expertise in AI are key to effective integration. In addition, assessment systems must be revised, with a focus on learning processes. Finally, the role of the instructor remains essential as a guardian of critical thinking, ethics, and professional values.

"La mayor oportunidad que ofrece la IA no es reducir los errores o las cargas de trabajo, ni siquiera curar el cáncer: es la oportunidad de restaurar la preciosa y ancestral conexión y confianza -el toque humano- entre pacientes y médicos. No solo tendríamos más tiempo para estar juntos, permitiendo una comunicación y compasión mucho más profundas, sino que también seríamos capaces de renovar la forma en que seleccionamos y formamos a los médicos".
Eric J Topol -Deep Medicine, 2019

INTRODUCCIÓN

Los estudiantes universitarios, incluidos los de medicina, utilizan habitualmente la inteligencia artificial (IA) generativa y demandan formación para hacerlo crítica y rigurosamente (1). El rápido avance de la IA y su fuerte relación con las grandes empresas tecnológicas plantean desafíos educativos y éticos que justifican la necesidad de reflexionar y analizar su integración en la formación médica.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA EDUCACIÓN MÉDICA EN LA ERA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

El objetivo de la educación médica en esta nueva era es formar profesionales que dominen las tecnologías emergentes preservando una atención compasiva y centrada en el paciente (2). Marcos globales como *The Lancet* (3) y *CanMEDS* (4) exigen un aprendizaje basado en competencias donde la IA actúe como un complemento técnico. Sin embargo, la tensión entre automatización y humanismo obliga a una reforma curricular que proteja el juicio ético, la empatía y el pensamiento crítico. Bajo esta premisa, esta revisión analiza la incorporación de la IA —especialmente los modelos de lenguaje grandes (LLM)— en las facultades de medicina españolas, examinando aplicaciones formativas, retos éticos y propuestas estratégicas (5). Para hacer más accionable el análisis, la revisión se articula en torno a tres ejes: integración longitudinal de la IA en el grado, definición de competencias digitales mínimas y evaluación centrada en el proceso, con especial atención al razonamiento crítico, la autonomía cognitiva y la empatía clínica. En este contexto, el razonamiento crítico se entiende como la capacidad de formular preguntas clínicas pertinentes, interpretar la evidencia, reconocer incertidumbres y contrastar las respuestas generadas por la IA antes de incorporarlas al juicio clínico. La autonomía cognitiva implica que el estudiante utilice la IA como apoyo, pero mantenga la responsabilidad intelectual sobre la búsqueda, verificación e integración de la información. A su vez, la empatía clínica y la inteligencia emocional remiten a la capacidad de reconocer las necesidades, valores y emociones del paciente, comunicarse con sensibilidad y preservar la relación terapéutica en entornos cada vez más mediados por tecnologías (2-5).

Esta revisión narrativa se basó en una estrategia de búsqueda bibliográfica estructurada en la base de datos PubMed y en Google Scholar, durante el periodo enero de 2016 a 30 de mayo de 2026. Los descriptores y términos clave empleados fueron: "artificial intelligence", "education, medical", "large language models", "digital health" y "Spain". La estrategia se complementó mediante una búsqueda exploratoria en repositorios universitarios institucionales y un cribado de literatura gris apoyado en modelos de lenguaje masivo (Copilot-M365 y Gemini-3.5). Se incluyeron artículos originales, revisiones y textos de opinión vinculados directa y exclusivamente al desarrollo curricular en educación médica.

¿CÓMO DEBERÍAN LAS FACULTADES DE MEDICINA INCORPORAR LA IA?

No es fácil, existen algunos retos, señalados en la **TABLA 1** (6).

Tabla 1. Retos a la introducción de la inteligencia artificial en la educación médica y soluciones tentativas

Retos	Respuesta pedagógica	Alineación con Schubert (niveles y marco conceptual)
¿Aumentará la carga de trabajo o deben sustituirse contenidos?	Aplicar el principio de economía docente: integrar la IA reemplazando contenidos redundantes.	Necesidad de rediseño curricular: la formación en IA requiere adaptación estructural de los programas existentes.
¿Debe pasarse desde la memorización a la gestión del conocimiento?	La memorización total es inviable ante la explosión de datos. Promover la gestión crítica de la información apoyada en IA.	Énfasis en competencias de uso crítico y comprensión de IA, no en conocimiento técnico profundo para todos.
¿Cuándo introducir la IA en el currículo?	Integración longitudinal en asignaturas existentes, evitando su tratamiento como contenido aislado.	Formación progresiva según etapas (grado, posgrado, desarrollo profesional) y niveles de competencia.
¿Quién debe aprender IA?	Todos los estudiantes de medicina, con distintos niveles de profundidad.	Modelo de tres niveles de competencia: alfabetización básica, uso clínico crítico, *expertise* avanzado
¿Quién debe enseñarla?	Modelo mixto: expertos en IA + formación progresiva del profesorado (clínico y básico).	Enfoque interdisciplinar: colaboración entre clínicos y especialistas en datos/IA.
¿Cómo desarrollar la competencia en IA?	Personalización del aprendizaje y desarrollo de autonomía cognitiva.	Formación orientada a uso seguro, evaluación de riesgos, sesgos y limitaciones de la IA.

Tabla híbrida elaborada a partir de Schubert et al. (cita 6), integrando su modelo de niveles de competencia en IA con un enfoque pedagógico basado en retos. IA: inteligencia artificial.

Ante la sobrecarga exponencial de información, la educación médica debe evolucionar de la memorización a la curaduría —entendida como la selección, evaluación y contextualización crítica de la información—, así como a la interpretación y la supervisión crítica de la IA como herramienta, no como sustituto. Este enfoque fomenta la alfabetización algorítmica, el juicio crítico y la evaluación de sesgos y limitaciones, con posibles implicaciones en habilidades clínicas como la empatía (7).

Aunque una asignatura transversal de 40 horas es un inicio factible, se corre el riesgo de aislar la IA de la práctica real. Por ello, se aconseja una integración longitudinal para garantizar un aprendizaje profundo (6-8). Esta integración debería tener una lógica progresiva y competencial, de modo que la alfabetización inicial, el análisis crítico y la aplicación clínica supervisada se incorporen de forma gradual al currículo. Esta transición reestructura el tiempo hacia una gestión del conocimiento distribuida a lo largo de los seis años de carrera, conforme al imperativo curricular de Wartman y Combs (9). En la práctica, esto implica introducir fundamentos digitales en los ciclos básicos (1.º-3.º) y aplicar el análisis clínico aumentado por IA generativa en los rotatorios hospitalarios (4.º-6.º), logrando una asimilación progresiva y adaptada al desarrollo del estudiante (10,11).

La formación en IA en educación médica plantea el reto de capacitar tanto a docentes como a estudiantes, combinando expertos en IA con profesorado clínico y básico formado en competencias digitales. La preparación del profesorado es aún desigual y requiere programas estructurados de formación docente que integren aspectos éticos, pedagógicos y prácticos (8).

Por último, es también un desafío empoderar al estudiante mediante aprendizaje personalizado y el desarrollo de la autonomía cognitiva y la competencia profesional (2,6-8).

¿QUÉ MODOS HAY PARA QUE LOS EDUCADORES MÉDICOS PUEDAN UTILIZAR LA IA Y EVALUAR LAS COMPETENCIAS EN IA?

La integración de tecnologías inmersivas e IA generativa en la educación médica (¿cómo se enseña?) (**TABLA 2**) exige un cambio hacia aulas invertidas, donde los docentes gestionan el alcance y los límites de estas herramientas (7,12-14).

Entonces, ¿eliminará la IA la clase magistral? La respuesta corta es no, pero la obligará a evolucionar. La IA podría asumir las tareas de síntesis de datos,

permitiendo que el aula (dirigida por el profesor) se enfoque en el razonamiento clínico y la ética. Se pasaría así del aula magistral al aula invertida, de la tiza al *chatbot* y de los dibujos o diagramas en pizarra/PPT a la visualización 3D y simulaciones fluidas (5,15).

Además, hay que evaluar las competencias en IA en la educación médica (¿cómo se examina?). Estas competencias son: 1) conocimientos básicos sobre IA; 2) evaluación de su validez, fiabilidad e implicaciones éticas; 3) integración de la IA en la toma de decisiones clínicas; 4) uso en el análisis e interpretación de

Tabla 2. Métodos educativos modernos basados en inteligencia artificial (IA) y métodos de evaluación de competencias asistidos por IA

MÉTODOS EDUCATIVOS	**Tipos / Ejemplos**	**Usos principales**	**Competencias desarrolladas**
Realidad virtual y aumentada	Entornos inmersivos, simuladores clínicos.	Entrenamiento seguro de procedimientos; quirófano virtual.	Habilidades técnicas, toma de decisiones.
Simulaciones para aprendizaje experiencial	Aulas de simulación, escenarios clínicos complejos.	Práctica de casos clínicos, trabajo en equipo.	Razonamiento clínico, trabajo colaborativo.
IA generativa (LLMs)	ChatGPT, Claude, Copilot, Gemini.	Tutorías, generación de casos, apoyo al razonamiento.	Pensamiento crítico, comunicación, alfabetización en IA.
Blockchain **educativo**	Registros distribuidos de aprendizaje.	Certificación segura de competencias, trazabilidad.	Competencia digital, gestión de evidencias.
Analítica del aprendizaje	Modelos predictivos, *dashboards*.	Identificar dificultades, personalizar el aprendizaje.	Autorregulación, metacognición.
Sistemas adaptativos de aprendizaje	Plataformas inteligentes.	Ajuste automático del nivel y ritmo de aprendizaje.	Competencias específicas (e.g., diagnóstico clínico).
MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE COMPETENCIAS	**Tipos**	**Usos principales**	**Competencias evaluadas**
Evaluaciones tradicionales	Exámenes escritos y orales.	Medir conocimientos y juicio crítico.	Comprensión, argumentación.
Simulación como evaluación	Realidad virtual, simuladores clínicos.	Evaluación del desempeño en escenarios controlados.	Razonamiento clínico, habilidades técnicas.
Pacientes estandarizados con IA	Interacción texto/voz con pacientes virtuales generados por IA.	Evaluar habilidades clínicas y comunicación empática.	Comunicación, empatía, entrevista clínica.
Estudios de casos reales	Casos clínicos reales.	Análisis de problemas prácticos e implicaciones de la IA.	Toma de decisiones, análisis ético.
Evaluación del rendimiento	ECOE, miniCEX.	Evaluación estructurada en tiempo real.	Competencias clínicas integradas.
Retroalimentación automática basada en IA	Sistemas de *feedback* personalizado del rendimiento del estudiante.	Identificación de áreas de mejora y adaptación del aprendizaje.	Autorregulación, mejora continua.
Evaluación automatizada de textos	NLP (procesamiento del lenguaje natural).	Evaluación de informes clínicos y razonamiento escrito.	Coherencia, precisión clínica, argumentación.

El blockchain (cadena de bloques -cada grupo de datos se sella con un código matemático y se enlaza al anterior, haciendo imposible alterar la información sin romper toda la cadena) no evalúa directamente competencias, sino que certifica y asegura evidencias de aprendizaje. El dashboard (panel de control) visualiza datos educativos generados por IA; metacognición es la capacidad del estudiante para identificar, regular y mejorar su propio proceso de pensamiento. El ECOE (Evaluación Clínica Objetiva Estructurada) integra simulaciones y pacientes estandarizados. NLP (Natural Language Processing): técnica de IA para analizar y evaluar texto escrito. Ver fuentes en el texto.

datos; y 5) comunicación (incluyendo la empatía) y colaboración (16). La evaluación se debe centrar en el juicio crítico y la empatía humana, pasando de métodos tradicionales a evaluaciones de rendimiento basadas en simulaciones y *feedback* de IA (TABLA 2) (5,7,15,17). Esta orientación exige evaluar no solo si el estudiante alcanza una respuesta correcta, sino cómo llega a ella: qué pregunta formula a la IA, qué fuentes contrasta, cómo identifica sesgos o errores y cómo justifica su decisión final. Así, la evaluación se convierte en una herramienta para enseñar razonamiento, responsabilidad y profesionalismo, no solo para certificar conocimientos (5,7,15-18).

Integridad académica: uso crítico y responsable de la IA

Un modelo evaluativo que consideramos de especial interés es el uso de guías para hacer y valorar trabajos de calidad. Por ejemplo, una propuesta reciente aboga por fomentar la integridad académica mediante un uso crítico, ético e innovador de la IA, corrigiendo prácticas habituales como el uso sin cita, la aceptación acrítica de resultados y la falta de creatividad (18). Para ello, promueve el trabajo colaborativo visible, desincentiva el "copiar y pegar" y plantea la IA como herramienta de apoyo reflexivo, junto con una declaración explícita de uso responsable en los trabajos académicos.

Finalmente, es importante resaltar que las unidades de educación médica y en ciencias de la salud son esenciales para estimular, coordinar y dirigir el proceso educativo moderno, IA incluida (5).

¿CUÁLES SON LOS MODELOS Y PROGRAMAS DE IA EN ALGUNAS FACULTADES DE MEDICINA, SOBRE TODO EN ESPAÑA?

La incorporación de la IA en Facultades de Medicina españolas avanza mediante tres vías principales: asignaturas transversales en el grado, programas de posgrado y formación continua. La **TABLA 3** presenta un listado ilustrativo, no exhaustivo, de algunos programas, sus características y fuentes (15,19).

Formación en grado

Aunque la presencia de la IA en el currículo de grado es creciente, su integración sigue siendo limitada y heterogénea. La mayoría de las facultades examinadas la introducen mediante asignaturas optativas o transversales de 3–6 ECTS, centradas en fundamentos de IA, salud digital o análisis de datos. La transición hacia modelos longitudinales se encuentra aún en una fase inicial (15,19) y debería acelerarse.

Como ilustración de curso de grado en el que tenemos experiencia, la asignatura "Introducción a la IA en Biomedicina" (Universidad Autónoma de Madrid [UAM]), aportó hallazgos relevantes para la innovación docente. Aunque optativa y transversal, atrajo sobre todo a estudiantes de cursos iniciales. Pese al escaso conocimiento basal, la implicación y el aprendizaje progresaron notablemente, como mostró la elevada calidad de los proyectos finales, centrados en aplicar IA a problemas reales de biomedicina.

Formación en posgrado

En contraste, la oferta de posgrado muestra una oferta más amplia, con orientación clínica, técnica y regulatoria. Los másteres oficiales y títulos propios, generalmente de 60 ECTS y modalidad online, concentran la mayor parte de la innovación formativa; y crecen algunas alianzas estratégicas con escuelas de bioingeniería. Los programas se orientan principalmente a la aplicación clínica de la IA, el análisis de datos biomédicos y la medicina de precisión. Esta asimetría con el grado puede generar brechas formativas relevantes: dependencia del posgrado para adquirir competencias digitales esenciales, desigualdad en el acceso a formación avanzada y escasa preparación docente para integrar la IA en la enseñanza.

Educación médica continua (EMC)

Consta de cursos breves, flexibles y orientados a la práctica clínica, dirigidos a profesionales en ejercicio. Su expansión refleja la necesidad de actualización permanente en un entorno sanitario digitalizado.

Se observa en especial un crecimiento paulatino de las microcredenciales. Por ejemplo, la microcredencial "Fundamentos de IA en el mundo sanitario" (UAM/Fundación UAM [FUAM], 2025) formó profesionales de la salud en la aplicación clínica de algoritmos e IA generativa. Incluyó datos clínicos, apoyo a la decisión médica, bioética y reflexión sobre la opacidad tecnológica y la humanización asistencial. La valoración por parte de los alumnos fue muy satisfactoria.

En conjunto, los datos de la tabla 3 muestran un ecosistema formativo dinámico pero desequilibrado. Para avanzar hacia una educación médica alineada con las necesidades del sistema sanitario, se requieren modelos de gobernanza claros y estrategias institucionales y regulatorias que impulsen la integración estructurada de la IA en el grado, fortalezcan la capacitación docente y garanticen un acceso equitativo a competencias digitales.

Además, la integración de la IA en la educación médica muestra una madurez heterogénea en distintos países (**TABLA 4**). En una sucinta comparación, los países anglosajones (e.g., EE.UU., Reino Unido y Canadá) lideran el desarrollo de marcos competenciales y la integración longitudinal en el currículo —respaldados por una sólida gobernanza institucional—, mientras el modelo español se encuentra aún en una fase inicial, con iniciativas fragmentadas y concentradas principalmente en posgrado y la EMC de forma heterogénea. Este contexto sugiere la necesidad de definir competencias nacionales básicas, promover la integración curricular longitudinal, impulsar la capacitación formal del profesorado y reforzar la gobernanza y coordinación institucional, incluyendo la nacional (15,16,20).

Tabla 3. Programas formativos de inteligencia artificial (IA) en Facultades de Medicina en España

A. Grado de Medicina: asignaturas específicas o con bloque formal de IA verificado		
Institución	**Nivel / programa**	**Carga y modalidad**
UAB – Universitat Autònoma de Barcelona	Grado de Medicina. Intelligència Artificial i Salut / Inteligencia Artificial y Salud.	Optativa; 3 ECTS; ofertada en 3º.
UAM – Universidad Autónoma de Madrid	Grado/Transversal. Introducción a la Inteligencia Artificial en Biomedicina.	Optativa transversal; 3 ECTS; 30 plazas; 2.º semestre; 12 sesiones presenciales de 2,5 h.
UCM – Universidad Complutense de Madrid	Grado de Medicina. Dos optativas: Aplicación práctica de IA generativa; Big Data e IA en Medicina.	Ambas optativas; 3 ECTS. IA generativa dirigida a 1.º-2.º; Big Data e IA dirigida a 3.º-6.º.
UEM – Universidad Europea de Madrid	Grado de Medicina. Decisiones clínicas asistidas por IA: ética y humanización.	Optativa; 3 ECTS; 4.º.
UDL – Universitat de Lleida	Grado de Medicina. Inteligencia Artificial en Medicina.	Optativa; 3 ECTS; 1.º curso, 2.º semestre.
UCJC / CUHMED – Universidad Camilo José Cela	Grado de Medicina. Fundamentos de la Inteligencia Artificial en la Atención Médica.	Optativa; 3 ECTS; 3.º-5.º; 2.º semestre.
UJA – Universidad de Jaén	Grado de Medicina. Nuevas Tecnologías de la Información Clínica y Biomédica.	Obligatoria; 3 ECTS; 2.º.
UHU – Universidad de Huelva	Grado de Medicina. Aplicación de Big Data e Inteligencia Artificial en Medicina.	Optativa; 3 ECTS; 4.º, 2.º semestre; presencial.
Universidad Loyola Andalucía	Grado de Medicina. Inteligencia Artificial y Atención Sanitaria.	Optativa; 3 ECTS; 4.º, 2.º semestre; campus Sevilla.
CEU San Pablo	Grado de Medicina. Medicina e Inteligencia Artificial.	Optativa; 3 ECTS.
UBU – Universidad de Burgos	Grado de Medicina. Fundamentos de Inteligencia Artificial en Medicina.	Obligatoria; 3 ECTS; 2.º curso, 2.º semestre; se implanta en 2027/28 dentro del nuevo grado.
B. Posgrado y formación permanente/continua en IA sanitaria vinculada a universidades españolas		
Institución	**Nivel / programa**	**Carga y modalidad**
UAB – Universitat Autònoma de Barcelona	Máster de Formación Permanente en Inteligencia Artificial y Big Data en Salud.	60 ECTS; virtual/online; orientación profesional; 7.ª edición; 25 plazas.
UAM -Universidad Autónoma de Madrid	Microcredencial de educación médica continua; Fundamentos de IA para el mundo sanitario	4 ECTS; virtual.
Universidad Europea de Madrid	Máster de Formación Permanente en Inteligencia Artificial en Salud.	Título propio; online con clases en directo; 10 meses; 60 ECTS; Facultad de Medicina, Salud y Deportes.
UNIA + UGR	Máster Universitario en Aplicaciones de la Inteligencia Artificial para las Ciencias de la Salud.	Máster oficial; 60 ECTS; virtual; 1 curso; 48 ECTS obligatorios + TFM 12 ECTS; 70 plazas UNIA + 30 UGR.
UIC Barcelona	Lifelong Learning Master's Degree in Bioinformatics & AI for Healthcare.	60 ECTS; presencial; 1 curso; 100% inglés; Campus Sant Cugat; 550 h de prácticas.
UB – Universitat de Barcelona	Programas propios de IA en salud/biomedicina: Artificial Intelligence Applied to Health; Artificial Intelligence for Biomedicine and Health; Practical Use of AI in Medicine and Health Sciences.	Formación específica 2026-27. Ejemplo verificado: Expert diploma en IA aplicada a salud, 16 créditos, semipresencial, catalán; Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
VIU – Universidad Internacional de Valencia	Máster de Formación Permanente en IA Aplicada a la Salud y Entornos Sanitarios.	60 ECTS; online; inicio octubre 2026.

Nota metodológica. ECTS: Sistema Europeo de Transferencia y Acumulación de Créditos; IA: inteligencia artificial; ML: machine learning; PLN/NLP: procesamiento del lenguaje natural; LLM: modelo grande de lenguaje. Criterio de revisión. Sólo se presentan las asignaturas específicas de IA en el Grado en Medicina, separándolas de la oferta de posgrado/educación continua. Esto evita sobredimensionar la presencia real de IA en el grado. Algunas universidades (e.g., Rey Juan Carlos, Vic/Internacional de Cataluña, Rovira i Virgili, Oviedo) presentan contenidos indirectos o "similares a IA", pero no cuentan con asignaturas específicas de

Alcance real de IA	Fuente / enlace
Salud digital, Smart Health, fundamentos de IA, herramientas básicas para la práctica profesional, uso de datos masivos y consideraciones éticas.	Guías UAB; Guía DDD
ML en medicina, NLP/LLM, diagnóstico y predicción, optimización de procesos sanitarios, prompt engineering, chatbots/asistentes, imagen médica/3D, drug discovery, tratamientos personalizados, ética y privacidad.	Oferta transversal UAM 2025-26
IA generativa con proyecto práctico; Big Data/ML con foco clínico, análisis de grandes bases de datos, prácticas en UCI/Hospital Clínico San Carlos y aproximación a soporte a la decisión clínica.	Guía IA generativa UCM; Guía Big Data e IA; Plan 2026-27
Asignatura de IA clínica con énfasis explícito en ética y humanización. Conecta soporte a decisiones clínicas, IA sanitaria y dimensión humanística.	Plan UEM; BOE 2025
Asignatura específica temprana. La guía/listado oficial la ubica junto a Medicina Narrativa, lo que permite un encaje interesante entre alfabetización tecnológica y formación humanística.	Plan y guías UDL
Fundamentos de IA para atención médica. Optativas que incluye IA generativa, prompting y herramientas de IA.	Libro matrícula UCJC; Plan CUHMED
Tecnologías de información clínica/biomédica; en una revisión nacional se identifica como el único caso obligatorio con contenidos de IA, Big Data y ML aplicado a biomedicina.	Plan UJA; revisión nacional (ref 19 en el texto).
Fundamentos de Big Data, análisis/procesamiento de datos médicos, aplicación y evaluación de IA, diseño de soluciones, ética/legal, diagnóstico asistido, medicina de precisión, sensores, gestión sanitaria, chatbots, telemedicina e investigación.	Memoria UHU; BOE 2024
Asignatura específica en el plan de grado. La web oficial confirma denominación, créditos y curso; no se localizó guía pública detallada de contenidos.	Plan Loyola; BOE 2024
Asignatura específica en la oferta de optativas del grado. No se localizó guía docente pública detallada desde la página del plan.	Plan CEU San Pablo
Asignatura específica y obligatoria de IA en un grado nuevo. Además incluye optativa posterior de Big Data en sanidad.	Plan UBU 2026/27; Plan web UBU

Alcance real de IA	Fuente / enlace
IA, Big Data, LLM, soporte a decisión clínica, diagnóstico/pronóstico, medicina personalizada y colaboración clínico-ingeniería.	Máster UAB
Datos clínicos, apoyo a la decisión médica, bioética y reflexión sobre opacidad tecnológica y humanización asistencial.	UAM / FUAM
Aplicaciones de IA en diagnóstico, tratamiento, monitorización, decisión clínica, ML, visión por computador, LLM e IA generativa; herramientas como Python, Fiji/ITK-Snap, MATLAB y Claude.	Máster UEM
Fundamentos IA, datos, herramientas IA, ética/legislación/seguridad, aplicación clínica, imagen médica, medicina personalizada, cronicidad, salud mental.	Máster UNIA
Bioinformática e IA aplicadas a salud; ML, deep learning, LLM, ómicas, medicina personalizada, informática clínica, health tech e innovación.	Máster UIC
Fundamentos de IA en salud, impacto social, transformación de sistemas sanitarios, exploración de datos clínicos, ética/regulación, participación ciudadana; otros programas UB listados en la oferta de posgrado propio.	Experto UB; Oferta UB Medicina
Implementación de soluciones de IA en salud, IA generativa, LLM, RAG, KNIME/Weka, big data sanitario, IoMT, gobernanza, ética, regulación, ciberseguridad y validación clínica.	Máster VIU

IA. Otras universidades (e.g., Córdoba, Almería) no presentan asignatura IA pura; pero sí hacen integración obligatoria/básica de contenidos de IA. En posgrado, algunas universidades (e.g., Alcalá y Carlos III de Madrid) se clasifican como ecosistema sanitario/interdisciplinar, no como programa propio de una Facultad de Medicina. Fuentes: Datos basados en guías docentes, planes de estudio, BOE/memorias verificadas y páginas oficiales localizadas públicamente; y los artículos citados en el texto (incluidas las referencias 15 y 19).

Tabla 4. Comparación de modelos internacionales de integración de inteligencia artificial en la educación médica

Dimensión	España	EE.UU.	Reino Unido	Canadá
Grado	Integración limitada	Integración temprana en currículo (e.g., Harvard, Illinois)	Basado en competencias nacionales	En desarrollo
Posgrado	Amplio pero heterogéneo	Estructurado e investigador	Orientado a práctica clínica	Integración progresiva datos-clínica
Formación continuada	Relevante pero no estructurada	Altamente desarrollada (AMA)	Coordinación nacional	Marco emergente
Uso pedagógico de IA	Muy limitado	Avanzado (simulación, LLM, analítica)	En desarrollo	Limitado
Modelo dominante	Fase inicial	Innovación curricular	Regulación competencial	Consenso académico

Tabla estructurada y sintetizada a partir de los datos de la revisión narrativa de la literatura realizada por los autores (e.g., citas 15,16,20). IA: inteligencia artificial. AMA: American Medical Association. LLM: modelos de lenguaje grandes.

La pirámide IA para la educación médica

En la **FIGURA 1** se presenta una propuesta de Pirámide IA para facultades de medicina, que abarca todo el ecosistema de la educación médica (grado, posgrado y EMC (20).

En el nivel más bajo, se enseñan los fundamentos de la IA (alfabetización en IA): qué es, cómo funciona, qué puede y qué no. En el siguiente nivel, el de la ética, se procede a la concienciación sobre sesgos, privacidad y responsabilidad. El siguiente nivel es de aplicación, enseñando herramientas en la práctica clínica y docencia. El último nivel es de innovación, centrada en investigación, y nuevos modelos educativos con IA. La evaluación continua y el *feedback* en todo el proceso son esenciales.

La diferencia entre las estrategias de las facultades no radica en la IA que se enseña, sino en su enfoque: como herramienta técnica, competencia ética (que libera tiempo administrativo) o como una nueva identidad médica. Un factor diferencial crítico es la preparación docente; la brecha digital donde los alumnos son más competentes que sus profesores da lugar a programas liderados por estudiantes (como *hackathons*), en contraste con

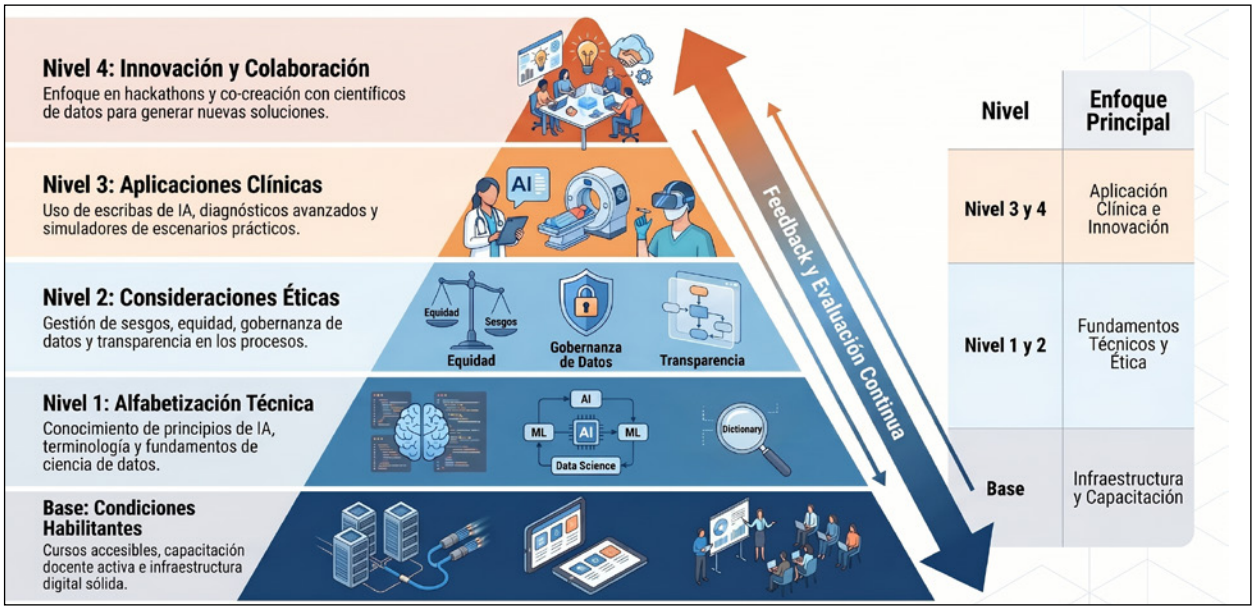


Figura 1. Pirámide de Inteligencia Artificial para Facultades de Medicina: un marco estructural para la educación en IA. *Esta figura muestra el progreso de la educación en IA (inteligencia artificial) desde el aprendizaje de los fundamentos de IA a la concienciación ética, las herramientas aplicadas y la innovación. La evaluación continua y feedback (retroalimentación) en todo el proceso es esencial. Figura traducida y adaptada de Saroha, 2025 (Cita 20).*

los modelos estructurados exclusivamente desde la dirección institucional.

Innovación: Máster en Salud Digital (MDH)

Car y Topol han propuesto un grado innovador en salud digital (21) con varias características clave: un currículo común que reduce la variabilidad entre programas, itinerarios alineados con las necesidades reales del sector y se inspira en el modelo del *Master in Public Health* como título profesional estandarizado orientado a resolver problemas en la práctica.

Su enfoque es claramente profesional —centrado en liderazgo y aplicación, más que en investigación— y promueve una interdisciplinariedad real, integrando medicina, ciencias sociales, ingeniería e informática. Además, aspira a un reconocimiento internacional con mecanismos de acreditación que faciliten la movilidad y aporten claridad a los empleadores, va dirigido a perfiles diversos y define competencias claras, reduciendo la incertidumbre sobre la formación en salud digital.

Frente a este modelo internacional, el contexto español todavía carece de una certificación formal y homogénea en salud digital, aunque las recientes directrices normativas y las estrategias de formación continuada sectoriales ya reflejan una clara tendencia hacia su próxima estandarización.

¿Pueden enseñar empatía las facultades de medicina? ¿Puede ayudar la IA?

Las facultades pueden y deben enseñar empatía, un constructo multidimensional fundamental que entronca con la tradición humanista de la medicina española (2,22-24). Su desarrollo, potenciado por el modelado docente (25), puede medirse con herramientas como la Escala de Jefferson (26). En este marco, la IA resulta clave al optimizar los procesos técnicos, mejorando la actitud y disposición de los estudiantes hacia su integración clínica (27).

Diversos autores abogan por reformar la educación médica para priorizar la inteligencia emocional, la comunicación y la empatía junto a las destrezas técnicas, aunque se requiere más evidencia comparativa sobre los enfoques formativos; en EE.UU., competencias como la empatía se utilizan el proceso de selección de estudiantes de medicina (2). Por otra parte, la IA ha demostrado capacidad para generar respuestas empáticas y compasivas en contextos no clínicos, identificando sentimientos en casos prácticos y sugiriendo pautas comunicativas claras (2,23,28-30). No obstante, la extrapolación de estos hallazgos a la práctica asistencial real exige cautela.

EJEMPLOS ILUSTRATIVOS DE APLICACIÓN PRÁCTICA

Utilizaremos dos ejemplos sobre las dos grandes habilidades en la educación médica facilitadas por la IA: el razonamiento clínico crítico y la empatía médica.

Crear un momento educativo: cuando hay interacción con la IA

Sobre el razonamiento clínico crítico, resumimos un caso figurado (**FIGURA 2**) (31).

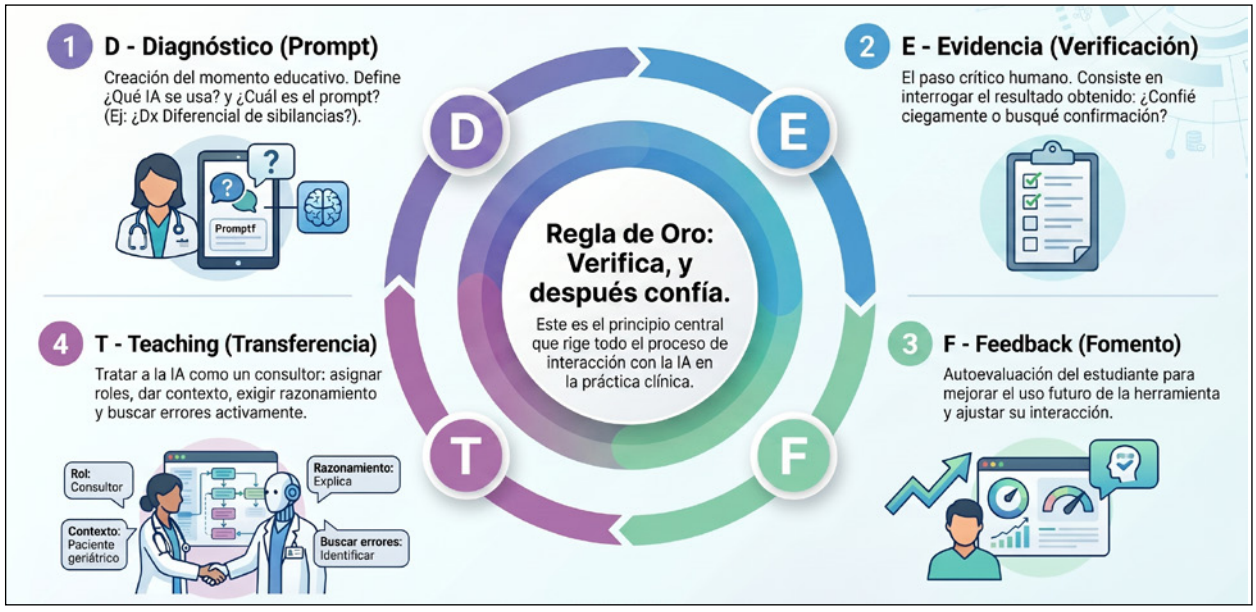


Figura 2. Estrategia educativa DEFT-AI en la práctica clínica.
Elaboración propia, adaptada conceptualmente de Abdulnour et al., 2025 (Cita 31). AI: artificial intelligence; IA: inteligencia artificial. Dx: diagnóstico.

Ante la situación de un encuentro clínico entre un médico residente y un paciente que se queja de sibilancias, en presencia de una tutora (educadora), ésta observa que el residente saca su teléfono móvil para consultar puntualmente una IA. Al acabar la entrevista, la tutora aplica la llamada estrategia *DEFT-AI* (*Diagnosis/Evidence/Feedback/Teaching-Artificial Intelligence*), para crear un momento educativo en el que promover el razonamiento clínico y el uso responsable de la IA. La conversación sería la siguiente:

D. Diagnóstico

Pregunta (P) de la tutora: *¿Qué IA usaste?*

Respuesta (R) del residente: *versión gratuita de ChatGPT en mi móvil.*

P: *¿Qué prompt usaste?*

R. *¿Cuál es el diagnóstico diferencial de sibilancias? ¿cuál sería el mejor test diagnóstico y plan terapéutico?*

E. Evidencia

P: *¿Cómo verificaste el resultado de la IA?*

R: *No lo hice, me parecía razonable y confío en la IA.*

F. Feedback

P: *¿Cómo puedes mejorar tu uso de la IA?*

R: *Debería verificarlo la próxima vez.*

T. Teaching

Llega el momento de la tutorización, y la educadora le enseña al residente:

Considera la IA como consultor: dale información de quién (roles), dónde (contexto) y qué (preguntas), que explique su razonamiento, repregunta, autorreflexiona y busca errores.

Y llega el momento final, con un consejo de oro al residente:

Recomendación *Verifica y después confía.*

Cualquier modelo de LLM comete errores a pesar de su brillantez. Por tanto, hay que confiar, pero verificar (30,32). Verificar lo que el LLM dice, pidiéndole una explicación más detallada, más fácil de verificar y, en general, solicitando las fuentes de donde se ha obtenido la información, por ejemplo, fuentes primarias y guías clínicas.

Modelos como *DEFT-AI* son útiles en la formación MIR, facilitando que valoren la IA de forma directa, y la IA ya está incorporándose en la formación de residentes (33). Además, resulta urgente estandarizar la enseñanza de competencias en IA en el entrenamiento de otras especialidades sanitarias, como enfermería (EIR) o psicología (PIR).

Caso de estudio -Enseñanza de bioética de la IA en atención sanitaria

Presentamos, en 5 momentos, un caso de estudio sobre cuestiones éticas específicas en la implementación de la IA en asistencia sanitaria (**FIGURA 3**) (34).

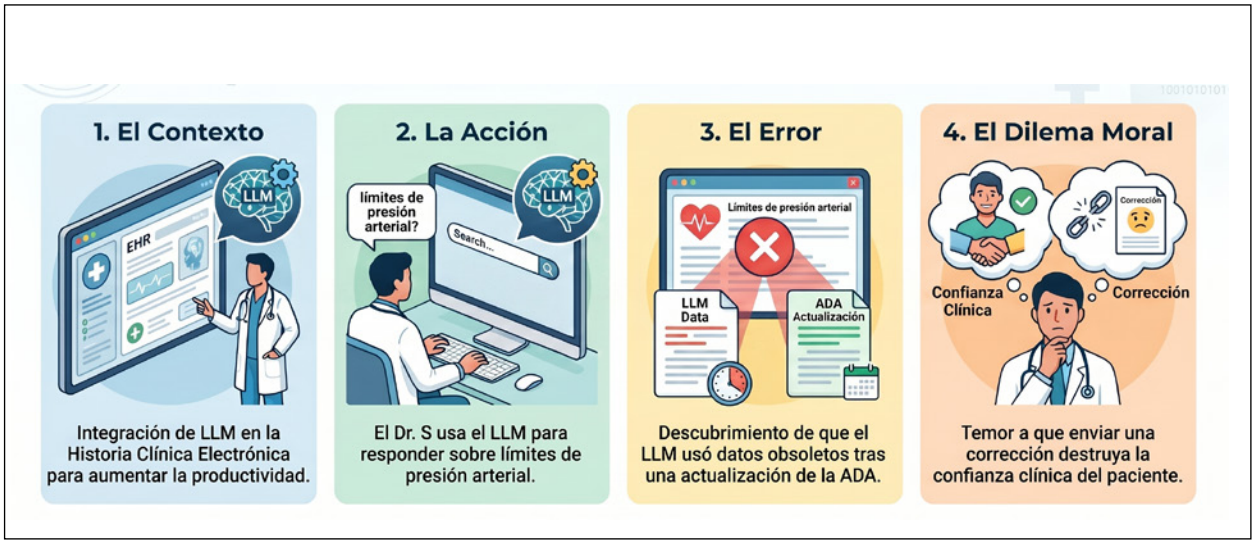


Figura 3. Estudio de caso bioético: el dilema de la alucinación.
LLM: modelo de lenguaje grande. ADA: American Diabetes Association. Caso de paciente con hipertensión y diabetes; conclusión ética: la velocidad de la inteligencia artificial generativa puede comprometer la integridad sin revisión humana meticulosa. Elaboración propia, adaptada conceptualmente de Barry et al., 2025 (Cita 34).

1. Una empresa de información sanitaria anunció colaboración con una empresa tecnológica para integrar la IA generativa mediante un LLM en la historia clínica electrónica.

2. Hace poco, el Dr. S recibió un mensaje en el portal por parte de un paciente que preguntaba por los límites de presión arterial para la hipertensión en la diabetes.

3. Con poco tiempo debido a las citas con pacientes y otras tareas administrativas, el Dr. S utiliza el LLM para redactar una respuesta a la pregunta del paciente. Revisa rápido el borrador creado por el LLM y se lo envía al paciente.

4. Más tarde ese mismo día, el Dr. S lee un artículo que la *American Diabetes Association* publicó la semana anterior sobre los nuevos valores límite de PA y se da cuenta de que estos valores son diferentes a los incluidos en el mensaje redactado por el LLM.

5. El Dr. S se siente frustrado por los datos desactualizados utilizados en el LLM y cree que enviar un mensaje corregido al paciente comprometerá su relación con él y su confianza en su experiencia clínica.

Este caso refleja las tensiones éticas que pueden surgir en relación con los diferentes valores que los desarrolladores de tecnología y la profesión médica tienen hacia sus destinatarios. Surgen preguntas éticas fundamentales, como ¿qué implica para la formación? Los estudiantes deben aprender a usar, verificar y rendir cuentas del uso de la IA en la clínica. La confianza se produce sólo si se ha verificado antes la respuesta.

¿QUÉ LIMITACIONES TIENE LA IA EN LA EDUCACIÓN MÉDICA?

Se sintetizan en la **TABLA 5** (35,36).

Una es el riesgo de dependencia prematura del estudiante respecto a la IA, antes de haber consolidado sus competencias clínicas básicas. Esta sobreconfianza puede disminuir el razonamiento crítico y la autonomía, especialmente en un contexto donde el entrenamiento diagnóstico es todavía limitado y los sistemas tecnológicos pueden fallar (37).

Hay limitaciones que afectan a la integridad académica. Garantizar que las evaluaciones reflejen el conocimiento real del estudiante exige un acompañamiento docente continuo y evaluaciones centradas en el proceso, no solo en el producto final. Algunos autores subrayan la importancia del tutor como guía formativa a lo largo del aprendizaje (38).

Los desafíos éticos y de privacidad requieren un manejo responsable de datos clínicos y una sólida alfabetización en ética digital. Además, es necesario "mantener al humano en el circuito", con el médico (y el profesor) como supervisor y garantía ética (39,40).

Tabla 5. Algunas limitaciones de la inteligencia artificial generativa en la educación médica y ciencias de la salud y estrategias para mitigarlas

Limitación	Implicación	Solución
Dependencia excesiva del estudiante de la IA.	Riesgo de pérdida de razonamiento clínico, menor autonomía y aprendizaje superficial.	Entrenar primero habilidades clínicas sin IA; uso supervisado; actividades que exijan análisis y toma de decisiones.
Integridad académica comprometida.	Dificultad para garantizar que las evaluaciones reflejen el conocimiento real del estudiante.	Evaluaciones auténticas (ECOE, casos orales, simulaciones); seguimiento docente continuo; trazabilidad del proceso de aprendizaje
Desafíos éticos y de privacidad.	Posible exposición de datos sensibles y uso inapropiado de información clínica.	Formación en ética digital; anonimización estricta; uso de plataformas seguras y aprobadas institucionalmente.
Información incorrecta o sesgada generada por la IA.	Riesgo de incorporar errores clínicos o sesgos en la toma de decisiones.	Enseñar verificación de fuentes; fomentar pensamiento crítico; revisión docente en tareas clínicas simuladas
Falta de transparencia en el funcionamiento de la IA ("caja negra").	Dificultad para comprender cómo se generan las respuestas y sus limitaciones.	Alfabetización en IA; explicar modelos, sesgos y límites; promover uso reflexivo y no determinista.

Elaboración propia, a partir de literatura citada en el texto. IA: inteligencia artificial.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

IA y humanización de la educación médica

En el ámbito educativo, la automatización de tareas administrativas (e.g., preparación de clases y exámenes) reduce la carga mecánica (línea roja) y libera recursos cognitivos que se redistribuyen hacia actividades de mayor valor educativo como la empatía, el razonamiento crítico y la interacción docente-estudiante (línea azul) (**FIGURA 4**) (41).

Esta automatización sintoniza con la vocación humanista y centrada en el paciente que los estudiantes mantienen durante su formación (42), manifestada incluso en obras poéticas (43). Sin embargo, existe el riesgo de que el tiempo liberado por la IA sea absorbido por una mayor carga docente o de productividad (2). Como advierte Topol, ese espacio debe protegerse para potenciar la dimensión humana de la medicina (2).

Regulación -*European AI Act*.

La regulación de la IA en la educación médica es indispensable debido a sus riesgos. Actualmente, las universidades normativizan el uso responsable de herramientas generativas en trabajos académicos. A nivel legal, el Reglamento Europeo de IA cataloga los sistemas de evaluación educativa como de alto riesgo y exige alfabetización tecnológica a las entidades académicas y sanitarias (44). Por ello, la formación técnica estructurada es crítica, alineándose con los marcos internacionales de competencias (8,16). En España, la ANECA ya demanda la validación institucional de estas destrezas y el cumplimiento estricto de la normativa europea vigente (45).

Esta revisión presenta dos limitaciones principales: la falta de estudios con alto grado de evidencia (como ensayos multicéntricos) sobre el impacto formativo a largo plazo y el enfoque exclusivo en educación médica, sugiriendo explorar su impacto en otras profesiones de la salud.

CONCLUSIONES, REFLEXIONES Y PROPUESTAS

La incorporación de la IA en la educación médica plantea desafíos estructurales, pedagógicos y éticos que requieren una respuesta estratégica y coordinada. El análisis realizado identifica tensiones entre el impulso tecnológico y la adaptación institucional, así como posibles líneas de mejora alineadas con la literatura reciente (**TABLA 6**) (8,46).

La adopción de la IA, impulsada en parte por actores tecnológicos, exige un diseño educativo intencional: primero definir los principios pedagógicos, filosóficos y éticos, y después decidir qué papel debe desempeñar la IA en esa visión de universidad con prioridad educativa (46,47).

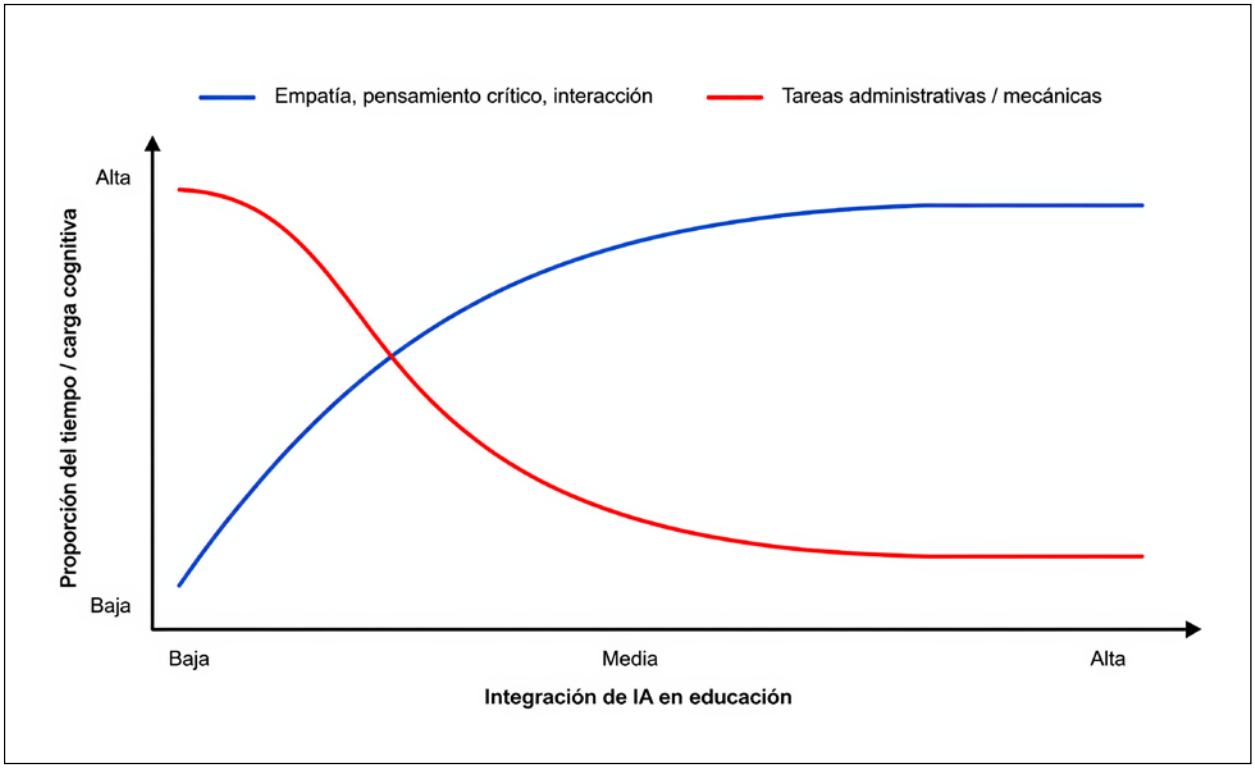


Figura 4. Reasignación del tiempo docente mediante inteligencia artificial.
Gráfico de elaboración propia, adaptado de World Economic Forum, 2024 (Cita 41).

Tabla 6. Desafíos de la integración de la inteligencia artificial en educación médica y propuestas de mejora

Reflexión	Propuesta
Las grandes tecnológicas impulsan la IA sin base pedagógica.	Diseñar estrategias educativas intencionales (Universidad con Prioridad Educativa) (OCDE).
La rigidez de los planes de grado dificulta la integración de la IA longitudinalmente al competir con materias tradicionales.	Aprovechar el desfase para planificar una reforma curricular estructurada.
Pueden surgir desigualdades entre titulaciones digitales y clásicas.	Evaluar y equilibrar la integración de la IA entre programas.
La oferta de IA en posgrado en España es muy competitiva (en el contexto europeo).	Alinear el desarrollo del posgrado con la reforma del grado.
El acceso institucional a la IA es limitado.	Garantizar acceso universal a herramientas de IA y formación digital básica.
Las iniciativas formativas en IA son aisladas.	Fomentar la colaboración interinstitucional entre facultades.
No solo se necesitan especialistas técnicos.	Formar profesorado en IA aplicada y pedagogía digital.
Faltan unidades que impulsen innovación pedagógica.	Crear unidades en Ciencias de la Salud e IA en las facultades.
La evaluación (de resultados) puede ser falsificada mediante IA.	Evaluar procesos (borradores, razonamiento, reflexión).
La eficacia de la IA es incierta respecto a los métodos óptimos.	Impulsar investigación educativa sistemática en IA.
Se desconoce el impacto en el rendimiento académico.	Promover evaluación y publicación de resultados.
El papel humano (como tutor y supervisor) sigue siendo esencial.	Reforzar el rol docente como garante ético y crítico.

Elaboración propia, a partir de la literatura citada en el texto. IA: inteligencia artificial.

La rigidez curricular dificulta la integración longitudinal de la IA, pero no debe retrasar la adquisición de competencias ya necesarias en la práctica profesional. Se requiere alfabetización digital temprana, acceso equitativo a herramientas y compromiso institucional, incluyendo inversión y licencias colectivas para estudiantes y docentes (46,47).

En España, la fortaleza del posgrado no debe sustituir la reforma del grado. Para evitar brechas formativas, resulta urgente estandarizar competencias digitales mínimas en los planes troncales y asegurar una base común para ejercer con solvencia en entornos clínicos automatizados.

Las iniciativas aún fragmentarias deberían coordinarse intra e interinstitucionalmente, mediante aprendizaje compartido, formación vivencial y liderazgo clínico-docente. La persuasión por el ejemplo puede ser más eficaz que la mera imposición normativa.

No basta con formar especialistas técnicos: el profesorado clínico y básico debe adquirir competencias aplicadas en IA. Las Unidades de Educación Médica pueden coordinar esta capacitación y liderar la integración curricular (5,12).

La evaluación debe desplazarse del producto final al proceso: borradores, razonamiento explícito, verificación de fuentes, reflexión crítica y desarrollo de autonomía cognitiva (47).

En el ámbito de la investigación, aunque la IA ha demostrado ser eficaz en educación médica, persiste la falta de consenso sobre los métodos pedagógicos óptimos y sobre su impacto real en el rendimiento académico (15). Esta incertidumbre refuerza la necesidad de impulsar estudios rigurosos y de promover la rendición de cuentas mediante la publicación de resultados. Iniciativas recientes orientadas al diseño de facultades de medicina habilitadas por IA subrayan precisamente este enfoque basado en evidencia y transformación estructural (48).

Finalmente, el docente sigue siendo insustituible como tutor, modelo y garante del pensamiento crítico, la ética y la empatía clínica. La IA no lo reemplaza; obliga a reforzar su función orientadora.

En síntesis, la incorporación de la IA en medicina debería pasar de iniciativas fragmentarias a un modelo longitudinal, evaluable y centrado en competencias, que combine alfabetización digital,

razonamiento crítico, empatía clínica y supervisión docente. En conjunto, la Facultad de Medicina del futuro no debe limitarse a adoptar la IA, sino integrarla en un modelo educativo basado en la evidencia, la equidad y los valores profesionales (49,50).

La introducción del ECG, la ecografía o la imagen médica digital ya generaron tensiones entre tecnología y humanismo, ofreciendo un precedente ilustrativo para incorporar la IA sin reemplazar la relación médico-paciente (50).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron Copilot (Microsoft 365, 2026), Gemini 3.5, ChatGPT-5.5 (versión pro; 'inteligencia alta') y NotebookLM (versión de mayo de 2026) con el único propósito de actuar como soporte técnico y editorial. Estas herramientas se emplearon para la optimización estilística del texto, la estructuración de flujos algorítmicos, la síntesis analítica y la traducción de los componentes conceptuales de los elementos gráficos y tabulares (Tablas 3 y 4; Figuras 1-3). Tras este proceso, los autores revisaron, contrastaron críticamente y validaron todo el contenido resultante, asumiendo la total y plena responsabilidad por la veracidad y el redactado de la versión final del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson H. Universities are embracing AI: will students get smarter or stop thinking? Nature 2025;646(8086):788–791. doi: 10.1038/d41586-025-03340-w.
2. Topol EJ. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. New York: Basic Books; 2019.
3. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. Lancet 2010;376(9756):1923-1958. doi:10.1016/S0140-6736(10)61854-5
4. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. CanMEDS: Better care, better learning, better doctors [Internet]. Ottawa: Royal College; 2015 [citado 18 Jun 2026]. Disponible en: royalcollege.ca
5. Perez Martínez M, Castro Prieto MR, Baracco Cabañes B, Méndez Barra E, Banegas JR, Arredondo Lamas JJ. De la tiza al chatbot: iniciativas y aplicaciones de la IA generativa en el aprendizaje y la docencia en ciencias de la salud. Encuentros Multidisciplinares 2025;27(81):1-8.
6. Schubert T, Oosterlinck T, Stevens RD, Maxwell PH, van der Schaara M. AI education for clinicians. eClinicalMedicine 2025;79:102968.
7. Chávez-Martínez O, Ragacini LA. Educación médica e inteligencia artificial: perspectivas y desafíos éticos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(5):e6736.
8. UNESCO. AI competency framework for teachers. Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2024. doi:10.54675/ZJTE2084
9. Wartman SA, Combs CD. Medical education must move from the information age to the age of artificial intelligence. Acad Med. 2018;93(8):1107-1109. doi: 10.1097/ACM.0000000000002044
10. McGrath SP, Kim KK, Johl K, Wang H, Anderson N. AI-PACE: A framework for integrating AI into medical education. arXiv preprint arXiv:2602.10527. 2026.
11. Corral-Gudino L, Marcos M. La escritura en educación médica en la era de la inteligencia artificial generativa. Rev Esp Edu Med 2026;7(3):708901. doi: 10.6018/edumed.708901
12. Pérez Martínez M, Arredondo Lamas JJ. Aprendizaje Basado en Equipos Conducido por Proyectos: Aprendizaje de contenidos a través de la adquisición de competencias no específicas de materia. Cuadernos de Pedagogía [Internet]. 2023 [citado 30 May 2026];(545). Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9073697
13. Ellis LD. 5 ways medical educators can use AI and other technologies. Trends in Medicine [Internet]. 2023 Jul 21 [citado 30 May 2026]. Disponible en: https://learn.hms.harvard.edu/insights/all-insights/5-ways-medical-educators-can-use-ai-and-other-technologies
14. Pacheco AJ, Boude Figueredo OR, Chiappe A, Fontán de Bedout L. AI-powered learning analytics for metacognitive and socioemotional development: a systematic review. Front Educ 2025;10:1672901. doi: 10.3389/feduc.2025.1672901
15. Canabal Berlanga A, Sánchez Giralt JA, Abad Santamaría B. Actualidad en la educación médica con la inteligencia artificial generativa. Rev Esp Edu Med 2025;6(6):684461. doi: 10.6018/edumed.684461
16. Tolentino R, Baradaran A, Gore G, Pluye P, Abbasgholizadeh-Rahimi S. Curriculum frameworks and educational programs in AI for medical students, residents, and practicing physicians: scoping review. JMIR Med Educ 2024;10:e54793. doi: 10.2196/54793
17. García Puig J, Ríos Blanco JJ, Banegas Banegas JR. Evaluación de los conocimientos adquiridos por los estudiantes. En: Cuervas-Mons V, García García A, García Puig J, et al (editores). Cincuenta años de la Facultad de Medicina de la UAM. Quid Ultra Faciam? Madrid: Fundación Teófilo Hernando; 2018. p. 231-252.
18. Moliní Fernández F, Vallina Rodríguez A (coordinadores principales). Que los alumnos usen crítica, innovadora y éticamente las inteligencias artificiales. Guía para hacer trabajos de calidad. Madrid: Aula Magna McGraw-Hill; 2025.
19. Enériz Janeiro A, Pitombeira Pereira K, Mayol J et al. AI integration in Spanish undergraduate medical education: National cross-sectional study. JMIR Med Educ 2026;12:e88511. doi: 10.2196/88511

20. Saroha S. Artificial intelligence in medical education: promise, pitfalls, and practical pathways. Adv Med Educ Pract 2025;16:1039-1046. doi: 10.2147/AMEP.S523255
21. Car J, Topol EJ. Advocating for a master of digital health degree. JAMA 2025;333(9):753-754. doi: 10.1001/jama.2024.27365
22. Verghese A. The importance of being. Health Aff (Millwood) 2016;35(10):1924-1927.
23. Topol EJ. Machines and empathy in medicine. Lancet 2023;402:1411.
24. Laín Entralgo P. Antropología médica para clínicos. Barcelona: Salvat; 1984.
25. Wenger K, Reist L, Achenbach A et al. Empathy levels among health professional students at a large midwestern public university: a cross-sectional study. BMC Med Educ 2023;23:123. doi:10.1186/s12909-023-04090-x
26. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: Development and preliminary psychometric data. Educ Psychol Meas. 2001;61(2):349-365. doi:10.1177/00131640121971158
27. Labrague LJ, Aguilar-Rosales R, Yboa BC, Sabio JB, de los Santos JA. Student nurses' attitudes, perceived utilization, and intention to adopt artificial intelligence (AI) technology in nursing practice: A cross-sectional study. Nurse Educ Pract 2023 Nov;73:103815. doi: 10.1016/j.nepr.2023.103815
28. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing physician and artificial intelligence chatbot responses to patient questions posted to a public social media forum. JAMA Internal Medicine 2023;183(6):589–596. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.1838
29. Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. N Engl J Med 2023;388:1201-1208.
30. Lee P, Goldberg C, Kohane I. The AI revolution in Medicine. GPT-4 and beyond. London: Pearson; 2023.
31. Abdulnour RE, Gin B, Boscardin CK. Educational strategies for clinical supervision of artificial intelligence use. N Engl J Med 2025;393(8):786-797. doi: 10.1056/NEJMra2503232
32. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. N Engl J Med 2023;388:1233-1239. doi: 10.1056/NEJMsr2214184
33. Sociedad Española de Neurología. VII Curso de Análisis de Datos e Inteligencia Artificial para MIR y Adjuntos de Neurología [Internet]. Madrid: SEN; 2025 [citado 20 Jun 2026]. Disponible en: https://www.sen.es/noticias-y-actividades/noticias-sen/3611-vii-curso-de-analisis-de-datos-e-inteligencia-artificial-para-mir-y-adjuntos-de-neurologia
34. Barry BA. Teaching the bioethics of information technologies and artificial intelligence in healthcare: Case-based learning for identifying and addressing ethical issues. Int J Ethics Educ 2025;10:251-264. doi:10.1007/s40889-025-00218-3
35. Xu T, Weng H, Liu F, et al. Current status of ChatGPT use in medical education: potentials, challenges, and strategies. J Med Internet Res 2024;26:e57896. doi:10.2196/57896
36. Li X, Yan X, Lai H. The ethical challenges in the integration of artificial intelligence and large language models in medical education: a scoping review. PLoS One 2025;20(10):e0333411. doi:10.1371/journal.pone.0333411
37. Berzin TM, Topol EJ. Preserving clinical skills in the age of AI assistance. Lancet 2025;406:1719.
38. López M, Rogerio J. ¿Cómo ayudar al tutor? FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria 2003;10(10):651-6.
39. For trustworthy AI, keep the human in the loop. Nat Med 2025;31(10):3207. doi: 10.1038/s41591-025-04033-7
40. McAdams RM, Shalish W. Speed and safety in pediatric artificial intelligence—Child in the Loop. JAMA Pediatrics 2026;180(3):234-235.
41. World Economic Forum. Shaping the Future of Learning: The Role of AI in Education 4.0 [Internet]. Geneva: World Economic Forum; 2024 [cited 2026 May 28]. Disponible en: https://www.weforum.org/publications/shaping-the-future-of-learning-the-role-of-ai-in-education-4-0/
42. Afán de Rivera V, Gutiérrez-Misis A, Blanco AC, et al. Medical students maintain their humanistic and patient-centred vocation throughout medicine degree in Spain: a study based on narratives. SN Soc Sci 2023;3:97. https://doi.org/10.1007/s43545-023-00673-z
43. de Domingo Jiménez J. Habitación 906. Recetario poético de los estudiantes de medicina de la UAM. Madrid: Fundación Teófilo Hernando, UAM; 2026 (en prensa).
44. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2024/1689 of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). Off J Eur Union 2024;L1689:1-144.
45. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Circular sobre el cumplimiento del Reglamento Europeo de Inteligencia Artificial y la protección de datos en el ámbito universitario. Madrid: ANECA; 2026.
46. Ryan J. Degree of change. From lectures by avatars to entire qualifications, AI is coming for higher education. Nature 2025;648(8093):S93-S95. doi:10.1038/d41586-025-03950-4
47. OECD (2026), OECD Digital Education Outlook 2026: Exploring Effective Uses of Generative AI in Education, OECD Publishing, Paris; 2026. https://doi.org/10.1787/062a7394-en
48. Succi MD, Chang BS, Rao AS. Building the AI-Enabled Medical School of the Future. JAMA. 2025;333(19):1665–1666. doi:10.1001/jama.2025.2789
49. Mayol J. Inteligencia artificial generativa y educación médica. Educación Médica 2023;24:100851.
50. Maojo V, Kulikowski CA. Inteligencia Artificial y medicina: diez lecciones aprendidas (y olvidadas). An RANM 2026;143(01): 67–75. DOI: 10.32440/ ar.2026.143.01.rev05

Si desea citar nuestro artículo:
Banegas JR, Cabanas V, Gutiérrez-Misis A, Ríos JJ, Canabal-Berlanga A . La Inteligencia Artificial en la educación médica: revisión y algunas propuestas. An RANM. 2026;143(02): 145–159. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev02

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev03
Enviado*: 16.06.26 | Revisado: 22.06.26 | Aceptado: 01.07.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

INCERTIDUMBRES EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y LOS ESFUERZOS DE LA IMAGEN MÉDICA PARA MINIMIZARLAS

UNCERTAINTIES IN PRECISION MEDICINE AND THE ROLE OF MEDICAL IMAGING IN MINIMIZING THEM

Luis Martí-Bonmatí[1,2]; David Martí-Aguado[3]

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología.*
2. *Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación en Imagen Biomédica, Hospital Universitario y Politécnico e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.*
3. *Servicio de Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria y INCLIVA, Valencia.*

Palabras clave:
Incertidumbre;
Biomarcadores de imagen;
Resonancia magnética;
Enfermedad hepática metabólica;
Medicina de precisión.

Keywords:
Uncertainty;
Imaging biomarkers;
Magnetic resonance imaging;
Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease;
Precision medicine.

Resumen

La incertidumbre es una propiedad intrínseca del conocimiento médico, no un mero fallo instrumental. Esta revisión analiza la naturaleza de la incertidumbre en la Medicina de Precisión desde una perspectiva tanto epistemológica, ilustrada por la paradoja entre la física cuántica y la práctica clínica en medicina, como técnica, centrada en los biomarcadores cuantitativos de imagen para la enfermedad hepática metabólica (EHmet). Se describen los cuatro tipos de incertidumbre en las observaciones médicas (biológica, de datos, de modelos e interpretativa) y se revisan los conceptos de exactitud, precisión y fiabilidad aplicados a la imagen médica cuantitativa. Se presenta la evidencia actual sobre los biomarcadores de resonancia magnética (RM) relacionados con la fracción grasa por densidad protónica (PDFF) y tasa de relajación transversal (R2*) como referencias no invasivas para la estadificación y monitorización de la EHmet. Se discute críticamente la histología como patrón de referencia, y se analizan diferentes estrategias para reducir la incertidumbre: segmentación automática de todo el volumen hepático, exclusión de los vasos, mapas de confianza y métodos de inteligencia artificial (IA). La revisión concluye que ningún biomarcador se acepta por su perfección, sino por la solidez y consistencia de la evidencia que respalda su repetibilidad, explicabilidad y utilidad clínica.

Abstract

Uncertainty is an intrinsic property of medical knowledge rather than a mere instrumental limitation. This review examines the nature of uncertainty in Precision Medicine from both an epistemological perspective—illustrated by the paradox between quantum physics and clinical practice in medicine—and a technical perspective focused on quantitative imaging biomarkers in patients with metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD). The four main sources of uncertainty in medical observations (biological, data-related, model-related, and interpretative) are described, together with the concepts of accuracy, precision, and reliability as applied to quantitative medical imaging. Current evidence supports the use of magnetic resonance (MR) imaging derived proton density fat fraction (PDFF) and transverse relaxation rate (R2*) as the non-invasive reference biomarkers for MASLD staging and monitoring. The role of histology as a reference standard is critically discussed, and strategies to reduce uncertainty—including whole-liver automated segmentation, vessel exclusion, confidence maps, and artificial intelligence methods—are analyzed. The review concludes that no biomarker is accepted because it is perfect, but because robust and consistent evidence supports its repeatability, explainability, and clinical utility.

Autor para la correspondencia
Luis Martí-Bonmatí
IIS La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106 · 46026 Valencia
E-Mail: luis_marti@iislafe.es

INTRODUCCIÓN

Existe una paradoja sugerente entre la física y la medicina. La física moderna, la ciencia que más se asocia con la precisión y la exactitud, terminó descubriendo que la naturaleza tiene un límite intrínseco para ser conocida con certeza. La mecánica cuántica demostró que, frente al ideal determinista donde si conociéramos todas las variables de un sistema podríamos predecir exactamente su comportamiento, existe una incertidumbre irreductible descrita por el principio de Heisenberg. Paradójicamente, la física alcanza su máximo rigor cuando cuantifica esta incertidumbre; su éxito no consiste en eliminarla, sino en describirla matemáticamente y predecir sus consecuencias con extraordinaria exactitud (1).

La medicina se enfrenta a un problema diferente y más urgente. El médico no puede permitirse el lujo intelectual de aceptar la incertidumbre como resultado final, porque cada diagnóstico, tratamiento y decisión clínica conlleva consecuencias directas para los pacientes. La pregunta fundamental no es si una medición es exactamente verdadera, sino si es suficientemente fiable para tomar decisiones con seguridad. En medicina, una prueba diagnóstica vale menos por su exactitud teórica que por su capacidad de producir resultados consistentes en diferentes condiciones y distintos pacientes, hospitales, observadores y momentos temporales (2).

Ambas disciplinas han llegado, por caminos opuestos, a una conclusión semejante. La física descubrió que la exactitud absoluta es inalcanzable en los fundamentos de la naturaleza y aprendió a convivir con la incertidumbre cuantificada. La medicina descubrió que la complejidad biológica de las enfermedades hace imposible la certeza absoluta en cada paciente y aprendió a confiar en la reproducibilidad colectiva de la evidencia. El conocimiento científico no se fundamenta en la ausencia de duda, sino en la capacidad de reconocerla, caracterizarla y gestionarla (3).

La Medicina de Precisión, con su promesa de intervenciones individualizadas basadas en el conocimiento aportado por los datos biológicos, genómicos y de imagen del paciente concreto, ha elevado las expectativas sobre la exactitud diagnóstica. Sin embargo, ha intensificado también la exposición a nuevas fuentes de incertidumbre, tales como la variabilidad biológica interindividual, la heterogeneidad de los datos adquiridos, las limitaciones de los modelos predictivos, y las dificultades en la interpretación clínica de resultados multidimensionales complejos (4). La imagen médica ocupa un lugar central en mejorar este escenario de incertidumbres, tanto como fuente de información cuantitativa como herramienta para reducir la variabilidad en la interpretación clínica (5).

Esta revisión tiene como objetivo analizar la naturaleza de la incertidumbre en la Medicina de Precisión y el papel específico de la imagen médica cuantitativa para minimizarla, con especial atención a los biomarcadores de resonancia magnética (RM) aplicados a la enfermedad hepática crónica (Figura 1).

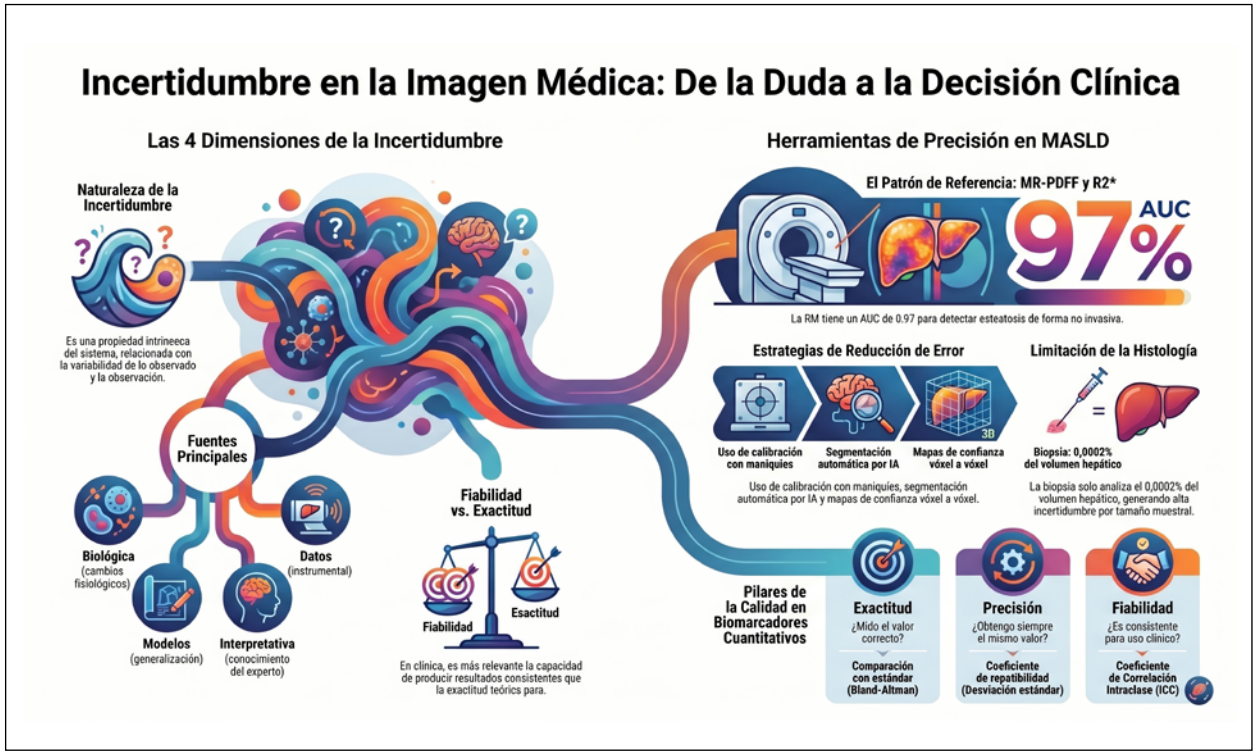


Figura 1.

TIPOS DE INCERTIDUMBRE EN LA OBSERVACIÓN MÉDICA

En la Medicina Personalizada se suele aceptar que la incertidumbre es un fallo de la inferencia causal, cuando en realidad constituye una propiedad intrínseca del sistema, relacionada con la variabilidad de lo observado, del cómo se observa y de las interferencias en la observación (6).

En este trabajo se distinguirán las siguientes fuentes principales de incertidumbre:

- La incertidumbre biológica, que surge de los cambios locales y las variaciones temporales propias de los procesos biológicos y fisiopatológicos. Un biomarcador capturado en un instante determinado refleja un estado dinámico promedio, no un valor estático e inmutable.
- La incertidumbre en la recogida de los datos, que engloba la imprecisión de las mediciones, la variabilidad instrumental, la necesidad de armonización entre diferentes equipos y protocolos, la elección de las métricas, la valoración de los factores de confusión, y la reproducibilidad del proceso.
- La incertidumbre de los modelos, que comprende la completitud e impacto de las variables de entrada, la capacidad de generalización a poblaciones no representadas en el entrenamiento, y la explicabilidad de los resultados de salida.
- La incertidumbre en la interpretación, que incluye el conocimiento previo de la situación que tiene el médico responsable como intérprete, la representatividad de los umbrales establecidos, y los diferentes espectros clínicos de la entidad estudiada (7).

Aunque la exactitud y la precisión de las mediciones son objetivos deseables, es la fiabilidad y la reproducibilidad de las estimaciones lo que resulta más relevante para la práctica clínica, dado que estos son los aspectos que determinan la confianza en las decisiones diagnósticas y terapéuticas para el manejo de los pacientes.

EXACTITUD, PRECISIÓN Y FIABILIDAD EN LOS BIOMARCADORES CUANTITATIVOS DE LA IMAGEN MÉDICA

En la imagen médica cuantitativa, y específicamente en la RM cuantitativa, los términos exactitud, precisión y fiabilidad se utilizan con frecuencia de forma intercambiable, aunque describen propiedades diferentes de una medición (Tabla 1) (8).

La exactitud indica qué tan cerca está una medición del valor verdadero o de referencia, y está relacionada con el sesgo del método. Si un fantoma utilizado para calibrar la relajatividad T1 presenta un valor de 1,000 ms, una medición de 995 ms indicará una alta exactitud, mientras que un valor de 1,200 ms indicará una exactitud menor. Los factores que

Tabla 1. Conceptos clave en la evaluación de los biomarcadores cuantitativos de imagen médica.

Concepto	Pregunta que responde	Método de evaluación
Exactitud	¿Mido el valor correcto?	Comparación con el estándar de referencia definido (por ejemplo: análisis de Bland-Altman). Sesgo (estimación del error sistemático de medición).
Precisión	¿Obtengo siempre el mismo valor?	Desviación estándar, coeficiente de variación, el error estándar. Coeficiente reproducibilidad (cuantifica la mínima diferencia significativa entre dos mediciones obtenidas sobre los mismos objetos en condiciones diferentes, como la localización, el operador o los sistemas de medición). Coeficiente repetibilidad (cuantifica la mínima diferencia significativa entre dos mediciones sobre los mismos objetos obtenidas en un periodo corto de tiempo mediante el mismo procedimiento de medición, operadores, sistema de medición, y condiciones de operación).
Fiabilidad	¿La medición es suficientemente consistente para su uso en práctica clínica?	Coeficiente de correlación intraclase (cociente entre la varianza de medición entre sujetos y la varianza total observada de la medición). Concordancia test-retest.

afectan a la exactitud en RM incluyen las imperfecciones de la secuencia de adquisición, las inhomogeneidades de los campos magnéticos B0 y B1, el uso de modelos matemáticos simplificados, los errores en la calibración, y la vibración del maniquí o el movimiento del paciente durante la exploración (9).

La precisión describe la dispersión de unas mediciones repetidas, independientemente de si son correctas o no. Se cuantifica mediante las métricas de la desviación estándar, el coeficiente de variación, el error estándar y los coeficientes de reproducibilidad y repetibilidad. Una medición puede ser muy precisa (con una baja dispersión) aunque sea inexacta (es decir, alejada del valor verdadero) o, al contrario, exacta pero imprecisa. El ejemplo clásico en una diana son los impactos que pueden agruparse mucho (alta precisión) pero estar lejos del centro (baja exactitud) (8).

Por otro lado, la fiabilidad evalúa la capacidad de una medición para producir resultados consistentes y distinguir correctamente entre sujetos o tejidos en condiciones variables. En imagen médica se analiza habitualmente mediante el coeficiente de correlación intraclase, la concordancia test-retest, o la reproducibilidad entre equipos y entre centros. Depende simultáneamente de la precisión de la medición y de la variabilidad biológica entre individuos: una técnica muy precisa puede mostrar una fiabilidad limitada en una cohorte homogénea, donde la variabilidad entre sujetos es pequeña en relación con el error de medida (8).

En estudios multicéntricos, la secuencia habitual de validación de un biomarcador cuantitativo sigue un flujo definido por los siguientes pasos: 1) exactitud (validada con fantomas), 2) precisión (repetibilidad), 3) reproducibilidad (entre escáneres, fabricantes y centros), y 4) fiabilidad clínica. Para que un biomarcador cuantitativo sea útil clínicamente debe demostrar exactitud respecto al parámetro físico o biológico de referencia, precisión en adquisiciones repetidas, y fiabilidad para distinguir de forma robusta entre pacientes, centros y momentos temporales.

LA INCERTIDUMBRE CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: NECESIDAD DE BIOMARCADORES NO INVASIVOS

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es la hepatopatía crónica más prevalente a nivel mundial, íntimamente ligada con comorbilidades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2 (10). Su historia natural progresa desde la esteatosis simple hacia la esteatohepatitis, la fibrosis, la cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular (HCC).

La biopsia hepática ha sido históricamente el patrón de referencia para evaluar la EHmet. Sin embargo, este procedimiento presenta limitaciones inherentes que generan incertidumbres. Así, el tamaño muestral es mínimo (aproximadamente el 0,0002% del volumen hepático total); la calidad de la muestra puede ser subóptima cuando no se obtienen al menos once espacios portales; la lectura por el patólogo es subjetiva, con discrepancias inter- e intraobservador superiores al 30%; la morbilidad del procedimiento alcanza hasta el 5%; y la aceptación por parte del paciente es limitada, especialmente si se requiere seguimientos o la enfermedad es asintomática (11). Además, la histología convencional emplea puntuaciones categóricas ordinales y subjetivas, mientras que la patología digital mediante análisis de imagen digital (DIA) no está completamente incorporada ni estandarizada.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la esteatosis y la sobrecarga de hierro son los principales determinantes de la progresión hacia fibrosis hepática moderada-avanzada (12). La aprobación de nuevos tratamientos farmacológicos como el resmetirom para la esteatohepatitis con fibrosis moderada-avanzada estadios F2-F3, hace aún más urgente disponer de biomarcadores no invasivos, reproducibles y sensibles al cambio para la monitorización terapéutica (13).

BIOMARCADORES DE IMAGEN PARA ESTEATOSIS Y SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICOS

Ecografía

La ecografía es la técnica de imagen más accesible para el cribado de la esteatosis hepática. En la imagen ecográfica la esteatosis genera un aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, con una relación hígado/riñón superior a 1,3-1,5 como indicador semicuantitativo. Para la cuantificación de la esteatosis, los parámetros ecográficos basados en la atenuación ultrasónica de una región del lóbulo derecho hepático, como el Parámetro de Atenuación Controlada (CAP) y la Atenuación Cuantitativa 2D, han demostrado una mayor rendimiento diagnóstico y reproducibilidad que la imagen en escala de grises convencional (14). Los mapas de confianza ecográficos permiten además identificar estos parámetros eliminado las estimaciones menos fiables y mejorando así la robustez del análisis (15). Su área de incertidumbre descarta las zonas de baja sensibilidad que no permiten clasificar adecuadamente la gravedad de la afectación en la región definida.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) adquirida sin la administración de contraste intravenoso permite una detección oportunista de la esteatosis. Unos valores de atenuación hepática inferiores a 40 unidades Hounsfield (HU) indican la presencia de esteatosis moderada, y unos valores superiores a 75 HU sugieren una sobrecarga de hierro. Sin embargo, la grasa y el hierro presentan efectos de confusión mutuos que limitan su cuantificación simultánea (16). La TC espectral sin contraste

obtenida virtualmente por descomposición espectral ha demostrado un rendimiento diagnóstico comparable al de la TC convencional sin contraste real. Un valor inferior a 46 HU proporciona alta especificidad (95%) con sensibilidad moderada (69%) para detectar esteatosis. El mapa de contenido de hierro virtual (VIC) presenta una fuerte correlación con el R2* de RM (r=0,885) y permite reconocer la sobrecarga de hierro clínicamente significativa con una sensibilidad y especificidad del 100% a un umbral de 7 mg Fe/g (17).

Resonancia magnética: PDFF y R2*

La RM constituye actualmente el patrón de referencia aceptado para la evaluación no invasiva del contenido hepático de grasa y de hierro, ofreciendo biomarcadores cuantitativos tras el control de los principales factores de confusión en el diseño de la secuencia de adquisición y el procesado de la señal (18).

La fracción grasa por densidad protónica (PDFF) se obtiene mediante secuencias eco de gradiente multieco con desplazamiento químico agua-grasa (GRE-ME-DQ). Esta secuencia calcula la PDFF separando las señales de grasa y agua corregidas, empleando seis picos espectrales de grasa para modelizar la señal, y minimizando la influencia del hierro hepático. Ha demostrado un área bajo de curva (AUC) de 0,97 para la detección y cuantificación de la esteatosis en múltiples estudios multicéntricos y con diversos equipos de RM (19). La concentración de hierro hepático (LIC, del inglés *liver iron concentration*) se obtiene de la misma secuencia GRE-ME-DQ calculando el R2* corregido por los factores de confusión (en este caso la grasa, inhomogeneidad de campo magnético y ruido), con el mayor nivel de evidencia disponible para la cuantificación exacta y reproducible del LIC, independientemente del fabricante del equipo. La variabilidad demostrada es inferior a 0,2 mg/g para el LIC (20).

La adquisición simultánea de PDFF y R2* en una única secuencia permite obtener ambos biomarcadores de forma eficiente, superando el rendimiento de la ecografía y la TC espectral para detectar y clasificar la gravedad de la esteatosis hepática y la sobrecarga de hierro (21).

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA INCERTIDUMBRE EN LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN

Calibración con fantomas y reproducibilidad intercentro

La calibración mediante valores de referencia proporcionados por fantomas o maniquíes y las mediciones simultáneas de PDFF y R2* en equipos tanto de 1,5T como de 3,0T minimizan la variabilidad intercentro en los mapas vóxel a vóxel de PDFF y R2* (22). La repetibilidad (mismo equipo, condiciones ideales) para el PDFF y la R2* es de aproximadamente ±5%, con una desviación estándar de ±1,5%, siendo el principal factor de variabilidad la localización de las regiones de interés analizadas (ROI). La reproducibilidad entre diferentes equipos medida mediante el coeficiente de repetibilidad (RC%) se sitúa por debajo del 20% para la PDFF y del 30% para el R2*, como umbral de cambio mínimo clínicamente relevante en estudios de monitorización (23).

Análisis de región de interés (ROI) frente a segmentación del hígado completo

En la práctica clínica convencional se colocan tres ROI sobre un único corte representativo del parénquima hepático, evitando las estructuras vasculares y biliares. Esta técnica sencilla introduce la incertidumbre derivada del sesgo por tamaño muestral (la ROI no representa la totalidad del hígado) e imposibilita evaluar las variaciones en la distribución de estos biomarcadores en todo el parénquima.

La segmentación automática de todo el hígado mediante redes neuronales convolucionales proporciona una exactitud diagnóstica equivalente a las mediciones por ROI, con la ventaja adicional de reducir la variabilidad, disminuir los márgenes de error, y permitir evaluar la heterogeneidad de la distribución de la grasa y el hierro en el hígado completo (24). Análisis más refinados que excluyen los grandes vasos intrahepáticos ofrecen unos valores de PDFF y R2* ligeramente superiores con un menor coeficiente de variación, mejorando así la precisión pero sin diferencias estadísticas entre grados de gravedad (25). Para cuantificar la distribución heterogénea, se recomienda aportar tanto el valor medio como el coeficiente de variación del biomarcador o las métricas de homogeneidad en la distribución del histograma (asimetría, curtosis, entropía).

Discrepancias entre referencias: el papel de la patología digital

Las guías de práctica clínica de la EASL de 2021 señalan la necesidad de realizar estudios que empleen valores de referencia más precisos, como la morfometría con análisis digital de imagen (DIA), para validar definitivamente la PDFF obtenida con RM como patrón de referencia aceptado (26). En nuestra experiencia, la histología convencional discrepa de la PDFF hasta en un 36% de los casos. La variación y distribución del tamaño de las vacuolas lipídicas determinada por DIA permite comprender estas discordancias. Así, la microesteatosis es el principal factor de confusión en la discrepancia con la RM, ya que vacuolas de tamaño diminuto son capturadas por el biomarcador PDFF, pero suelen pasar desapercibidas al microscopio convencional (27). El ajuste de los umbrales de clasificación mediante modelos integrados de DIA y PDFF reduce estas discrepancias de forma muy significativa.

Mapas de confianza e inteligencia artificial

Los mapas de confianza constituyen una forma intuitiva y rigurosa de estimar la incertidumbre en la RM cuantitativa. Se basan en el error normalizado de la raíz cuadrática media (NRMSE) calculada entre la señal medida y el modelo de señal ajustada empleando simulaciones de límite inferior de Cramér-Rao y de Monte-Carlo. Si repitiésemos una adquisición muchas veces bajo las mismas condiciones, el mapa de confianza estima cuánto variaría el valor del biomarcador en cada vóxel, sin necesidad de adquirir realmente múltiples exploraciones (28).

Los métodos de inteligencia artificial (IA) basados en redes neuronales convolucionales permiten garantizar además la robustez frente a diferencias en geometría, composición, fabricantes y protocolos. El método AI-DEAL genera una cuantificación conjunta vóxel-a-vóxel de la PDFF y de su incertidumbre (varianza) de forma simultánea y con bajo coste computacional, siendo robusto frente a variaciones en el protocolo de adquisición (29). Estos avances reducen todavía más las incertidumbres residuales y abren una vía hacia los biomarcadores de imagen de alta fiabilidad y precisión, plenamente estandarizados y útiles en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La incertidumbre en la Medicina de Precisión no es un defecto que pueda eliminarse por completo, sino una propiedad inherente a la complejidad biológica y a la naturaleza de la medición. Se propaga y amplifica en cada paso del proceso diagnóstico, e incluye los aspectos de la variabilidad biológica, la adquisición de datos, los modelos predictivos e su interpretación clínica final.

La imagen médica cuantitativa, y en particular la RM, ofrece las herramientas más completas para caracterizar y minimizar esta incertidumbre en la evaluación de la EHmet. Los biomarcadores de imagen PDFF y R2* representan los valores subrogados de referencia para la cuantificación de la fracción grasa intrahepática y el contenido de hierro, respectivamente. Ambos biomarcadores proporcionan información robusta sobre la magnitud del valor y su distribución en el hígado, están disponibles en la práctica clínica, son aceptados por el paciente, carecen de sesgos relevantes y son coste-efectivos (Figura 1).

La reducción progresiva de la incertidumbre en estos biomarcadores ha sido posible gracias a la calibración rigurosa con fantomas, la segmentación automática de todo el hígado, la incorporación de la patología digital para entender las discrepancias entre distintos métodos diagnósticos, y el desarrollo de mapas de confianza y las inferencias generadas por la IA aportan estimaciones vóxel a vóxel de la fiabilidad de cada medición.

En última instancia, y como reflejo de la paradoja entre la física y la medicina con la que se abre esta revisión, ningún biomarcador se acepta por ser perfecto. Una observación clínica, sea un criterio radiológico, un biomarcador cuantitativo o una escala de estadificación, se acepta porque produce resultados repetibles, explicables y útiles en el contexto clínico en el que se aplica. La confianza en su uso depende de la solidez y consistencia de la evidencia que respalda estas propiedades. La imagen médica moderna trabaja con este objetivo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Matías Fernández-Patón, Manuel Marfil, Amadeo Ten-Esteve, Leonor Cerdá-Alberich, Ana Jiménez-Pastor, Ángel Alberich-Bayarri y Manuela França, cuyos trabajos y aportaciones científicas han sido fundamentales para el desarrollo de los contenidos de esta revisión.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha desarrollado gracias a los proyectos PI24/00937 (IP: LM-B) y PI25/01762 (IP: DM-A) financiados por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación de España), cofinanciada por la Unión Europea.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Luis Martí-Bonmatí es Director Científico de EUCAIM (Infraestructura Europea de Imagen del Cáncer), miembro del Consejo Asesor Científico de QUIBIM SL, y cofundador de la iniciativa *AI for Health Imaging* (Comisión Europea) y de la Fundación Imaging (organización sin ánimo de lucro). David Marti-Aguado cuenta con el apoyo de un contrato Joan Rodés (JR22/00002) del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heisenberg W. Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik. *Z Phys*. 1927;43(3-4):172-198.
2. Sackett DL, , Haynes RB, , Guyatt GH, & Tugwell P, Making a prognosis. Sackett DL, Haynes RB, & Guyatt GH, et al.: Clinical Epidemiology, A Basic Science for Clinical Medicine 2 Boston, Little, Brown & Co, 1991. 173–185.
3. Popper KR. The Logic of Scientific Discovery. London: Hutchinson; 1959.
4. Topol EJ. High-performance medicine: the

convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56.
5. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology. *Insights Imaging*. 2015;6(2):141-155.
6. Greenhalgh T, "Uncertainty and Clinical Method," in *Clinical Uncertainty in Primary Care*, ed. Sommers L and Launer J (Springer) 2013, 23–45.
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-577.
8. Keenan KE, Ainslie M, Barker AJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging phantoms: A review and the need for a system phantom. *Magn Reson Med*. 2018;79(1):48-61.
9. Hu HH, Börnert P, Hernando D, et al. ISMRM workshop on fat-water separation: insights, applications and progress in MRI. *Magn Reson Med*. 2012;68(2):378-388.
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78(6):1966-1986.
11. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-1906.
12. Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Depósitos de hierro en la hepatopatía alcohólica y metabólica. *An RANM*. 2023;140(03):277–283.
13. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. Hepatology. 2025;81(1):312-320..
14. Wu S, Pan J, Song M, et al. Performance of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Identifying the Different Degrees of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2025;32(11):6528-6540.
15. Lee DH. Attenuation Based Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using US: Current Status and Future Perspective. *J Korean Soc Radiol*. 2025;86(3):321-334.
16. Pickhardt PJ, Lubner MG. Noninvasive Quantitative CT for Diffuse Liver Diseases: Steatosis, Iron Overload, and Fibrosis. *Radiographics*. 2025;45(1):e240176.
17. Catania R, Jia L, Haghshomar M, Miller FH, Borhani AA. Detection of moderate hepatic steatosis on contrast-enhanced dual-source dual-energy CT: Role and accuracy of virtual non-contrast CT. *Eur J Radiol*. 2024;172:111328.
18. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-749.
19. Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, et al. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2025;35(4):1794-1807.
20. Reeder SB, Yokoo T, França M, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology*. 2023;307(1):e221856.
21. França M, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, et al. Accurate simultaneous quantification of liver steatosis and iron overload in diffuse liver diseases with MRI. *Abdom Radiol*. 2017;42(5):1434-1443.
22. Zhao R, Hamilton G, Brittain JH, Reeder SB, Hernando D. Design and evaluation of quantitative MRI phantoms to mimic the simultaneous presence of fat, iron, and fibrosis in the liver. *Magn Reson Med*. 2021;85(2):734-747.
23. Hernando D, Zhao R, Yuan Q, et al. Multicenter Reproducibility of Liver Iron Quantification with 1.5-T and 3.0-T MRI. *Radiology*. 2023;306(2):e213256.
24. Martí-Aguado D, Jiménez-Pastor A, Alberich-Bayarri Á, et al. Automated Whole-Liver MRI Segmentation to Assess Steatosis and Iron Quantification in Chronic Liver Disease. *Radiology*. 2022;302(2):345-354.
25. Jimenez-Pastor A, Marti-Aguado D, Pereira B, et al. Impact of hepatic vessels on whole liver proton density fat fraction and R2* quantification. *Eur Radiol Exp*. 2026;10(1):1.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689.
27. Marti-Aguado D, Alfaro-Cervello C, Fernández-Patón M, et al. Digital pathology and lipid droplet size as a key determinant of discrepancies between histology and MRI gradings in steatotic liver disease. *Eur Radiol*. 2026;36(2):1050-1060.
28. Tamada D, van der Heijden RA, Weaver J, Hernando D, Reeder SB. Confidence maps for reliable estimation of proton density fat fraction and R2* in the liver. *Magn Reson Med*. 2024;91(5):2172-2187.
29. Meneses JP, Tejos C, Makalic E, Uribe S. Non-iterative and uncertainty-aware MRI-based liver fat estimation using an unsupervised deep learning method. *Med Image Anal*. 2026;107(Pt A):103811.

Si desea citar nuestro artículo:
Martí-Bonmatí L, Martí-Aguado D. Incertidumbres en la Medicina de Precisión y los esfuerzos de la Imagen Médica para minimizarlas. An RANM. 2026;143(02): 160–166. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev03

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev04
Enviado*: 26.05.26 | Revisado: 30.05.26 | Aceptado: 12.06.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

DATOS Y ALGORITMOS QUE NOS PERMITEN ENTENDER LA ENFERMEDAD Y AYUDAN A CURARLA

DATA AND ALGORITHMS THAT ALLOW US TO UNDERSTAND DISEASE AND HELP CURE IT

Joaquín Dopazo[1,2,3]

1. *Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC), Barcelona, España.*
2. *Hospital del Mar Research Institute Barcelona (HMRIB), Barcelona, España*
3. *CIBER Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, España.*

Palabras clave:
Gemelos digitales; Modelos mecanísticos; IA explicable; Datos del mundo real; Reposicionamiento de fármacos; Medicina de precisión.

Keywords:
Digital twins; Mechanistic models; Explainable AI; Real-world data; Drug repurposing; Precision medicine.

Resumen

La posibilidad de construir modelos virtuales de los pacientes, o gemelos digitales, representa una de las promesas más ambiciosas de la medicina de precisión. Sin embargo, el organismo humano es un sistema de enorme complejidad, todavía insuficientemente conocido para ser simulado de forma completa. Este artículo resume una estrategia intermedia y operativa: combinar el conocimiento acumulado en mapas moleculares con modelos matemáticos mecanísticos, inteligencia artificial explicable y datos clínicos del mundo real. Estos enfoques permiten inferir funciones celulares, identificar mecanismos de enfermedad, priorizar dianas terapéuticas y proponer oportunidades de reposicionamiento farmacológico. A partir de ejemplos en cáncer, COVID-19 y enfermedades raras, se discute cómo los datos pueden transformarse en evidencia y conocimiento accionable.

Abstract

The possibility of building virtual models of patients, or digital twins, is one of the most ambitious promises of precision medicine. However, the human body is an extremely complex system and remains insufficiently understood to be fully simulated. This article summarizes an intermediate and operational strategy: combining existing knowledge encoded in molecular maps with mechanistic mathematical models, explainable artificial intelligence and real-world clinical data. These approaches make it possible to infer cellular functions, identify disease mechanisms, prioritize therapeutic targets and propose opportunities for drug repurposing. Using examples from cancer, COVID-19 and rare diseases, the article discusses how data can be transformed into evidence and actionable knowledge.

INTRODUCCIÓN

La medicina contemporánea se encuentra en un punto de inflexión. Durante décadas, la biomedicina ha acumulado datos moleculares, clínicos, epidemiológicos y de imagen a una escala sin precedentes. Al mismo tiempo, la inteligencia artificial ha demostrado una capacidad creciente para detectar patrones en conjuntos de datos complejos (1). Esta convergencia ha alimentado una idea especialmente atractiva: la posibilidad de construir modelos virtuales de los pacientes que permitan anticipar la evolución de una enfermedad, ensayar intervenciones *in silico* y seleccionar la opción terapéutica más adecuada antes de aplicarla en la práctica clínica (2).

El concepto de gemelo digital procede de la ingeniería y se refiere a una réplica virtual de un objeto o sistema físico que puede ser utilizada para simular su comportamiento en condiciones alternativas. En medicina, esta idea resulta extraordinariamente sugerente, pero también problemática. Un motor, un avión o una infraestructura industrial pueden ser modelados porque conocemos con precisión sus componentes, sus relaciones causales y las leyes físicas que gobiernan su funcionamiento. El organismo humano, por el contrario, es un sistema multiescala, adaptativo, heterogéneo y sólo parcialmente conocido. Aunque se pueden construir simuladores útiles para dominios concretos, como la planificación quirúrgica o el entrenamiento clínico, todavía estamos lejos de simular de forma completa el comportamiento de un paciente real (3)

Autor para la correspondencia
Joaquín Dopazo
Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC)
C/ Wellington, 30 · 08005 Barcelona
E-Mail: jdopazo@barcelonabeta.org

Esta limitación no invalida el valor de los modelos, pero obliga a formular una pregunta más precisa. No se trata de preguntarse si podemos modelar al paciente completo, sino qué partes de la biología humana son suficientemente conocidas para ser modeladas de forma útil. La respuesta se encuentra, al menos en parte, en el conocimiento molecular acumulado durante décadas en rutas de señalización, redes metabólicas y mapas de enfermedad. Estos mapas describen cómo interactúan genes, proteínas y otras moléculas para activar funciones celulares que, en última instancia, contribuyen a fenotipos fisiológicos o patológicos (4–7).

El objetivo de este artículo es presentar una aproximación conceptual y aplicada para transformar datos biológicos y clínicos en conocimiento accionable. La estrategia se basa en combinar tres elementos: mapas moleculares que codifican conocimiento previo, modelos mecanísticos que permiten inferir actividad funcional a partir de datos ómicos, e inteligencia artificial explicable capaz de extender el análisis a regiones del sistema que todavía no están representadas en las rutas conocidas. La utilidad de esta aproximación se ilustra con ejemplos en cáncer, COVID-19 y enfermedades raras, así como con la validación mediante datos clínicos del mundo real.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se plantea como un artículo de síntesis basado en la conferencia impartida en la Real Academia Nacional de Medicina de España y en una línea de investigación centrada en la integración de modelos mecanísticos, aprendizaje automático y datos clínicos. No se presenta aquí un único estudio experimental, sino un marco metodológico que agrupa resultados publicados, herramientas computacionales y ejemplos de aplicación.

El primer componente del marco es el uso de mapas moleculares. Recursos como KEGG, Reactome, WikiPathways y Disease Maps organizan el conocimiento biológico en forma de rutas, circuitos y relaciones dirigidas entre componentes moleculares (4–7). En el contexto de las rutas de señalización, estas relaciones pueden interpretarse como circuitos que conectan receptores, intermediarios y efectores funcionales. El punto esencial es que el fenotipo celular no deriva de la alteración aislada de un gen, sino de la actividad coordinada de circuitos moleculares completos.

El segundo componente es el modelado mecanístico de la actividad de las rutas, un modelado matemático que incluye las relaciones de causalidad. Algoritmos como HiPathia utilizan la expresión génica como aproximación a la actividad de proteínas que propagan la señal a través de los circuitos definidos en las rutas biológicas para estimar la actividad de funciones celulares concretas (8–11). De este modo, una medida difícil de interpretar de forma directa, como la expresión de miles de genes, se transforma en una representación funcional más cercana a los procesos biológicos relevantes: proliferación, apoptosis, respuesta inmune, inflamación, reparación del ADN o metabolismo, entre otros.

El tercer componente es la inteligencia artificial explicable. Los modelos matemáticos solo pueden operar sobre la parte del sistema que ha sido previamente descrita en el conocimiento biológico disponible, representado en las rutas biológicas. Sin embargo, gran parte del genoma y muchas relaciones funcionales no están descritos aún y por lo tanto no figuran en ninguna ruta biológica. Para explorar ese espacio, se pueden emplear modelos de aprendizaje automático que "aprendan" las relaciones entre los genes de función y/o actividad desconocidos y los genes ya incluidos en las rutas, añadiéndolos así al catálogo de conocimiento existente. Si esto fuese factible se podría aprender toda la biología de los datos. Lamentablemente, el número de combinaciones posibles de conexiones entre los genes es una cifra tan astronómica, que por muchos datos que se tuviesen sería imposible este aprendizaje. Esto es lo que se llama "la maldición de la dimensionalidad" en IA (12). Sin embargo, se puede reducir la complejidad del problema tratando de "aprender" estas relaciones de una en una en unos pocos casos (13) Es importante el uso de técnicas de explicabilidad, como SHAP, que permiten identificar qué variables contribuyen a una predicción y formular hipótesis biológicas susceptibles de validación experimental o clínica.

Finalmente, el marco incorpora validación con datos del mundo real. Las predicciones derivadas de modelos moleculares e inteligencia artificial deben contrastarse frente a datos clínicos observacionales, idealmente en entornos seguros de tratamiento de datos que minimicen el riesgo de reidentificación y eviten la extracción innecesaria de información sensible. Este principio está alineado con la lógica del Espacio Europeo de Datos Sanitarios y con la necesidad de convertir el uso secundario de datos clínicos en evidencia robusta, auditada y socialmente aceptable (14).

RESULTADOS

El resultado conceptual de esta aproximación es la sustitución de una visión centrada en el gen, heredada de nuestra capacidad de medir propiedades de genes individuales, por una visión

holística, más centrada en la funcionalidad de la célula. En numerosas enfermedades, incluida la oncogénesis, la información relevante no reside únicamente en qué genes están alterados, sino en qué funciones celulares se activan o inhiben como consecuencia de dichas alteraciones. Esta idea conecta con el marco de los *hallmarks* del cáncer, en el que procesos como la proliferación sostenida, la evasión de la apoptosis o la inestabilidad genómica constituyen capacidades funcionales adquiridas por las células tumorales (15). El modelado de rutas permite cuantificar estas funciones y compararlas entre condiciones, pacientes o estadios de enfermedad.

Un ejemplo ilustrativo, descrito en la publicación original de la metodología, procede del cáncer. La actividad de los circuitos relacionados con distintos *hallmarks* de cáncer, como la replicación del ADN o la resistencia a la apoptosis, etc. (ver Figura 1) está asociada significativamente a la supervivencia de los pacientes, como se puede ver en el estudio realizado tomando datos de expresión génica de biopsias de cáncer de riñón disponibles en el repositorio del genoma del cáncer (16). Además, esta actividad está más asociada al pronóstico que la expresión individual de cualquiera de los genes que lo integran. Esta observación refleja una propiedad fundamental de los sistemas biológicos: el sistema es más que la suma de sus partes. Diferentes tumores pueden utilizar programas de expresión génica distintos para activar una misma función celular, lo que hace necesario analizar la arquitectura funcional de las rutas y no solo sus componentes aislados (17).

Más allá de la mera descripción de la biología detrás del cáncer, los modelos matemáticos mecanísticos ofrecen la posibilidad de realizar predicciones causales. Una vez que un circuito molecular está representado como modelo mecanístico, se

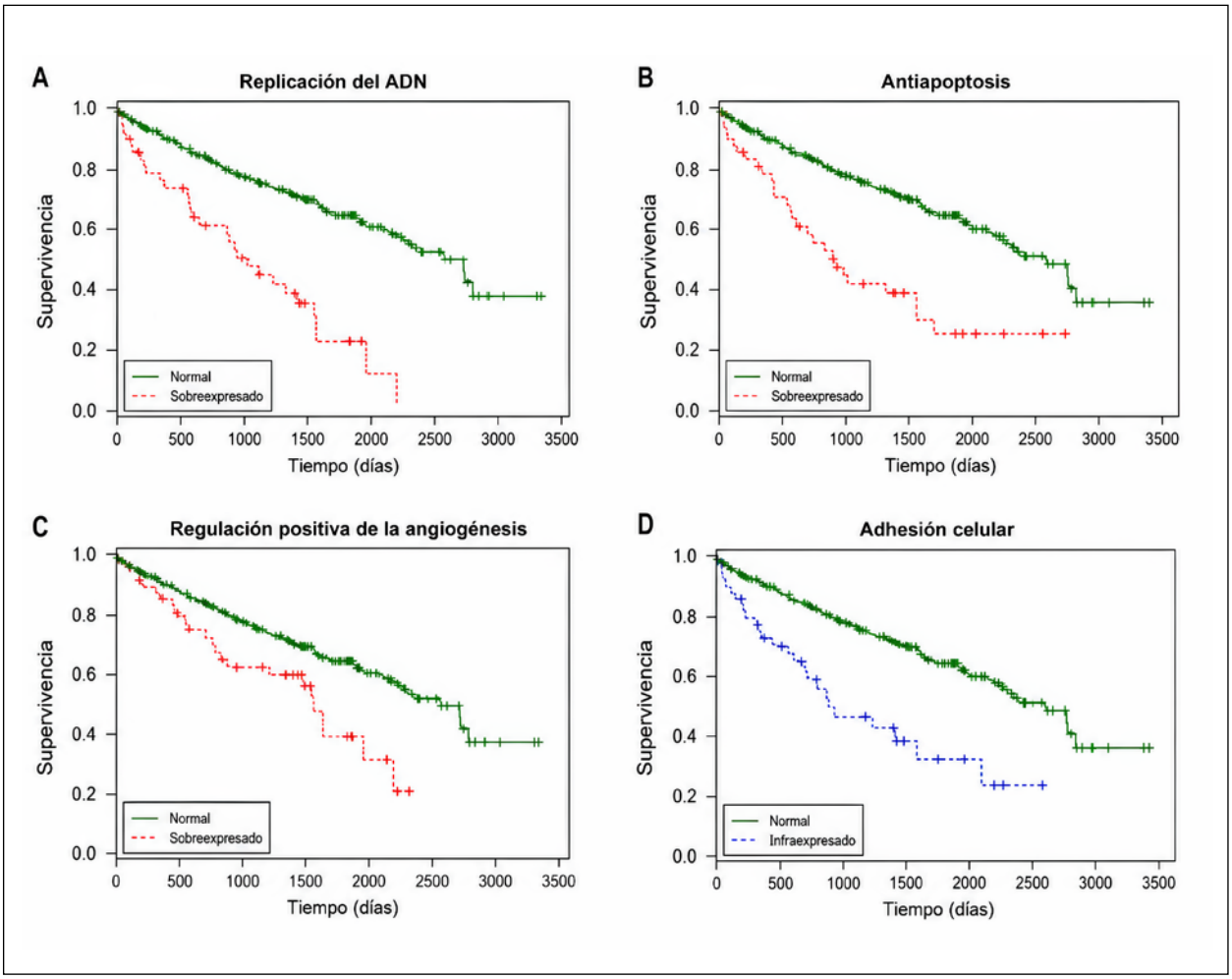


Figura 1. Asociación entre la actividad de funciones celulares y la supervivencia de los pacientes. Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier correspondientes a cuatro funciones biológicas relevantes inferidas a partir de circuitos funcionales elementales. En todos los paneles, la línea verde continua representa el grupo con actividad normal, mientras que las líneas discontinuas representan alteraciones funcionales: sobreexpresión en (A) replicación del ADN, (B) antiapoptosis y (C) regulación positiva de la angiogénesis, e infraexpresión en (D) adhesión celular. En los cuatro casos, las alteraciones funcionales se asocian con una menor supervivencia en comparación con el estado normal. Las cruces sobre las curvas indican observaciones censuradas. El tiempo se expresa en días.

pueden simular perturbaciones, como la inhibición o sobreexpresión de genes concretos, y estimar sus consecuencias funcionales. Estas simulaciones no equivalen a un gemelo digital completo del paciente, pero permiten explorar de forma racional intervenciones moleculares dentro de un contexto biológico definido. En estudios previos, este tipo de aproximación ha permitido priorizar módulos funcionales y dianas terapéuticas que posteriormente fueron validadas experimentalmente, demostrando la exactitud de las predicciones (18).

Como se ha comentado, una limitación de este tipo de modelización es que depende del conocimiento previo del sistema descrito en rutas biológicas (de señalización, metabólicas, etc.). La extensión de los modelos mediante aprendizaje automático se presenta en un caso de estudio con la COVID-19. La disponibilidad del *COVID-19 Disease* Map proporcionó un repositorio estructurado de mecanismos moleculares implicados en la infección por SARS-CoV-2 y en sus consecuencias inmunológicas, inflamatorias y de coagulación (19). Sobre esta base, se construyeron modelos mecanísticos capaces de inferir la actividad de circuitos relacionados con la enfermedad a partir de datos de expresión génica (20). Posteriormente, la combinación con inteligencia artificial permitió priorizar fármacos cuyas dianas podían modular funciones relevantes del mapa de enfermedad de la COVID-19 (13).

El resultado más importante procede de la validación de estos modelos con datos clínicos del mundo real. Las predicciones de reposicionamiento farmacológico para COVID-19 fueron contrastadas con una cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados, evaluando la asociación entre tratamientos y supervivencia a 30 días mediante análisis ajustados por covariables clínicas. La observación de un enriquecimiento significativo de fármacos predichos como reposicionables entre aquellos asociados a un efecto protector proporciona un ejemplo de cierre del ciclo entre modelo, predicción y evidencia clínica (21,22). Este tipo de validación no sustituye a los ensayos clínicos, pero ayuda a priorizar hipótesis y a generar evidencia preliminar en contextos donde la experimentación directa es costosa, lenta o limitada.

Otro ámbito importante de aplicación de estos modelos es el de las enfermedades raras, donde la escasez de pacientes, la fragmentación de la información y la dificultad de realizar ensayos convencionales hacen especialmente atractivas las estrategias de reposicionamiento farmacológico. La aplicación sistemática a conjuntos amplios de enfermedades raras permite pasar de una investigación artesanal, centrada en una enfermedad cada vez, a una generación más metódica de hipótesis terapéuticas. Algunos ejemplos de esta aplicación se han hecho y validado en Anemia de Fanconi (23) o en retinitis pigmentosa (24).

Herramientas como drexml integran modelos mecanísticos, aprendizaje automático y explicabilidad para identificar dianas capaces de modular funciones relevantes de una enfermedad y priorizar fármacos ya conocidos (25).

DISCUSIÓN

Los modelos biomédicos no deben juzgarse por su aspiración a reproducir toda la realidad, sino por su utilidad para responder preguntas concretas. La conocida afirmación de George Box, según la cual todos los modelos son incorrectos, pero algunos son útiles (26), resulta particularmente adecuada en medicina. Un modelo mecanístico de una ruta molecular no pretende capturar la totalidad del organismo, pero puede ser útil para interpretar una alteración genómica, estimar el impacto funcional de una perturbación o priorizar una diana terapéutica. No obstante, existen limitaciones importantes. La primera es la incompletitud del conocimiento biológico. Solo una parte del genoma puede ser actualmente modelada mediante rutas moleculares suficientemente detalladas. Por ello, esta perspectiva permite reconciliar dos tradiciones que a veces se presentan como opuestas. Por un lado, la biología mecanística se basa en hipótesis explícitas, relaciones causales y conocimiento acumulado. Por otro, la inteligencia artificial identifica patrones en grandes volúmenes de datos y puede descubrir asociaciones que no habían sido formuladas previamente. La combinación de ambas aproximaciones es más potente que cualquiera de ellas por separado. El conocimiento previo reduce el espacio de búsqueda y mejora la interpretabilidad; el aprendizaje automático permite explorar regiones del sistema pobremente caracterizadas y proponer nuevas hipótesis.

Otro aspecto a tener en cuenta es la necesidad de validación. Una predicción computacional, incluso si es mecanísticamente plausible y explicable, no debe confundirse con una demostración experimental o clínica. Cuando esta validación requiere datos del mundo real también deben considerarse limitaciones éticas y organizativas. El uso secundario de datos clínicos exige gobernanza, trazabilidad, minimización de riesgos y control de accesos. Los entornos seguros de tratamiento de datos son una respuesta práctica a esta necesidad, porque permiten analizar información sensible sin desplazarla innecesariamente fuera del sistema que la custodia. En este sentido, la transformación de datos clínicos en evidencia no es solo un problema técnico, sino también institucional y social (14).

Este trabajo también propone un cambio de paradigma en la investigación. En la era de los datos y del florecimiento de la inteligencia

artificial, se puede proponer un flujo de trabajo (Figura 2) que ejemplifica una forma alternativa de generación de conocimiento biomédico basada en la integración iterativa de conocimiento previo, datos moleculares y validación por uso secundario de datos clínicos. En primer lugar, los mapas de enfermedad permiten formalizar el conocimiento biológico existente en forma de redes funcionales. A continuación, los métodos de aprendizaje automático pueden explorar grandes volúmenes de datos genómicos para identificar relaciones entre dianas terapéuticas, circuitos moleculares y funciones celulares alteradas. Finalmente, las hipótesis generadas pueden contrastarse mediante datos del mundo real, procedentes de historias clínicas electrónicas y analizados en entornos seguros. De este modo, el proceso conecta el razonamiento mecanístico con la validación poblacional, facilitando la identificación de oportunidades de reposicionamiento terapéutico y cerrando un ciclo de aprendizaje continuo entre biología, datos y práctica clínica.

CONCLUSIONES

La construcción de gemelos digitales completos de pacientes continúa limitada por la enorme complejidad del organismo humano y por las lagunas persistentes en nuestro conocimiento biológico. Sin embargo, esta limitación no impide desarrollar modelos útiles de componentes concretos del sistema. Los mapas moleculares, combinados con modelos mecanísticos, permiten traducir datos ómicos en actividad celular funcional interpretable y asociable a fenotipos. La inteligencia artificial explicable amplía esta capacidad al ayudar a generar nuevas hipótesis sobre dianas y mecanismos de enfermedad. Finalmente, los datos clínicos del mundo real permiten contrastar esas hipótesis en poblaciones reales y cerrar el ciclo entre predicción, evidencia y decisión biomédica. La promesa no reside en sustituir la medicina por simulaciones, sino en convertir los datos en conocimiento accionable para una medicina más preventiva, precisa y racional.

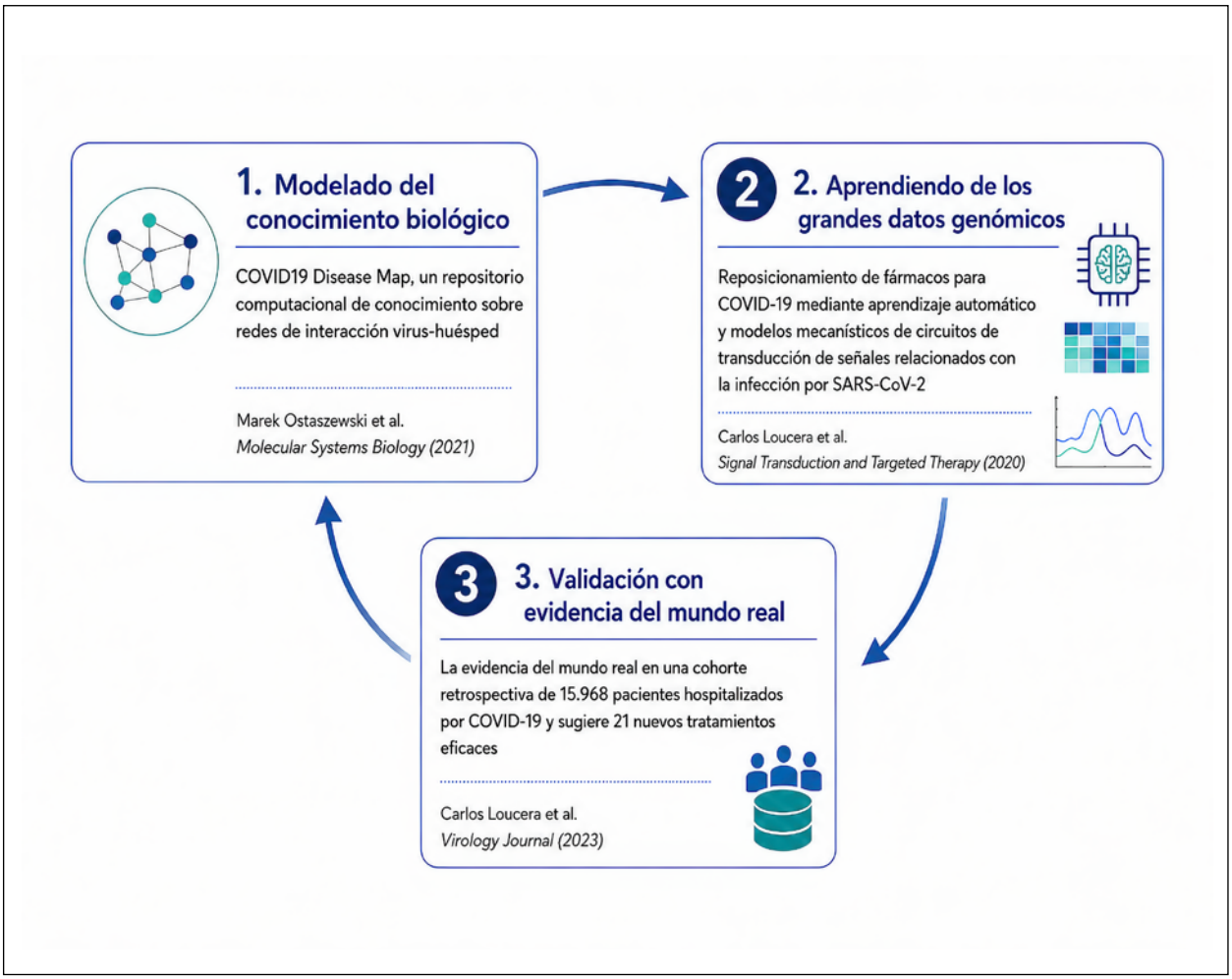


Figura 2. Flujo cíclico de generación y validación de conocimiento biomédico mediante ciencia de datos. El esquema resume una estrategia en tres etapas: modelado del conocimiento biológico disponible, aprendizaje a partir de grandes datos genómicos y validación posterior mediante evidencia del mundo real. El ciclo ilustra cómo los modelos mecanísticos, el aprendizaje automático y los datos clínicos pueden integrarse para generar hipótesis terapéuticas y evaluarlas sin necesidad de experimentos adicionales iniciales.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a los miembros y colaboradores de las distintas líneas de investigación que han contribuido al desarrollo de los modelos mecanísticos, las herramientas computacionales y los casos de aplicación discutidos en este artículo, así como a las instituciones y agencias financiadoras que han apoyado estos trabajos como el ISCIII (PMP24/00024, IMP/00019, COV20/00788), el Ministerio de Ciencia, Innovación (PID2023-152380OB, TED2021-132346B-I00, PID2020-117979RB-I00), la Consejería de Salud y familias, junta de Andalucía (IE19_259 FPS, P18-RT-3471) y Fundación BBVA (G999088Q).

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. Altucci L, Badimon L, Balligand JL, et al. Artificial Intelligence and Network Medicine: Path to Precision Medicine. NEJM AI. 2025;2(9). https://doi.org/10.1056/AIRA2401229.
2. Wang H, Arulraj T, Ippolito A, Popel AS. From virtual patients to digital twins in immuno-oncology: lessons learned from mechanistic quantitative systems pharmacology modeling. npj Digital Medicine 2024 7:1. 2024;7(1): 189-. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01188-4.
3. De Domenico M, Allegri L, Caldarelli G, et al. Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. npj Digital Medicine 2025 8:1. 2025;8(1): 37-. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01402-3.
4. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. Nucleic Acids Research. 2023;51(D1): D587–D592. https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC963.
5. Ragueneau E, Gong C, Sinquin P, et al. The Reactome Knowledgebase 2026. Nucleic Acids Research. 2026;54(D1): D673–D681. https://doi.org/10.1093/NAR/GKAF1223.
6. Ostaszewski M, Niarakis A, Mazei, et al. COVID19 Disease Map, a computational knowledge repository of virus–host interaction mechanisms. Molecular Systems Biology 2021 17:10. 2021;17(10): MSB202110387-. https://doi.org/10.15252/MSB.202110387.
7. Agrawal A, Balcı H, Hanspers K, et al. WikiPathways 2024: next generation pathway database. Nucleic Acids Research. 2024;52(D1): D679–D689. https://doi.org/10.1093/NAR/GKAD960.
8. Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Falco MM, et al. Using mechanistic models for the clinical interpretation of complex genomic variation. Scientific Reports 2019 9:1. 2019;9(1): 18937-. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55454-7.
9. Rian K, Hidalgo MR, Çubuk C, et al. Genome-scale mechanistic modeling of signaling pathways made easy: A bioconductor/cytoscape/web server framework for the analysis of omic data. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2021;19: 2968–2978. https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.05.022;
10. Amadoz A, Hidalgo MR, Çubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J. A comparison of mechanistic signaling pathway activity analysis methods. Briefings in Bioinformatics. 2019;20(5): 1655–1668. https://doi.org/10.1093/BIB/BBY040.
11. Hidalgo MR, Cubuk C, Amadoz A, et al. High throughput estimation of functional cell activities reveals disease mechanisms and predicts relevant clinical outcomes. Oncotarget. 2016;8(3): 5160–5178. https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.14107.
12. Crespo Márquez A. The Curse of Dimensionality. Springer Series in Reliability Engineering. 2022; 67–86. https://doi.org/10.1007/978-3-030-97660-6_7/SAVE-RESEARCH
13. Loucera C, Esteban-Medina M, Rian K, Falco MM, Dopazo J, Peña-Chilet M. Drug repurposing for COVID-19 using machine learning and mechanistic models of signal transduction circuits related to SARS-CoV-2 infection. Signal Transduction and Targeted Therapy 2020 5:1. 2020;5(1): 290-. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00417-y
14. Muñoyerro-Muñiz D, Villegas R, de la Oliva V, et al. Ethical and secure evidence generation from regionwide clinical data through a collaborative environment for advancing predictive care. Frontiers in Public Health. 2025;13: 1630351. https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1630351
15. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery. 2022;12(1): 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059
16. Strausberg RL, Buetow KH, Emmert-Buck MR, Klausner RD. The Cancer Genome Anatomy Project: Building an annotated gene index. Trends in Genetics. 2000;16(3): 103–106. https://doi.org/10.1016/S0168-9525(99)01937-X.
17. Hidalgo MR, Amadoz A, Çubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J. Models of cell signaling uncover molecular mechanisms of high-risk neuroblastoma and predict disease outcome. Biology Direct 2018 13:1. 2018;13(1): 16-. https://doi.org/10.1186/S13062-018-0219-4
18. Cubuk C, Hidalgo MR, Amadoz A, et al. Gene expression integration into pathway modules reveals a pan-cancer metabolic landscape. Cancer Research. 2018;78(21): 6059–6072. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2705/653103/AM/GENE-EXPRESSION-INTEGRATION-INTO-PATHWAY-MODULES

19. Ostaszewski M, Niarakis A, Mazein A, et al. COVID19 Disease Map, a computational knowledge repository of virus-host interaction mechanisms. Molecular systems biology. 2021;17(10). https://doi.org/10.15252/MSB.202110387
20. Rian K, Esteban-Medina M, Hidalgo MR, et al. Mechanistic modeling of the SARS-CoV-2 disease map. BioData Mining. 2021;14(1). https://doi.org/10.1186/s13040-021-00234-1
21. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, et al. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. Scientific Reports 2021 11:1. 2021;11(1): 23380-. https://doi.org/10.1038/s41598-021-02701-5
22. Loucera C, Carmona R, Esteban-Medina M, et al. Real-world evidence with a retrospective cohort of 15,968 COVID-19 hospitalized patients suggests 21 new effective treatments. Virology Journal 2023 20:1. 2023;20(1): 226-. https://doi.org/10.1186/S12985-023-02195-9
23. Esteban M, Peña-Chilet M, Loucera C, Dopazo J. Exploring the druggable space around the Fanconi anemia pathway using machine learning and mechanistic models. bioRxiv. 2019. https://doi.org/10.1101/647735.
24. Esteban-Medina M, Loucera C, Rian K, et al. The mechanistic functional landscape of retinitis pigmentosa: a machine learning-driven approach to therapeutic target discovery. Journal of Translational Medicine 2024 22:1. 2024;22(1): 139-. https://doi.org/10.1186/S12967-024-04911-7
25. Esteban-Medina M, de la Oliva Roque VM, Herráiz-Gil S, Peña-Chilet M, Dopazo J, Loucera C. drexml: A command line tool and Python package for drug repurposing. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2024;23: 1129–1143
26. Box GEP. Science and Statistics. Journal of the American Statistical Association. 1976;71(356): 791–799. https://doi.org/10.1080/01621459.1976.10480949

Si desea citar nuestro artículo:
Dopazo J. Datos y algoritmos que nos permiten entender la enfermedad y ayudan a curarla. An RANM. 2026;143(02): 167–173. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev04

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev05
Enviado*: 02.06.26 | Revisado: 12.06.26 | Aceptado: 20.07.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS Y MALFORMACIONES VASCULARES

LATEST ADVANCES IN THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS AND VASCULAR MALFORMATIONS

Guillem Castillo Resina[1]; Bernardo Hontanilla Calatayud[1]
1. Departamento de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Clínica Universidad de Navarra.

Palabras clave:
Anomalías vasculares; Clasificación ISSVA; Hemangiomas; Malformaciones vasculares; Terapias dirigidas; Medicina de precisión.

Keywords:
Vascular anomalies; ISSVA classification; Hemangiomas; Vascular malformations; Targeted therapies; Precision medicine.

Resumen
Las anomalías vasculares constituyen un grupo extraordinariamente heterogéneo de afecciones que abarcan desde los tumores vasculares benignos comunes hasta malformaciones estructurales complejas de difícil manejo. Históricamente arraigadas en una nomenclatura confusa, su enfoque ha dado un vuelco radical gracias a la convergencia de la caracterización clínico-biológica y los descubrimientos en genética molecular. El correcto diagnóstico diferencial y la clasificación precisa son imperativos metodológicos esenciales para establecer una estrategia terapéutica adecuada.
En el presente trabajo se revisan las actualizaciones más recientes incorporadas por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), destacando la integración de dimensiones histológicas, genéticas y fisiopatológicas. Asimismo, se examina el panorama terapéutico actual, el cual abarca desde el uso consolidado de los betabloqueantes en los hemangiomas infantiles hasta la incorporación de terapias dirigidas de precisión -como el Sirolimus, la bleomicina y los inhibidores de MEK- destinadas al control de malformaciones vasculares complejas y refractarias asociadas a mutaciones en las vías PI3K/AKT/mTOR y RAS/MAPK/ERK.

Abstract
Vascular anomalies constitute an extraordinarily heterogeneous group of conditions ranging from common benign vascular tumors to complex, difficult-to-manage structural malformations. Historically rooted in a confusing nomenclature, their approach has undergone a radical shift thanks to the convergence of clinical-biological characterization and discoveries in molecular genetics. Accurate differential diagnosis and precise classification are essential methodological imperatives to establish an appropriate therapeutic strategy.
This paper reviews the most recent updates incorporated by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), highlighting the integration of histological, genetic, and pathophysiological dimensions. Furthermore, it examines the current therapeutic landscape, which spans from the well-established use of beta-blockers in infantile hemangiomas to the incorporation of precision targeted therapies -such as sirolimus, bleomycin, and MEK inhibitors- aimed at managing complex and refractory vascular malformations associated with mutations in the PI3K/AKT/mTOR and RAS/MAPK/ERK pathways.

1. INTRODUCCIÓN Y MARCO CLASIFICATORIO

El campo de las anomalías vasculares ha transitado desde una etapa puramente descriptiva y morfológica hacia una era dominada por la biología molecular y la genética de precisión. La histórica confusión terminológica, que empleaba de manera indistinta términos como "hemangioma cavernoso" para referirse a verdaderas malformaciones, comenzó a subsanarse con los postulados de Mulliken y Glowaki (1). Este binomio diferenció claramente las lesiones proliferativas (tumores) de los errores innatos del desarrollo vascular (malformaciones).

En la actualidad, el órgano regulador internacional, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), ha redefinido este esquema (2). Su clasificación integra una visión multidimensional que evalúa cuatro pilares diagnósticos: la histología y la inmunohistoquímica, la genética molecular, la expresión fisiopatológica y la respuesta a terapias dirigidas. Este enfoque no solo optimiza la categorización nosológica, sino que dicta de manera directa dianas terapéuticas farmacológicas específicas.

Autor para la correspondencia
Bernardo Hontanilla Calatayud
Clínica Universidad de Navarra. C/ Pío XII, 36 · 31008 Pamplona
Tlf.:+34 636 461 153 | E-Mail: bhontanill@unav.es

Desde una perspectiva conceptual y biológica, la línea divisoria fundamental separa a los tumores vasculares (siendo el hemangioma infantil el arquetipo) de las malformaciones vasculares (1). Los hemangiomas se definen como neoplasias benignas caracterizadas por una proliferación celular activa de células endoteliales seguida de una fase de involución espontánea gradual. Por el contrario, las malformaciones vasculares representan dismorfogénesis estructurales; están siempre presentes desde el nacimiento -aunque su manifestación clínica pueda retrasarse-, carecen de proliferación celular mitótica activa y nunca involucionan, experimentando una expansión lenta debida a cambios de presión, ectasia, respuesta hormonal o hipertrofia tisular.

Las diferencias diagnósticas clave consolidadas por la ISSVA permiten una discriminación precisa en la práctica clínica:

- Hemangiomas infantiles: Típicamente no son visibles en el momento del nacimiento, creciendo rápidamente durante las primeras semanas de vida. Atraviesan una fase de proliferación rápida (hiperplasia) entre el primer y el sexto mes, para posteriormente iniciar una involución espontánea que se prolonga entre el primer y el duodécimo año de vida. Presentan una marcada preponderancia en el sexo femenino (relación 3:1) y muestran una firma inmunohistoquímica patognomónica: la positividad para el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1).
- Malformaciones vasculares: Están presentes de forma indefectible desde el nacimiento, si bien las formas profundas o de bajo flujo pueden pasar desapercibidas inicialmente. No exhiben proliferación endotelial, sino un crecimiento proporcional al del paciente con expansión por hipertrofia. Su curso clínico habitualmente no presenta la involución espontánea. Su distribución por sexos es homogénea (proporción 1:1) y se caracterizan por ser estrictamente GLUT-1 negativas.

2. TUMORES VASCULARES: EL ESPECTRO DE LOS HEMANGIOMAS

2.1. Clasificación Morfológica y Cronología Biológica

Los hemangiomas infantiles se dividen morfológicamente en dos grandes variantes con implicaciones pronósticas dispares (1,3). Los hemangiomas focales representan la mayoría de los casos (aproximadamente el 85%) y tienden a emerger de forma circunscrita, habitualmente respetando las líneas o pliegues de fusión embriológica de la economía corporal. En contraste, los hemangiomas segmentarios (15% restante) comprometen territorios anatómicos extensos o unidades de desarrollo embrionario bien definidas; esta variante presenta un riesgo significativamente mayor de complicaciones locales, ulceración y asociación a síndromes neurocutáneos o malformativos complejos (como el síndrome PHACE o LUMBAR).

La cinética de crecimiento de estas lesiones sigue una cronología biológica predecible. La fase proliferativa se subdivide en dos etapas críticas: una aceleración inicial entre la primera y la octava semana de vida, seguida de una segunda oleada de crecimiento entre el cuarto y el sexto mes. Hacia el séptimo mes se objetiva un enlentecimiento de la actividad mitótica, culminando la fase proliferativa alrededor del noveno mes de vida, momento en el cual se estabiliza la lesión para dar paso a la lenta fase de involución. Con respecto a su etiopatogenia, la clásica hipótesis que postulaba la embolización o participación directa de tejido placentario -sugerida debido a la coexpresión de GLUT-1, merosina y antígeno de Lewis- ha sido descartada por los estudios transcriptómicos y moleculares recientes, orientando las investigaciones actuales hacia alteraciones intrínsecas de las células progenitoras endoteliales multipotentes y fenómenos de hipoxia tisular local.

2.2. Complicaciones Clínicas y Secuelas

A pesar de su naturaleza benigna y su curso involutivo, un porcentaje no despreciable de hemangiomas cursa con complicaciones severas (4):

- Ulceración: Constituye la complicación más frecuente. Aparece típicamente de forma temprana, durante el pico de la fase proliferativa, y con especial predilección por las variantes segmentarias y localizaciones en zonas de fricción (área del pañal, labios o pliegues axilares). Aunque su etiología exacta sigue siendo objeto de debate, se asocia a la isquemia tisular debido a su rápido crecimiento. Clínicamente cursa con dolor intenso, episodios repetidos de sangrado y sobreinfección bacteriana secundaria, dejando siempre como secuela una cicatriz permanente.
- Destrucción y compromiso tisular: Aquellas lesiones extensas o ubicadas en localizaciones críticas pueden comprometer la función u obliterar estructuras vitales. Destacan los hemangiomas palpebrales (riesgo inminente de ambliopía por oclusión visual o astigmatismo inducido), los nasales (deformidad por afectación de los cartílagos nasales) y los labiales (interferencia con la succión).
- Involución incompleta: Contrario a la creencia popular de una resolución *ad integrum*, hasta el 50% de los casos no logra una involución macroscópicamente completa. El residuo lesional suele manifestarse en forma de masas de tejido fibroadiposo redundante, telangiectasias superficiales persistentes y alteraciones epidérmicas como cicatrices atróficas.

2.3. Variantes Congénitas

Dentro del espectro de los tumores vasculares, es fundamental diferenciar los hemangiomas infantiles de los hemangiomas congénitos, los cuales completan su desarrollo in útero y se presentan plenamente formados en el momento del nacimiento. Este espectro comprende tres entidades clínico-patológicas bien diferenciadas:

- Hemangiomas Rápidamente Involutivos (RICH, *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*): Se presentan como masas tumorales prominentes, violáceas o exofíticas al nacer. En el periodo neonatal inmediato pueden asociarse a complicaciones hematológicas como trombocitopenia de consumo y coagulopatía moderada debido al atrapamiento plaquetario en los grandes canales vasculares internos. Su rasgo definitorio es una regresión espontanea acelerada, que habitualmente culmina antes de los 12-14 meses de edad, por lo que suelen requerir un manejo expectante no intervencionista.

- Hemangiomas No Involutivos (NICH, *Non-Involving Congenital Hemangioma*): Se manifiestan al nacimiento como placas purpúricas, habitualmente planas o ligeramente sobreelevadas, circundadas por un halo pálido característico y salpicadas de telangiectasias radiales. A diferencia de los anteriores, ni proliferan tras el nacimiento ni muestran signo alguno de regresión a lo largo de la vida del individuo, mostrando además una refractariedad absoluta a los tratamientos médicos convencionales. Su diagnóstico diferencial con las malformaciones arteriovenosas genuinas es un reto; requiere una estrecha correlación clínico-patológica y de imagen, destacando su perfil inmunohistoquímico característico: GLUT-2 negativo, pero consistentemente WT-1 (proteína del tumor de Wilms 1) positivos. Su resolución definitiva exige una cuidadosa planificación quirúrgica reconstructiva.

- Hemangiomas Parcialmente Involutivos (PICH, *Partially Involuting Congenital Hemangioma*): Representan un fenotipo intermedio. Estas lesiones inician un proceso de regresión fisiológica objetivable antes del primer año de vida, remedando el comportamiento de un RICH; sin embargo, dicho proceso se detiene abruptamente de forma prematura. Con el paso de los años, el componente residual estancado adquiere características clínicas, hemodinámicas e histológicas prácticamente indistinguibles de un NICH.

2.4. Estrategias Terapéuticas según la Fase Evolutiva

El abordaje de los hemangiomas infantiles debe adaptarse dinámicamente al momento evolutivo de la lesión:

Durante la fase de proliferación, las intervenciones buscan frenar el crecimiento y evitar complicaciones:

- Tratamiento conservador: La monitorización clínica estrecha y la observación activa son la conducta de elección en lesiones pequeñas, focales y asintomáticas ubicadas en zonas no estéticas ni funcionales.

- Farmacoterapia sistémica y tópica: Desde el hallazgo fortuito realizado por Léauté-Labrèze en 2008 (3), los betabloqueantes no selectivos -específicamente el clorhidrato de propanolol (disponible como formulación oral estandarizada, Hemangiol®)- se han consolidado como el estándar de oro de primera línea para hemangiomas con repercusión funcional o estética (4). Su mecanismo de acción induce una vasoconstricción inmediata, regulación negativa de las vías del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), y la posterior inducción de la apoptosis celular endotelial. Los corticoides sistémicos, el interferón alfa y la vincristina, que históricamente lideraban el arsenal terapéutico, han quedado relegados exclusivamente a casos de refractariedad absoluta o contraindicación mayor del uso de betabloqueantes (1). En lesiones superficiales de menor tamaño, el uso de maleato de timolol tópico el 0,5% ofrece un perfil de eficacia y seguridad notable.

- Láser de colorante pulsado (PDL, *Pulsed Dye Laser*): Emplea el principio de la fototermólisis selectiva, teniendo como diana la oxihemoglobina. Su utilidad principal radica en la fotocoagulación de lesiones superficiales precoces o en el control de componente epidérmico de lesiones mixtas.

Durante la fase de involución y estabilización, el enfoque vira hacia la reparación de las secuelas estéticas y estructurales:

- El Láser de Nd:YAG (Neodimio:Itrio-Aluminio-Granate) se emplea para tratar de forma selectiva las ectasias vasculares profundas y las telangiectasias residuales.

- El *resurfacing* cutáneo con láser CO2 fraccionado permite remodelar y mejorar la textura de la piel que presenta cicatrización atrófica tras la ulceración.

- La intervención quirúrgica y la liposucción se reservan para la exéresis del tejido fibroadiposo redundante, la corrección de asimetrías anatómicas complejas (especialmente en el territorio maxilofacial) y la reconstrucción de distorsiones en localizaciones de alto impacto estético y funcional como la pirámide nasal, la subunidad labial o la región periorbitaria.

3. MALFORMACIONES VASCULARES: ABORDAJE CLÍNICO, INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO

Las malformaciones vasculares se subclasifican taxonómicamente de acuerdo con el lecho vascular predominantemente afectado (1,5) en variantes de flujo lento (venulares, venosas y linfáticas) y de flujo rápido (arteriovenosas), así como formas combinadas o mixtas.

3.1. Malformaciones Venulares

Conocidas históricamente como "manchas en vino de Oporto", consisten histológicamente en una ectasia ectópica de las vénulas postcapilares localizadas en el plexo papilar superficial de la dermis, dispuestas en forma de intrincados ovillos vasculares. Clínicamente se manifiestan como máculas eritematosas o violáceas estables que crecen proporcionalmente con el paciente. El tratamiento de referencia absoluto es la fotocoagulación con láser de colorante pulsado (PDL). No obstante, la respuesta clínica final exhibe una notable variabilidad individual, condicionada por factores como la profundidad del plexo afectado, la localización anatómica (las lesiones de las ramas V2 y V3 del trigémino suelen mostrar mayor resistencia que las de V1) y la tendencia al desarrollo de hipertrofia de partes blandas o nódulos vasculares con la edad.

3.2. Malformaciones Venosas

Son las malformaciones de flujo lento más prevalentes. Consisten en canales venosos anómalos, dilatados y carentes de una capa muscular lisa adecuada, lo que favorece el estancamiento sanguíneo y la consiguiente formación de flebolitos por trombosis local y posterior calcificación (6,7).

La estratificación terapéutica actual se indica estrictamente en función de la profundidad anatómica de la lesión:

- Lesiones superficiales: Se benefician de la fotocoagulación con láser Nd:YAG de pulso largo (configuraciones habituales de 30W con pulsos de 0,2 a 0,3 segundos), aprovechando su mayor capacidad de penetración tisular en comparación con el PDL.
- Lesiones compuestas o mixtas: Requieren un abordaje multimodal iterativo que combina sesiones seriadas de láser Nd:YAG seguidas de una escisión quirúrgica diferida del remanente fibrovascular.
- Lesiones profundas o infiltrantes: El pilar terapéutico fundamental es la escleroterapia percutánea eco guiada (6). Entre los agentes esclerosantes destaca el uso de la bleomicina intralesional (administrada a dosis de 1 mg/kg por sesión, con un límite acumulado de 400 mg) (8). Este Quimioterápico, utilizado a bajas dosis locales, ejerce un potente efecto citotóxico endotelial directo sin inducir el edema inflamatorio masivo característico de otros agentes como el etanol puro. (Figura 1).

3.3. Malformaciones Arteriovenosas (MAV)

Las malformaciones arteriovenosas representan el escalón de mayor complejidad terapéutica y riesgo hemodinámico dentro de la patología vascular. Caracterizadas por la presencia de un *nidus* o comunicación directa entre arterias y venas sin la interposición de un lecho capilar amortiguador, son lesiones de alto flujo que progresan clínicamente siguiendo la estadificación de Schobinger (desde la quiescencia hasta la destrucción tisular o la insuficiencia cardíaca de alto gasto).

El tratamiento óptimo y curativo exige una estrategia combinada obligatoria: una embolización endovascular supraselectiva del *nidus* (utilizando agentes líquidos embólicos como el EVOH u ónice) realizada idealmente 24 a 48 horas previas a una escisión quirúrgica radical con márgenes amplios. La cirugía aislada sin embolización previa suele abocar a hemorragias masivas o a una rápida recidiva por reclutamiento colateral. (Figura 2). En casos seleccionados de localización inaccesible (como afectación de la base del cráneo), la radioterapia estereotáctica o radiocirugía ha surgido como una alternativa paliativa viable. Desde la perspectiva molecular, se ha demostrado que muchas MAV se comportan como "RASopatías" localizadas, vinculadas a mutaciones en la vía KRAS/MAPK/ERK; este hito genético ha abierto la puerta al uso compasivo y experimental de inhibidores selectivos de MEK, como el Trametinib, demostrando una notable eficacia en la estabilización hemodinámica y la reducción del volumen lesional (9).

3.4. Malformaciones Linfáticas

Clásicamente denominadas linfangiomas o higromas quísticos, consisten en fallos en la conexión del sistema linfático embrionario. Clínicamente se presentan como masas fluctuantes, que pueden sufrir brotes de crecimiento súbito; cuando existe afectación de la dermis o las mucosas, muestran característicamente pequeñas vesículas translúcidas o de contenido hemático ("aspecto de huevas de rana"). Su manejo varía críticamente según su arquitectura interna:

- Formas Macroquísticas (quistes > 1-2 cm): El tratamiento de primera línea es la escleroterapia percutánea. El agente de elección es el OK-432 (Picibanil) -una cepa liofilizada de *Streptococcus pyogenes* modificada-, el cual desencadena una respuesta inflamatoria e inmunológica local masiva que induce la

Figura 1A. Malformación venosa en cara de 12 años de evolución.
Figura 1B. Malformación venosa anterior 9 meses después de infiltrar tres sesiones con bleomicina a dosis de 1mg/kg.

obliteración y fibrosis de los espacios quísticos con un excelente perfil de preservación de los tejidos adyacentes (10).

- Formas Microquísticas (quistes < 1 cm) e Infiltrantes: Su manejo es eminentemente complejo debido a la falta de un plano de disección claro. Las opciones incluyen la ablación superficial con láser de CO2 para las manifestaciones cutáneo-mucosas, el uso de corticoides intralesionales en fases de reagudización inflamatoria, o la escisión quirúrgica parcial citorreductora cuando existen compromisos funcionales mayores.

- Afectación mucosa pura: El manejo se centra en el control sintomático mediante corticoides tópicos de alta potencia o infiltraciones intralesionales espaciadas.

En el escenario de las malformaciones linfáticas extensas, difusas o con compromiso vital que no responden a técnicas invasivas locales, el Sirolimus (rapamicina) por vía oral ha revolucionado el pronóstico (11). Este fármaco, un inhibidor alostérico potente del complejo multiproteico mTORC1, alcanza tasas de respuesta clínica y radiológica que oscilan entre el 60% y el 80%. Su mecanismo de acción molecular explota la diana de la cual dependen de manera crítica estas lesiones para su linfangiogénesis descontrolada: la vía de señalización intracelular PI3K/AKT/mTOR.

4. BASES MOLECULARES Y TERAPIAS DIRIGIDAS: EL CAMBIO DE PARADIGMA

La incorporación definitiva de la genómica de alto rendimiento a la clasificación oficial de la ISSVA ha redefinido los cimientos conceptuales de las anomalías vasculares (2,5). Hoy se comprende que la inmensa mayoría de las malformaciones vasculares esporádicas no son trastornos hereditarios, sino el resultado de mutaciones somáticas postcigóticas ("mosaicos genéticos") que ocurren de forma localizada durante la embriogénesis.

Figura 2A. Malformación arteriovenosa en pie de 2 años de evolución.
Figura 2B. Arteriografía de la malformación arteriovenosa.
Figura 2C. Colgajo de dorsal ancho en quimera con pastilla muscular de serrato para cobertura de dorso y planta de pie.
Figura 2D. Posoperatorio al año. No se aprecian signos de recidiva.

El descubrimiento de estos defectos moleculares ha permitido trazar un mapa fisiopatológico dominado por dos vías de señalización intracelular fundamentales, facilitando la transición desde la cirugía ablativa agresiva hacia la terapéutica médica molecular dirigida.

4.1. Vía PI3K/AKT/mTOR

Esta cascada enzimática es la reguladora primordial del crecimiento, la proliferación endotelial, la supervivencia celular y el tamaño tisular. Las mutaciones de ganancia de regulación positiva en esta vía se asocian de manera casi exclusiva a malformaciones vasculares de bajo flujo (venosas y linfáticas), así como a un espectro heterogéneo de síndromes de sobrecrecimiento tisular asimétrico (7).

Dentro de este grupo destaca el denominado Espectro de Sobrecrecimiento Relacionado con PIK3CA (PROS, *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum*), el cual aglutina entidades complejas como el síndrome de CLOVES, la megalencefalia de afectación focal y el clásico síndrome de Klippel-Trenaunay (12,13).

El conocimiento de este mapa ha encumbrado al Sirolimus como la terapia sistémica de elección (11).

Adicionalmente, el alpelisib, un inhibidor selectivo específico de la subunidad alfa de la PI3K, inicialmente aprobado en oncología, ha demostrado en ensayos clínicos recientes una capacidad sin precedentes para revertir el sobrecrecimiento tisular descontrolado y disminuir el dolor crónico en pacientes con síndrome de PROS refractarios a Sirolimus (12,13).

4.2. Vía KRAS/MAPK/ERK (RASopatías)

Esta cascada molecular de quinasas regula la diferenciación celular, la migración y la remodelación vascular periférica. Las mutaciones somáticas activadoras en genes como *KRAS, NRAS,* o *MAP2K1* (que codifica para MEK1) conducen a una hiperactivación constitutiva de la vía, manifestándose fenotípicamente en forma de malformaciones vasculares de alto flujo, primordialmente malformaciones arteriovenosas (MAV) tanto intracraneales como extracraneales periféricas, así como ciertas variantes de malformaciones capilares de alta resistencia (9).

El descubrimiento de que estas lesiones de comportamiento agresivo comparten la misma raíz molecular que las RASopatías sistémicas ha permitido el reposicionamiento terapéutico de fármacos inhibidores alostéricos de MEK1 y Mek2, como el trametinib. Este abordaje frena la transcripción de factores angiogénicos que perpetúan el crecimiento del *nidus*, logrando por primera vez el control farmacológico del dolor isquémico, la reducción drástica de las tasas de sangrado y la regresión parcial del reclutamiento vascular periférico en MAV previamente declaradas inoperables.

5. DISCUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El abordaje de las anomalías vasculares ha experimentado una metamorfosis radical en las últimas dos décadas. La transición desde un modelo de manejo sintomático y destructivo, basado en intervencionismo y cirugías con alta tasa de secuelas, hacia un modelo basado en la biología molecular constituye uno de los ejemplos más nítidos del éxito de la medicina traslacional.

La consolidación del propranolol como primera línea en el tratamiento del hemangioma infantil demostró que la manipulación de las vías de señalización y los factores de crecimiento endotelial es capaz de revertir el curso natural de una neoplasia vascular de forma segura. El reto actual reside en perfeccionar la cronología de las intervenciones estéticas y reconstructivas complementarias para minimizar el impacto psicológico y funcional en el paciente pediátrico. Por su parte, la caracterización de las variantes RICH y NICH subraya la imperiosa necesidad de un diagnóstico inmunohistoquímico precoz (mediante GLUT-1 y WT-1) para evitar tratamientos prolongados e infructuosos con betabloqueantes en lesiones congénitas refractarias.

SÍNTESIS

En el campo de las malformaciones vasculares, el panorama es aún más disruptivo. El descubrimiento del mosaicismo somático ha cambiado las reglas del juego. No obstante, este avance plantea un desafío logístico y metodológico de envergadura: el diagnóstico molecular certero requiere habitualmente la obtención de biopsias de tejido afecto para la secuenciación de nueva generación (NGS), dado que el ADN mutado circulante en plasma ("biopsia líquida") suele mostrar una carga alélica extremadamente baja o indetectable en lesiones periféricas de flujo lento. La integración de comités multidisciplinares -donde colaboren estrechamente dermatólogos, cirujanos pediátricos, radiólogos intervencionistas, patólogos y genetistas- se ha convertido en un requisito indispensable para la toma de decisiones.

En el horizonte de las técnicas emergentes, la electroporación reversible e irreversible (electroquimioterapia) se perfila como una herramienta terapéutica muy prometedora. Esta técnica emplea pulsos eléctricos de alto voltaje de forma localizada para permeabilizar transitoriamente las membranas de las células endoteliales anómalas, potenciando la captación intracelular de agentes esclerosantes o quimioterápicos como la bleomicina hasta en varios órdenes de magnitud, minimizando simultáneamente la toxicidad sistémica y el daño a los tejidos circundantes colindantes. Asimismo, la combinación sinérgica y protocolizada de terapias moleculares dirigidas (como sirolimus o alpelisib) antes de procedimientos intervencionistas (escleroterapia o cirugía citorreductora) abre la puerta a estrategias adyuvantes destinadas a disminuir las complicaciones hemorrágicas transoperatorias y las tasas de recidiva a largo plazo.

CONCLUSIONES

La evolución en el manejo de las anomalías vasculares ha consolidado a los betabloqueantes no selectivos por vía oral, fundamentalmente el clorhidrato de propranolol, como el estándar terapéutico absoluto de primera línea para los hemangiomas infantiles que presentan compromiso funcional o estético, habiendo desplazado por completo a los corticoides sistémicos desde su introducción protocolizada en el año 2008. Por su parte, el conocimiento de las variantes congénitas como las formas rápidamente involutivas y no involutivas obliga a realizar un diagnóstico diferencial inmunohistoquímico precoz mediante marcadores específicos para evitar tratamientos prolongados e ineficaces.

En el escenario de las malformaciones vasculares de flujo lento y rápido, el reposicionamiento sistémico del sirolimus y el uso local optimizado de la bleomicina intralesional han ampliado de forma sustancial el arsenal terapéutico disponible. A este panorama se suma la emergencia de la electroquimioterapia como una técnica de electroporación reversible muy prometedora, capaz de maximizar la penetración tisular de los agentes esclerosantes

en lesiones profundas y compartimentadas con un daño mínimo para los tejidos sanos circundantes.

Finalmente, resulta evidente que el éxito en el abordaje de las anomalías vasculares complejas o extensas no radica en una modalidad única, sino en la combinación secuencial, multidisciplinar e individualizada de herramientas farmacológicas dirigidas, sistemas láser, radiología intervencionista y cirugía reconstructiva. La selección de la estrategia óptima debe abandonar los esquemas rígidos para personalizarse de manera rigurosa en función de la naturaleza hemodinámica de la lesión, su localización anatómica y, de manera crucial, el perfil mutacional genético subyacente que define la identidad molecular de cada paciente.

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. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics: A classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg [Internet]. 1982;69(3):412–422. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002
2. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification". (Accessed 20 may 2026).
3. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med [Internet]. 2008;358(24):2649–2651. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0708819
4. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(8):735–746. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404710
5. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics [Internet]. 2015;136(1):e203-14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3673.
6. Horbach SER, Lokhorst MM, Saeed P, de Goüyon Matignon de Pontouraude CMF, Rothová A, van der Horst CMAM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. J Plast Reconstr Aesthet Surg [Internet]. 2016;69(3):295–304. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.045
7. Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic activating PIK3CA mutations cause venous malformation. Am J Hum Genet [Internet]. 2015;97(6):914–921. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.011
8. Brandão PS, Jacinto J, Rodrigues H, et al. Intralesional bleomycin sclerotherapy for head and neck low-flow vascular malformations - A retrospective single-center experience. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. 2025;53(4):332–339. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2024.12.015
9. Nguyen H-L, Boon LM, Vikkula M. Trametinib as a promising therapeutic option in alleviating vascular defects in an endothelial KRAS-induced mouse model. Hum Mol Genet [Internet]. 2023;32(2):276–289. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddac169
10. Tu JH, Do HM, Patel V, Yeom KW, Teng JMC. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. J Neurointerv Surg [Internet]. 2017;9(10):1023–1026. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012660
11. Ozeki M, Endo S, Yasue S, et al. Sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: an open-label, single-arm, multicenter, prospective trial. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2024;11:1335469. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2024.1335469
12. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature [Internet]. 2018;558(7711):540–546. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9
13. Nadjkovic K, Lonabaugh K. Alpelisib: A novel agent for PIK3CA-related overgrowth spectrum. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2023;28(7):590–594. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-28.7.590

Si desea citar nuestro artículo:
Castillo Resina G, Hontanilla Calatayud B. Últimos avances en el tratamiento de los hemangiomas y malformaciones vasculares. An RANM. 2026;143(02): 174–181. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev05

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.as01
Enviado: 25.05.26 | Revisado: 30.05.26 | Aceptado: 02.06.26

ALERTA SANITARIA

INFECCIÓN POR HANTAVIRUS: VISIÓN GLOBAL Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

HANTAVIRUS INFECTION: GLOBAL OVERVIEW AND CURRENT SITUATION IN SPAIN

Emilio Bouza[1]; Ana Sánchez Fructuoso[2]; Ana Villegas[3]; Jorge Alvar[4]

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología.*
2. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Nefrología.*
3. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Hematología.*
4. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Preventiva y Social.*

Palabras clave:
Hantavirus; Ortohantavirus; Fiebre hemorrágica con síndrome renal; Síndrome cardiopulmonar por hantavirus; Virus Andes; Zoonosis; Epidemiología; España.

Keywords:
Hantavirus; Orthohantavirus; Hemorrhagic fever with renal syndrome; Hantavirus cardiopulmonary syndrome; Andes virus; Zoonoses; Epidemiology; Spain.

Resumen

Los hantavirus son virus de ARN zoonóticos transmitidos por roedores, con distribución mundial y capaces de provocar enfermedades graves en el ser humano. Se han identificado más de 40 especies de hantavirus, de las cuales se sabe que más de 20 son patógenas para el ser humano. Los hantavirus del Viejo Mundo se asocian clásicamente con la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), mientras que los hantavirus del Nuevo Mundo causan predominantemente el síndrome cardiopulmonar por hantavirus (HCPS), una afección caracterizada por una rápida progresión hacia la insuficiencia respiratoria, el shock y una mortalidad considerable. La infección en humanos se contrae habitualmente mediante la inhalación de aerosoles contaminados con excrementos de animales reservorio infectados, principalmente roedores, aunque se ha demostrado la transmisión de persona a persona en el caso del virus Andes.

Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre la biología, los reservorios, la transmisión, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico de laboratorio, el tratamiento, el pronóstico y la prevención de los hantavirus, con especial énfasis en la situación en España. A nivel mundial, las infecciones por hantavirus siguen estando infradiagnosticadas, ya que muchos casos son asintomáticos o presentan manifestaciones clínicas inespecíficas. El diagnóstico se basa principalmente en métodos serológicos y moleculares. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento antiviral universalmente eficaz, y el manejo sigue siendo en gran medida de apoyo, desempeñando la cuidados intensivos y la oxigenación por membrana extracorpórea un papel crucial en los casos graves.

Las pruebas acumuladas durante las últimas tres décadas confirman la circulación de hantavirus en España, tanto en reservorios animales como en humanos. Aunque la enfermedad clínicamente reconocida sigue siendo poco frecuente, los estudios serológicos y ecológicos demuestran que estas infecciones están presentes en el país. La vigilancia continua, la mejora de la sensibilización diagnóstica y el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces siguen siendo prioridades importantes de salud pública.

Abstract

Hantaviruses are rodent-borne zoonotic RNA viruses with a worldwide distribution and the capacity to cause severe human disease. More than 40 hantavirus species have been identified, of which over 20 are known to be pathogenic to humans. Old World hantaviruses are classically associated with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), whereas New World hantaviruses predominantly cause Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS), a condition characterized by rapid progression to respiratory failure, shock, and substantial mortality. Human infection is usually acquired through inhalation of aerosols contaminated with excreta from infected reservoir animals, primarily rodents, although person-to-person transmission has been demonstrated for Andes virus.

This review summarizes current knowledge on hantavirus biology, reservoirs, transmission, epidemiology, clinical manifestations, laboratory diagnosis, treatment, prognosis, and prevention, with particular emphasis on the situation in Spain. Worldwide, hantavirus infections remain underdiagnosed because many cases are asymptomatic or present with nonspecific clinical manifestations. Diagnosis relies mainly on serological and molecular methods. No universally effective antiviral therapy is currently available, and management remains largely supportive, with intensive care and extracorporeal membrane oxygenation playing a crucial role in severe cases.

Evidence accumulated over the last three decades confirms the circulation of hantaviruses in Spain, both in animal reservoirs and in humans. Although clinically recognized disease remains uncommon, serological and ecological studies demonstrate that these infections are present in the country. Continued surveillance, improved diagnostic awareness, and the development of effective preventive and therapeutic strategies remain important public health priorities.

Autor para la correspondencia
Emilio Bouza
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: emilio.bouza@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los hantavirus de han convertido en los días pasados en una noticia de primer nivel en España con motivo de un brote de enfermedad pulmonar producido por estos virus entre pasajeros y tripulantes de un crucero de recreo, procedente de América del Sur que finalmente recaló en las Islas Canarias y en el que 14 pasajeros eran españoles . El tema ha generado alguna confrontación política (ver el Comunicado de la RANME https://ranm.es/2026/05/comunicado-de-la-real-academia-nacional-de-medicina-de-espana-sobre-el-brote-por-hantavirus-en-el-barco-mv-hondius/).

En las siguientes líneas la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) trata de resumir y clarificar algunas características de estos virus, su nicho ecológico, su prevalencia en algunos animales y otros aspectos que puedan resultar de interés en el momento presente.

Los Hantavirus (*Orthohantavirus*) son virus con genoma ARN, dotados de envoltura, que pertenecen a la familia *Hantaviridae,* trasmisibles a humanos desde su huésped habitual, los roedores, por mediación de aerosoles. Hay muchos hantavirus pero, en general, suelen dividirse en Hantavirus del Viejo Mundo y Hantavirus del Nuevo Mundo. En sus formas más graves, los Hantavirus del Viejo Mundo suelen causar fiebres hemorrágicas con síndrome renal (HFRS), mientras que los Hantavirus del Nuevo Mundo tienen como manifestación clínica más grave el llamado Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavirus (HCPS).

No se trata de nuevos virus sino de patógenos que pueden llevar milenios entre nosotros pero que se hicieron particularmente conocidos como causa de infección entre soldados en la guerra de Corea entre 1951 y 1953 (Virus Seúl). En soldados sanos, los cuadros demostrados microbiológicamente se asociaron entonces a una mortalidad próxima a un 5% (1).

El otro gran acontecimiento que llamó la atención sobre estos virus fue un brote en el suroeste de los Estados Unidos, en la región llamada de las 4 Esquinas (Four Corners) (Nuevo Méjico, Arizona, Utah y Colorado). Afectó a jóvenes y adultos, generalmente sanos, y su mortalidad se aproximó al 80% en los primeros episodios (2). Ello llevó a la identificación genética de un nuevo miembro del género *Orthohantavirus*, al que se denominó No Name Virus (Virus Sin Nombre, SNV). Posteriormente este virus se identificó tanto en América del Norte como en la del Centro y Sur (3-8).

La enfermedad causada por SNV es sobre todo cardiopulmonar (HCPS) (9, 10) (11-16). El virus predominante en América del Sur es el Virus Andes, causante del brote al que estamos asistiendo.

VIROLOGÍA

Se conocen más de 40 especies de hantavirus en la actualidad, de las cuáles más de 20 tienen reconocida una capacidad patógena para los humanos (17-19) (Tabla 1).

En los hantavirus la cadena de ARN es única, de sentido negativo y se divide en tres segmentos, uno grande denominado L (Large) que codifica las enzimas para la replicación, uno de tamaño medio (M) que codifica las glicoproteínas de la envoltura y un fragmento pequeño (S) que codifica la proteína de la nucleocápside, N (20-22).

La molécula ß-3 integrina presente en la superficie celular de muchas células endoteliales y de las plaquetas permite el anclaje del virus a la superficie de las mismas (20, 23) pero se han identificado moléculas como la protocadherina-1, que permiten formas alternativas de entrada celular específicamente para los Hantavirus del Nuevo Mundo (24, 25). Los hantavirus son capaces de infectar no solo células endoteliales sino también células de Kupffer y del endotelio renal.

ROEDORES Y OTROS ANIMALES RESERVORIOS

Las alteraciones medioambientales modifican la relación entre los ecosistemas naturales y el ser humano, favoreciendo la desaparición de especies y la adaptación de otras al entorno periurbano (sinantropía). Entre las especies con mayor capacidad adaptativa a nuevos entornos están, por su gregarismo, los microroedores, animales cuya dinámica poblacional depende de factores ambientales y antropogénicos, especialmente de la disponibilidad de alimento.

Los roedores son los principales hospedadores de los hantavirus que se mantienen en ciclos silvestres ajenos al humano. Si se encuentran en la fase aguda de la infección, son transmitidos entre ellos por vía aérea, agua o alimentos contaminados con secreciones, orina, heces y, quizás, mediante artrópodos intermediarios que actuarían como vectores. La colonización de nuevos espacios favorecidos por el humano permite que se establezca contacto con los roedores en un nuevo ciclo de tipo (peri) doméstico y con él, la introducción de microorganismos que pueden ser altamente virulentos para el humano. Alternativamente, el contagio también puede producirse cuando las personas penetran en áreas donde persiste el ciclo silvestre. En ambos casos, los roedores actúan como reservorios de hantavirus. Igual sucede con muchos microorganismos, hasta el punto que más del 60 % de las epidemias emergentes tienen origen zoonótico selvático aunque la expansión posterior depende en gran medida de factores humanos, ecológicos y de movilidad global (26).

Tabla 1.- Algunos hantavirus y sus síndromes asociados más frecuentes.

Virus del Viejo Mundo	Variantes	**Síndrome más común**
Hantaan,* Puumala,* Dobrava-Belgrade,* Seoul,* Amur-Soochong Gou viruses. (Los asteriscos indican nombres oficialmente aceptados por el Comité Internacional de Taxonomía)		HFRS y Nefropatía epidémica
Thailand,* Thottapalayam,* Bowe* Sangassou*		HFRS y otros síndromes febriles
Virus del Nuevo Mundo	Variantes	Síndrome más común
Sin Nombre,*	Monongahela New York	HCPS
Andes,*	Araraquara Bermejo Juquitiba Lechiguanas Maciel Oran Castelo dos Sonhos.	
Laguna Negra,* Rio Mamore	Anajatuba Maripa	
Muleshoe, Black Creek Canal* Bayou* Cano Delgadito* Choclo,*		

HFRS: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal
HCPS: Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavirus

Un reservorio es un animal capaz de mantener y transmitir un agente infeccioso. Para ello debe existir en densidades significativas para facilitar el contacto con el humano, presentar una elevada proporción de individuos infectados (alta enzootia) y no desarrollar enfermedad grave para permitir la persistencia del microorganismo. La relación entre hantavirus y roedor es el resultado de una coevolución mantenida a lo largo de siglos y que es, a la vez, exitosa por la capacidad de mutación del virus. Si se reúnen todas esas condiciones, la peligrosidad epidemiológica del reservorio es alta, mientras que si solo cumple parcialmente esos requisitos se está ante un reservorio secundario (27). En cualquier caso, involucrar a un reservorio en el ciclo humano solo puede asegurarse si en ambos el hantavirus es idéntico desde el punto de vista microbiológico. Como ocurre en la forma de propagación del virus entre roedores, así sucede en el ciclo con el humano.

Se ha planteado que el brote en el barco Hondius podría relacionarse con actividades como el ecoturismo o la fotografía de fauna silvestre en zonas de alta concentración de roedores como parques naturales de Chile y Argentina, o el estercolero de Ushuaia. Sin embargo, la movilidad de los pasajeros del barco afectado y los largos periodos de incubación dificultan la identificación exacta del foco inicial, máxime por la falta de información directa al haber fallecido, los casos indice.

La alarma social generada por esta y otras enfermedades emergentes depende de la aparición de nuevos microorganismos, su adaptación al ser humano

y riesgo de saltar la barrera animal intraespecie haciendo de un ciclo zoonótico otro antroponótico, la ausencia de tratamientos eficaces, la elevada transmisibilidad y letalidad, y el entorno geográfico donde se desarrollan los brotes. El contexto epidemiológico de este brote reúne muchos de los ingredientes mencionados con una salvedad, la transmisión entre humanos es baja pues requiere un contacto estrecho y continuado (28).

No solo roedores, sino incluso insectívoros como murciélagos y otros animales sirven como reservorios primarios de las enfermedades humanas causadas por hantavirus. Se especula sobre si los ácaros pueden ser vehículos de trasmisión entre ellos (29-32). Se admite que cada virus se ha adaptado a una o varias especies de animales reservorio, pero la transmisión cruzada entre roedores, insectívoros y murciélagos podría no ser infrecuente. A continuación ponemos sólo algunos ejemplos de reservorios conocidos de hantavirus. Los miembros del género de ratones *Apodemus* son portadores de los virus Hantaan, Amur-Soochong y Dobrava-Belgrado. Las ratas noruegas (*Rattus norvegicus*) son importantes reservorios del Virus de Seúl; sin embargo, este virus también se ha detectado en otras especies de ratas, incluida *R. rattus* (ratas negras), *R. flavipectus, R. losea* and *R. nitidus*. El ratón de los venados es el principal reservorio del Sin Nombre Virus (SNV), que es el mayor agente causal de este síndrome en América del Norte(33).

Muchos enfermos infectados por hantavirus reconocen haber visto roedores vivos o muertos, o haber tenido alguna forma de contacto con ellos en interiores infestados por los mismos (34). Cuando el contacto con roedores es ocupacional el riesgo de adquisición de enfermedad humana suele ser bajo (35, 36) pero las ratas tenidas como mascotas pueden ser una fuente de algunos hantavirus como el virus Seúl (37).

TRANSMISIÓN Y PERIODO DE INCUBACIÓN

El periodo de incubación de los Hantavirus se estima entre 1 y 7 semanas tras el contacto inicial (38-40).

El mecanismo de adquisición fundamental son los aerosoles producidos desde deyecciones o animales infectados.

La transmisión de persona a persona no se admite en la mayoría de los hantavirus pero una excepción es el Virus Andes (ANDV) donde está bien demostrada. En un estudio en Chile de infección causada por ANDV, la tasa de infección en convivientes fue de 1,2% mientras que si se trataba de la pareja sexual del infectado, ascendía a un 17,6% (41). En un brote en Argentina que afectó a 34 casos se produjeron 11 muertes y los autores sugirieron que en ocasiones es posible una diseminación más importante, sugiriendo el concepto de "super-diseminador" (42).

En casos de brotes se admite que los casos que causan manifestaciones clínicas en el plazo de una semana corresponden a haber compartido un foco común de infección, mientras que los separados más tiempo pueden tratarse de trasmisiones de persona a persona (39, 43).

Se ha demostrado la posibilidad de trasmisión por leche materna (44, 45) y el riesgo para el personal de laboratorio se considera bajo salvo que se trate de laboratorios antiguos, sin las medidas de seguridad de los actuales (46).

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Probablemente una alta proporción de los episodios de infección humana por hantavirus pasen desapercibidos ya que pueden cursar sin síntomas o con síntomas mínimos o confundirse con infecciones como la leptospirosis, la COVID-19, el dengue o la malaria. Se estima que hay no menos de 25.000 casos nuevos de infección por hantavirus anualmente en el mundo. La gran mayoría corresponden a síndromes hemorrágicos causados por virus del Viejo Mundo y aproximadamente 500 episodios con Síndrome Cardio Pulmonar predominante (HCPS) causados por virus del Nuevo Mundo (47, 48).

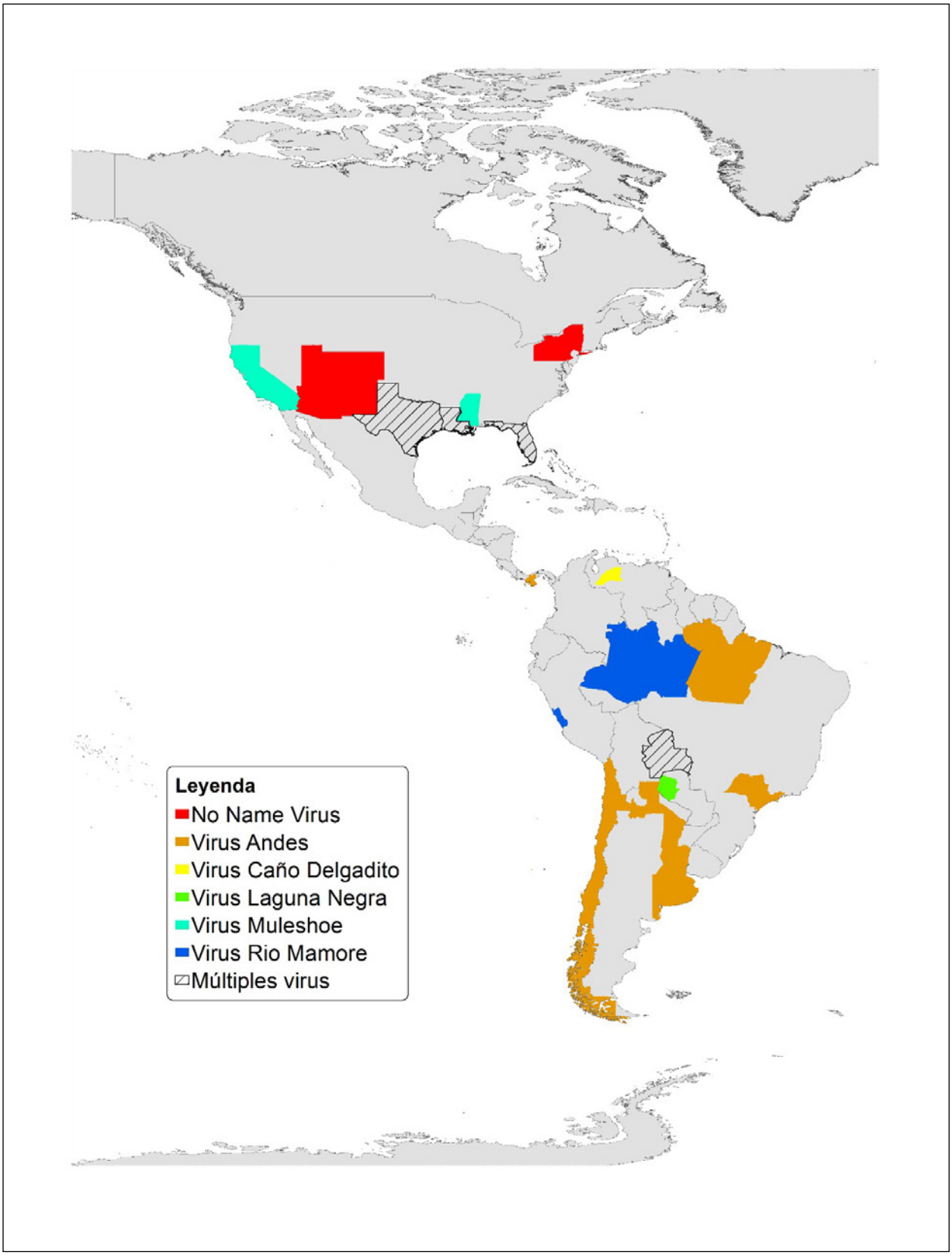
China es uno de los países con mayor incidencia de enfermedad humana por hantavirus en la que ocurren casi la mitad de los casos que se comunican y en donde los hantavirus causantes más frecuentes son Hantaan y Seúl (49).En China la mortalidad causada por infecciones por estos virus se estima en menos del 1% de los casos.

En Europa hay varios miles de casos anuales de HFRS debidos principalmente a Virus Puumala (PUUV) y Dobrava.(50-56). La mortalidad en casos europeos se estima en menos del 1% en los episodios de nefropatía epidémica por PUUV y del 2 al 10% cuando las infecciones son por Virus Hantaan o Dobrava (20).

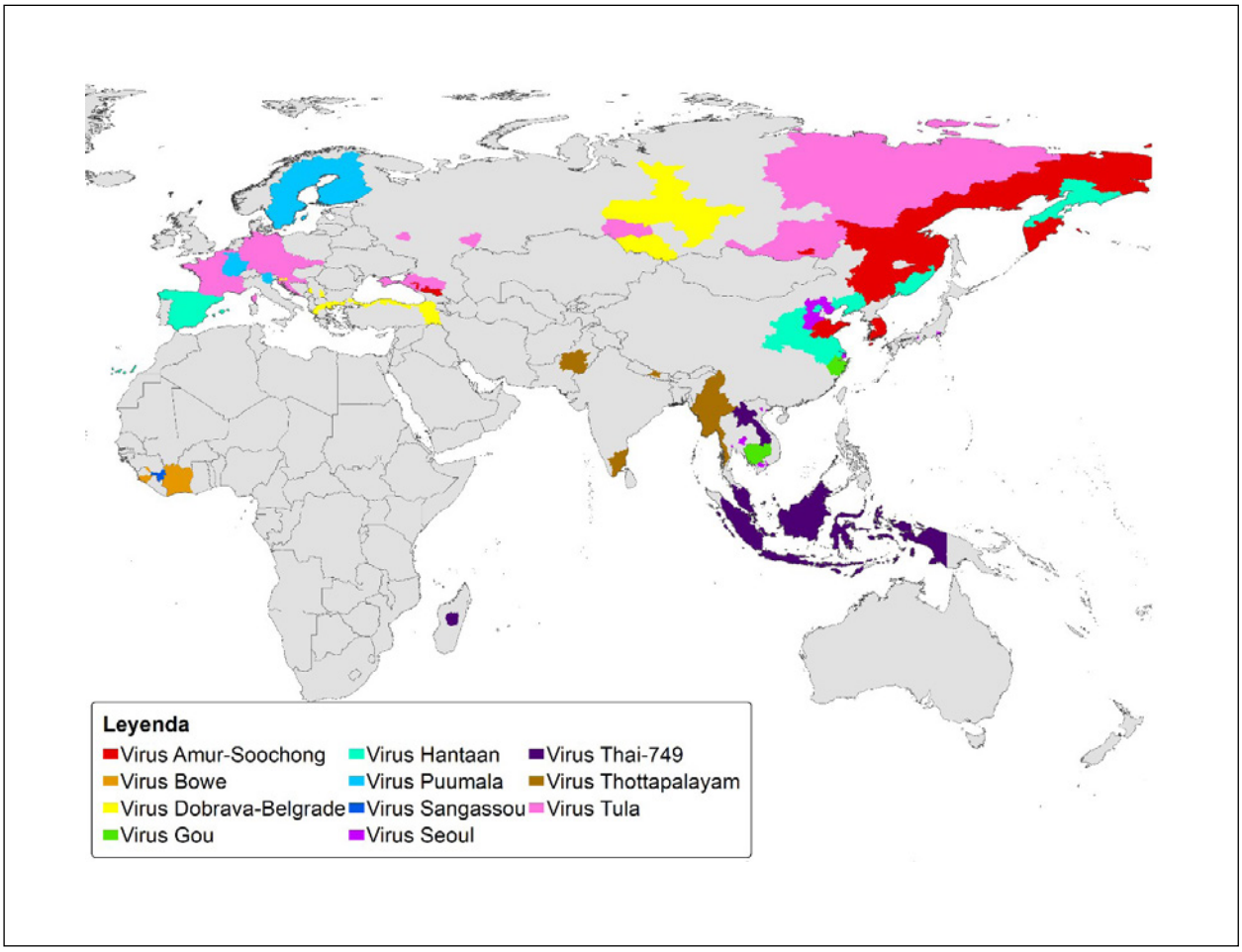
En los Estados Unidos de América, el número de casos confirmados por el laboratorio de enfermedad humana, desde que comenzó la vigilancia en 1993 hasta el final de 2023, era de 890. La inmensa mayoría eran casos de HCPS y sólo unos pocos cursaron con manifestaciones extrapulmonares. Se describen predominantemente en Nuevo Méjico y Arizona (57).

Otras naciones que han comunicado casos son Canadá, donde hasta enero de 2020 se habían confirmado 143 casos de HCPS con una media anual aproximada de 4–5 casos. La mayoría se concentran en las provincias occidentales: Alberta, Saskatchewan, Manitoba y Columbia Británica (58).

Los países del Centro y Sur de América comunican también un número sustancial de casos. Aportan cifras que colectivamente superan los 3.000 casos a lo largo del tiempo (59-62).



Múltiples virus: Florida (virus Black y No Name Virus), Louisiana y Texas (No Name Virus y Muleshoe) en EEUU; Santa Cruz (virus Andes y Laguna Negra) en Bolivia
La presencia del virus en algunas localidades es aproximativa y no necesariamente cubre toda la unidad administrativa. Las unidades administrativas utilizadas en el mapa son el nivel uno de Global Administrative Unit Boundaries (GAUL) y, en casos muy específicos, el nivel dos de GAUL (e.j. provincias en vez de CCAA).



Múltiples virus: Corea del Sur (virus Hantaan, Seoul, y Amur-Soochong); España (virus Hantaan y Puumala); Zheijang (virus Thottapalayam y Gou); Camboya (virus Thai-749 y Gou); Francia y Alemania (virus Tula y Puumala); Tailandia (virus Seoul y Thai-749)

PRESENTACIÓN EN BROTES DE LA ENFERMEDAD POR HANTAVIRUS

En una búsqueda llevada a cabo en PubMed el 16 de mayo de 2026 en el que se buscó la palabra hantavirus en el título o el resumen de publicaciones científicas, se listaron 3.744 publicaciones. Haciendo coincidir en título o resumen la palabra "outbreak" la lista se reducía a 245. De este listado hemos extraído (Tabla 2) algunos de los brotes con un número de casos mayor de 6 en los que figuraba algún dato mínimo. La mayoría de dichos brotes, los más numerosos, son posiblemente casos que comparten una fuente común de infección, mientras que en unos pocos hay evidencia de trasmisión de humano a humano.

Hay una cierta estacionalidad descrita en algunos de los brotes de infección por hantavirus que suelen coincidir con circunstancias ambientales o atmosféricas que permiten la proliferación del animal reservorio.

En otras son factores humanos como es el caso de China, donde la mayoría de los brotes coinciden con actividades de siembra o cosecha en los campos, donde se supone que muchas personas conviven en malas condiciones en la proximidad de roedores.

En los Estados Unidos, la mayoría de las infecciones pulmonares por SNV son casos aislados mientras que en otros lugares como en Chile, aproximadamente uno de cada 3 casos de infección pulmonar por hantavirus ocurre en forma de pequeños brotes de pacientes (41), generalmente expuestos a una fuente común de infección.

DATOS SOBRE HANTAVIRUS EN ESPAÑA

Quizá el primer estudio original sobre hantavirus en España es la publicación de Gegúndez et al. que en 1996 se preguntaron por la seroepidemiología de estos virus en la provincia de Soria (85).

Tabla 2.- Algunos brotes de infección humana causada por Hantavirus

Año	Ref.	Lugar	Virus	Nº casos	Sindrome	Mort.
1951	(63)	Hantaan Corea	Hantaan	1700	HFRS	5%-15%
1970	Varios	China	Hantaan	Miles	HFRS	?
1980	Varios	Corea	Hantaan y Seoul	>100	HFRS	<5%
1980	Varios	Puumala, Finlandia	Puumala	>100	HFRS Nefropatía epidémica	
1986	(64)	Tspelovo Grecia	Hantavirus	8	HFRS	12,5%
1989	(65)	Antigua Yugoslavia	Hantavirus	226	HFRS	15 (7%)
1990	(66)	Bélgica	Puumala	≅500	HFRS	¿?
1990	(67)	Alemania	Puumala	15	HFRS	0
1993	(68)	Four Corners. USA	Sin Nombre	33 iniciales	HCPS	52%
1995	(69)	El Bolson Rio Negro Argentina	Andes	26	HCPS	52%
1995	(3)	Paraguay	Laguna Negra	>20	HCPS	¿?
1996	(70)	El Bolsón Argentina	Andes	18	HCPS	50%
1995	(71)	Paraguay	Sin Nombre	17	Varios	¿?
1995-1997	(41)	Chile	Andes	25	HCPS y otros	¿?
1995-1996	(72)	Bélgica	Puumala?	217	HFRS y otros	0
1997-1998	(34)	Four Corners USA	Sin Nombre	42	HCPS	38%
1999-2000	(73)	Los Santos Panama	Sin Nombre	9	HCPS	33%
2001-2003	(74)	Baviera Alemania	Puumala, variante Bavaria	45	HFRS	¿?
2007	(75)	Suecia	Puumala	972	HFRS	0,25%
2006-2007	(76)	Moscú Rusia	Puumala y Dobrava-Belgrade	422	HFRS	<1%
1999-2010	(77)	Mato Grosso Brasil	Castelo dos Sohnos ¿ Laguna Negra?	17	HCPS y Varios	6%
2012	(78)	China	Hantaan	6	HFRS	33%
2014	(79)	Croacia	Puumala	51	HFRS	0,5%
2009	(80)	Turquía	Puumala	24	HFRS	4%
2017	(81)	USA	Seoul	17	Varios	0
2021	(82)	Francia	Hantavirus	90	HFRS	1%
2021	(83)	Croacia	Puumala	246	HFRS	¿?
2026	(84)	Argentina Océano Atlántico	Andes	En activo	HCPS	¿?

Los autores analizaron los anticuerpos específicos totales frente a hantavirus (virus Hantaan y Puumala) mediante inmunofluorescencia indirecta, en 537 sueros (251 hombres y 286 mujeres) de una población de la provincia de Soria. Detectaron títulos significativos de anticuerpos frente a dichos virus en el 2,2 % del total de sueros estudiados (12 sueros positivos); el 1,75 % en mujeres (5/286) y el 2,8 % en hombres (7/251). Con ello confirmaron la existencia de infección por hantavirus en España.

Otros datos serológicos fueron publicados unos años más tarde en la Comunidad de Madrid por Lledó y col. (86) que mostraron una seropositividad del 0,31% en muestras de suero de 3.852 individuos (1.849 hombres, 2.003 mujeres). Este estudio confirma la presencia de infección por hantavirus en la Comunidad de Madrid, incluyendo por primera vez una zona urbana de España. El porcentaje de positividad aumenta hasta el 6% cuando se examinan los sueros de pacientes con elevación de las transaminasas (87).

Otros datos documentan la presencia de estos virus en nuestro país. En la región del Vallés (Cataluña) el porcentaje de seropositividad era del 1,8% (88) y en la provincia de Guadalajara un 4% de los guardabosques y gente de campo (89) tenían anticuerpos.

Los animales reservorio pueden ser muy diversos. En España el zorro rojo (*Vulpes vulpes*) es uno de los reservorios (90).

Herrero-Cófreces y colaboradores evaluaron las potenciales zoonosis virales en mamíferos salvajes del noroeste español en un trabajo publicado en 2022. Incluyeron 526 animales y encontraron evidencia de infección pasada por hantavirus en el 1,5% de los topillos comunes (91) con RT-PCR positiva en vísceras del 1,6% de ellos. Se ha demostrado también la presencia de distintos hantavirus en topos ibéricos en Asturias (92, 93).

En lo referente a enfermedad humana, se han descrito casos clínicos aislados (94-97) tanto en pacientes que no habían salido de España como en viajeros que retornaban a casa tras viajar por Asia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HUMANOS

La infección por hantavirus en humanos tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección asintomática a cuadros con gran repercusión sistémica y un riesgo significativo de muerte. El cuadro más conocido y desde hace más tiempo (Viejo Mundo) es el de la fiebre hemorrágica con afección renal (HFRS) cuyos agentes más importantes son los Virus Hantaan , Seúl, Puumala y Dobrava.

En el Nuevo Mundo lo más frecuente y grave es un Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (HCPS) de los que son agentes clásicos el Virus sin Nombre y el Virus Andes.

SÍNDROME HEMORRÁGICO-RENAL (HFRS)

El HFRS es un cuadro del que se describen anualmente unos 500 o 600 episodios producidos por Virus Hantaan y Seúll en países como Corea y más de 11.000 episodios en China (98). Su mortalidad varía mucho no sólo con el virus, sino con el lugar donde ocurre y los recursos terapéuticos disponibles. Se proporcionan cifras que oscilan entre el 0,5 % de algunos episodios en Europa hasta un 5-10 % en el caso de la fiebre hemorrágica de Corea (99-101).

En Europa el virus más importante es Puumala con particular incidencia en países como Finlandia y Suecia donde el topillo del bosque es el animal reservorio habitual (102-104).

Los elementos patogénicos básicos de la infección por hantavirus que cursa con HFRS incluyen un aumento de la permeabilidad capilar por daño endotelial y la activación del complemento, la pérdida de proteínas y una brusca disminución de la filtración glomerular, con daño glomerular y tubular (105, 106). Son mediadores importantes la bradiquinina, el Factor de Necrosis Tumoral y la IL-6 (107-109). También pueden influir algunos factores genéticos ya que hay datos que sugieren que las personas HLA B8 o DR3 tendrían una mayor facilidad de desarrollar daño renal agudo en infecciones por estos virus mientras que los HLA B27 tendrían una menor predisposición (110, 111) .

Histológicamente, el hallazgo habitual es el de una nefritis tubulointersticial con infiltración por células mononucleares y neutrófilos (112, 113). Suele haber también evidencia de hemorragia en la medular, edema intersticial y necrosis. La PCR muestra la presencia del virus en estos tejidos. (114, 115) y los hantavirus tienen capacidad para lesionar los podocitos causando así importante proteinuria (116,117).

Como ya comentamos, las manifestaciones clínicas de la HFRS pueden ser muy variables y dependen de muchos factores, incluida la especie de virus infectante, la edad del paciente y otros muchos (118-120).

Los signos más comunes son fiebre, hemorragias, hipotensión y daño renal agudo. En el caso del Virus Puumala los pacientes suelen cursar con fiebre alta, vómitos, hemorragias en mucosas y, en ocasiones , con un cuadro de miopía aguda (120, 121). El laboratorio muestra la presencia de leucocitosis y trombocitopenia, junto con la elevación de la creatinina así como elevación de

las transaminasas. Hay proteinuria y hematuria y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen alteraciones electrocardiográficas (122, 123).

Las manifestaciones clínicas causadas por la infección por el virus Dobrava son semejantes pero pueden ser más graves e intensas que el caso de Puumala (124-126).

En cuanto a los hantavirus asiáticos, las infecciones por Virus Hantaan suelen ser más graves que las causadas por el Virus Seúl. Una mayoría de pacientes desarrollan oliguria, muchos precisan diálisis y con frecuencia se presentan fenómenos de Coagulación intravascular Diseminada (99, 100, 127).

El HFRS desde su comienzo febril suele evolucionar rápidamente a la hipotensión, shock y oliguria. Pueden aparecer signos de diátesis hemorrágica en piel y mucosas, con hemoptisis, hematemesis y melenas. Si se supera este momento, entre los días 10 y 14 se entra en una fase poliúrica y en una lenta recuperación que puede durar semanas. Los pacientes suelen recuperar una función renal semejante a la previa (128, 129).

SÍNDROME CARDIOPULMONAR HCPS

Las manifestaciones más precoces de este cuadro suelen ser la presencia de fiebre y mialgias y por tanto, muy fácilmente confundible con muchas otras enfermedades. Pueden asociarse diarrea, dolor abdominal, nauseas y vómitos, así como cefaleas de variable intensidad. En algunos casos existe conjuntivitis y lesiones petequiales en tronco, paladar o cuello. Esto último ocurre más cuando la causa es Virus Andes.

La proporción de casos que evoluciona a un claro síndrome cardiopulmonar depende del tipo de virus y puede oscilar entre un 10 y un 80% (130-133). En Chile se describe un riesgo del 59% de evolución a insuficiencia respiratoria y en una serie de los EE.UU. esta mala evolución ocurre en el 62% (132, 133). Una proporción variable, pero no menor de un 10% de los casos, puede requerir oxigenadores de membrana extracorpórea (ECMO). Esta rápida evolución se debe a la presencia de daño endotelial con aumento de la permeabilidad capilar y a la presencia de un edema pulmonar no cardiogénico. Ello se asocia a problemas de coagulación, trastornos del ritmo cardíaco, arritmias y potencialmente muerte. La mayoría de las muertes ocurren tras evoluciones de menos de 24 horas (134-136).

En el HCPS puede coexistir también daño renal con oliguria y elevación de la creatinina y cuadros de encefalitis(137).

Los supervivientes pueden tener largas estancias en cuidados intensivos y una fase de convalecencia lenta que a veces es difícil de diferenciar del síndrome post UCI, no específicamente debido a esta causa.(138-141).

OTROS SÍNDROMES

Las enfermedades leves causadas por hantavirus pueden presentar una variedad de signos y síntomas que no se asemejan necesariamente a los anteriores o, como mencionamos antes, ser asintomáticas. Tampoco es siempre sostenible el estereotipo enfermedad pulmonar *versus* enfermedad renal ya que la afección de ambos órganos no es rara. En la actualidad se considera que existe un *continuum* fisiopatológico más que dos entidades completamente separadas.

Muchos hantavirus pueden producir cuadros de fiebre inespecífica, síndrome pseudogripal, episodios de trombocitopenia aislada, proteinuria transitoria o neumonitis leve. Esto ocurre especialmente con Virus Puumala, Tula y Seúl (142).

Otro ejemplo es el de la nefropatía epidémica causada por Virus Puumala que cursa con insuficiencia renal moderada, trombocitopenia,alteraciones visuales, mínima hemorragia y una mortalidad <0,5% (115, 143-147).

Se ha descrito una enfermedad febril inespecífica similar a la fase prodrómica del HCPS en una región donde el Virus Choclo es común. Algunos de estos pacientes presentan anomalías pulmonares en la radiografía, sin evidencia de insuficiencia respiratoria (148-151).

Hoy sabemos que en infecciones causadas por hantavirus europeos también puede haber manifestaciones pulmonares predominantes (55, 152-157). Por el contrario, se describen en América episodios de infección por hantavirus con marcada participación renal producidos por Virus Andes, Bayou o Black Creek Canal (158-160).

Igualmente se han descrito manifestaciones neurológicas tales como encefalitis, síndrome de Guillain-Barré o epilepsia con Virus Puumala y Dobrava (161-163).

Hay descrito episodios de hipopituitarismo post-hantavirus como complicación rara y probablemente asociada a hemorragias hipofisarias durante el cuadro agudo(164-170) que puede aparecer semanas o meses después del episodio agudo.

Otros cuadros publicados que llaman la atención sobre determinados órganos o sistemas son: miocarditis(171, 172) y fenómenos hemorrágicos aislados (173, 174).

Los hantavirus pueden también presentar manifestaciones peculiares en niños incluyendo cuadros indiferenciados, abdomen agudo, trombopenia aislada, meningismo y hepatitis (175-181).

Las manifestaciones oculares son otro problema de especial interés para el que dirigimos a los lectores a la bibliografía más específica (182-188).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Serología

El diagnóstico de infección por hantavirus se hace de manera distinta en distintas regiones, pero predominan las pruebas serológicas que detectan la presencia de anticuerpos, IgG e IgM frente al virus correspondiente. Los anticuerpos IgM suelen estar presentes en el momento de iniciar la fase aguda de la enfermedad y la mayoría suele tener también, en ese momento, anticuerpos de la clase IgG (189, 190).

En los pacientes con enfermedad pasada persisten anticuerpos IgG durante mucho tiempo.

Los métodos para detectar anticuerpos son diversos pero predominan técnicas como ELISA, inmunotransferencia en tira, Western blot, inmunofluorescencia indirecta (IFA), fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación (191).

Como mencionamos, la infección aguda se demuestra por la presencia de IgM o por la seroconversión (aumento o disminución de la tasa de anticuerpos de modo significativo en sueros separados días o semanas). Las pruebas ELISA suelen utilizar el antígeno N como reactivo.

En el caso de las purebas de Western blot, se utilizan antígenos recombinantes y conjugados específicos para la diferenciación de IgM e IgG.

El problema de las técnicas de detección de IgM es la presencia de una tasa significativa de falsos positivos, por lo que siempre deben realizarse pruebas de confirmación ante su positividad.

Las infecciones por Virus Hantaan y Seúl se diagnostican a menudo en centros asiáticos con esferas (HantaDia), ELISA e IFA (192). Los laboratorios europeos prefieren el ELISA, y algunos utilizan antígenos proteicos sintetizados mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, aunque otros siguen utilizando el IFA (193-196). Los laboratorios de referencia sudamericanos suelen utilizar ELISA (197).

La presencia de títulos de anticuerpos frente a hantavirus en la población normal es muy variable de unos a otros grupos y tiene una gran variabilidad regional. La exposición pasada a hantavirus puede medirse por la presencia de IgG específica en suero. Un gran metaanálisis estima dicha seroprevalencia en 2,9% (198) y otro trabajo calcula que por cada caso sintomático de enfermedad por hantavirus podría haber no menos de 5 asintomáticos (199). En áreas de Paraguay donde la seroprevalencia puede ser de hasta el 40% de la población la incidencia de HCPS es sin embargo muy rara (71).

En los 4 estados de las 4 esquinas norteamericanos la seroprevalencia se estima alrededor del 1% de la población. La seroprevalencia es mayor en personas que refieren un posible mayor contacto y proximidad a ratas y otros roedores. En un estudio de seroprevalencia llevado a cabo en el Reino Unido, un tercio de los cuidadores/criadores de "ratas de compañía" tenían una seroprevalencia frente a virus Seúl del 30%(200, 201).

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

La detección antigénica en sangre se utiliza menos porque la viremia de las infecciones por hantavirus es corta y las concentraciones de antígeno circulante suelen ser bajas. Además, la detección directa de antígeno en sangre es técnicamente difícil y su sensibilidad es inferior a la RT-PCR (202-209). Los antígenos más utilizados han sido la nucleoproteína N y menos frecuentemente las glicoproteínas Gn y Gc.

Por el contrario, la detección de antígeno en tejidos mediante inmunohistoquímica (IHC) es quizá la técnica de detección antigénica más consolidada en hantavirus, utilizada especialmente en tejidos como el pulmón o el riñón. Es muy útil en autopsias y en investigaciones retrospectivas. Puede emplearse sobre tejidos parafinados y es particularmente útil cuando el ARN de la pieza estudiada está degradado.

El antígeno N se tiñe con un patrón citoplasmático y punteado, y se localiza especialmente en el endotelio vascular de los pulmones y en el endotelio de los capilares glomerulares del riñón (16, 210).

La detección de antígeno puede ser útil también en la lectura de los cultivos celulares donde se utiliza preferentemente la técnica de inmunofluorescencia.

MÉTODOS MOLECULARES

Las técnicas basadas en la detección de la presencia de ARN viral son hoy las centrales y están en uso al menos para virus como Andes, Sin Nombre, Dobrava, Hantaan y Puumala. No están disponibles en la mayoría de los laboratorios convencionales y con frecuencia dependen de su realización en centros de referencia. En general, no tienen la inmediatez de las pruebas de COVID o de virus de la gripe y tropiezan con el problema de que la viremia, como mencionamos, es generalmente corta. No conocemos test "Point of care" disponibles comercialmente para la detección de estos virus, al menos en nuestro medio y con frecuencia se utilizan técnicas de PCR incluida en paneles de diagnóstico múltiple de virus respiratorios.

En virus que pueden causar cuadros fulminantes como Andes, Sin Nombre, Dobrava y Hantaan (211), la RT-PCR es positiva en sangre durante las primeras fases de la enfermedad pulmonar. En estudios de brotes pudo demostrarse que con frecuencia el RNA viral puede estar presente en sangre hasta 15 días antes de la aparición de los síntomas (212) y hasta 3 meses después del episodio agudo en la infección por alguno de estos virus (133, 213). Los ensayos cuantitativos de RT-PCR también se han utilizado para el diagnóstico de Virus Dobrava y de Virus Puumala (PUUV) en la fase temprana de la infección, incluso cuando no hay anticuerpos específicos presentes. Se estima que la RT-PCR cuantitativa mostró con virus PUUV una sensibilidad del 98,7 % y una especificidad del 100 % para el diagnóstico en los primeros ocho días de los síntomas. También confirmó el diagnóstico en el 9,6 % de los pacientes con anticuerpos específicos contra el PUUV negativos en las primeras fases de la enfermedad (214).

El análisis molecular comparativo resulta útil en el estudio de grupos de casos en los que se sospecha transmisión de persona a persona. La detección de secuencias genéticas virales individuales se ha utilizado como herramienta de investigación en el ámbito de la epidemiología molecular. Aunque parece que determinados genotipos virales pueden permanecer estables en una zona geográfica reducida durante años, es muy improbable que se encuentren dos virus con secuencias idénticas a una distancia de varios kilómetros o más (215). Por lo tanto, la amplificación mediante RT-PCR, seguida de la secuenciación del ADN del producto de la PCR de una muestra humana, puede proporcionar información útil sobre las especies virales implicadas y el lugar exacto de exposición.

AISLAMIENTO VIRAL

El aislamiento de hantavirus en cultivo es lento, poco eficiente y peligroso, lo que ha condicionado la investigación, el desarrollo de antivirales y la producción de vacunas (216-221).

Los hantavirus crecen lentamente en algunas líneas celulares como Vero E6 que es la más utilizada y peor en otras como A549, células endoteliales humanas y células de pulmón humano (7, 13, 222-227).

Su crecimiento es lento y el efecto citopático es escaso, alcanzando bajas concentraciones en los medios de cultivo. Muchos aislamientos pueden precisar semanas o meses y la demostración de la presencia viral en el cultivo puede precisar técnicas de PCR o inmunofluorescencia. Algunos hantavirus se atenúan tras pases sucesivos en cultivo como ocurre con Virus Andes, Virus Sin Nombre y Virus Hantaan.

El cultivo de hantavirus patógenos humanos requiere medidas de bioseguridad de nivel 3 (BSL-3).

Por todo lo anterior, en la práctica clínica, el aislamiento casi nunca se utiliza como diagnóstico rutinario.

TRATAMIENTO

No existe, hasta el momento, un tratamiento antiviral universal e indiscutiblemente eficaz frente a hantavirus por lo que el manejo de estas infecciones se basa en medidas de soporte. En los cuadros con insuficiencia cardio-respiratoria, es esencial el ingreso en unidades de cuidados intensivos de forma temprana lo que mejora las expectativas de supervivencia. Son medidas de uso común la oxigenoterapia precoz, la ventilación mecánica cuando es necesaria, el uso de vasopresores inotrópicos y, en circunstancias extremas ,el ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). El ECMO puede ser el elemento clave en la salvación de muchos de estos pacientes y ha cambiado radicalmente el pronóstico de pacientes atendidos en centros que disponen del mismo (141, 228-231).

En pacientes que evolucionan a insuficiencia renal aguda que precisa diálisis, las terapias de reemplazo renal son esenciales (82, 177, 232-238).

No se ha demostrado la eficacia de los corticoides ni de otros tratamientos como los inhibidores del TNF-α, los bloqueantes de VEGF, los inhibidores de bradiquinina ni los moduladores de respuesta endotelial (239-250).

En lo referente al tratamiento antiviral, la ribavirina es el antiviral más estudiado frente a hantavirus. Su eficacia parece depender del tipo de enfermedad y del momento de administración. En infecciones por Virus Hantaan y otros Hantavirus del Viejo Mundo, algunos ensayos clínicos realizados en China mostraron reducción de mortalidad y gravedad, cuando la ribavirina intravenosa se administraba con precocidad, antes de la fase oligúrica avanzada. Estos resultados llevaron a considerar la ribavirina como opción terapéutica en casos graves de HFSR. En cambio, los estudios realizados en América para HCPS no demostraron beneficios claros. Probablemente el tratamiento se iniciaba demasiado tarde, cuando predominaba ya el daño inmunopatológico y vascular más que la replicación viral activa. Por ello, en la actualidad no se recomienda de forma rutinaria su utilización (251-258).

El plasma de convalecientes con altos títulos de anticuerpos neutralizantes ha mostrado resultados prometedores, especialmente en Sudamérica con Virus Andes. Algunos estudios observacionales chilenos y argentinos sugieren

disminución de mortalidad cuando se administra pronto (259, 260).

En este momento se investigan anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos dirigidos frente a glicoproteínas virales Gn y Gc. Varios modelos animales han mostrado protección significativa, aunque todavía no existe aprobación clínica generalizada.

Entre las estrategias terapéuticas de futuro mas prometedoras destacan los anticuerpos monoclonales neutralizantes, las terapias dirigidas a estabilizar el endotelio vascular y los antivirales de amplio espectro.

Los modelos experimentales sugieren que el momento de inicio del tratamiento es crítico y que las terapias antivirales deban instaurarse lo antes posible para ser eficaces (261, 262).

ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS EN CLINICAL TRIALS.GOV.

La idea de la escasez de ensayos clínicos sobre hantavirus puede obtenerse accediendo al registro de ensayos del gobierno de los Estados Unidos (263). Un acceso a este registro, producido el 11 de mayo de 2026 arrojaba solo 21 registros que respondían a esta búsqueda. Tres estudios evaluaban la actividad de la ribavirina, 5 se referían a la evaluación de vacunas de distinta naturaleza y frente a distintos hantavirus, uno a la utilización de Inmunoglobulinas y otro al potencial de la metilprednisolona. El resto de los registros respondían a estudios retrospectivos, fisiopatológicos o de revisión.

Favipiravir parece un antiviral interesante por su actividad "in vitro", su eficacia en modelos animales y su potencialidad para administrarse en combinación con ribavirina (264-266).

El futuro puede apuntar también al uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes, anti-hantavirus. Los desarrollados parecen capaces de neutralizar Virus Andes, bloquear la entrada viral y prevenir la enfermedad letal en modelos animales. Serían un buen potencial como opción para la profilaxis postexposición y el tratamiento muy precoz.

Se están explorando también los inhibidores de citoquinas, los bloqueantes de permeabilidad vascular y los estabilizadores endoteliales.

PRONÓSTICO

Ya hemos comentado que muchos pacientes pueden tener infección por estos virus y cursar sin síntomas, aunque la proporción exacta de este hecho sea difícil de establecer con los datos existentes.

En el caso de los enfermos con daño renal, las cifras de mortalidad parecen hoy inferiores al 5% en la mayoría de los episodios si se dispone de los recursos adecuados para hacer terapia sustitutiva temporal. La mayoría de los enfermos acaban volviendo a un filtrado glomerular normal (99, 100, 119, 128, 129, 267), pero esto no es siempre así y en algún paciente persiste un descenso permanente de la función renal (138, 237). La posibilidad de secuelas en este sentido no pude deducirse de la gravedad del cuadro agudo (119, 268).

Existe la duda sobre la posibilidad de que las infecciones por Hantavirus del Viejo Mundo aumenten el riesgo de desarrollo futuro de linfomas y de otras enfermedades hematológicas, pero dichos datos no se consideran definitivos (269-271).

PREVENCIÓN

La clave para la prevención es evitar el contacto con los animales vectores.

Sabemos del desarrollo de vacunas tanto en Corea como en China pero desconocemos la capacidad protectora de las mismas (272). En la actualidad no hay vacunas de uso clínico frente a estos agentes en el mundo occidental.

AGRADECIMIENTOS

Jorge Alvar Beltrán ha georreferenciado la información epidemiológica y realizado los mapas.

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.

ANEXO 1 (Página 1 de 3)

Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Viejo Mundo			
Virus Hantaan	Corea	Provincia Gyeonggi, Provincia Gangwon	
	China	Heilongjiang, Jilin, Liaoning	China noreste
		Hebei, Shanxi, Shaanxi, Beijing y alrededores rurales	China norte
		Shandong, Henan, Anhui, Jiangsu	China central y del este
	Rusia	Krai de Primorie, Región Khabarovsk y Lejano Oriente ruso en general	
	España	Provincia Madrid	
Virus Seúl	Corea	Seúl, Incheon, Busan	
	China	Beijing, Shanghái, provincias del este y noreste	
	Japón	Yokohama, Tokio (Toyosu), Osaka	Casos aislados en mercados/ puertos
	Tailandia	Provincias de Nakhon Pathom y Nakhon Ratchasima	Casos aislados
	Indonesia	Yakarta (la capital), región de Yogyakarta, Banten	Casos aislados
	Vietnam	Dong Thap, An Giang, Tien Giang, Vinh Long y ciudad Can Tho.	Delta del Mekong
		Puerto Haiphong	
		Puerto Saigón	
		Puerto Hanoi	
Virus Dobrava-Belgrade	Eslovenia	Región Dinárica, Región Dobrava	
	Serbia	Leskovac, Vranje, Niš, Surdulica y Vlasina	Sur y Sureste
		Monte Tara	Oeste Balcanes
	Grecia	Ano oroia, Siderokastro	Noreste
		Pramanta y Matsuki	Cordillera del Pindo
		Tesalónica	Montaña Hortiatis
		Nevrokopi	Montañas Ródope
	Turquía	Tracia Oriental (Provincia de Kırklareli) y costa del Mar Negro	
		Región del Cáucaso y áreas limítrofes de Asia	
	Rusia	Región de Sochi y Cáucaso Norte	sur de Rusia
	Georgia	Adigeni y Ajaltsije	Región de Samtsje-Dvajeti
Thai-749	Tailandia	Todo el país, sobre todo Nakhon-Pathom y Nakhon Ratchasima.	
	Camboya, Vietnam, Laos Indonesia, Malasia	Todo el pais	
	Madagascar	Anjozorobe	Región Analamanga

ANEXO 1 (Página 2 de 3)

Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Puumala	Finlandia y Suecia	Todo el país	Escandinava
	Alemania	Baden-Wurtemberg, Baviera, Baja Sajonia, Renania del Norte-Westfalia	Europa Central y Occidental
	Francia	Grand Est (Ardenas y Vosgos), Mosa, Borgoña-Franco Condado (Jura y Vosgos). Dep. Mosa, Mosela, Norte y Aisne	
	Bélgica	Hainaut, Namur, Lieja y Luxemburgo	
	Países Bajos	Región Twente (prov. de Overijssel), Gelderland y Limburgo.	
	Italia	Valle deCadore (Véneto), Cordillera Pre- y Alpina	
	España	Provincias de Soria, Madrid, Barcelona	
Tula (sin confirmar en humanos)	Rusia	Óblast de Tula, Samara y la península de Crimea	Rusia Central y Europea
		Región de Krasnodar y el Krai de Stávropol.	Rusia Meridional y el Cáucaso
		Krai de Altái, regiones de Tomsk, Novosibirsk y el Krai de Krasnoyarsk.	Siberia Occidental y Oriental
	Alemania, Rep. Checa, Austria, Eslovenia,Suiza, Eslovaquia, Francia,Croacia, Bélgica, Luxemburgo	En todo el país	
Amur-Soochong	Rusia	Sajá (Yakutia), Buriatia, Jabárovsk, Primorie , Kamchatka, Zabaikalie (o Transbaikalia, Óblast de Amur, Óblast de Magadán Óblast de Sajalín, Óblast Autónomo Hebreo, Distrito de Chukotka	cuenca río Amur en el Lejano Oriente ruso
	China	provincia de Heilongjiang, Jilin y península Shandong.	
	Corea	En todo el país	
Gou viruses	China	Provincia de Zhejiang (Longquan)	
	Camboya	Todo el país	
Thottapalayam virus	India	Thottapalayam	
	Nepal	Katmandú	
	China	Zhejiang	
	Myanmar		Extenido entre roedores
	Pakistan		Idem áreas centrales
Virus Bowe	Sierra Leona	Zona de Gola	
	Costa de Marfil	Todo el país	
	Guinea	Región de Bowé y Región Forestal	

ANEXO 1 (Página 3 de 3)

Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Virus Sangassou	Guinea	Región Forestal	Prefectura de N'Zérékoré
No Name Virus (NNV)	EEUU	Arizona, Colorado, Nuevo México y Utah	"4 Esquinas"
NNV Var. Monongahela	EEUU	Pensilvania	Condado Washington
NNV var. New York	EEUU	New York	New York
NNV var. Virus Bayou	EEUU	Louisiana	
Virus Laguna Negra	Paraguay	Dept. Boquerón	Chaco
idem	Bolivia	Dept. Sta. Cruz	Gran Chaco
Virus Rio Mamore (VRM) (sin confirmar en humanos)	Bolivia	Sta. Cruz	idem
	Perú	Loreto	Lima
VRM var. Anajatuba (sin confirmar en humanos)	Brasil	Marañón	Amazonas
Virus Andes	Argentina	Isla Maciel	Prov. B. Aires
		Orán	Salta
		Jujuy	Chaco
		Río Negro	Patagonia norte
		Chubut	Patagonia sur
		Islas Lechiguanas	Prov. Entre Ríos
	Brasil	Araquara, Juquitiba,	Sao Paulo
		Castelo dos Sonhos	Pará
	Bolivia	Bermejo	Tarija
	Chile	Todo el país	Dese desierto de Atacama al extremo austral de la XI Región
idem var. Chocló	Panamá	Los Santos, Herrera, Coclé y Veraguas	Son provincias de --
Idem var. Alto Paraguay	Argentina	Santa Fe	Prov. Sta. Fe
Virus Caño Delgadito	Venezuela	Portuguesa, Cojedes, Barinas	Son 3 estados en los Llanos
Virus Black Creek Canal	EEUU	Condado de Dande	Florida
Virus Muleshoe	EEUU	Texas, Gulf Coast, Limestone Canyon	

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. Am J Med. 1954;16(5):619-28.
2. Outbreak of acute illness--southwestern United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42(22):421-4.
3. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. Virology. 1997;238(1):115-27.
4. Hjelle B, Krolikowski J, Torrez-Martinez N, Chavez-Giles F, Vanner C, Laposata E. Phylogenetically distinct hantavirus implicated in a case of hantavirus pulmonary syndrome in the northeastern United States. J Med Virol. 1995;46(1):21-7.
5. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. Virology. 1996;220(1):223-6.
6. Morzunov SP, Feldmann H, Spiropoulou CF, Semenova VA, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. A newly recognized virus associated with a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome in Louisiana. J Virol. 1995;69(3):1980-3.
7. Rollin PE, Ksiazek TG, Elliott LH, Ravkov EV, Martin ML, Morzunov S, et al. Isolation of black creek canal virus, a new hantavirus from Sigmodon hispidus in Florida. J Med Virol. 1995;46(1):35-9.
8. Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. Virology. 2000;277(1):14-9.
9. Frampton JW, Lanser S, Nichols CR. Sin Nombre virus infection in 1959. Lancet. 1995;346(8977):781-2.
10. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. N Engl J Med. 1994;330(14):949-55.
11. Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologic aspects. Semin Respir Infect. 1995;10(4):259-69.
12. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. 1993;262(5135):914-7.
13. Chizhikov VE, Spiropoulou CF, Morzunov SP, Monroe MC, Peters CJ, Nichol ST. Complete genetic characterization and analysis of isolation of Sin Nombre virus. J Virol. 1995;69(12):8132-6.
14. Hjelle B, Jenison S, Mertz G, Koster F, Foucar K. Emergence of hantaviral disease in the southwestern United States. West J Med. 1994;161(5):467-73.
15. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, et al. A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. J Virol. 1994;68(2):592-6.
16. Zaki SR, Albers RC, Greer PW, Coffield LM, Armstrong LR, Khan AS, et al. Retrospective diagnosis of a 1983 case of fatal hantavirus pulmonary syndrome. Lancet. 1994;343(8904):1037-8.
17. Iowa State U, The Center for Food S, Public H. Hantavirus Disease. https://wwwcfsphiastateedu/Factsheets/pdfs/hantaviruspdf.Visitada el 7 de mayo de 2026.
18. Bellomo C, Alonso DO, Ricardo T, Coelho R, Kehl S, Periolo N, et al. Emerging hantaviruses in Central Argentina: First case of Hantavirus Pulmonary Syndrome caused by Alto Paraguay virus, and a novel orthohantavirus in Scapteromys aquaticus rodent. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(11):e0009842.
19. Casapía M, Mamani E, García MP, Miraval ML, Valencia P, Quino AH, et al. [Hantavirus pulmonary syndrome (Rio Mamore virus) in the Peruvian Amazon region]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(3):390-5.
20. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. Emerg Infect Dis. 1997;3(2):95-104.
21. Schmaljohn CS, Jennings GB, Hay J, Dalrymple JM. Coding strategy of the S genome segment of Hantaan virus. Virology. 1986;155(2):633-43.
22. Heinemann P, Schmidt-Chanasit J, Günther S. The N terminus of Andes virus L protein suppresses mRNA and protein expression in mammalian cells. J Virol. 2013;87(12):6975-85.
23. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. beta3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(12):7074-9.
24. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. Adv Virus Res. 2019;104:185-224.
25. Jangra RK, Herbert AS, Li R, Jae LT, Kleinfelter LM, Slough MM, et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. Nature. 2018;563(7732):559-63.
26. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008;451(7181):990-3.
27. Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. Curr Opin Infect Dis. 2004;17(5):427-31.
28. Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, et al. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. Virus Genes. 2005;30(2):157-80.
29. Holmes EC, Zhang YZ. The evolution and emergence of hantaviruses. Curr Opin Virol. 2015;10:27-33.
30. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the

mysteries of hantavirus infections. Nat Rev Microbiol. 2013;11(8):539-50.
31. Houck MA, Qin H, Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. Vector Borne Zoonotic Dis. 2001;1(1):75-9.
32. Yu XJ, Tesh RB. The role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). J Infect Dis. 2014;210(11):1693-9.
33. Goodfellow SM, Nofchissey RA, Ye C, Banther-McConnell JK, Suriyamongkol T, Cook JA, et al. A human pathogenic hantavirus circulates and is shed in taxonomically diverse rodent reservoirs. PLoS Pathog. 2025;21(1):e1012849.
34. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Nino-southern oscillation. J Infect Dis. 2000;181(5):1569-73.
35. Fulhorst CF, Milazzo ML, Armstrong LR, Childs JE, Rollin PE, Khabbaz R, et al. Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure. Emerg Infect Dis. 2007;13(4):532-8.
36. Gardner SL, Von Essen S, Berger J, Hjelle B. Low seroprevalence among farmers from Nebraska and vicinity suggests low level of human exposure to sin nombre virus. J Agromedicine. 2005;10(1):59-61.
37. Hofmann J, Ulrich RG, Mehl C, Drewes S, Esser J, Loyen M, et al. Hantavirus Disease Cluster Caused by Seoul Virus, Germany. Emerg Infect Dis. 2024;30(1):133-5.
38. Núñez JJ, Fritz CL, Knust B, Buttke D, Enge B, Novak MG, et al. Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. Emerg Infect Dis. 2014;20(3):386-93.
39. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. Am J Trop Med Hyg. 2000;62(6):714-7.
40. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. Emerg Infect Dis. 2006;12(8):1271-3.
41. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. Emerg Infect Dis. 1998;4(4):687-94.
42. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, et al. "Super-Spreaders" and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. N Engl J Med. 2020;383(23):2230-41.
43. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. Virology. 1998;241(2):323-30.
44. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otárola J, Vergara MJ, et al. Mother-to-Child Transmission of Andes Virus through Breast Milk, Chile(1). Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1885-8.
45. Pai RK, Bharadwaj M, Levy H, Overturf G, Goade D, Wortman IA, et al. Absence of infection in a neonate after possible exposure to sin nombre hantavirus in breast milk. Clin Infect Dis. 1999;29(6):1577-9.
46. Lloyd G, Jones N. Infection of laboratory workers with hantavirus acquired from immunocytomas propagated in laboratory rats. J Infect. 1986;12(2):117-25.
47. Afzal S, Ali L, Batool A, Afzal M, Kanwal N, Hassan M, et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. Front Microbiol. 2023;14:1233433.
48. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. Lancet Infect Dis. 2023;23(9):e371-e82.
49. Wang Q, Yue M, Yao P, Zhu C, Ai L, Hu D, et al. Epidemic Trend and Molecular Evolution of HV Family in the Main Hantavirus Epidemic Areas From 2004 to 2016, in P.R. China. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:584814.
50. Guo J, Semenza JC, Ecke F, Rizzoli A, Dagostin F, Ulrich RG, et al. A pan-European assessment of multi-sector drivers of human hantavirus risk: climate, biodiversity, and socio-economic factors as key determinants. Environ Res. 2026;298:124282.
51. Lupușoru G, Andronesi AG, Lupușoru M, Ailincăi I, Sfeatcu R, Văcăroiu I, et al. Hantavirus infections in the South-Eastern European countries: A study of two cases and literature review. Exp Ther Med. 2023;26(3):430.
52. Hiltbrunner M, Heckel G. Assessing Genome-Wide Diversity in European Hantaviruses through Sequence Capture from Natural Host Samples. Viruses. 2020;12(7).
53. Filippone C, Castel G, Murri S, Ermonval M, Korva M, Avšič-Županc T, et al. Revisiting the genetic diversity of emerging hantaviruses circulating in Europe using a pan-viral resequencing microarray. Sci Rep. 2019;9(1):12404.
54. Ling J, Verner-Carlsson J, Eriksson P, Plyusnina A, Löhmus M, Järhult JD, et al. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (Rattus norvegicus) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. J Med Virol. 2019;91(5):724-30.
55. Gizzi M, Delaere B, Weynand B, Clement J, Maes P, Vergote V, et al. Another case of "European hantavirus pulmonary syndrome" with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(10):1341-5.
56. Klempa B, Radosa L, Kruger DH. The broad spectrum of hantaviruses and their hosts in Central Europe. Acta Virol. 2013;57(2):130-7.
57. Centers for Disease Control. Reported cases of hantavirus Disease. Disponible en https://wwwcdcgov/hantavirus/data-research/cases/indexhtml?utm_source=chatgptcom. 2026;Buscado el 7 de mayo de 2026.
58. Public Health Agency of C. Hantaviruses.
59. Centers for Disease C, Prevention. International HPS Cases.
60. Matheus S, Kallel H, Mayence C, Bremand L, Houcke S, Rousset D, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Maripa Virus in

French Guiana, 2008-2016. Emerg Infect Dis. 2017;23(10):1722-5.
61. de Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino CR, de Lemos ER. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. Viruses. 2014;6(5):1929-73.
62. de Oliveira SV, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. PLoS One. 2013;8(12):e85137.
63. Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. Am J Public Health Nations Health. 1953;43(10):1327-30.
64. LeDuc JW, Antoniades A, Siamopoulos K. Epidemiological investigations following an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. Am J Trop Med Hyg. 1986;35(3):654-9.
65. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, Hlaca D, Dimkovic N, Diglisic G, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: epidemiologic and epizootiologic features of a nationwide outbreak in 1989. Eur J Epidemiol. 1992;8(6):816-25.
66. Clement J, van Ranst M. [Hantavirus infections in Belgium]. Verh K Acad Geneeskd Belg. 1999;61(6):701-17; discussion 18-9.
67. Clement J, Underwood P, Ward D, Pilaski J, LeDuc J. Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. Lancet. 1996;347(8997):336.
68. Update: hantavirus pulmonary syndrome--United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42(42):816-20.
69. Cantoni G, Lazaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy AM, De Bunder S, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1997;39(4):191-6.
70. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. Emerg Infect Dis. 1997;3(2):171-4.
71. Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Palma RE, Vera I, De Velasquez F, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. Am J Trop Med Hyg. 1997;57(3):274-82.
72. Heyman P, Vervoort T, Colson P, Chu YK, Avsic-Zupanc T, Lundkvist A. A major outbreak of hantavirus infection in Belgium in 1995 and 1996. Epidemiol Infect. 1999;122(3):447-53.
73. Bayard V, Kitsutani PT, Barria EO, Ruedas LA, Tinnin DS, Muñoz C, et al. Outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Los Santos, Panama, 1999-2000. Emerg Infect Dis. 2004;10(9):1635-42.
74. Essbauer S, Schmidt J, Conraths FJ, Friedrich R, Koch J, Hautmann W, et al. A new Puumala hantavirus subtype in rodents associated with an outbreak of Nephropathia epidemica in South-East Germany in 2004. Epidemiol Infect. 2006;134(6):1333-44.
75. Pettersson L, Boman J, Juto P, Evander M, Ahlm C. Outbreak of Puumala virus infection, Sweden. Emerg Infect Dis. 2008;14(5):808-10.
76. Dzagurova TK, Klempa B, Tkachenko EA, Slyusareva GP, Morozov VG, Auste B, et al. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the European part of Russia. J Clin Microbiol. 2009;47(12):4029-36.
77. Terças AC, Atanaka dos Santos M, Pignatti MG, Espinosa MM, Via AV, Menegatti JA. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak, Brazil, December 2009-January 2010. Emerg Infect Dis. 2013;19(11):1824-7.
78. Ma C, Wang Z, Li S, Xing Y, Wu R, Wei J, et al. Analysis of an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in college students in Xi'an, China. Viruses. 2014;6(2):507-15.
79. Vilibic-Cavlek T, Furic A, Barbic L, Tabain I, Stevanovic V, Mlinaric-Galinovic G. Clinical and virological characteristics of hantavirus infections in a 2014 Croatian outbreak. J Infect Dev Ctries. 2017;11(1):73-80.
80. Çelebi G, Öztoprak N, Öktem İ MA, Heyman P, Lundkvist Å, Wahlström M, et al. Dynamics of Puumala hantavirus outbreak in Black Sea Region, Turkey. Zoonoses Public Health. 2019;66(7):783-97.
81. Knust B, Brown S, de St Maurice A, Whitmer S, Koske SE, Ervin E, et al. Seoul Virus Infection and Spread in United States Home-Based Ratteries: Rat and Human Testing Results From a Multistate Outbreak Investigation. J Infect Dis. 2020;222(8):1311-9.
82. Brun A, Greusard M, Reynes JM, Grenier M, Bamoulid J, Giraudoux P, et al. Description of an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in the southern Jura Mountains, France, in 2021. Infect Dis Now. 2023;53(4):104639.
83. Rončević Filipović M, Trobonjača Z, Cekinović Grbeša Đ, Filipović M, Kukuljan M, Mršić E, et al. Outbreak of hantavirus disease caused by Puumala virus, Croatia, 2021. Euro Surveill. 2025;30(3).
84. Mora-Rillo M, Gupta N, Gkrania-Klotsas E, Drexler JF, Jokelainen P, Tsiodras S, et al. Andes hantavirus outbreak on a cruise ship - an ESCMID Emerging Infections Subcommittee (EIS) rapid assessment. Clin Microbiol Infect. 2026.
85. Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Merino FJ, Filipe AR, Beltrán M. [Hantavirus infection in Spain: seroepidemiologic study in the province of Soria]. Med Clin (Barc). 1996;106(4):131-3.
86. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Beltrán M. Serological study of hantavirus in man in the Autonomous Community of Madrid, Spain. J Med Microbiol. 2002;51(10):861-5.
87. Lledó L, Gegúndez MI, Ledesma J, Domingo C, González R, Romanyk J, et al. Prevalence of anti-hantavirus antibodies in patients with hypertransaminemia in Madrid (Spain). Am J Trop Med Hyg. 2007;77(2):371-5.
88. Sanfeliu I, Nogueras MM, Gegúndez MI, Segura F, Lledó L, Font B, et al. Seroepidemiological survey of hantavirus infection in healthy people in Vallès Occidental, Barcelona. Vector Borne Zoonotic Dis. 2011;11(6):697-700.
89. Lledó L, Giménez-Pardo C, Gegúndez MI. Screening of Forestry Workers in Guadala-

jara Province (Spain) for Antibodies to Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Hantavirus, Rickettsia spp. and Borrelia burgdorferi. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(22).
90. Lledó L, Serrano JL, Giménez-Pardo C, Gegúndez I. Wild Red Foxes (Vulpes vulpes) as Sentinels of Rodent-Borne Hantavirus and Lymphocytic Choriomeningitis Virus in the Province of Soria, Northern Spain. J Wildl Dis. 2020;56(3):658-61.
91. Herrero-Cófreces S, Mougeot F, Sironen T, Meyer H, Rodríguez-Pastor R, Luque-Larena JJ. Viral Zoonoses in Small Wild Mammals and Detection of Hantavirus, Spain. Emerg Infect Dis. 2022;28(6):1294-6.
92. Gu SH, Miñarro M, Feliu C, Hugot JP, Forrester NL, Weaver SC, et al. Multiple Lineages of Hantaviruses Harbored by the Iberian Mole (Talpa occidentalis) in Spain. Viruses. 2023;15(6).
93. Reinoso JA, de la Rubia FJ. Spatial spread of the Hantavirus infection. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2015;91(3):032703.
94. Segura F, López T, Sanfeliu I, Ponz E, Gejundez MI, Lledó L, et al. [A new case of hantavirus disease in Spain?]. Rev Clin Esp. 2002;202(3):181.
95. Rodríguez Hernández JA, Vaqué Rafart J, Gurri Glass GE. [Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantavirus]. Med Clin (Barc). 1995;105(2):62-7.
96. López Montes A, Pérez Martínez J, Lorenzo I, Blanch JJ, de Ory F, Gómez Roldán C, et al. [Nephropathia caused by hantavirus puumala: a case report]. Nefrologia. 2005;25(2):195-9.
97. Sulleiro E, Aznar ML, Serre-Delcor N, Salvador F, Sanchez-Montalvá A, Espasa M, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Traveler Returning from Nepal to Spain. Emerg Infect Dis. 2020;26(1):150-3.
98. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. J Clin Virol. 2015;64:128-36.
99. Cosgriff TM. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. Rev Infect Dis. 1991;13(1):97-107.
100. Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Rev Infect Dis. 1989;11 Suppl 4:S864-76.
101. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. Lancet Infect Dis. 2003;3(10):653-61.
102. Mustonen J, Strandin T, Tietäväinen J, Pörsti I, Mäkelä S, Vaheri A. Hantavirus Research in Finland. Viruses. 2024;16(10).
103. Mustonen J, Henttonen H, Vaheri A. Hantavirus Infections among Military Forces. Mil Med. 2024;189(3-4):551-5.
104. Mustonen J, Vapalahti O, Henttonen H, Pasternack A, Vaheri A. Epidemiology of hantavirus infections in Europe. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(11):2729-31.
105. Mustonen J, Outinen T, Laine O, Pörsti I, Vaheri A, Mäkelä S. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. Infect Dis (Lond). 2017;49(5):321-32.
106. Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. Kidney Int. 1995;48(3):887-902.
107. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. Clin Immunol Immunopathol. 1996;78(1):47-55.
108. Temonen M, Lankinen H, Vapalahti O, Ronni T, Julkunen I, Vaheri A. Effect of interferon-alpha and cell differentiation on Puumala virus infection in human monocyte/macrophages. Virology. 1995;206(1):8-15.
109. Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Koivisto AM, Vaheri A, et al. Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. Am J Kidney Dis. 2004;43(5):809-16.
110. Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Partanen J, Vapalahti O, et al. Human leukocyte antigen-B8-DR3 is a more important risk factor for severe Puumala hantavirus infection than the tumor necrosis factor-alpha(-308) G/A polymorphism. J Infect Dis. 2002;186(6):843-6.
111. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. Scand J Immunol. 1998;47(3):277-9.
112. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. Clin Nephrol. 1994;41(3):121-6.
113. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, Vaheri A. Neutrophil Activation in Acute Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Is Mediated by Hantavirus-Infected Microvascular Endothelial Cells. Front Immunol. 2018;9:2098.
114. Heiske A, Anheier B, Pilaski J, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H. Polymerase chain reaction detection of Puumala virus RNA in formaldehyde-fixed biopsy material. Kidney Int. 1999;55(5):2062-9.
115. Gnemmi V, Verine J, Vrigneaud L, Glowacki F, Ratsimbazafy A, Copin MC, et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. Hum Pathol. 2015;46(6):827-35.
116. Nusshag C, Stütz A, Hägele S, Speer C, Kälble F, Eckert C, et al. Glomerular filtration barrier dysfunction in a self-limiting, RNA virus-induced glomerulopathy resembles findings in idiopathic nephrotic syndromes. Sci Rep. 2020;10(1):19117.
117. Boehlke C, Hartleben B, Huber TB, Hopfer H, Walz G, Neumann-Haefelin E. Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. Am J Kidney Dis. 2014;64(3):452-6.
118. Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M, Helanterä A, Helin H, Vänttinen T, et al. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. Clin Nephrol. 2011;75(6):550-6.
119. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Hurme MA, Kööbi T, et al. The severity of acute Puumala hantavirus infection

does not predict the long-term outcome of patients. Nephron Clin Pract. 2010;116(2):c89-94.
120. Settergren B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. Scand J Infect Dis. 2000;32(2):125-32.
121. Tietäväinen J, Mäkelä S, Huhtala H, Pörsti IH, Strandin T, Vaheri A, et al. The Clinical Presentation of Puumala Hantavirus Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Is Related to Plasma Glucose Concentration. Viruses. 2021;13(6).
122. Puljiz I, Kuzman I, Markotić A, Turcinov D, Matić M, Makek N. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. Scand J Infect Dis. 2005;37(8):594-8.
123. Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, Groundstroem K, Harmoinen A, Huhtala H, et al. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. Scand J Infect Dis. 2009;41(1):57-62.
124. Markotić A, Nichol ST, Kuzman I, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Gagro A, et al. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia. J Med Virol. 2002;66(4):542-51.
125. Hukić M, Valjevac A, Tulumovic D, Numanovic F, Heyman P. Pathogenicity and virulence of the present hantaviruses in Bosnia and Herzegovina: the impact on renal function. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(3):381-5.
126. Hukić M, Muzaferović S, Tulumović D, Calkić L, Sabović S, Karakas S, et al. [Puumala and Dobrava viruses in the northeastern and central regions of Bosnia]. Acta Med Croatica. 2003;57(5):373-80.
127. Takeuchi T, Yamamoto T, Itoh M, Tsukada K, Yasue N, Lee HW. Clinical studies on hemorrhagic fever with renal syndrome found in Nagoya City University Medical School. Kidney Int Suppl. 1991;35:S84-7.
128. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Kööbi T, Vaheri AI, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2006;69(11):2043-8.
129. Lähdevirta J, Collan Y, Jokinen EJ, Hiltunen R. Renal sequelae to nephropathia epidemica. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1978;86(4):265-71.
130. Armien B, Pascale JM, Munoz C, Lee SJ, Choi KL, Avila M, et al. Incidence rate for hantavirus infections without pulmonary syndrome, Panama. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1936-9.
131. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. J Med Virol. 2019;91(7):1173-81.
132. MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE. Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993-2009. Emerg Infect Dis. 2011;17(7):1195-201.
133. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. Lancet Infect Dis. 2024;24(7):775-82.
134. Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. Chest. 2001;120(2):548-54.
135. Noack D, Goeijenbier M, Reusken C, Koopmans MPG, Rockx BHG. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:399.
136. Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile. Emerg Infect Dis. 2003;9(11):1438-43.
137. Passaro DJ, Shieh WJ, Hacker JK, Fritz CL, Hogan SR, Fischer M, et al. Predominant kidney involvement in a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome caused by Sin Nombre virus. Clin Infect Dis. 2001;33(2):263-4.
138. Pergam SA, Schmidt DW, Nofchissey RA, Hunt WC, Harford AH, Goade DE. Potential renal sequelae in survivors of hantavirus cardiopulmonary syndrome. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(2):279-85.
139. Sotomayor PV, Olea NA, Labraña AM, Castillo HC, Ortega RC, Riquelme OR, et al. [Diagnosis and treatment of cardiopulmonary hantavirus syndrome: Chile-2007]. Rev Chilena Infectol. 2009;26(1):68-86.
140. Gracia F, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, Pascale JM, et al. Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. Lung. 2010;188(5):387-91.
141. Valenzuela G, Barahona K, Rojas C, Barrera A, Henríquez C, Martínez-Valdebenito C, et al. Beyond ECMO Survival: Long-Term Symptom Burden and Quality-of-Life Impairment in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Survivors. Viruses. 2025;17(9).
142. Alexeyev OA, Baranov BA. Puumala virus infection without signs of renal involvement. Scand J Infect Dis. 1993;25(4):525-7.
143. van Ypersele de Strihou C, van der Groen G, Desmyter J. Hantavirus nephropathy in Western Europe: ubiquity of hemorrhagic fevers with renal syndrome. Adv Nephrol Necker Hosp. 1986;15:143-72.
144. Dusek J, Pejcoch M, Kolsky A, Seeman T, Nemec V, Stejskal J, et al. Mild course of Puumala nephropathy in children in an area with sporadic occurrence Hantavirus infection. Pediatr Nephrol. 2006;21(12):1889-92.
145. Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008;19(9):1653-8.
146. Demeester R, Bottieau E, Van Esbroeck M, Pourkarim MR, Maes P, Clement J. Hantavirus nephropathy as a pseudo-import pathology from Ecuador. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(1):59-62.
147. Murray KO, Fischer RS, Chavarria D, Duttmann C, Garcia MN, Gorchakov R, et al. Mesoamerican nephropathy: a neglected tropical disease with an infectious etiology? Microbes Infect. 2015;17(10):671-5.
148. Armién B, Muñoz C, Cedeño H, Salazar JR, Salinas TP, González P, et al. Hantavirus in Panama: Twenty Years of Epidemiological Surveillance Experience. Viruses. 2023;15(6).

149. Salinas TP, Garrido JL, Salazar JR, Gonzalez P, Zambrano N, Fuentes-Villalobos F, et al. Cytokine Profiles and Antibody Response Associated to Choclo Orthohantavirus Infection. Front Immunol. 2021;12:603228.
150. Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, et al. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. Am J Trop Med Hyg. 2013;89(3):489-94.
151. Armien B, Pascale JM, Bayard V, Munoz C, Mosca I, Guerrero G, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. Am J Trop Med Hyg. 2004;70(6):682-7.
152. Santini M, Ljubić J, Šoštar N, Vilibić-Čavlek T, Bogdanić M, Zakotnik S, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Puumala Orthohantavirus-A Case Report and Literature Review. Microorganisms. 2023;11(12).
153. Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Müller T, Bergler T, Alois P, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. J Clin Virol. 2016;84:42-7.
154. Rasmuson J, Lindqvist P, Sörensen K, Hedström M, Blomberg A, Ahlm C. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. BMC Infect Dis. 2013;13:501.
155. Caramello P, Canta F, Bonino L, Moiraghi C, Navone F, Lipani F, et al. Puumala virus pulmonary syndrome in a Romanian immigrant. J Travel Med. 2002;9(6):326-9.
156. Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, Haney M, Evander M, Ahlm C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(5):685-90.
157. Clement J, McKenna P, Colson P, Damoiseaux P, Penalba C, Halin P, et al. Hantavirus epidemic in Europe, 1993. Lancet. 1994;343(8889):114.
158. Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency, and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. Clin Infect Dis. 1996;23(3):495-500.
159. Khan AS, Gaviria M, Rollin PE, Hlady WG, Ksiazek TG, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus. Am J Med. 1996;100(1):46-8.
160. Knust B, Rollin PE. Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States. Emerg Infect Dis. 2013;19(12):1934-7.
161. Nafeev AA, Popovskiĭ VV, Klimova LV, Karbysheva AF. [Hemorrhagic fever with renal syndrome coursing with neurologic symptomatology]. Klin Med (Mosk). 2008;86(3):70-2.
162. Cerar D, Avsic-Zupanc T, Jereb M, Strle F. Case report: severe neurological manifestation of Dobrava hantavirus infection. J Med Virol. 2007;79(12):1841-3.
163. Wichmann D, Gröne HJ, Frese M, Pavlovic J, Anheier B, Haller O, et al. Hantaan virus infection causes an acute neurological disease that is fatal in adult laboratory mice. J Virol. 2002;76(17):8890-9.
164. Schwab S, Lissmann S, Schäfer N, Isaak A, Klingmüller D, Attenberger U, et al. When polyuria does not stop: a case report on an unusual complication of hantavirus infection. BMC Infect Dis. 2020;20(1):713.
165. Partanen T, Koivikko M, Leisti P, Salmela P, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Long-term hormonal follow-up after human Puumala hantavirus infection. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(1):85-91.
166. Sarıgüzel N, Hofmann J, Canpolat AT, Türk A, Ettinger J, Atmaca D, et al. Dobrava hantavirus infection complicated by panhypopituitarism, Istanbul, Turkey, 2010. Emerg Infect Dis. 2012;18(7):1180-3.
167. Mäkelä S, Jaatinen P, Miettinen M, Salmi J, Ala-Houhala I, Huhtala H, et al. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(6):705-13.
168. Jost C, Krause R, Graninger W, Weber K. Transient hypopituitarism in a patient with nephropathia epidemica. BMJ Case Rep. 2009;2009.
169. Hautala T, Mähönen SM, Sironen T, Hautala N, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. Ann Med. 2010;42(5):344-51.
170. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, Särkioja T, Salmela PI, et al. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala Virus Infection: Magnetic Resonance Imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. Clin Infect Dis. 2002;35(1):96-101.
171. Krumm P, Zitzelsberger T, Gawaz M, Greulich S. Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. BMC Infect Dis. 2019;19(1):15.
172. Saggioro FP, Rossi MA, Duarte MI, Martin CC, Alves VA, Moreli ML, et al. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis. 2007;195(10):1541-9.
173. Xie D, Xu W, Xian Y, Yuan X, Huang Z, You J, et al. Rare case of intracranial hemorrhage associated with seoul virus infection diagnosed by metagenomic next-generation sequencing. J Clin Lab Anal. 2021;35(2):e23616.
174. Lo SH, Chen PT, Yu WJ, Hsieh KS, Chen TC. Case Report: Spinal Subarachnoid Hemorrhage: A Rare Complication of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Am J Trop Med Hyg. 2021;104(4):1432-4.
175. Mocanu A, Cajvan AM, Lazaruc TI, Lupu VV, Florescu L, Lupu A, et al. Hantavirus Infection in Children-A Pilot Study of Single Regional Center. Viruses. 2023;15(4).
176. Terças-Trettel ACP, Melo AVG, Bonilha SMF, Moraes JM, Oliveira RC, Guterres A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in children: case report and case series from an endemic area of Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2019;61:e65.
177. Echterdiek F, Kitterer D, Alscher MD, Schwenger V, Ruckenbrod B, Bald M, et al. Clinical

course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany-analysis of 317 patients. Pediatr Nephrol. 2019;34(7):1247-52.
178. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Balovneva MV, Klempa B, Kruger DH. Severe hantavirus disease in children. J Clin Virol. 2018;101:66-8.
179. Ferrés M, Vial P. Hantavirus infection in children. Curr Opin Pediatr. 2004;16(1):70-5.
180. Pini NC, Resa A, del Jesús Laime G, Lecot G, Ksiazek TG, Levis S, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. Emerg Infect Dis. 1998;4(1):85-7.
181. Yoo KH, Choi Y. Haemorrhagic fever with renal syndrome in Korean children. Korean Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol. 1994;8(5):540-4.
182. Yang X, Yu C, Chen Y, Nian B, Chai M, Maimaiti D, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Complicated by Acute Pancreatitis, High Intraocular Pressure, and Pulmonary Involvement: a Case Report. Infect Drug Resist. 2024;17:1919-25.
183. Hautala N, Partanen T, Kubin AM, Kauma H, Hautala T. Central Nervous System and Ocular Manifestations in Puumala Hantavirus Infection. Viruses. 2021;13(6).
184. Ranjan R, Ranjan S. Ocular Pathology: Role of Emerging Viruses in the Asia-Pacific Region-A Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2014;3(5):299-307.
185. Hautala N, Kauma H, Rajaniemi SM, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, et al. Signs of general inflammation and kidney function are associated with the ocular features of acute Puumala hantavirus infection. Scand J Infect Dis. 2012;44(12):956-62.
186. Hautala N, Kauma H, Vapalahti O, Mähönen SM, Vainio O, Vaheri A, et al. Prospective study on ocular findings in acute Puumala hantavirus infection in hospitalised patients. Br J Ophthalmol. 2011;95(4):559-62.
187. Mehta S, Jiandani P. Ocular features of hantavirus infection. Indian J Ophthalmol. 2007;55(5):378-80.
188. Kontkanen MI, Puustjärvi TJ, Lähdevirta JK. Intraocular pressure changes in nephropathia epidemica. A prospective study of 37 patients with acute systemic Puumala virus infection. Ophthalmology. 1995;102(12):1813-7.
189. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Infect Dis. 2000;182(1):43-8.
190. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(2):117-23.
191. Hjelle B. Hantavirus pulmonary syndrome. In: Laboratory Diagnosis of Viral Infections, Lennette EH, Smith TF (Eds), Marcel Decker, New York . . 1999:Hjelle B.
192. Lee HW. Korean hemorrhagic fever. Prog Med Virol. 1982;28:96-113.
193. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Stenlund H, Avsic-Zupanc T, Hjelle B, et al. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. J Clin Microbiol. 1997;35(5):1122-30.
194. Kallio-Kokko H, Lundkvist A, Plyusnin A, Avsic-Zupanc T, Vaheri A, Vapalahti O. Antigenic properties and diagnostic potential of recombinant dobrava virus nucleocapsid protein. J Med Virol. 2000;61(2):266-74.
195. Sjölander KB, Elgh F, Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Hägglund M, Palmcrantz V, et al. Evaluation of serological methods for diagnosis of Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica). J Clin Microbiol. 1997;35(12):3264-8.
196. Vapalahti O, Kallio-Kokko H, Närvänen A, Julkunen I, Lundkvist A, Plyusnin A, et al. Human B-cell epitopes of Puumala virus nucleocapsid protein, the major antigen in early serological response. J Med Virol. 1995;46(4):293-303.
197. Padula PJ, Rossi CM, Valle MOD, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. J Med Microbiol. 2000;49(2):149-55.
198. Tortosa F, Perre F, Tognetti C, Lossetti L, Carrasco G, Guaresti G, et al. Seroprevalence of hantavirus infection in non-epidemic settings over four decades: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024;24(1):2553.
199. Ferrer JF, Jonsson CB, Esteban E, Galligan D, Basombrio MA, Peralta-Ramos M, et al. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. Am J Trop Med Hyg. 1998;59(3):438-44.
200. Duggan JM. Prevalence of Seoul hantavirus in UK wild rats: an emerging public health problem? Vet Rec. 2019;184(17):523-4.
201. Duggan JM, Close R, McCann L, Wright D, Keys M, McCarthy N, et al. A seroprevalence study to determine the frequency of hantavirus infection in people exposed to wild and pet fancy rats in England. Epidemiol Infect. 2017;145(12):2458-65.
202. Yoshimatsu K, Arikawa J. Serological diagnosis with recombinant N antigen for hantavirus infection. Virus Res. 2014;187:77-83.
203. Yoshimatsu K, Arikawa J. Antigenic properties of N protein of hantavirus. Viruses. 2014;6(8):3097-109.
204. Pettersson L, Rasmuson J, Andersson C, Ahlm C, Evander M. Hantavirus-specific IgA in saliva and viral antigen in the parotid gland in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. J Med Virol. 2011;83(5):864-70.
205. Godoy P, Marsac D, Stefas E, Ferrer P, Tischler ND, Pino K, et al. Andes virus antigens are shed in urine of patients with acute hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Virol. 2009;83(10):5046-55.
206. Wang CY, Zhang HH, Yu SL, Zhu CB. Detection of circulating antigen with a MAb-based sand-

wich-ELISA and its comparison with specific IgM detection in sera of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Hybridoma (Larchmt). 2007;26(1):42-5.
207. Heider H, Ziaja B, Priemer C, Lundkvist A, Neyts J, Krüger DH, et al. A chemiluminescence detection method of hantaviral antigens in neutralisation assays and inhibitor studies. J Virol Methods. 2001;96(1):17-23.
208. Morii M, Yoshimatsu K, Arikawa J, Zhou G, Kariwa H, Takashima I. Antigenic characterization of Hantaan and Seoul virus nucleocapsid proteins expressed by recombinant baculovirus: application of a truncated protein, lacking an antigenic region common to the two viruses, as a serotyping antigen. J Clin Microbiol. 1998;36(9):2514-21.
209. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Wadell G, Juto P. A major antigenic domain for the human humoral response to Puumala virus nucleocapsid protein is located at the amino-terminus. J Virol Methods. 1996;59(1-2):161-72.
210. Green W, Feddersen R, Yousef O, Behr M, Smith K, Nestler J, et al. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. J Infect Dis. 1998;177(6):1696-700.
211. Saksida A, Duh D, Korva M, Avsic-Zupanc T. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis. 2008;197(5):681-5.
212. Ferres M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in chile. J Infect Dis. 2007;195(11):1563-71.
213. Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. Clin Infect Dis. 2013;57(7):943-51.
214. Lagerqvist N, Hagström Å, Lundahl M, Nilsson E, Juremalm M, Larsson I, et al. Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus. J Clin Microbiol. 2016;54(5):1335-9.
215. Hjelle B, Tórrez-Martínez N, Koster FT, Jay M, Ascher MS, Brown T, et al. Epidemiologic linkage of rodent and human hantavirus genomic sequences in case investigations of hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis. 1996;173(4):781-6.
216. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. J Infect Dis. 1978;137(3):298-308.
217. Kariwa H, Arikawa J, Takashima I, Isegawa Y, Yamanishi K, Hashimoto N. Enhancement of infectivity of hantavirus in cell culture by centrifugation. J Virol Methods. 1994;49(2):235-44.
218. Lundkvist A, Cheng Y, Sjölander KB, Niklasson B, Vaheri A, Plyusnin A. Cell culture adaptation of Puumala hantavirus changes the infectivity for its natural reservoir, Clethrionomys glareolus, and leads to accumulation of mutants with altered genomic RNA S segment. J Virol. 1997;71(12):9515-23.
219. Nemirov K, Lundkvist A, Vaheri A, Plyusnin A. Adaptation of Puumala hantavirus to cell culture is associated with point mutations in the coding region of the L segment and in the noncoding regions of the S segment. J Virol. 2003;77(16):8793-800.
220. Plyusnina A, Plyusnin A. Recombinant Tula hantavirus shows reduced fitness but is able to survive in the presence of a parental virus: analysis of consecutive passages in a cell culture. Virol J. 2005;2:12.
221. Schmidt J, Jandrig B, Klempa B, Yoshimatsu K, Arikawa J, Meisel H, et al. Nucleocapsid protein of cell culture-adapted Seoul virus strain 80-39: analysis of its encoding sequence, expression in yeast and immuno-reactivity. Virus Genes. 2005;30(1):37-48.
222. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. Am J Trop Med Hyg. 1985;34(4):810-5.
223. Antoniades A, Grekas D, Rossi CA, LeDuc JW. Isolation of a hantavirus from a severely ill patient with hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. J Infect Dis. 1987;156(6):1010-3.
224. Elliott LH, Ksiazek TG, Rollin PE, Spiropoulou CF, Morzunov S, Monroe M, et al. Isolation of the causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. Am J Trop Med Hyg. 1994;51(1):102-8.
225. Schmaljohn AL, Li D, Negley DL, Bressler DS, Turell MJ, Korch GW, et al. Isolation and initial characterization of a newfound hantavirus from California. Virology. 1995;206(2):963-72.
226. Lundkvist A, Wiger D, Hörling J, Sjölander KB, Plyusnina A, Mehl R, et al. Isolation and characterization of Puumala hantavirus from Norway: evidence for a distinct phylogenetic sublineage. J Gen Virol. 1998;79 (Pt 11):2603-14.
227. Vulin J, Murri S, Madrières S, Galan M, Tatard C, Piry S, et al. Isolation and Genetic Characterization of Puumala Orthohantavirus Strains from France. Pathogens. 2021;10(3).
228. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, Simpson SQ, Levy H, Hallin GW, et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med. 1998;26(2):409-14.
229. Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40(6):1334-40.
230. Cornejo R, Ugalde D, Llanos O, Bisbal P, De la Barrera L, Romero C, et al. Prone Position Ventilation Used during a Transfer as a Bridge to Ecmo Therapy in Hantavirus-Induced Severe Cardiopulmonary Syndrome. Case Rep Crit Care. 2013;2013:415851.
231. Ulloa-Morrison R, Pavez N, Parra E, Lopez R, Mondaca R, Fernandez P, et al. Critical care management of hantavirus cardiopulmonary syndrome. A narrative review. J Crit Care. 2024;84:154867.
232. Dara SI, Albright RC, Peters SG. Acute sin nombre hantavirus infection complicated by renal failure requiring hemodialysis. Mayo Clin Proc. 2005;80(5):703-4.

233. Geladari V, Sarafidis PA, Alexandrou ME, Faitatzidou D, Nikolaidou C, Stangou M, et al. A patient with dialysis-dependent acute kidney injury due to hantavirus complicated with SARS-CoV-2 infection. Clin Nephrol Case Stud. 2022;10:64-70.
234. Rista E, Pilaca A, Akshija I, Rama A, Harja E, Puca E, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Albania. Focus on predictors of acute kidney injury in HFRS. J Clin Virol. 2017;91:25-30.
235. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. Rev Med Virol. 2013;23(1):35-49.
236. Kim S, Sung SH, An HR, Jun YH, Yu M, Ryu DR, et al. A case report of crescentic glomerulonephritis associated with Hantaan virus infection. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(8):2790-2.
237. Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot C, et al. Chronic renal failure after Puumala virus infection. Pediatr Nephrol. 1999;13(9):934-5.
238. van Ypersele de Strihou C, Méry JP. Hantavirus-related acute interstitial nephritis in western Europe. Expansion of a world-wide zoonosis. Q J Med. 1989;73(270):941-50.
239. Martinuč Bergoč M, Lindič J, Kovač D, Ferluga D, Pajek J. Successful treatment of severe hantavirus nephritis with corticosteroids: a case report and literature review. Ther Apher Dial. 2013;17(4):402-6.
240. Easterbrook JD, Klein SL. Corticosteroids modulate Seoul virus infection, regulatory T-cell responses and matrix metalloprotease 9 expression in male, but not female, Norway rats. J Gen Virol. 2008;89(Pt 11):2723-30.
241. Seitsonen E, Hynninen M, Kolho E, Kallio-Kokko H, Pettilä V. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25(4):261-6.
242. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U. Severe thrombocytopenia and response to corticosteroids in a case of nephropathia epidemica. Am J Kidney Dis. 1998;31(1):116-20.
243. Kyriakidis I, Papa A. Serum TNF-α, sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome. Virus Res. 2013;175(1):91-4.
244. Taylor SL, Krempel RL, Schmaljohn CS. Inhibition of TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB by hantavirus nucleocapsid proteins. Ann N Y Acad Sci. 2009;1171 Suppl 1:E86-93.
245. Strandin T, Hepojoki J, Wang H, Vaheri A, Lankinen H. Hantaviruses and TNF-alpha act synergistically to induce ERK1/2 inactivation in Vero E6 cells. Virol J. 2008;5:110.
246. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis. 1996;173(1):38-43.
247. Alkharsah KR. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2018;19(6).
248. Wang W, Zhang Y, Li Y, Pan L, Bai L, Zhuang Y, et al. Dysregulation of the β3 integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed hyperpermeability upon treatment with VEGF. Arch Virol. 2012;157(6):1051-61.
249. Gavrilovskaya I, Gorbunova E, Koster F, Mackow E. Elevated VEGF Levels in Pulmonary Edema Fluid and PBMCs from Patients with Acute Hantavirus Pulmonary Syndrome. Adv Virol. 2012;2012:674360.
250. Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, Mackow ER. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. J Virol. 2011;85(5):2296-303.
251. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis. 1991;164(6):1119-27.
252. Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, da Costa VG. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. Virusdisease. 2014;25(3):385-9.
253. Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Lombardi VC, Morzunov SP, Reis HJ, Palotás A, et al. Andes-virus-induced cytokine storm is partially suppressed by ribavirin. Antivir Ther. 2013;18(4):575-84.
254. Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, Ebihara H, Feldmann H. In vitro and in vivo activity of ribavirin against Andes virus infection. PLoS One. 2011;6(8):e23560.
255. Marcus KA, Johann-Liang R, Powers JH. Ribavirin trials and hantavirus--what we should not conclude. Clin Infect Dis. 2005;40(10):1550-1.
256. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1307-13.
257. Murphy ME, Kariwa H, Mizutani T, Tanabe H, Yoshimatsu K, Arikawa J, et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. J Vet Med Sci. 2001;63(6):637-45.
258. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, Jolson HM, Khan AS, Ksiazek TG, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. Antivir Ther. 1999;4(4):211-9.
259. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, et al. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. Antivir Ther. 2015;20(4):377-86.
260. Hooper JW, Ferro AM, Wahl-Jensen V. Immune serum produced by DNA vaccination protects hamsters against lethal respiratory challenge with Andes virus. J Virol. 2008;82(3):1332-8.
261. Brocato RL, Wu H, Kwilas SA, Principe LM, Josleyn M, Shamblin J, et al. Preclinical evaluation of a fully human, quadrivalent-hantavirus polyclo-

nal antibody derived from a non-human source. mBio. 2024;15(10):e0160024.
262. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. Viruses. 2019;11(7).
263. Trialsgov C. Hantavirus. Disponible en 113Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, et al High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial Clin Infect Dis 2013; 57:943 Acceso el 11 de mayo de 2026. 2026.
264. Buys KK, Jung KH, Smee DF, Furuta Y, Gowen BB. Maporal virus as a surrogate for pathogenic New World hantaviruses and its inhibition by favipiravir. Antivir Chem Chemother. 2011;21(5):193-200.
265. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):4673-80.
266. Smyk JM, Majewska A. Favipiravir in the Battle with Respiratory Viruses. Mini Rev Med Chem. 2022;22(17):2224-36.
267. Miettinen MH, Makela SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Koobi T, Vaheri AI, et al. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. Nephron Clin Pract. 2009;112(2):c115-20.
268. Outinen TK, Mäkelä S, Clement J, Paakkala A, Pörsti I, Mustonen J. Community Acquired Severe Acute Kidney Injury Caused by Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Has a Favorable Outcome. Nephron. 2015;130(3):182-90.
269. Klingström J, Granath F, Ekbom A, Björkström NK, Ljunggren HG. Increased risk for lymphoma following hemorrhagic fever with renal syndrome. Clin Infect Dis. 2014;59(8):1130-2.
270. Kääriäinen S, Ollgren J, Dub T, Laine O, Sinisalo M, Hepojoki J, et al. Risk of lymphoid malignancies increased after Puumala virus infection in Finland, 2009-2019: A retrospective register-based cohort study. Int J Infect Dis. 2023;131:1-6.
271. Yi YJ, Kang M, Kim WK, Huh K, Klingström J, Song JW, et al. Association between haemorrhagic fever with renal syndrome and cancers. Int J Infect Dis. 2021;113:127-35.
272. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3669-79.

Si desea citar nuestro artículo:
Bouza E, Sánchez Fructuoso A, Villegas A, Alvar J. Infección por Hantavirus: Visión global y situación en España. An RANM. 2026;143(02): 182–206. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.as01

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev06
Enviado*: 02.06.26 | Revisado: 18.06.26 | Aceptado: 24.07.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS CON MÁS DE VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO

OUTCOMES OF LIVER TRANSPLANTATION IN ADULT PATIENTS WITH 20 OR MORE YEARS OF FOLLOW-UP

Carlos Jiménez Romero[1]; Enrique Moreno González[2]; Óscar Caso Maestro[3]; Alberto Marcacuzco Quinto[3]; Iago Justo Alonso[4]

1. *Catedrático Emérito de Cirugía de la UCM. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Cirugía de España.*
2. *Catedrático Emérito de Cirugía de la UCM. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Cirugía de España.*
3. *Prof. Asociado de Cirugía. UCM. Adjunto de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Doce de Octubre.*
4. *Prof. Titular de Cirugía. UCM. Adjunto de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Doce de Octubre.*

Palabras clave:
Trasplante de hígado; Supervivencia a largo plazo; Factores de Riesgo de supervivencia; Morbimortalidad pos-trasplante hepático; Tumores de novo.

Keywords:
Liver transplantation; Long-term survival; Risk factors of survival; Morbimortality pos-liver transplantation; De novo tumors.

Resumen

Desde el primer trasplante hepático (TH), realizado por Starzl, en 1963, los resultados han ido mejorando con el paso del tiempo durante el primer año del TH, pero esta mejoría no ha ocurrido con el seguimiento a largo plazo. Según varios estudios publicados, las causas más frecuentes de mortalidad a los 20 años del TH en adulto han sido las de origen no inmunológico, como el fallo hepático (recurrencia de la cirrosis por VHC, VHB y etilismo, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática), infecciones, tumores *de novo*, complicaciones cardiovasculares, recidiva del hepatocarcinoma, complicaciones pulmonares y fallo renal crónico. En este trabajo se analizaron la morbimortalidad y factores de riesgo de supervivencia de los estudios ya publicados, respecto a los pacientes con TH, seguidos durante un periodo de 20 o más años después del trasplante, valorando asimismo la estrategia para mejorar los resultados a largo plazo.

Abstract

Since the first liver transplantation (LT) performed by Starzl in 1963, outcomes during the first post-transplant year have progressively improved. However, similar advances have not been consistently observed in long-term follow-up. According to several published studies, the leading causes of mortality 20 years after adult LT are predominantly non-immunological and include liver failure (resulting from recurrence of hepatitis C virus- or hepatitis B virus-related cirrhosis, alcohol-related liver disease, primary graft dysfunction, and hepatic artery thrombosis), infections, *de novo* malignancies, cardiovascular complications, recurrence of hepatocellular carcinoma, pulmonary complications, and chronic kidney disease.

The present study aims to review and analyze the morbidity, mortality, and survival-related risk factors reported in previously published studies involving LT recipients with a follow-up period of 20 years or longer after transplantation. In addition, strategies to improve long-term outcomes and survival following LT will be evaluated.

INTRODUCCIÓN

Desde el primer trasplante hepático (TH), realizado por Starzl el al. (**1**) en 1963, hasta el momento actual, la supervivencia de los pacientes ha ido mejorando progresivamente, en base a la introducción de un gran número de cambios entre los que se incluyen: técnicas de extracción y preservación del injerto hepático, con utilización de éstos sin límite de edad mediante una selección cuidadosa, injertos procedentes de muerte circulatoria controlada y no controlada, injertos de donantes vivos, injertos por bipartición hepática (un hígado para dos receptores), selección de los pacientes receptores según el modelo para enfermedad hepática terminal (*model for end-stage liver disease* [MELD]),

Autor para la correspondencia
Carlos Jiménez Romero
Tlf.: +34 649 462 424 | E-Mail: Carlos.jimenez@inforboe.es

introducción de nuevos inmunosupresores, uso de nuevos antivirales y antibióticos para prevención y tratamiento de las infecciones, mejora de las técnicas anestesiológicas y quirúrgicas, cuidados posoperatorios y revisiones en consulta ambulatoria (**2-6**). En varios estudios que han analizado la supervivencia del paciente a los 20 años de seguimiento, los resultados de la supervivencia en diferentes periodos ha sido la siguiente: entre 82%-96% a 1 año; entre 48%-71% a 5 años; entre 38%-72,7% a 10 años; y entre 22%-52,5% a 20 años (**2,3,7-9**). Por tanto, la supervivencia a 1 año del TH ha mejorado significativamente con el paso del tiempo, pero no así la supervivencia a largo plazo, considerando la aparición de múltiples complicaciones y factores de riesgo como las causas del descenso de dicha supervivencia. Nuestro objetivo del presente trabajo fue analizar dichas causas y los factores de riesgo de supervivencia de los pacientes durante un seguimiento superior a 20 años.

Importancia de la calidad del donante en el trasplante hepático

Los mejores resultados del TH se obtuvieron con injertos ideales, es decir los que tenían <40 años, fallecieron por traumatismo craneoencefálico, permanecieron hemodinámicamente estables en la UCI, y no presentaron enfermedad transmisible ni alteraciones histológicas hepáticas (**10**), pero este tipo de donantes es actualmente muy escaso en España, gracias al significativo descenso de fallecimientos por accidentes de tráfico (22% en el año 2000 frente al 4,7% en el 2017). Es evidente que la solución para poder realizar más TH, y así evitar la mortalidad en lista de espera de los pacientes, implicaba un aumento de los donantes a expensas de aceptarlos con mayor edad, considerando que en los años 90 del pasado siglo lo habitual era no utilizar los injertos hepáticos por debajo de 60 años. Asimismo, en el año 2000 la edad media de nuestros donantes hepáticos era de 47 años, con progresivo aumento de la edad hasta llegar a los 60,8 años de media en el año 2017 (**11**). La utilización para TH de injertos septuagenarios (**12**), octogenarios (**13,14,15**) e incluso nonagenarios (**16**), constituyó una alternativa segura, siempre que se hiciera una selección cuidadosa de los donantes añosos emparejados con receptores mayores de 50 años, consiguiendo así una supervivencia del receptor y del injerto comparables con la utilización de injertos de menor edad (**17**). No obstante, se demostró que la utilización de injertos añosos en receptores con VHC daba lugar a una recurrencia precoz y agresiva del VHC en alrededor del 15%-20% de los casos, con la consiguiente disminución de la supervivencia del paciente e injerto (**18**). Este hallazgo frenó la utilización de injertos añosos en pacientes con cirrosis por VHC, hasta que, en el 2014, se empezó a tratar a estos pacientes cirróticos con infección por VHC, antes o después del TH, con antivirales de acción directa (AAD). Con dicho tratamiento se consiguió una respuesta viral sostenida del VHC del 96,8%, por lo cual ya se podían utilizar, de forma segura, los injertos hepáticos de cualquier edad sin apenas riesgo de recurrencia del VHC (**19**).

Actualmente, los injertos hepáticos >75 años utilizados en España para TH ha supuesto el 12,7% de todos los TH realizados entre los años 2022 y 2024 (**20**). Según nuestra experiencia, para obtener buenos resultados en TH los injertos octogenarios deberían reunir las siguientes condiciones para su aceptación: estabilidad hemodinámica en UCI, función hepática normal, estancia en UCI < 72 horas, isquemia fría <8 horas, histología normal en biopsia hepática rutinaria, isquemia caliente <1 hora y evitar el trasplante en pacientes con valores de MELD >20 (**15**).

Otra práctica llevada a cabo por nuestra Unidad de Trasplante para obtener injertos hepáticos fue el método de extracción hepática en fallecidos por muerte circulatoria no controlada (parada cardiocirculatoria brusca, en domicilio o en la calle, con reanimación cardiopulmonar inmediata por el servicio de Urgencias del Samur o Suma), con posterior traslado al hospital, donde se conectaba a un ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea). De este modo, durante un periodo de 10 años (2006-2016), partiendo de una oferta global de 265 posibles de donantes con muerte circulatoria no controlada, se consiguieron trasplantar 75 injertos hepáticos, con la obtención de una supervivencia del paciente a 5 años similar a la obtenida con utilización de injertos de donantes fallecidos por muerte cerebral (71,5% versus 78,8%; p= 0,180), aunque la supervivencia del injerto a 5 años fue significativamente menor cuando se utilizaron injertos de muerte circulatoria frente a injertos de donantes con muerte cerebral (63,6% versus 76,5%; p=0,013) (**21**). Aparte de realizar 75 TH, con la técnica de extracción multiorgánica, de estos donantes se obtuvieron también 237 riñones de los donantes con muerte circulatoria con los que se realizaron otros tantos trasplantes renales (**22**). Este método de obtención de órganos era de máxima complejidad por la gran participación y urgente disponibilidad de recursos humanos y materiales (Samur, Suma, helicópteros, coordinadores de trasplante, cirujanos, enfermeras, celadores, etc.). No obstante, este método de obtención de órganos dejó de utilizarse, sustituyéndose en la actualidad por la donación debida a muerte circulatoria controlada. Otras técnicas para conseguir más injertos hepáticos, aunque efectuadas con menor frecuencia, han sido los trasplantes parciales, realizando hepatectomías en donante vivo (injertos parciales de los segmentos hepáticos II-III o II-IV para receptores infantiles o los segmentos V-VIII para trasplantar a un adulto). Por último, la técnica de bipartición hepática (*split*) o la obtención de 2 injertos de un hígado para trasplantar a dos pacientes, normalmente un adulto y un niño.

En una serie multicéntrica europea que analizó la influencia de la edad del donante sobre la supervivencia del receptor del TH, donde se comparaban los TH realizados con injertos mayores de 65 años frente a los TH realizados con injertos menores de 55 años, se concluyó que la supervivencia era significativamente mayor cuando los pacientes se trasplantan con los injertos hepáticos de 55 años

(**3**). Sin embargo, en un estudio comparativo entre los pacientes trasplantados de hígado con injertos mayores de 70 años (n=212) frente a los trasplantados con injertos menores de 70 años (n=212) no observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años (**23**).

Relación de la edad del donante con la supervivencia del paciente

Hasta hace varios años la indicación de TH estaba limitada en España hasta 65 años, con la práctica excepción en nuestra unidad de TH donde se aceptaba hasta los 70 años, y en casos raros hasta los 72-73 años. Recientemente, se ha ampliado esta indicación hasta los 70-73 años en algunos grupos de TH. En el periodo comprendido entre 2022 y 2024, el 50% de los TH realizados en España se han llevado a cabo en receptores >60 años (**20**). En un estudio multicéntrico europeo se analizó la relación de la edad del receptor con la supervivencia del paciente, observándose un descenso significativo de la supervivencia a medida que la edad del receptor ascendía desde 60 a 70 años (**3**). En nuestro reciente estudio donde analizamos los factores de riesgo de supervivencia al comparar los pacientes fallecidos y los supervivientes durante un periodo superior a 20 años, la tasa de receptores de TH >60 años fue significativamente superior entre los no supervivientes (37,1% vs 17,5%; p<0,001), al igual que la mediana de edad fue significativamente superior en el mismo grupo (57 años vs 47 años; p<0,001) (**24**).

Complicaciones del TH relacionadas con el descenso de la supervivencia del paciente

Entre las complicaciones más frecuentes relacionadas con el descenso de la supervivencia pos-TH se han destacado: las complicaciones quirúrgicas, el fallo primario del injerto (FPI), tumores *de novo*, infecciones, enfermedades cardiovasculares, fallo renal, complicaciones pulmonares y efectos adversos por el uso prolongado de inmunosupresores. El FPI se ha definido como el requerimiento de un retrasplante durante los primeros 7-10 días pos-TH o el fallecimiento del paciente debido al no funcionamiento del injerto después de haber descartado las causas extrahepáticas. El fallo crónico del injerto hepático se ha referido como el producido por rechazo crónico o por recurrencia de la enfermedad por la que se ha trasplantado al paciente (cirrosis etílica, cirrosis por VHB o VHC, hepatocarcinoma).

En el momento actual, los inmunosupresores más frecuentemente utilizados en TH son el tacrolimus, el micofenolato mofetilo y los mTORi (sirolimus y everolimus), siendo el más potente y utilizado el tacrolimus. En nuestro régimen inmunosupresor se ha tendido a retirar los corticoides durante los tres primeros meses del TH y a reducir las dosis de tacrolimus en combinación con micofenolato mofetilo para prevenir en lo posible los efectos adversos del primero. La tasa de rechazo agudo se ha reportado entre 21%-61% y la de rechazo crónico alrededor del 6%, en las series con seguimiento del TH durante 20 o más años (**8,9,24**). Nuestras tasas de rechazo agudo (32,5% vs 37%) y crónico (9,5% vs 9,2%) fueron similares entre nuestros dos grupos de pacientes, supervivientes y fallecidos con seguimiento mayor de 20 años (**24**).

La menor supervivencia asociada al uso prolongado de CyA o tacrolimus se atribuyó a sus efectos adversos: enfermedad renal crónica, neurotoxicidad, diabetes, infecciones, tumores *de novo*, recidiva del hepatocarcinoma, enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia (**25-27**). Se ha propuesto un consenso para unificar la clasificación de las complicaciones cardiovasculares asociadas al TH (infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, ictus, fallo cardiaco con hospitalización, arritmias graves, parada cardiaca y muerte cardiovascular) (**28**).

Las complicaciones quirúrgicas como las biliares (**29**), la necesidad de transfusión sanguínea intraoperatoria (**8,24**) y la estenosis o trombosis de la arteria hepática (**24**) se han correlacionado con una disminución significativa de la supervivencia del paciente. Sin embargo, la presencia de trombosis portal, tipo de reconstrucción biliar o complicaciones biliares no han repercutido de manera significativa sobre la tasa de supervivencia de los pacientes (**24**).

Respecto a la morbilidad pos-TH, la incidencia de complicaciones pulmonares y renales y la menor frecuencia del tratamiento con AAD en nuestros pacientes con VHC fueron significativamente más altas entre los no supervivientes frente a los supervivientes pos-TH (**24**). Entre las complicaciones pos-TH, referidas en la literatura, los tumores *de novo* (**30**), las infecciones (**31-33**), las complicaciones pulmonares (**34**) y las secuelas por el uso prolongado de CyA o tacrolimus se correlacionaron con una menor supervivencia de los pacientes (**32,33**), (**Tabla 1**).

Retrasplante hepático

Existe una gran disparidad entre las tasas de retrasplante de las diferentes series publicadas con seguimiento de 20 años. Así, la oscilación es entre 4,5% y 17,2%, exponiéndose como causas más frecuentes de retrasplante la recidiva no tumoral de la enfermedad primaria, rechazo agudo o crónico, fallo primario del injerto, complicaciones vasculares y biliares e infección (**3,7,9,35**). Por otro lado, con un seguimiento mayor de 20 años, el número total de retrasplantes fue de 22 (6,7%), sin diferencia significativa entre los 6 (4,8%) del grupo de supervivientes frente a 16 (5,6%) en el grupo de fallecidos. Asimismo, las principales indicaciones o causas del retrasplante fueron: rechazo crónico, recurrencia del VHC, colangiopatía isquémica, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática (**24**).

Tabla 1. Complicaciones del TH relacionadas con menor supervivencia
-Complicaciones quirúrgicas: biliares, trombosis arteria hepática
-Fallo del injerto:
*Fallo primario: presentación entre 7-10 días postrasplante y con riesgo de fallecimiento del paciente si no se realiza un retrasplante durante este periodo.
*Rechazo o recurrencia de la enfermedad (etilismo, cirrosis VHC o VHB, hepatocarcinoma)
-Tumores *de novo:* suelen presentarse a partir del 2º año del TH.
-Infecciones
-Enfermedad cardiovascular
-Complicaciones pulmonares
-Uso prolongado de inhibidores de la calcineurina (CyA, tacrolimus)

Causas de exitus con seguimiento de veinte años pos-TH

Hasta ahora solo se habían publicado cuatro series de TH en adultos con seguimiento máximo de 20 años (**3,7-9**). En la experiencia con un seguimiento superior a 20 años, el periodo mediano fue de 23,7 (20-34,3) años en supervivientes frente a 6,2 (0-29,5) años en no supervivientes (**24**).

Según las series publicadas, las causas de fallecimiento de los pacientes con TH seguidos durante 20 años fueron: fallo hepático (incidencia entre 9,3%-34,3%), infecciones (14,4%-20,6%), tumores *de novo* (8,3%-19,9%), complicaciones cardiovasculares (6%-14,9%), recidiva del hepatocarcinoma (5%-14,4%), complicaciones pulmonares (6%), rechazo agudo o crónico (0,5%-9,8%), complicaciones biliares (1,5%-3,4%), fallo renal (1,5%-2,6%) y complicaciones gastrointestinales (0,8%-1,3% (**3,7-9**); (**Tabla 2**). Cuando el seguimiento fue mayor de 20 años, la mayor incidencia de mortalidad sucedió entre el segundo y el vigésimo año pos-TH, siendo las causas y su incidencia de mortalidad: fallo hepático en 95 (33,6%) pacientes, tumores *de novo* en 63 (22%), enfermedad cardiovascular en 53 (18,7%), infección en 42 (14,8%), recidiva de hepatocarcinoma en 7 (2,5%), complicaciones pulmonares en 6 (2,1%) y miscelánea en 17 (6%) (**24**); (**Tabla 3**).

El fallo del injerto fue la causa más frecuente de mortalidad en los estudios con seguimiento a 20 o más años, correspondiendo el mayor número a los fallecidos por recurrencia del VHC. Sin embargo, el tratamiento actual del VHC con AAD y sus excelentes resultados, con desaparición de la recurrencia viral, hace presagiar que el fallo hepático pasará a un puesto alejado entre las causas actuales de mortalidad de los pacientes seguidos durante un largo espacio de tiempo (19).

Tabla 2. Causas de exitus en pacientes con TH y seguimiento a 20 años
-Fallo hepático (recurrencia del VHC, VHB y etilismo, FPI, TAH): 9,3%-34,3%
-Infecciones: 14,4%-20,6%
-Tumores de novo: 8,3%-19,9%
-Complicaciones cardiovasculares: 6%-14,9%
-Recidiva de HCC: 5%-14,4%
-Complicaciones pulmonares: 6%
-RzA o RzC: 0,5%-9,8%
-Complicaciones biliares: 1,5%-3,4%
-Fallo renal: 1,5%-2,6%
-Complicaciones gastrointestinales: 0,8-1,3%

(Schoening, AJT 2013; Dopazo, Hepatol Int 2015; Adam, Transpl Int 2018; De Simone, J Clin Med 2024).

Tabla 3. Causas de mortalidad pos-TH con un seguimiento mayor de 20 años

Causasdeexitus	**Mortalidadglobal 283/409(69,2%)pat**	***1apost-TH*** *62(21,9%)*	***2-10apost-TH*** 95(33,6%)	***11-20apost-TH*** *96(33,9%)*	***>20apost-TH*** *30(10,6%)*
Fallohepático	***95(33,6%)***		**32(33,7%)**		
RecurrenciaVHC	56(19,8%)	7(11,3%)	2(2,1%)	**15(15,6%)**	2(6,6%)
RecurrenciaVHB	7(2,5%)	1(1,6%)	**10(10,5%)**	2(2,1%)	2(6,6%)
Recurrencia etílica	21(7,4%)	3(4,8%)	0(0%)	6(6,2%)	2(6,6%)
Fallo1ºInjerto	7(2,5%)	7(11,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Trombosis arteria hepática	4(1,4%)	4(6,4%)		0(0%)	0(0%)
Tumores de novo	63(22%)	6(9,7%)	23(24,2%)	28(29,2%)	6(20%)
Cardiovascular	53(18,7%)	12(19,3%)	10(10,5%)	24(25%)	7(23,3%)
Infección	42(14,8%)	12(19,3%)	11(11,6%)	13(13,5%)	6(20%)
RecidivaHCC	7(2,5%)	1(1,6%)	3(3,1%)	2(2,1%)	1(3,3%)
Pulmonar	6(2,1%)	3(4,8%)	1(1%)	1(1%)	1(3,3%)
Miscelánea	17(6%)				
Hemorragia digestiva	5(1,8%)	1(1,6%)	1(1%)	2(2,1%)	1(3,3%)
Alzheimer	2(0,7%)	0(0%)	0(0%)	1(1%)	1(3,3%)
Traumatismo craneal	2(0,7%)	0(0%)	1(1%)	0(0%)	1(3,3%)
Mielinolisis central pontina	1(0,4%)	1(1,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Insuficiencia renal	1(0,4%)	1(1,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Coma diabético	1(0,4%)	0(0%)	0(0%)	1(1%)	0(0%)
Vólvulo intestinal	1(0,4%)	1(1,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Desconocida	4(1,4%)	2(3,2%)	1(1%)	1(1%)	0(0%)

La mortalidad de causa cardiovascular, durante un seguimiento de 49 meses, se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y diabetes pre-TH, hipertensión y creatinina elevada al año del TH (**36**). El consumo de tabaco se ha mostrado también como un factor de riesgo cardiovascular e ictus (**37**) y la sepsis bacteriana ha resultado ser la causa final del fallecimiento por infección (**38**).

La incidencia de tumores *de novo* en pacientes con TH ha sido 2-3 veces mayor que en la población general (**38,39**), siendo los factores de riesgo más importantes: largo periodo de seguimiento, inmunosupresión (CyA, tacrolimus, corticoides, anticuerpos, azatioprina), edad avanzada, consumo de alcohol y/o tabaco, obesidad, exposición al sol, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante, infecciones virales (VHB, VHC, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano-8) (**30, 40-43**). Se ha observado un efecto sinérgico entre el consumo de alcohol y tabaco, de manera que el riesgo de desarrollar un tumor *de novo* es siete veces más frecuente en dichos pacientes (**44**), presentando después del TH tumores de localización fundamentalmente en el tracto aero-digestivo superior (suelo de la boca, lengua, faringe, laringe, esófago y pulmón) y piel no melanoma (**30,42,45**). La incidencia del cáncer de pulmón en TH ha oscilado entre el 0,1%-2,4%, siendo 40 veces más frecuente que en la población no trasplantada y con muy mal pronóstico debido al diagnóstico tumoral en estadios avanzados (**46**). En una reciente publicación, el tiempo mediano transcurrido entre el TH y el diagnóstico de tumores *de novo* fue de 106 meses entre los supervivientes frente a 100 meses en los fallecidos, correspondiendo a 27 (21,4%) tumores en supervivientes frente a 75 (26,5%) tumores en fallecidos, sin diferencia significativa entre los grupos (p=0,166). Los tumores *de novo* más frecuentemente diagnosticados fueron los de piel, linfomas, pulmón, riñón, cabeza y cuello (boca, lengua, faringe-laringe) y colorrectales (**24**).

Supervivencia actuarial de los pacientes e injertos

La supervivencia actuarial, publicada en cuatro estudios de TH en pacientes adultos, durante periodos de 1, 5, 10, 15 y 20 años, se refleja en la **Tabla 4**, correspondiendo la supervivencia a 20 años entre 22%-52,5% (**3,7-9**). En el último estudio publicado sobre supervivencia a largo plazo, las tasas de supervivencia actuarial del paciente a 1,3,5,10,15,20 y 30 años después del TH fueron: 82,2%, 75,4%, 68,6%, 56,1%, 43,9%, 37,7%, y 27,3%, respectivamente, mientras que las tasas de supervivencia actuarial del injerto, durante los mismos periodos de tiempo, fueron 80,1%, 72,1%, 65,6%, 52,5%, 40,9%, 34%, y 18,9%, respectivamente (**24**).

Si nos atenemos a dos series publicadas de TH pediátrico, la supervivencia a 20 años, tanto la del paciente (69%-71%) como la del injerto (53%-69%) fueron significativamente más altas que las habituales descritas en adultos (**2,35**).

Factores de riesgo de supervivencia del paciente

En varios estudios se han detectado los siguientes factores de riesgo asociados a la supervivencia del paciente a 20 años: injertos hepáticos de donantes y receptores mayores de 55 años, tiempo de isquemia caliente del injerto >49 minutos, tiempo de isquemia fría >8,9 horas, puntuación MELD del paciente >34, paciente hospitalizado en el momento del TH, pacientes con tumor, infección por VHC, diabetes 1 año antes de realizar el TH y complicaciones biliares (**2,9,29**). En el análisis multivariante de un trabajo reciente, se demostraron tres factores de riesgo de supervivencia del paciente: edad del receptor, transfusión sanguínea e insuficiencia renal pos-TH (**24**). Para mejorar la supervivencia de los pacientes, aparte de evitar los factores de riesgo mencionados, se han considerado la toma de medidas preventivas contra los tumores *de novo*, como el cese del consumo de tabaco y alcohol, cribaje periódico de los tumores, minimización de la inmunosupresión, buen control de las infecciones, diabetes, función renal y enfermedad cardiovascular y tratamiento de la infección por VHC con AAD (**19,24,32,47**). Los pacientes tratados con CyA o tacrolimus, durante un periodo de 5 años, han llegado a desarrollar una insuficiencia renal crónica hasta en el 18% de los casos (**48**). Ante esta situación, se debe sustituir la inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (ICN: CyA y tacrolimus) por una inmunosupresión no nefrotóxica como la monoterapia con micofenolato mofetilo o mTORi (sirolimus o everolimus) con la intención de mejorar la función renal y otros eventuales efectos adversos de los ICN (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular) (**49,50**).

Factores asociados a una mayor supervivencia del paciente a los 20 años

En la revisión de la literatura también hemos hallado una serie factores que contribuyen a una mayor supervivencia del paciente y que están relacionados fundamentalmente con la calidad o características de los donantes y la ausencia de morbilidad de los receptores (**2,8,9,29**); (**Tabla 5**).

Tabla 4. Supervivencia actuarial pos-TH con seguimiento a 20 años

Trasplante hepático en adultos. Supervivencia del paciente					
	1-año	5-años	10-años	15-años	20-años
Schoening, 2013	88,4%	-	72,7%	-	52,5%
Dopazo, 2015	-	48%	38%	-	22%
Adam, 2018	83%	71%	61%	51%	41%
De Simone, 2024	96%	69%	55%	42,8%	34%

(Schoening, AJT 2013; Dopazo, Hepatol Int 2015; Adam, TranspI Int 2018; DeSimone, J Clin Med 2024)

Trasplante hepático pediátrico. Supervivencia a 20 años
-Supervivencia del Paciente: 69%-71%
-Supervivencia del Injerto hepático: 53%-69%

(Jain, Transplantation 2011; Agopian, Ann Surg 2013)

Tabla 5. Factores asociados a mayor supervivencia a los 20 años del TH
-Sexo femenino de los receptores
-Donantes y receptores <55 años
-Tiempo de isquemia caliente: < 50-60´
-Tiempo de isquemia fría: < 9 h
-Trasplante no urgente
-No hospitalización antes del TH
-TH en la era post-MELD o MELD (BT+creat+INR) ≤ 33
-Ausencia de HCC o VHC
-Ausencia de diabetes
-Ausencia de disfunción renal pre-TH o hepática al año del TH
-Ausencia de complicaciones biliares o re-TH

(Duffy, Ann Surg 2010; Agopian, Ann Surg 2013; Dopazo, Hepatol Int 2015; De Simone, J Clin Med 2024).

CONCLUSIONES

Como conclusiones referimos que las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes adultos trasplantados de hígado con 20 o más años de seguimiento han sido: el fallo hepático, los tumores *de novo*, la enfermedad cardiovascular, la infección, la recidiva del hepatocarcinoma y las complicaciones pulmonares, produciéndose la mayor tasa de mortalidad durante los 15 primeros años pos-TH. Según los estudios publicados, la supervivencia actuarial del TH a los 20 años de seguimiento se ha oscilado entre el 22% y el 52,5%, correspondiendo en nuestra experiencia al 37,7% a los 20 años, y al 27,3% a los 30 años. Entre los factores de riesgo de supervivencia a 20 o más años de seguimiento se han destacado: la edad avanzada del donante o del paciente, la transfusión sanguínea intraoperatoria, la insuficiencia renal pos-TH y la historia de enfermedad tumoral o cardiovascular pre-TH. Como medidas preventivas para aumentar la supervivencia se subrayan: buen control de las funciones cardiovascular, renal y glucémica (diabetes), profilaxis y tratamiento precoz de la infección, cribado de los tumores *de novo* y abstención de sus factores de riesgo (alcohol, tabaco, radiación solar) y minimización de la inmunosupresión en trasplantados con largo tiempo de seguimiento.

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. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-676.
2. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades. Analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. Ann Surg 2013;258:409-421.
3. Adam R, Karam V, Cailliez V, O´Grady JG, et al. Annual Report of the European Liver Transplantation Registry (ELTR)-50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int 2018;31:1293-1317.
4. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation 2018;102:727-743.
5. Durand F. How to improve long-term outcome after liver transplantation? Liv Int 2018;38 (Suppl.1):134-138.
6. Neuberger J. Long-term care of the adult liver transplant recipient. J Clin Exp Hepatol 2022;12:1547-1556.
7. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. Am J Transplant 2013;13:2384-2394.
8. Dopazo C, Bilbao I, Castells L, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. Hepatol Int 2015;9:461-470.
9. De Simone P, Bronzoni J, Martinelli C, et al. Aging with a liver graft: analysis of very long-term survivors after liver transplantation. J Clin Med 2024;13:1087.

10. Jiménez Romero C, Caso Maestro O, Marcacuzco Quinto A, et al. Donantes hepáticos con criterios ampliados. Capítulo 7. En: Moreno González E, Jiménez Romero C, García Sesma A. Trasplantes.1ª Edición. Madrid: Panamericana; 2025. p. 95-101.
11. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham, et al. Characteristics associated with liver failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006;6:783-790.
12. Dosier del Registro Español de Trasplante Hepático (ONT). (Disponible en:http:77www.ont.es).
13. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, et al. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. World J Surg 2013;37:2211-2221.
14. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation. Am J Transplant 2014;14:2062-2071.
15. Jiménez Romero C, Cambra F, Caso O, et al. Octogenarian liver grafts: is their use for transplant currently justified? World J Gastroenterol 2017;23:3099-3110.
16. Caso Maestro O, Justo Alonso I, Marcacuzco Quinto A, et al. Expanding donor age in liver transplantation using liver grafts from nonagenarian donors. Clin Transplant 2022;36:e14684.
17. Haugen CE, Thomas AG, Garonzik-Wang J, et al. Minimizing risks associated with older liver donors by matching to preferred recipients: a national registry and validation study. Transplantation 2018;102:1514-1519.
18. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. J Hepatol 2001;35:666-678.
19. Jiménez-Romero C, Justo I, Marcacuzco A, et al. Safe use of livers from deceased donors older than 70 years in recipients with HCV cirrhosis treated with direct-action antivirals. Retrospective cohort study. Int J Surg 2021;91:105981.
20. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria General de Resultados Año 2024.
21. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: a 10-year single-center experience. Transplantation 2019;103:2497-2505.
22. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. Am J Transplant 2019;19:434-447.
23. Caso-Maestro O, Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, et al. Analyzing predictors of graft survival in patients undergoing liver transplantation with donors aged 70 years and over. World J Gastroenterol 2018;24:6391-5402.
24. Jiménez-Romero C, Vivas-López A, Marcacuzco A, Caso O, Bernaldo de Quiros M, Justo-Alonso I. Risk factors of adult recipient survival beyond 20 years since liver transplantation: retrospective cohort study. Hepatol Int 2026;20:408-418.
25. Ojo AO. Renal disease in recipients of non-renal solid organ transplantation. Semin Nephrol 2007;27:498-507.
26. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus through levels, rejection and renal impairment in liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant 2012;12:2797-2814.
27. Carenco C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. Am J Transplant 2015;15:678-686.
28. Biolato M, Pedicino D. Major adverse cardiovascular events after liver transplantation: call for a shared definition. Abstract Sesions. 2026 ILTS Congress. Mayo 6-9. Ginebra (Suiza).
29. Duffy JP, Kao K, Ko CY, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation. Analysis of 20-year survivors. Ann Surg 2010; 252:652-661.
30. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. World J Hepatol 2015;7:942-953.
31. San Juan Garrido R, Fortún Abete J, Montejo Baranda M, Varo Pérez E. Trasplante hepático. Capítulo 24. En: Aguado García. Infecciones en pacientes trasplantados. 3ª edición. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 473-498.
32. Daniel KE, Eickhoff J, Lucey MR. Why do patients die after a liver transplantation? Clin Transpl 2017;31:e12906.
33. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, et al. No gains in long-term survival after liver transplantation over the past three decades. Ann Surg 2019;269:20-27.
34. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012;57:675-688.
35. Jain A, Singhal A, Fontes P, et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17-to 20-year longitudinal follow-up. Transplantation 2011;91:1025-1030.
36. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. Liver Int 2019;39:1557-1565.
37. Van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009;15:648-655.
38. Collet D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry Audit. Am J Transplant 2010;10:1889-1896.
39. Aberg E, Isoniem H, Hockerstedt K. Long-term results of liver transplantation. Scand J Surg 2011;100:14-21.

40. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:939-944.
41. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:87-99.
42. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from the novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology 2009;137:2010-2017.
43. Carenco C, Faure S, Herrero A, Assenat E, Duny Y, Danan G, et al. Incidence of solid organ cancers after liver transplantation: comparison with regional cancer incidences rates and risk factors. Liver Int 2015;35:1748-1755.
44. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:1159-1164.
45. Patel JA, Daoud D, Jain A. Review of standardized incidence ratios (SIR) of non-lymphoid de novo malignancies after liver transplantation: structures analysis of global differences. Transplant Rev 2022;36:100670.
46. Jiménez C, Manrique A, Marqués E, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. Transpl Int 2007;20:57-63.
47. Palaniyappan N, Peach E, Pearce F, et al. Long-term outcomes (beyond 5 years) of liver transplant recipients – A transatlantic multicenter study. Liver Transpl 2024;30:170-181.
48. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003;349:931-940.
49. Saliba F, Duvoux C, Guhenheim J, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial. Am J Transpl 2017;17:1843-1852.
50. Jiménez-Romero C, Justo Alonso I, Caso Maestro O, et al. Indications and long-term outcomes of using mycophenolate mofetil monotherapy in substitution for calcineurin inhibitors in liver transplantation. Transpl Int 2025;38:13790.

Si desea citar nuestro artículo:
Jiménez Romero C, Moreno González E, Caso Maestro O, Marcacuzco Quinto A, Justo Alonso I. Resultados del trasplante hepático en pacientes adultos con más de veinte años de seguimiento. An RANM. 2026;143(02): 207–215. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev06

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev07
Enviado*: 24.03.26 | Revisado: 29.03.26 | Aceptado: 15.04.26
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

HIPERTENSION PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA. ENDARTERECTOMÍA COMO TRATAMIENTO RESOLUTIVO

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION. RADICAL TREATMENT WITH ENDARTERECTOMY

Carlos García-Montero[1]

1. *Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. RANM Miembro Correspondiente*

Palabras clave:
Hypertension pulmonar; Tromboembolismo; Endarterectomía; Presión arterial pulmonar; Resistencia vascular pulmonar; Tratamiento multimodal.

Keywords:
Pulmonary hypertension; Thromboembolism; Endarterectomy; Pulmonary artery pressure; Pulmonary vascular resistance; Multimodal therapy.

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTE) es una complicación infrecuente del embolismo pulmonar agudo, único o recidivante, con una incidencia entre 0,1%- 3% y una prevalencia de hasta 9%. Dejada a su evolución espontánea, conlleva una mortalidad entre 30%- 60% a los 3 años, similar a la observada en la hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP). No todos los pacientes con HPTE sufren de hipertensión pulmonar en reposo ni todos ellos cuentan con antecedentes de embolismo agudo. La endarterectomía, como tratamiento curativo definitivo de la HPTE, está indicada en 60% de los casos aunque el manejo actual de la enfermedad contempla un abordaje multimodalidad, combinando cirugía, angioplastia de balón y medicación vasodilatadora. El presente trabajo describe la evolución conceptual del tratamiento quirúrgico de la HPTE., aporta el algoritmo diagnóstico de la enfermedad y expone brevemente las bases del manejo multimodalidad de la HPTE.

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of single or recurrent acute pulmonary embolism, with a 0.1%- 3% incidence and up to 9% prevalence. Although infrequently diagnosed, CTEPH carries a high mortality in the mid-term evolution, not indistinctly from primary pulmonary hypertension. However, not all CTEPH patients exhibit Pulmonary Artery Hypertension at rest nor do they have a history of pulmonary embolism. In the past few decades, endarterectomy has emerged as a definite therapy for, around 60% of CTEPH cases, not withstanding a multimodal approach, encompassing Pulmonary Balloon Angioplasty plus vasodilator medication. This manuscript, a) describes the clinical background and historical development of the endarterectomy technique, b) offers insight on the diagnostic work-up of CTEPH., and c) expands on the multimodality approach for contemporary management of CTEPH.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTE) es una complicación infrecuente del embolismo pulmonar agudo, único o recidivante, con una incidencia en torno a 0,1-3% (1) y una prevalencia que puede llegar a 9% (2). Aunque infradiagnosticada, se estima que puede afectar a entre 3 y 30 casos/ millón de población (1), y se asocia a una alta morbimortalidad -30%- 60% a los 3 años (3)- cuando se deja a su evolución espontánea, siendo aconsejable mantener un alto índice de sospecha diagnóstica en los estadios iniciales de la enfermedad. El Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) describió en su publicación original 1028 casos de hipertensión pulmonar, recogiendo por primera vez los correspondientes a HPTE y por aceite tóxico o por enfermedad veno-oclusiva (4) El estudio mostró una prevalencia de 16 (HAP) y 3,2 (HPTE)/ millón de población y la incidencia estimada fue de 3,7 y 0,9/ año, respectivamente, con una tasa de supervivencia de 87%, 75% y 65% al cabo de 1, 3 y 5 años, sin apreciar diferencias significativas entre el grupo de HAP y el HPTE.

El curso de la HPTE está marcado por la resolución incompleta del material tromboembólico y su transformación fibrosa, comprometiendo distintos territorios vasculares pulmonares. Al consiguiente

Autor para la correspondencia
Carlos García-Montero
Monte, 6 · 28120 Madrid
Tlf.: +34 609 154 345 | E-Mail: carloscruzgarciamontero@gmail.com

aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) se asocia el remodelado microvascular, elevando la resistencia vascular media (RVPm) y aumento de circulación bronquial, abocando a un cuadro de fracaso del ventrículo derecho (VD) que limita la actividad y compromete gravemente la supervivencia.

Sin embargo, no todos los pacientes con HPTE tienen antecedentes de embolismo agudo ni todos ellos presentan HAP en reposo. Las Guías (5) de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea recomiendan la *tromboendarterectomía pulmonar* (TEP) como tratamiento de elección para casos indicados de HPTE. La indicación de cirugía se basa en criterios hemodinámicos y de accesibilidad quirúrgica en los segmentos pulmonares afectados, aunque también deben considerarse los factores de comorbilidad y la discrepancia entre RVPm y número de territorios accesibles. Se estima que 40% de todos los casos HPTE son no-quirúrgicos (6). Para el 60% restante, la TEP representa la triple ventaja de a) mejoría hemodinámica, por caída de la PAPm y RVPm, b) mejoría respiratoria, por reducción del espacio muerto,y c) mejoría clínica, por adecuada respuesta funcional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

La disfunción ventilatoria causada por HPTE sitúa los pacientes en clase funcional NYHA (*New York Heart Association*) III- IV e imposibilidad para una vida activa independiente. La PAPm en reposo es > 25 mmHg con una presión capilar < 15 mmHg y una RVPm > 3 UW (240 dinas/ seg/ cm^{-5}). Estos registros empeoran con el ejercicio, pudiendo llegar al síncope por esfuerzo.

Desde el punto de vista topográfico, el material tromboembólico en bifurcación de ramas pulmonares y ramas principales –niveles I y II- es fácilmente accesible por vía anterior. En cambio, la afectación en ramas segmentarias y subsegmentarias – niveles III y IV- plantea más dificultades y experiencia quirúrgica (7). El criterio quirúrgico viene definido por el número de segmentos afectados abordables, rechazando aquellos pacientes en que el número de segmentos ocluidos supere claramente al de ramas vasculares accesibles. En caso de duda, existe una plataforma creada por la *International CTEPH Association* (www.cteph-association.org/educational-platform/) donde pueden debatirse las imágenes correspondientes a cada caso.

La indicación quirúrgica también incluye casos con ausencia de HAP en reposo, con la perspectiva de mejoría tras desobstrucción de los segmentos pulmonares ocluidos, aunque la TEP es una técnica para mejorar los síntomas más que el pronóstico de vida. Tampoco es una técnica preventiva, de modo que el riesgo/ beneficio de la cirugía debe evaluarse caso a caso. Se trata de una enfermedad bilateral, aunque la afectación pueda ser mayor en un lado y apenas haya ramas arteriales ocluidas en el contralateral.

DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN QUIRÚRGICA Y SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TROMBOENDARTERECTOMÍA

La enfermedad vascular pulmonar de origen tromboembólico está infradiagnosticada desde las primeras descripciones clínicas en la segunda mitad del s. XX. En 1963 Houk et al (8) describieron 240 casos de tromboembolismo crónico, de los que sólo 6 fueron diagnosticados en vida y tan sólo 3 fueron llevados a quirófano (Tabla I). La incidencia de HPTE se estima en torno a 5 casos/ millón/ año (9), aunque otros autores (10) piensan que la incidencia real triplica ese dato, y definen un tiempo medio de 14 meses entre la presentación clínica y el diagnóstico.

Dado que la resolución del episodio embólico agudo debería ser completa a los 3 meses, parece lógico que el estudio diagnóstico comience a partir de este momento, siguiendo el algoritmo propuesto en las Guías europeas (11). El riesgo de padecer HPTE se basa en los síntomas de presentación clínica –disnea, edemas miembros inferiores, dolor torácico, hemoptisis, síncope- así como criterios EKG –bloqueo rama derecha y desviación izquierda del eje QRS- y analíticos, especialmente NT-proBNP. Sin embargo, tal y como demostró el estudio *In-Shape II (12)* los hallazgos en el ECO pueden ser inespecíficos, en cuyo caso debe procederse según indiquen los datos en la angio-TAC efectuada para el diagnóstico del episodio embólico previo. En este momento, la **gammagrafía V/Q** (ventilación/ perfusión) muestra las anomalías segmentarias de perfusión pulmonar, con una sensibilidad del 97% y un valor predictivo negativo cercano al 100%, de forma que un resultado negativo excluye el diagnóstico de HPTE (10). No obstante, su baja especificidad obliga a realizar otros estudios de confirmación especialmente cateterismo derecho y **angiografía pulmonar** (Tabla II).

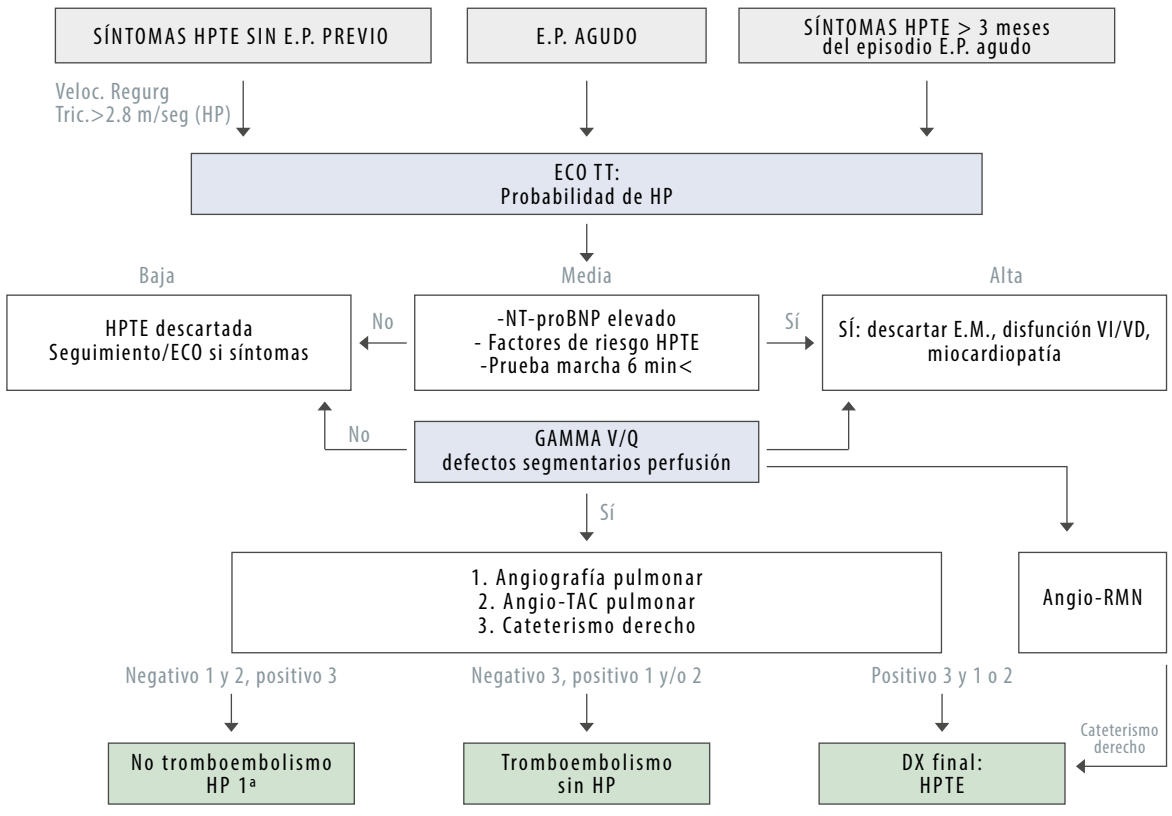
La angiografía muestra el nivel de obstrucción pulmonar y orienta al cirujano sobre la accesibilidad del material tromboembólico. Las imágenes son de amputación de ramas pulmonares, afilamiento del lecho vascular con irregularidades en la íntima y anomalías morfológicas de ramas segmentarias y subsegmentrias (Fig. 1). El cateterismo derecho confirma el registro de presiones elevadas a nivel pre-obstrucción, así como datos de función del VD y válvula tricúspide y la angio-TAC informa sobre calidad y espesor de la pared vascular y extensión de la red bronquial u otras enfermedades pulmonares (6) aunque infravalora la enfermedad vascular distal. La combinación del cateterismo y la angio-TAC resulta útil para establecer el diagnóstico

Tabla I. Perspectiva histórica del abordaje a la hipertensión pulmonar tromboembólica.

Autor	Año	Contribución	Comentarios
Laennec RTH	1819	1ª descripción embolismo pulmonar	Ligada a trombosis venosa profunda
Virchow R	1846	Hipercoagulación+ estasis+ endotelio	Triada de Virchow
Trendelenburg F	1908	1ª embolectomía quirúrgica, II E.I.I.	Muerte, lesión a.mamaria
Lungdahl M	1928	1ª descripción oclusión crónica TE	2 pacientes muertos x fracaso VD
Hollister LE& Cull VL	1956	Asociación TE- HAP	No más de 200 casos en el mundo
Hurwitt ES	1956	1ª TEP: transesternal, oclusión cavas, hipotermia	Paciente muerto intraquirófano (embolectomía)
Snyder WA	1961	Toracotomía V E.I.D.	Confirmación funcional post-TEP
Hufnagel C& Moser K	1962	1ª TEP con éxito	Protocolo operatorio
Nash ES	1966	Toracotomía y bypass cardiopulmonar	Extracción fibrosa completa
Utley J& Moser K	1982	Estrategia operación parada circulatoria	Foco de luz frontal, aspirador-disector
Chitwood R	1984	85 casos en el mundo	Mortalidad 22%

E.I.I. espacio intercostal izquierdo, E.I.D. idem derecho. VD, ventrículo derecho. TE, tromboembolismo. HAP, hipertensión arterial pulmonar. TEP, tromboendarterectomia pulmonar.

Tabla II. Algoritmo diagnóstico para Hipertensión Pulmonar Tromboembólica (HPTE).
Mod. de Ann Cardiothorac Surg 2022; 11(2): 82-97



Leyenda: HPTE, hipertensión pulmonar tromboembólica; EP, embolismo pulmonar; ECO TT, ec transtorácico; EM, estenosis mitral; VI/ VD, ventrículo izquierdo/ derecho; Dx, diagnóstico.

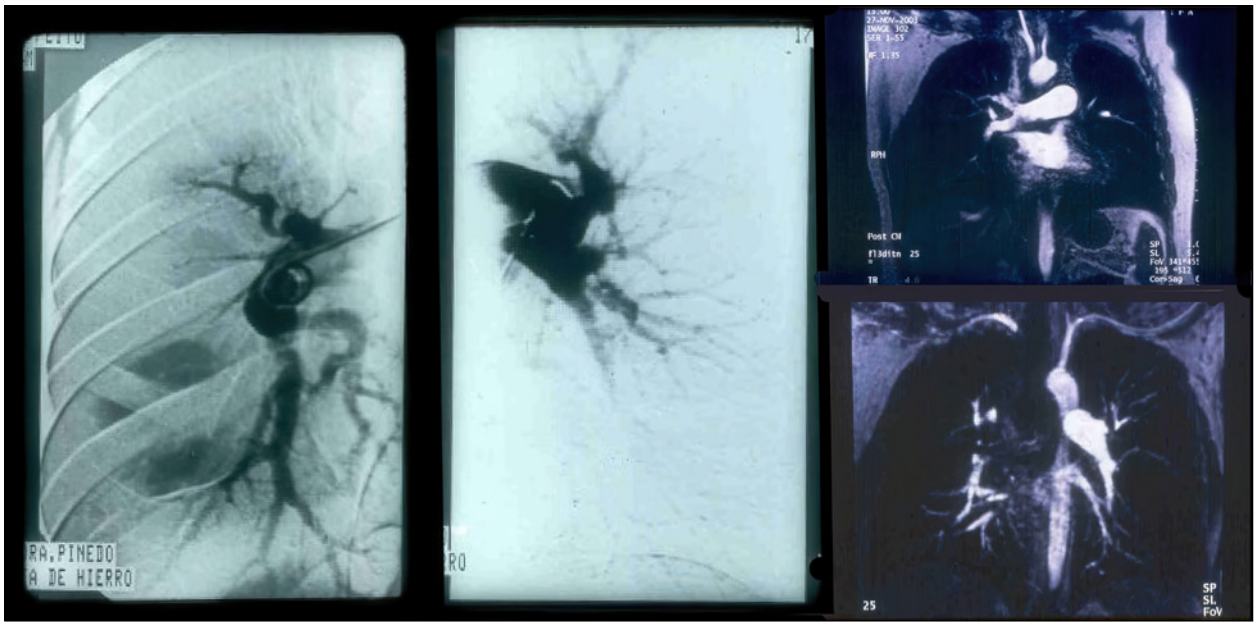


Figura 1. Patrones angiográficos (izq.) y de angio-RMN (der.) del tromboembolismo pulmonar crónico (ver texto).

de enfermedad vascular pulmonar, con o sin tromboembolismo y/o HAP, con o sin síntomas. En nuestra experiencia, la angio- RMN aporta información anatómica y morfológica del lecho pulmonar y VD, mostrando correlación con el plano de clivaje. En casos de duda, la arteriografía pulmonar aporta información adicional, combinando la coronariografía selectiva (13,14).

Un estudio (17) internacional llevado a cabo en EE. UU., Europa, Japón y Argentina mostró que tan sólo 10- 15% de los pacientes HPTE son eventualmente operados, de modo que la cifra real de casos quirúrgicos podría oscilar entre 1,5 y 2,7/ millón/ año, como en Papworth, Reino Unido, el centro de mayor experiencia fuera de EE. UU (18).

EVALUACIÓN QUIRÚRGICA

Una vez establecido el diagnóstico de HPTE, la *endarterectomía* es el mejor método para resolver los síntomas y revertir el cuadro hemodinámico. La accesibilidad del material trombótico define la operabilidad (15) según el nivel de obstrucción: ramas principales -nivel I-, lobares –nivel II-, segmentarias –nivel III- o subsegmentarias –nivel IV- Las obstrucciones en nivel IV sólo son extraíbles a partir del material proximal (16)

Aunque la mejoría clínica y hemodinámica dependen sobre todo de la resolución quirúrgica, también debe considerarse el grado de disfunción de VD y los riesgos asociados, incluyendo estado general del paciente y su respuesta a la prueba de marcha de 6 minutos (PM6). Ni la edad avanzada ni la obesidad constituyen factores excluyentes pero una clase funcional IV supone un elevado riesgo operatorio. La existencia de enfisema y la desproporción entre número de segmentos pulmonares afectados y lesiones accesibles son situaciones desaconsejables.

En total, 60% de los casos HPTE son potencialmente quirúrgicos, si bien el número estimado varía entre los 5 y 15 casos/ millón/ año (6,9,10)

TROMBOENDARTERECTOMÍA: LA OPERACIÓN

Los avances técnicos en el tratamiento quirúrgico de la HPTE se basan en una serie de principios:

a. Circulación extracorpórea y parada circulatoria en hipotermia profunda, 20º- 24ºC, fundamental para poder visualizar el árbol vascular pulmonar, sin interferencia del retorno bronquial.

b. Identificación y evaluación del correcto plano de disección, marcado por cambios de coloración y relieve en el endotelio. Esta fase es crucial, pues sólo hay un plano correcto que permita extraer el molde oclusivo en su totalidad, mientras que una disección superficial provocará su fragmentación y si es más profunda, la perforación de la pared.

c. La endarterectomía será, necesariamente, bilateral, aunque siempre exista más oclusión en un lado, generalmente, derecho.

El instrumental específico para la operación es un juego de aspiradores- disectores con varios terminales de morfología adaptada a los distintos calibres vasculares (fig. 2). La extracción del

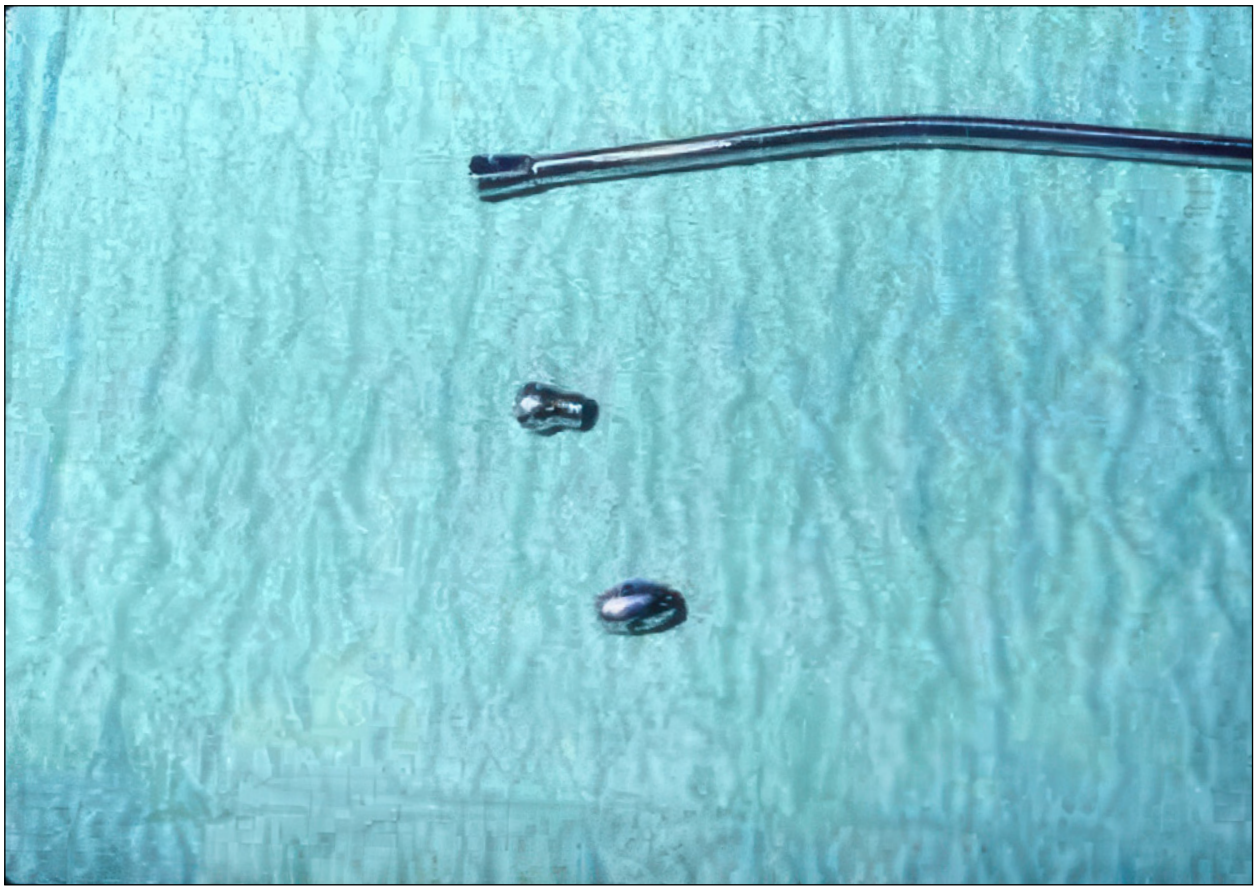


Figura 2. Aspirador-disector con olivas intercambiables para Endarterectomía pulmonar.

Figura 3. Distintos tipos de espécimen quirúrgico correspondientes a tromboendarterectomía pulmonar.

material trombofibroso se realiza mediante tracción firme y mantenida desde el plano de disección inicial y progresando distalmente con el aspirador- disector a medida que se encuentran nuevas ramas segmentarias. La técnica exige mantener constante la tracción, cuidando de no perforar la pared arterial, pues cualquier desgarro, especialmente en zonas de difícil acceso, puede tener consecuencias graves. Una vez completada la *endarterectomía*, puede reanudarse la circulación extracorpórea durante 10- 15 min. antes de volver a parada circulatoria para abordar el otro pulmón. El material extraído es de morfología variable, y su recontrucción *ex situ* debería mostrar las puntas correspondientes a ramas segmentarias y subsegmentarias (fig. 3)

Generalmente el plano de disección se sitúa entre la íntima y la media, aunque a veces, el endotelio es frágil y la disección debe extenderse a la media, hasta obtener un molde de consistencia adecuada pues la calidad de la pared vascular no es previsible con los actuales medios de diagnóstico por imagen. En caso de duda, puede hiperinsuflarse el pulmón –*bubble test (19)*- para descartar fistula entre el espacio alveolar y el vascular, pudiendo entonces sellarse con fibrina u otra cola biológica. Si la hemorragia endobronquial es grave, puede hacerse bloqueo selectivo del bronquio correspondiente, o también, conectar el paciente a un sistema de oxigenación membrana extracorpórea (ECMO) hasta resolver la situación (20).

COMPLICACIONES Y RESULTADOS

Aparte las propias de la cirugía cardiaca abierta, la principal complicación de la TEP es el *edema de reperfusión*, por derivación preferente del flujo a zonas previamente ocluidas (fig.4). Se define como insuficiencia respiratoria e inestabilidad hemodinámica con hipoxia y acompañada de infiltrados pulmonares, en uno o más territorios revascularizados, durante las primeras 72 h y obligando a intubación prolongada (15,16,21). Casi todos los pacientes expresan en mayor o menor medida esta respuesta, siendo importante en aproximadamente 50% de los casos.y pudiendo llegar a hemoptisis franca entre 5% y 7% (24).de los pacientes.

La necesidad de ECMO afecta a 12% de los casos con alta -> 12,5 UW- RVPm, resultando además, en una prolongada estancia hospitalaria y mayor mortalidad, por contraposición a grupos de menor RVPm.(20,21) . El riesgo operatorio aumenta, por la dificultad en la desconexión de circulación extracorpórea, su evolución tormentosa y la elevada incidencia de arritmias, afectando a 60% de los casos (19). El riesgo es mayor en los casos de HPTE segmentaria y subsegmentaria o cuando la TEP no sea resolutiva, persistiendo el componente obstructivo distal, al que se añade el fracaso de VD. Esta situación, similar a la observada en ocasiones tras el trasplante de pulmón por HAP es debida a descompensación ventricular izquierda, causante del componente precapilar de la HAP (21), y que cede tras varios días de soporte ECMO. (fig. 4). A pesar de la reducción en mortalidad, desde 31% a 5% en los casos de HPTE con fracaso derecho (19,22), se trata de pacientes más lábiles, que a medio plazo requerirán tratamiento médico selectivo, frente al grupo de pacientes electivos -45% versus 20% (23)- . Sin duda, la estrategia de soporte ECMO resulta vital en pacientes con HAP residual y/o hipoxia persistente y refractaria al óxido nítrico (N.O.) inhalado y una ventilación balanceada, pues permite estabilizar la situación cardiorrespiratoria y evaluar los siguientes pasos terapéuticos a seguir.

Figura 4. Edema de reperfusión tras tromboendarterectomía pulmonar, 1º (sup.) y 2º dia (inf.) postoperatorio.

En cuanto a los resultados a corto y medio plazo, es escaso el número de estudios prospectivos y comparativos de TEP *versus* tratamiento médico, contemporáneos y en el mismo centro (Tabla III). En su primer análisis retrospectivo, el grupo de Papworth recogía la experiencia nacional inglesa sobre 469 pacientes a lo largo de 5,5 años, y supervivencia a 3 años del 70% con tratamiento médico y 76% tras TEP, que subía a 90% una vez descontada la mortalidad operatoria (16). La HAP persistente –definida como PAPm> 25 mmHg y/o RVPm> 3 UW- afectó a 35% de los supervivientes, y aunque no tuvo efecto sobre la tasa de supervivencia global sí provocaba una peor respuesta funcional, tanto en reposo como en ejercicio. Similares resultados fueron publicados en Toronto sobre 400 pacientes, operados entre 2005 y 2020, con tasas de supervivencia a los 10 años de 84% y 78% para RVPm<12,5 UW y >12,5 UW, respectivamente (20) . En el primer grupo puede incluirse el efecto beneficioso de la terapia médica de inducción -31% frente a 15%, respectivamente-, aunque la recuperación funcional y por ECO fue similar en los 2 primeros años así como la mortalidad tardía por fracaso de VD.

La relevancia de una adecuada función del VD sobre la evolución a largo plazo fue descrita por el grupo de Bolonia, sobre 170 pacientes operados entre 2003 y 2020 (24). La supervivencia fue de 87% y 75% a 5 y 10 años, respectivamente,, incluyendo a 43 pacientes con PAPm = 34 mmHg y RVPm = 5,2 UW tras TEP. Otra cohorte del mismo grupo, de pacientes inoperables en tratamiento médico selectivo, logró una supervivencia de 72% y 39% en el mismo tiempo, subrayando así la importancia de una TEP resolutiva y también, de un meticuloso seguimiento, clínico y hemodinámico.

La mayor experiencia mundial en TEP es del grupo en San Diego (UCSD), que ha completado su caso número 4000 (8,26). Recientemente publicaron los resultados comparando cohortes contemporáneas a nivel proximal –I y II- como distal –III y IV-, englobando 563 y 231 casos, respectivamente (29) operados entre 2012 y 2021. En el 2º grupo había mayor incidencia de esplenectomía, trombosis inferior y terapia tiroidea de sustitución, además de inducción médica selectiva -63% *versus* 50%-, aunque la carga hemodinámica era similar en ambos. Paradójicamente, hubo HAP residual en 6,9% de los casos niveles I y II y sólo 3,9% en los pacientes de niveles III y IV, mientras que la tasa de hemorragia endobronquial fue 6,6% y 3%., respectivamente. Estas cifras evidencian la amplia experiencia del grupo en el manejo de casos complejos de HPTE. En población asiática, Liu et al (27) describen un mayor beneficio de la cirugía en los pacientes con mayor deterioro funcional previo, aunque también un tiempo medio de intubación de 9 d y estancia en UVI de 11 d.

Tabla III. Efectos hemodinámicos de la tromboendarterectomía pulmonar.

			Pre-TEP		Post-TEP				
Autor	Año TEP	Pacientes (N)	**PAPm (mmHg)**	RVPm (UW)	**PAPm (mmHg)**	RVPm (UW)	Terapia de inducción	Mortalidad operatoria (%)	Comentarios
Sakurai[48]	2005-13	122	47±10	10,5±4,6	-	-	100%	7,4	
Madani[6]	1999-2010	1500	46,1± 11,4	10,7±5,5	-	-	45%	3,7	Nivel III
Nierlich[46]	1992-2013	214	51,0	10,7±4,8	32,7±1,1	4,2±2,5	-	6,5	ECMO 19,3 (+33%) TxP uni:3 (+ 100%)/ doble TxP 1
Ren[47]	2001-2017	19	79±19 (PsAP)	12,4±6,8	48±19 (PsAP)		100%	11	Lesiones neurológicas
Perrot[20]	2005-2020	100	55±10	17,1±4,7			38%	4,0	ECMO en 12%
Mercier[22]	2016-2020	336 69 13	42±11 45±10 43±11	5,0 6,2 5,0	32±2,6 33,73 33,1± 8,5		0 100 APB	3,9 13 0	ECMO 8,7. ECMO 20,6 ECMO 9,1
Liu[27]	2005-2019	27	45±11,8	10,4±4,0			-	3,7	
Montero[28]	1990-2000	18	85,1±16,1	11,0±6,6	47,2± 6,7	4,5± 2,5	0	11,1	ECMO: 5,4

TEP, tromboendarterectomia pulmonar. PAPm, presión arteria pulmonar media. PsAP, idem presión sistólica. RVPm, resistencia vascular pulmonar media. ECMO, oxigenación de membrana extracorpórea. TxP, trasplante de pulmón. +, mortalidad.

La serie de Puerta de Hierro quedó limitada al periodo 1990- 2000 (28). De 46 casos evaluados, 21 fueron considerados quirúrgicos y 18 finalmente operados. La edad media era 47,6 ± 11,9 años y existían factores pro-coagulantes (déficit proteína C/ S, antitrombina III/ crioglobulinemia) en 1/3 de los casos, trombosis profunda de MM. II. en 11 y filtro de cava –como protocolo preoperatorio- en 8. Todos los pacientes estaban en clase funcional NYHA III/ IV, con una PAPm 85,0 ± 16,1 mmHg y RVPm 11,06 ± 6,63 UW. En el postoperatorio inmediato 12 pacientes presentaron edema de reperfusión y 1 caso más, de *distress* respiratorio con compromiso de VD. Hubo 1 caso de delirio transitorio y otros 2 de fracaso VD que requirieron soporte ECMO. Dos casos de *exitus* se debieron a hemorragia endobronquial incoercible y fracaso multorgánico. La PAPm en los supervivientes estudiados por cateterismo derecho, fue 47,2 ± 6,7 mmHg y la RVPm, 4,52 ± 2,57 UW, siendo ambas reducciones significativas (p= 0,02 y 0,05, respectivamente) respecto al preoperatorio. A los 3 meses, todos los pacientes estaban en clase funciona I/ II, sin oxigeno suplementario y con anticoagulación oral permanente (28).

DISCUSIÓN

La HPTE es una forma potencialmente curable de HAP, y aparece en el 3% de los pacientes que han sufrido uno o varios episodios de embolismo pulmonar (2). Por razones no del todo conocidas, no se produce la reabsorción del trombo, sufriendo una reorganización fibro- trombótica progresivamente oclusiva, bien en ramas principales/ secundarias –niveles I y II-, bien en territorio segmentario/ subsegmentario –niveles III y IV-. Paralelamente se produce una microvasculopatía distal, responsable del aumento de la RVP, y una evolución clínica hacia fracaso de VD. La HPTE se incluye en el grupo 4 de la clasificación clínica de la HAP (REHAP) (2,29) y su repercusión oscila entre ausencia de síntomas hasta las más graves, con cianosis, disnea de reposo y sincope de esfuerzo. El diagnóstico de la HPTE se basa principalmente en los síntomas clínicos, la demostración de lesiones fibro-trombóticas en las pruebas de imagen y la confirmación de HAP precapilar en el cateterismo cardiaco.

Actualmente, el tratamiento de la HPTE está planteado desde una perspectiva multimodalidad (29) que contempla 3 escenarios: i) terapia de inducción farmacológica, ii) angioplastia pulmonar de balón (APB), y iii) *endarterectomía*. Si el paciente tiene indicación quirúrgica, TEP es el tratamiento de elección en un 60% de los casos, aunque en el Registro Español de HP –REHAP- la proporción es de sólo 34% (2). Varias razones justifican este desfase: escasa correlación entre síntomas y gravedad hemodinámica, inaccesibilidad de las lesiones obstructivas y riesgo hemodinámico excesivo. Los factores asociados a una mayor mortalidad quirúrgica incluyen (2,3) una avanzada clase funcional, presión elevada en aurícula derecha, terapia de inducción –como-puente a la cirugía, RVPm > 12,5 UW y persistencia de HAP post- TEP, hasta en el 25% de los casos (29). Directamente dependiente de la experiencia quirúrgica, la mortalidad operatoria hoy día está en torno al 5%, siempre que el grupo mantenga una actividad constante. Ello implica (15,16,25) una amplia experiencia en cirugía cardiotorácica y dominio de la hipotermia profunda con parada circulatoria, manejo del diagnóstico por imagen – TAC, RMN, arteriografía-, y un equipo multidisciplinar con la posibilidad de realizar TEP, APB y la inducción farmacológica en el mismo centro, además de realizar un mínimo de 50 operaciones/ año, incluyendo casos de obstrucción segmentaria y subsegmentaria (7,27).

En España existen actualmente 2 centros con calificación CSUR –Centros, Servicios y Unidades de Referencia- para manejo de la HPTE. En una reciente publicación conjunta (30) se describen 338 casos operados entre 2007 y 2020, edad media 53,5 ± 15 años, PAPm 46,5 ± 13,1 mmHg y RVPm 9,55 ± 4,91 UW. La mayoría (77,7%) de los casos corresponden a los niveles I y II, y 22,3% al nivel III, y ninguno de nivel subsegmentario. El síndrome de reperfusión pulmonar se dio en 48 casos (14,2%), y en 22 (7,4%) hubo fracaso de VD, más otros 20 casos (5,9%) de complicaciones neurológicas. La mortalidad operatoria (3,3%) y supervivencia a 5 años (90,5%) fueron satisfactorias. El análisis uni- y multi- varianza mostró como principales determinantes de mortalidad, la RVPm> 12,5 UW, aparición de insuficiencia cardiaca congestiva y necesidad de soporte ECMO, siendo significativa la reducción de PAPm y RVPm en pacientes con evolución favorable.

En un amplio metaanálisis sobre 61 estudios, Brookes et al (31) describieron una mortalidad hospitalaria post- TEP media de 8,4%, oscilando entre 0,8% y 24,4% mientras el edema de reperfusión osciló entre 3% y 96%, con una mediana de 18,8%. La mortalidad asociada a necesidad de ECMO variaba entre 43% y 75% (33). Las indicaciones para ECMO son invariablemente, fracaso de VD con imposibilidad de desconexión de la circulación extracorpórea y severa hipoxemia por edema de reperfusión.

Tras una TEP resolutiva se produce un marcado descenso en los valores de PAPm y RVPm (4,7,15,32,33). Aunque no todos los grupos describen el problema de la HAP residual, ésta aparece entre el 8,2% y 44,5% de los casos (33), definida como PAPm> 30 mmHg ó >25 mmHg a los 6 meses. Como factores de riesgo en la no-resolución del cuadro se citan RVPm> 12,5 UW previa y enfermedad microvascular persistente (4,33), que se asocia a una peor respuesta en la PM6 y la evolución clínica, mayor tasa de reingreso hospitalario y muerte tardía (31,33). Puede esperarse una supervivencia a 5 años en torno al 88-90% (31), mientras en el grupo de pacientes inoperables/ bajo tratamiento médico,

la tasa está entre 40- 70% a 3 años (3). Las mayores series inciden en la relación inversa entre volumen de trabajo quirúrgico y mortalidad hospitalaria, tanto en la americana UCSD (6,16) como en Toronto (20), Inglaterra (7,15), Francia (22) y España (2,34), pues la curva de aprendizaje no sólo afecta a los cirujanos sino también a anestesistas/ intensivistas, neumólogos, perfusionistas y personal de enfermería especializada, implicados en el manejo de estos pacientes de alta complejidad.

Actualmente, la inoperabilidad quirúrgica, de pacientes con HPTE (2,33), no comporta tan infausto pronóstico, pues existen la APB y la terapia médica. La APB es un procedimiento endovascular, indicado en pacientes con HPTE no-quirúrgica y/o casos de HP residual o recidivante, tras TEP. La técnica va dirigida a vasos pulmonares de pequeño (1,5- 5 mm) calibre, efectuada en 4-5 sesiones, y englobando un número limitado de segmentos pulmonares (1,2). Las lesiones anulares, de afilamiento vascular progresivo y las semioclusivas suelen presentar menor riesgo que las oclusivas y/o con tortuosidad de las ramas, evaluadas por *tomografía de coherencia óptica* y *ultrasonido intravascular*. Se estima que 1 de 5 pacientes con HPTE sea tributario de APB, aunque el REHAP rebaja esa cifra a 9,6% en nuestro medio (2). Su tasa asociada de eventos adversos se sitúa entre 32% y 46% (35), principalmente relacionados con perforación o rotura vascular. Los resultados obtenidos, en cuanto a capacidad funcional y tasa de supervivencia se aproximan a los obtenidos mediante TEP, aunque la mejoría hemodinámica no es tan marcada. Sin embargo, el remodelado del VD es patente y similar en ambos grupos (36,37).

En cuanto al tratamiento farmacológico, debe entenderse como paliativo en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía, y también como puente-a-TEP -si RVPm> 12,5 UW- o en casos de HP residual/ recidivante. Las Guias de la Sociedad Respiratoria Europea (38) sugieren – clase de recomendación I, nivel de evidencia B- *riociguat* oral como fármaco de elección, dirigida al componente microvascular de la HPTE. Su mecanismo de acción es sobre la guanilato-ciclasa soluble, aumentando la sensibilidad del endotelio al oxido nítrico y facilitando la vasodilatación en las zonas hipoventiladas. Su eficacia se muestra en la reducción de RVP y niveles de NT- proBNP , así como mejoría de clase funcional y aumento de la distancia en la PM6, tal y como confirmaron los estudios CHEST-1 (39) y CHEST-2 (40) . También es útil el *treprostinil* subcutáneo, o mejor, la combinación de varios de los siguientes: antagonista de receptores de la endotelina – *macitentan*-, análogos de la *prostaciclina,* estimulador de la *guanilato-ciclasa* soluble e inhibidor de la *fosfodiesterasa*-5 (2).

Recientemente, el grupo del 12 de octubre, Madrid, ha publicado sus resultados con el tratamiento multimodalidad en la hipertensión pulmonar residual tras TEP, distinguiendo entre PAPm de 26 a 34 mmHg y > 35 mmHg (41). En el primer grupo, 30% de los pacientes requirieron tratamiento con vasodilatadores pulmonares y 3%, APB, mientras en el 2º grupo, la tasa fue de 82% y 21%, respectivamente. La supervivencia a 5 y 10 años fue de 5 y 14 puntos más, respectivamente en el grupo con PAPm residual > 35 mmHg. La experiencia de Kirkby et al (42) es similar, ratificando un peor pronóstico para pacientes sometidos a APB post- TEP respecto de los tratados inicialmente con balón al ser considerados inoperables. Especialmente estimulante resulta la vía apuntada por Fuster y Sanz, basada en la reparación del endotelio vascular pulmonar mediante células procedentes de la médula ósea, según sus observaciones con células madre de origen medular en pacientes diabéticos (43).

La estrategia terapéutica moderna para HPTE combina modalidad de tratamiento con segmento vascular afectado: TEP para lesiones proximales y distales asociadas, APB para lesiones subsegmentarias y fármacos para territorio microvascular (2,29). La terapia médica puede aplicarse como pre-condicionamiento cuando RVPm> 12,5 UW, dejando APB para casos de HP residual o recidivante. Hoy día, el *trasplante pulmona*r (44,45) sólo se contempla para casos inaccesibles, tras TEP no resolutiva y/o con marcado componente microvascular refractario a APB y la combinación de distintos fármacos.

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar tromboembólica es una enfermedad infradiagnosticada, progresivamente incapacitante, y con un componente microvascular de importancia pronóstica.

Actualmente, la *endarterectomía* constituye la terapia de elección en pacientes técnicamente operables. Potencialmente curativa, ofrece una supervivencia superior al 90% a los 3 años frente al 70% sin cirugía, y la mejoría hemodinámica obtenida muestra una marcada reducción en la PAPm y RVPm, con una tasa de hipertensión pulmonar residual en torno al 30%.

La *angioplastia* de balón está recomendada en pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable u obstrucción distal residual post-cirugía. La angioplastia confiere mejoría hemodinámica y clínica, así como remodelado inverso del ventrículo derecho.

El tratamiento *farmacológico* se basa en el *riociguat,* aunque se contemple el uso combinado de distintos agentes -teprostinil, epoprostenol, macitentán- selectivos, siempre asociados a la anticoagulación oral de por vida. Los estudios CHEST-I (39) y CHEST-2 (40) muestran mejoría funcional -en la PM6- y niveles de NT- proBNP, aunque inferiores a las dos opciones anteriores.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Lang, I M., Pesavento, R., Bonderman, D et al.. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Resp J*, 2013; 41(2): 462-468.
2. Martínez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Barberá JA et al. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en España: una década de cambio. *Rev Esp Cardiol* 2021; 74 (5): 384-392.
3. Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J.et al.. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*, 2016; *133*(9), 859-871.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M . Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry . *Eur Resp* J 2012; 40(3): 596-603
5. Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L.,et al (2016). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol (English ed.)*, *69*(2), 177.
6. Madani, M. M., Auger, W. R., Pretorius, V.,et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* (2012). *94*(1), 97-103.
7. Jenkins, D., Madani, M., Fadel, E.,et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, . (2017). *26*(143): 160111 https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2016
8. Houk VN., Hufnagel CA., McClenathan JE et al. chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Report of a case successfully treated by thromboendarterectomy and review of the literature. *Am J Med* 1963; 35: 269-282
9. Kramm T., Wilkens H., Fuge J et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardio*l 2018; 107: 548-553.
10. Verbelen T., Godinas L., Maleux G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, operability assessment and patient selection for pulmonary endarterectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11(2): 82-97.
11. Konstantinides SV., Meyer G., Becartini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, developed in collaboration with the European Society ERS. *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.
12. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM., Bavalia R et al. Non invasive early exclusion of chronic hromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the In-Shape II study. *Thorax* 2021; 76: 1000-1009.
13. Sugiura T., Tanabe N., Matsumura Y et al. role of320-slice CT imaging in the diagnostic working of patients with chronic thromboembolic hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070-1077.
14. Kligerman S., Hisiao A..Optimizing the diagnosis and assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with advancing imaging modalities. *Pulm Circ* 2021; 11(2): 1-12
15. Jenkins DP., Biederman A., D,Armini AC et al. Operability assessment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Lessons from the CHEST-I study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 669-674
16. Madani M., Mayer E., Fadel E et al. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016; 13 (supp.3): S240-247.
17. Gall H., Preston IR., Hinzmann B et al. An international physician survey of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Pulm Circ* 2016¸6(4): 472-482.
18. Condliffe R., Quadery SR., Jenkins DP et al.Decision-making in pulmonary endarterectomy surgery. *Eur Resp J* 2019; 53: 1801973.
19. Guth s., Mayer E., Prüfer D., et al. Pulmonary endarterectomy: technique and pitfalls. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022; 11(2): 180-188.
20. Perrot M., McRae K., Donahoe L., et al. Pulmonary endarterectomy in severe thromboembolic pulmonary hypertension: the Toronto experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11: 133-142.
21. Perrot M., Thenganart J., McRae K., et al. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 369-375.
22. Mercier O., DuBost C., Delaporte A., et al. Pulmonary thromboendarterectomy: the Marie Lannelongue Hospital experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11: 143-150.
23. Abdelnour EB., Donahoe L., McRae K., et al. Central veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to recovery after pulmonary endarterectomy in patients with decompensated right heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41(6): 773-779.
24. Dardi F., Manes A., Guarino D., et al. Long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11 (2): 172-174.
25. Jamieson SW., Pomar JL. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an historical perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11(2): 98-105
26. Fernandes TM., Kim NH., Kerr KM., et al. Distal vessel pulmonary thromboendarterectomy: results from a single institution. *J Heart Lung Transplant* 2023; 42(8): 1112-1129.
27. Liu HY., WJ., Huang SC., et al. Experiences with pulmonary endarterectomy for CTEPH at multiple centers in Taiwan. *J FormosMed Assoc* 2022; 121. 604-612.
28. Montero CG., Burgos R., Ferreiro MJ. Tromboendarterectomía pulmonar. Tratamiento quirúrgico del tromboembolismo pulmonar crónico. *Monog.Neumomadrid* 2002; ISSN 84-7592-702-5, pag. 149-163

29. Ribas- Sola J., Sanchez- Corral MA., y Riera-Mestre A. Actualización del abordaje de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Med Clin* 2024; 162: 126-133.
30. Lopez- Gude MJ., Blanco I., Benito- Arnaiz V., et al. Pulmonary thromboendarterectomy in chronic thrombolic pulmonary hypertension: the Spanish experience. *Ann Cardiothorc Surg* 2022; 11(2): 151-160.
31. Brookes JDL., Li C., Chung TW., et al. Pulmonay thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11: 68-81.
32. McNeil, K. and Dunning, J. (2007) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*, 93, 1152-1158.
33. Newnham M, Bunclark K y Abraham N. CAMPHOR score: Patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2020; 56(4): 1902096.
34. Lopez- Gude MJ., Perez dela Sota E., Perez-Vela JL., et al. Pulmonary endarterectomy outputs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Med Clin* 2017; 149: 1-8.
35. Brenot P., Jäis X., Taniguchi Y., et al. French experience with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802095.
36. Ghofrani, H. A., Simonneau, G., & Rubin, L. J. Riociguat for pulmonary hypertension. *New Eng J Med*, (2013). *369*(4),: 319-329.
37. Ravnestad H., Murbraech K., Gjønnæss E., et al. Right ventricular remodelling and long-term survival after pulmonary endarterectomy versus balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2025; 111: 125-132
38. Humbert M., Kovacs G., Hoeper MM., et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J* 2002; 43: 3618-3731
39. Ghofrani HA., D,armini AM., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2013; 369(4): 319-329
40. Simonneau G., D,armini AM., Ghofrani HA., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extensión study (CHEST-2). *Eur Resp J* 2015; 45(5): 1293-1302
41. Lopez-Gude MJ., Coronel L., Velazquez-Martin T et al. Tratamiento multimodal en la hipertensión pulmonar residual tras tromboendarterectomía pulmonar. *Cirugía Cardiovascular* 2025; 32: 237-243.
42. Kirkby LC., Rodgers MS., Amaral- Almeida I., et al. Balloon pulmonary angioplasty outcomes in patients previously treated by pulmonary endarterectomy surgery are inferior to those of inoperable patients. *Pulm Circ* 2023; 13e12265.
43. Fuster V., Sanz J. Hipertensión pulmonar. Nuevos conocimientos a través de tecnología de imagen. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(3): 2-9.
44. Faccioli E., Dell,Amore A. End-stage thromboembolic pulmonary hypertension. Is there still room for pulmonary transplantation? The past, the present and the future. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11: 161-162.
45. Darie AM., Doi A., Levvey BJ., et al. Lung transplantation for chronic thromboembolic pulmonary hypertension- a case series-. *J Heart Lung Transp* 2026; 45(2): 253-259

Si desea citar nuestro artículo:
García-Montero C. Hipertension pulmonar tromboembólica crónica. Endarterectomía como tratamiento resolutivo. An RANM. 2026;143(02): 216–226. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev07

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev08
Enviado: 09.06.26 | Revisado: 14.06.26 | Aceptado: 22.07.26

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

REVISIÓN

ANEMIA DE FANCONI: MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

FANCONI ANEMIA: DISEASE-RELATED ENDOCRINOLOGICAL MANIFESTATIONS

Beatriz Corredor Andrés[1]; Julián Sevilla Navarro[2]; Jesús Argente Oliver[3]

1. *Servicio Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.*
2. *Servicio Hematología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.*
3. *Servicio Endocrinología y Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, IMDEA. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME)*

Palabras clave:
Anemia Fanconi;
Talla baja;
Alteraciones endocrinológicas.

Keywords:
Fanconi anemia;
Short stature;
Endocrine abnormalities.

Resumen

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética rara caracterizada por anomalías congénitas, fallo de médula ósea y una mayor predisposición a neoplasias. Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en estos pacientes, entre el 70-80%. Aunque la talla baja constituye una característica clínica habitual, presente en el 40-60%, no parece estar directamente relacionada con déficits hormonales, pudiendo ser inherente a la enfermedad. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes descritas son el hipotiroidismo y el déficit de hormona de crecimiento (DGH). Sin embargo, este último parece menos prevalente de lo que se había descrito inicialmente, con una frecuencia estimada entre el 4 y el 25 %. El DGH se ha asociado principalmente a anomalías estructurales hipofisarias, como la hipoplasia hipofisaria, el síndrome de interrupción del tallo hipofisario y la neurohipófisis ectópica, alteraciones que parecen presentarse con relativa frecuencia en este grupo de pacientes. Es en estos casos donde se ha demostrado de forma más consistente la existencia de un verdadero déficit de hormona de crecimiento. Asimismo, los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones endocrinológicas. La afectación gonadal constituye también una manifestación inherente a la AF, observándose casos de insuficiencia ovárica prematura en mujeres y azoospermia en varones. Estas alteraciones pueden verse agravadas por los tratamientos de acondicionamiento previos al trasplante, debido a su efecto gonadotóxico. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa están presentes en el 25-80% de los pacientes. Estas podrían estar relacionadas con una disfunción de las células β pancreáticas, posiblemente secundaria al daño celular provocado por el aumento crónico del estrés oxidativo característico de la enfermedad. Por todo ello, es fundamental realizar un seguimiento endocrinológico en los pacientes con anemia de Fanconi.

Abstract

Fanconi anemia (FA) is a rare genetic disorder characterized by congenital abnormalities, bone marrow failure, and an increased predisposition to neoplasms. Endocrine abnormalities are common in these patients, occurring in 70–80% of cases. Although short stature is a common clinical feature, present in 40–60% of patients, it does not appear to be directly related to hormonal deficiencies and may be inherent to the disease. The most frequently described endocrine disorders are hypothyroidism and growth hormone deficiency (GHD). However, the latter appears to be less prevalent than initially reported, with an estimated frequency of 4–25%. GHD is associated with pituitary structural abnormalities, such as pituitary hypoplasia, pituitary stalk interruption syndrome, and ectopic neurohypophysis—conditions that appear to occur with relative frequency in this patient group. It is in these cases where the existence of true GHD has been most consistently demonstrated. Likewise, patients who have undergone hematopoietic stem cell transplantation are at increased risk of developing endocrine disorders. Gonadal involvement is also an inherent manifestation of FA, with cases of premature ovarian failure in women and azoospermia in men. These abnormalities may be exacerbated by pre-transplant conditioning regimens due to their gonadotoxic effects. Glucose metabolism abnormalities are present in 25–80% of patients. These may be related to pancreatic β-cell dysfunction, possibly secondary to cellular damage caused by the chronic increase in oxidative stress characteristic of the disease. For all these reasons, endocrinological follow-up is essential in patients with FA.

Autor para la correspondencia
Beatriz Corredor Andrés
Servicio Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Avda. Menéndez Pelayo, 65 · 28009 Madrid
Tlf.: +34 915 03 59 00 | E-Mail: Bea.corredor@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética asociada a diversas anomalías congénitas, fallo de la médula ósea (FMO) y mayor predisposición al cáncer (1,2). Fue descrita en 1927 por Guido Fanconi como "anemia perniciosiforme infantil familiar", entidad que posteriormente llevaría su nombre desde 1931. El reconocimiento inicial de esta enfermedad se basó en la descripción de tres hermanos que fallecieron entre los 5 y 7 años, quienes presentaban bajo peso al nacimiento, talla baja, hiperpigmentación cutánea, diferentes malformaciones congénitas, especialmente en la extremidad superior radial, así como astenia, infecciones de repetición y episodios hemorrágicos espontáneos secundarios a FMO (3). Casi 100 años después de su primera descripción, la etiopatogenia y las estrategias terapéuticas de la AF continúan siendo objeto de amplia investigación.

EPIDEMIOLOGÍA

La AF es considerada una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 a 5 por millón de habitantes. La frecuencia de portadores se sitúa entre 1/200 y 1/300. El estudio del registro español de AF estima una frecuencia de portadores de 1/167 y una prevalencia de 1/100000 nacidos en la población española (4). Se han descubierto al menos 23 genes que desempeñan un papel en la vía de la AF. Todas las variantes genéticas de estos genes son autosómicas recesivas, excepto *FANCB*, que está ligado al cromosoma X, y *FANCR/RAD51*, que es autosómico dominante (1,2). Más del 90% de los pacientes presenta variantes patogénicas de los genes *FANCA*, *FANCD2, FANCG* o *FANCC;* siendo el más frecuente *FANCA* (60-65% en Estados Unidos y alrededor del 80% en España)(5,6).

FISIOPATOLOGÍA

La ruta de Fanconi cumple diversas funciones en la biología humana, como regulador del mantenimiento y proliferación de células madre y progenitoras hematopoyéticas; como vía supresora de tumores; preservadora de la estabilidad de la horquilla de replicación durante la fase S, y barrera contra procesos de reparación mutagénicos no deseados. Además de las células hematopoyéticas, es muy probable que otras células madre se vean afectadas conduciendo a las anomalias congénitas que presentan estos pacientes. Por tanto, se trata de una enfermedad multiorgánica causada por defectos en la capacidad de las células para reparar el ácido desoxirribonucleico (ADN) dañado. El ADN está continuamente expuesto a niveles elevados de estrés genotóxico. Este puede ser causado tanto por agentes ambientales externos como la luz ultravioleta, los compuestos químicos o las radiaciones ionizantes; como por mecanismos endógenos del propio metabolismo celular debidos a problemas en la replicación del ADN, la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS) etcétera.

Las proteínas de la AF participan en un conjunto coordinado de eventos que derivan en la reparación de los cruzamientos intercatenarios, *interstrand crosslinks* (ICL), del ADN. Los ICL son lesiones que unen de manera covalente dos hebras de ADN e inhiben los procesos celulares fundamentales de replicación y transcripción del ADN. Las proteínas de la ruta de la AF también están activas en otros puntos del genoma durante la replicación del ADN, donde responden al estrés de replicación, que se define como cualquier evento que detiene el mecanismo de replicación. Las proteínas de la AF protegen las hebras de ADN recién replicadas (incipientes), actúan en sitios del ADN con replicación insuficiente, conocidos como sitios frágiles, y se ha demostrado que desempeñan una función en la depuración de los híbridos ADN:ARN, que se forman durante la transcripción (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AF se debe sospechar en pacientes con clínica característica al demostrar un aumento de las roturas cromosómicas en los linfocitos T de sangre periférica expuestos in vitro a diepoxibutano, mitomicina C o cisplatino que inducen ICL (conocido como test de fragilidad cromosómica). En algunos pacientes con alta sospecha de AF, la prueba de fragilidad cromosómica en sangre periférica puede resultar negativa debido a la presencia de mosaicismo somático en las células hematopoyéticas. Por ello, si existe alta sospecha diagnóstica, debe realizarse biopsia cutánea y repetir la prueba en cultivo celular de fibroblastos (8).

Ante un test de fragilidad positivo, se deberá realizar estudio genético mediante técnica de secuenciación masiva de nueva generación (NGS) dirigida a los genes *FANC* para la confirmación diagnóstica. En la actualidad se han descrito 23 genes, los cuales se agrupan según su implicación en la vía AF: el complejo *upstream* (*core complex*), que incluye a *FANC-A, B, C, E, F, G, L, M, T y FAAP100/FANCY*; el *ID complex* (*FANC-I y D2*); y el *downstream complex* (*FANC-D1, J, N, O, P, Q, R, S, U, V y W*)(9). Además del análisis de variantes de secuencia con NGS, el estudio debe incluir de forma sistemática la evaluación de variantes en el número de copias (CNV) a través de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) o la hibridación genómica comparativa basada en arrays (aCGH), lo que permite la detección de grandes deleciones, duplicaciones e inserciones génicas. Esto es fundamental, ya que en un estudio realizado en 202 pacientes con AF, el 35% de los pacientes albergaban grandes deleciones,

representando el 18% de las alteraciones. En este contexto, la NGS y las técnicas de análisis de CNV, son complementarias, ya que permiten la detección conjunta de variantes puntuales y alteraciones estructurales, proporcionando un estudio genético integral (10,11). La secuenciación del exoma completo (WES) puede estar justificada en individuos con un diagnóstico de AF basado en una prueba de fragilidad cromosómica positiva, pero sin variantes causales conocidas identificadas en las pruebas de paneles dedicados para la AF, ya que solo pruebas como WES o secuenciación del genoma completo (WGS) pueden identificar nuevos genes FANC (12) **Figura 1.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las proteínas de la AF se expresan en todos los tejidos, y la pérdida de esta vía tiene consecuencias específicas en cada órgano. La mayoría de los pacientes con AF presentan manifestaciones desde el nacimiento o durante la infancia. La edad promedio del diagnóstico se sitúa entre los 5 y 7 años, aunque generalmente se produce antes si el fenotipo clínico es más grave (2,13).

Fallo médula ósea:

El FMO suele desarrollarse durante la primera década de vida. Este está presente en el 80% de los pacientes y es el principal signo de la enfermedad, así como la primera causa de mortalidad (14). Al nacimiento no suelen presentar citopenias, siendo la mediana de aparición en torno a los 7 años. Su manifestación puede variar desde una citopenia leve y asintomática hasta una anemia aplásica grave. La trombocitopenia, suele preceder a la aparición de anemia o neutropenia. El inicio del FMO puede definirse como el momento en el que se observa uno de los siguientes parámetros: plaquetas inferiores a 100×10^9/L, nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000×10^6/l. Pancitopenia se define como alteración de 3 linajes de células sanguíneas. Antes de estas alteraciones se puede observar un aumento en el volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos y en la hemoglobina fetal (14).El hecho de que todas las líneas sanguíneas acaben presentando deficiencias apunta claramente a una disfunción de las células madre hematopoyéticas. Se ha objetivado que los pacientes con AF nacen con un bajo recuento de células $CD34^+$ lo que apunta a un origen prenatal del defecto de células madre (15).

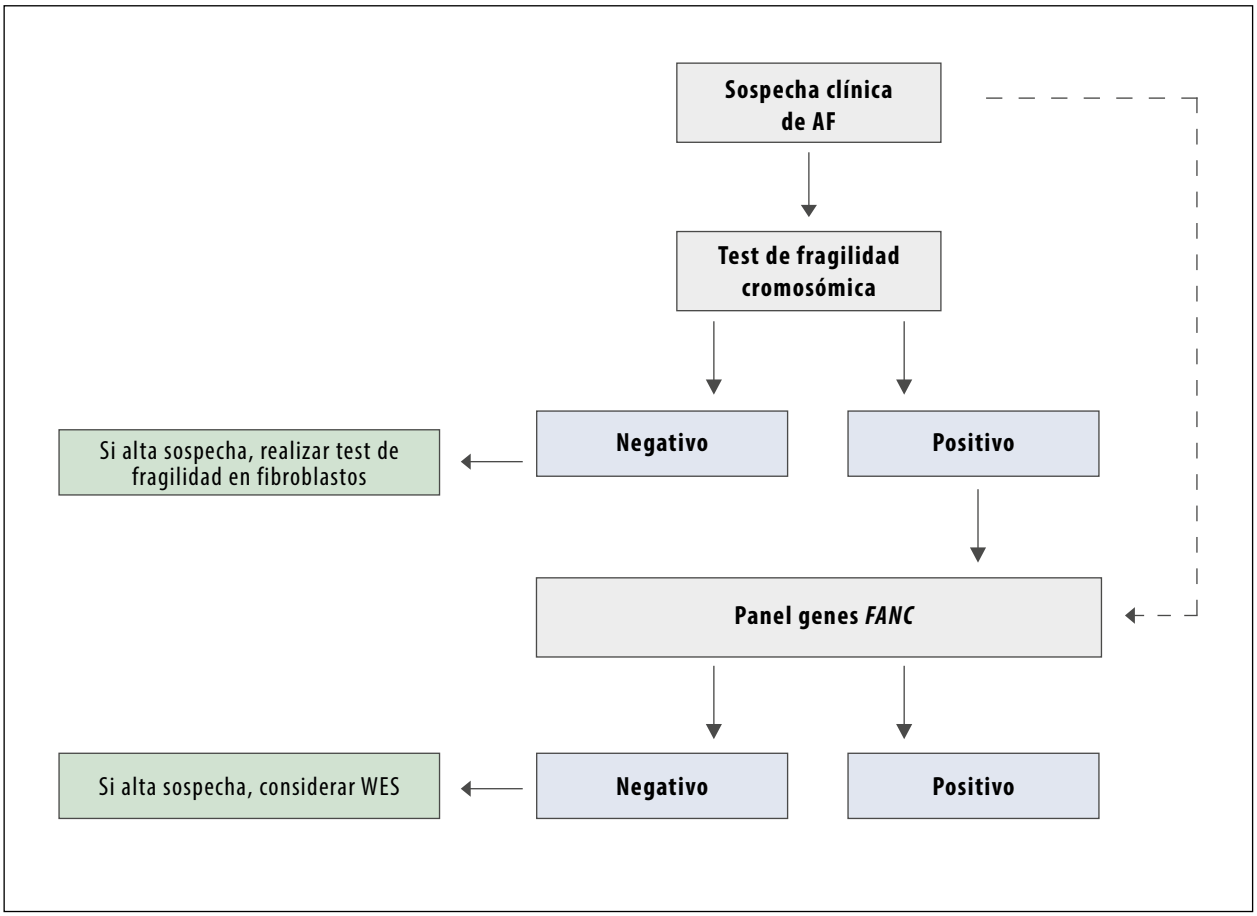


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Anemia de Fanconi. AF: anemia de Fanconi, NGS: secuenciación masiva de nueva generación; WES: secuenciación del exoma completo.

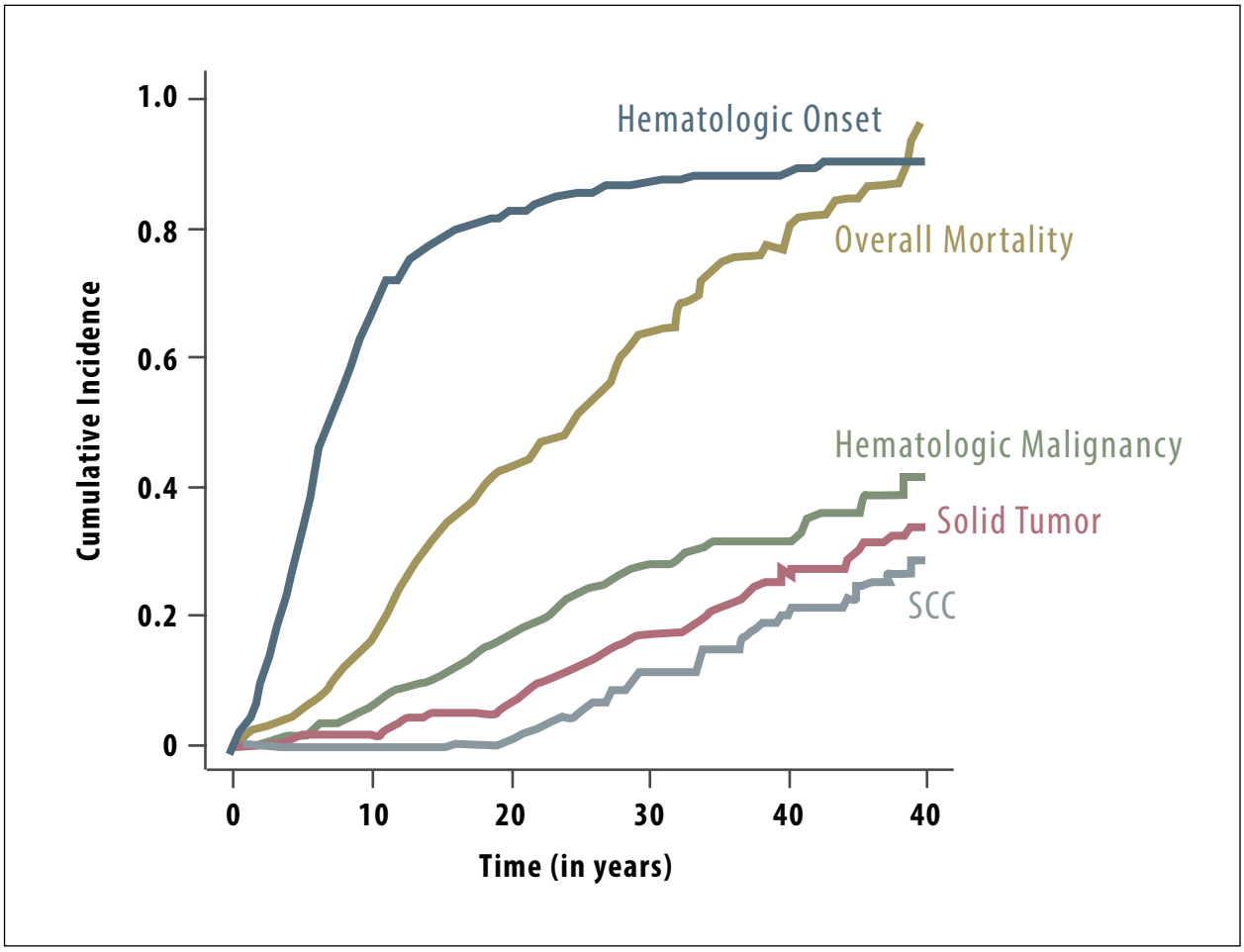


Figura 2. Incidencia acumulada de fallo medular, mortalidad y malignidad en pacientes con anemia de Fanconi. Imagen extraída de Kutler et al. [14]. SCC: carcinoma de células escamosas.

Riesgo oncológico:

Alrededor del 23% de los pacientes presentan neoplasias, siendo el 60% de origen hematológico y un 40% no hematológico (**Figura 2**). Los principales tumores descritos son carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, región anogenital y piel (16).

Características físicas:

El fenotipo físico asociado con la AF es extremadamente heterogéneo y multiorgánico. El porcentaje de pacientes que presentan al menos un tipo de anomalía varía entre 60-96% según las series (2,17). Los hallazgos más frecuentes (observados en el 27-43%) son talla baja (43%), defectos en extremidades sobre todo en el radio y el pulgar (40%) , alteraciones pigmentarias de la piel (37%) y microcefalia (27%).Todas forman parte de la asociación VACTERL-H (anomalías vertebrales, atresia anal, anomalías cardiacas, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica o duodenal, anomalías renales, anomalías de las extremidades superiores e hidrocefalia) o PHENOS (anomalías en la pigmentación de la piel, microcefalia, ojos pequeños, anomalías estructurales del sistema nervioso central, anomalías otológicas y talla baja) (2,18). En las últimas revisiones se ha observado que cumplen el criterio VACTERL-H (≥ 3 de las 8 características) entre 5-35% y PHENOS (≥4 de 6 características) en 9 -56% (2,17). Ambas características juntas se observan en el 4-31% de los casos (2,17). En la **tabla 1** se describen las anomalías más características descritas en estos pacientes y en la **figura 3** se reúnen las características fenotípicas más comunes (13,19–24). Aunque la mayoría tienen al menos una anomalía, hasta un 40% (variando según las series entre un 10% y un 40%) no presentan ninguna anomalía física (2,23).

En el registro nacional español de pacientes con AF, donde 227 pacientes españoles están registrados entre 1998 y 2021, las anomalías más frecuentes fueron: talla baja, anomalías cutáneas y esqueléticas, seguidas de alteraciones en la cabeza y aparato genitourinario (4).

La talla baja se describe en el 43 - 60 % de los pacientes, siendo uno de los hallazgos más frecuentemente descritos. Incluso puede manifestarse como la única característica en un 4% de los pacientes

Tabla 1. Características fenotípicas en los pacientes con Anemia de Fanconi.

Órgano / Sistema	**Anomalía**
Crecimiento	Crecimiento intrauterino retardado, pequeño para la edad gestacional, talla baja.
Cabeza/ Sistema nervioso central	Microcefalia, hipófisis pequeña, síndrome de interrupción del tallo hipofisario, malformación de Arnold Chiari, agenesia cuerpo calloso, *septum pellucidum*, anomalías vasculares.
Ojos	Microftalmia, microcórnea, defectos de refracción, estrabismo.
ORL	Pérdida de la audición (conductiva, neurosensorial o mixta), anomalías estructurales oído (disfunción de la trompa de Eustaquio, estenosis del conducto auditivo externo y anatomía anormal del oído medio).
Facies	Cara triangular, micrognatia, pliegue epicántico, ojos almendrados, ptosis, mentón puntiagudo, hipoplasia de la línea media del rostro, parálisis del nervio facial, macrosomía, hipertelorismo o hipotelorismo, fisura palatina.
Corazón	Conducto arterial permeable, defecto septal auricular, defecto septal ventricular, coartación aórtica, estenosis pulmonar o aórtica, doble arco aórtico.
Gastrointestinal	Fístula traqueoesofágica, atresias: esofágica, duodenal, yeyunal, anomalías anales: ano imperforado o atresia anal, páncreas anular, rotación anómala intestinal.
Renal	Riñón en herradura, ectópico, hipoplásico, displásico, ausente, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, insuficiencia renal crónica.
Genital	Criptorquidia, atrofia testicular, micropene, hipospadias, anomalías morfología uterina, infertilidad.
Extremidades superiores	Pulgar de la mano: ausente, hipoplásico, trifalángico, polidactilia. Radio: ausente, hipoplásico. Eminencia tenar: hipoplásica, ausente. Cúbito: corto, displásico. Otros: ausencia del primer metacarpiano, clinodactilia.
Extremidades inferiores	Caderas: dislocación/displasia congénita, enfermedad de Perthes. Pies: sindactilia de los dedos, dedos anormales, pie equinovaro.
Anomalías vertebrales	Hemivértebras, Klippel-Feil, escoliosis, cifosis, aplasia coccígea.
Piel	Manchas hiperpigmentación o hipopigmentación o café con leche.

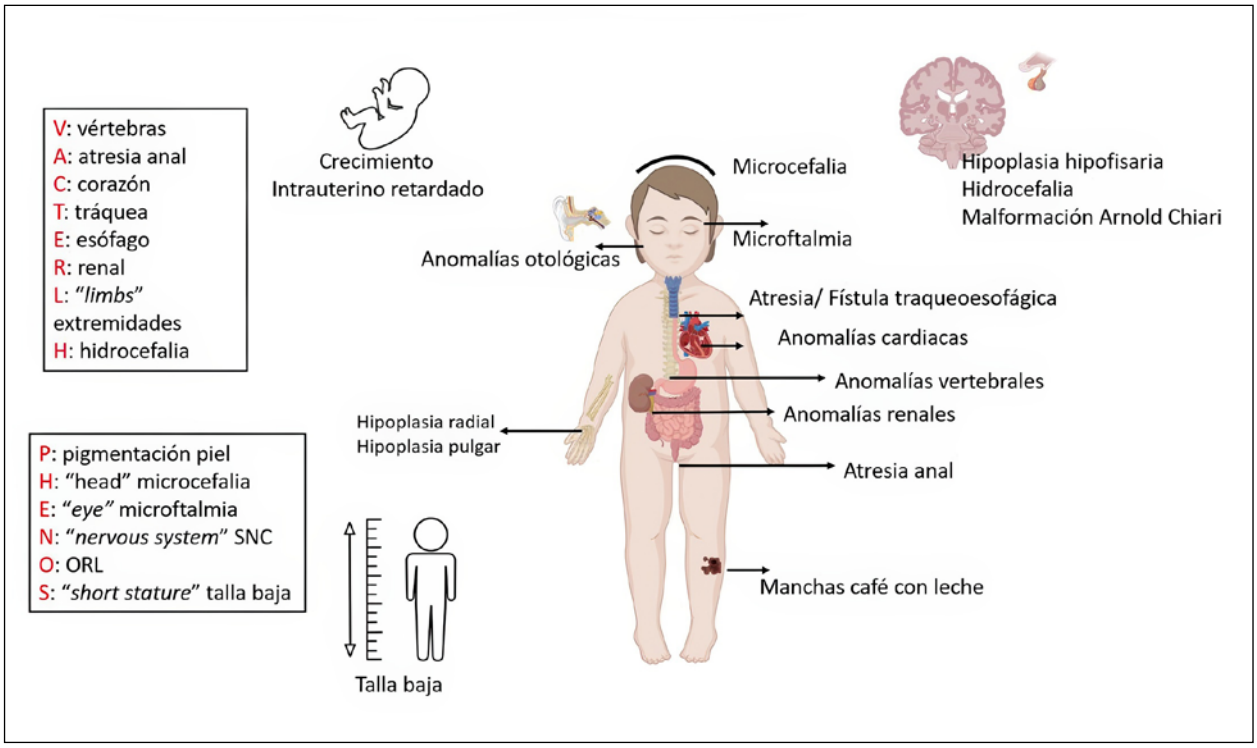


Figura 3. Principales características en los pacientes con anemia de Fanconi.

(2,25). Recientemente se han desarrollado las gráficas de crecimiento para AF a través de los datos clínicos de 260 pacientes, indicando que la talla final era 10 cm inferior a la población general en mujeres y 13 cm en hombres, siendo la talla final en mujeres de 153 cm (-1,65 DE) y de 164 cm en varones (-1,84 DE) (26). Además de la talla baja, es importante remarcar que estos pacientes presentan un índice de masa corporal (IMC) inferior a la media (-0,2 DE), registrándose en las series que entre el 22-38% presentan un IMC bajo (25).

Manifestaciones endocrinológicas:

Dentro de la evaluación del paciente con AF se ha remarcado la importancia del cribado de alteraciones endocrinológicas debido a su alta frecuencia, entre el 70 y el 80% según las series (27). Las alteraciones más frecuentes descritas son las alteraciones tiroideas y el déficit de hormona de crecimiento (DGH). Los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) presentan mayor riesgo de presentar alteraciones endocrinológicas principalmente hipotiroidismo, alteración del metabolismo glucémico y afectación gonadal. Se ha observado que estas alteraciones son más frecuentes a menor edad del TPH (28). En la serie de pacientes con AF sometidos a TPH publicada por Barnum *et al.* (29) el 86% de los pacientes presentó al menos una alteración endocrinológica siendo las alteraciones más frecuentes el hipotiroidismo seguido de hipogonadismo y la disminución de la densidad mineral ósea. Todas estas alteraciones podrían influir en la talla baja característica de esta enfermedad (**Figura 4**). Sin embargo, la serie de Rose *et al.* (25) no encontró diferencias significativas en la talla entre los pacientes con AF que habían recibido TPH y los que no (-2,2 DE vs -2,1 DE), pero si observaron mayor porcentaje de alteraciones endocrinológicas en el grupo que había recibido TPH. Otros autores objetivaron que los pacientes sin alteraciones endocrinológicas también presentaban talla baja (30).Por tanto, aunque el TPH favorezca la presencia de un mayor porcentaje de anomalías endocrinológicas, sobre todo hipotiroidismo e hipogonadismo, no explicaría en su totalidad la talla baja.

- **Déficit de hormona de crecimiento**

La prevalencia descrita de deficiencia de hormona de crecimiento varía entre el 63% y el 9% (25,31). Sin embargo, este porcentaje parece estar sobreestimado ya que en la mayoría de estudios clasifican el DGH en base a las pruebas de estímulo sin especificar los valores absolutos de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-I) y de la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), ni la velocidad de crecimiento para confirmar el DGH (30–33). Aunque este porcentaje podría ser menor al descrito en la literatura, podría situarse entre el 4 y el 25 % de los pacientes, en asociación con la presencia de anomalías estructurales hipofisarias (hipoplasia hipofisaria, síndrome de interrupción del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica). Es en estos casos donde verdade-

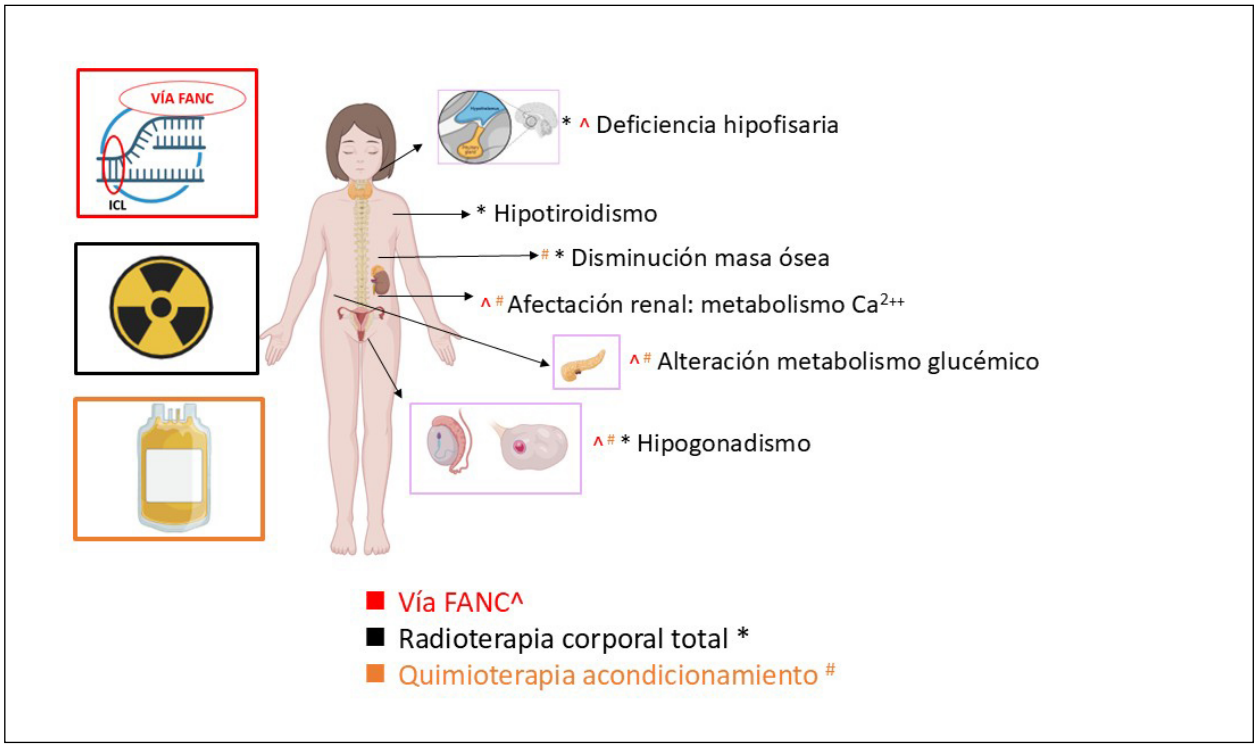


Figura 4. Alteraciones endocrinológicas en la anemia de Fanconi y su relación con la enfermedad y la terapia recibida.

ramente se ha demostrado la existencia de DGH (34,35). En un estudio reciente, se objetivó que el 81% presentaban al menos una anomalía del sistema nervioso central (SNC), siendo los hallazgos más frecuentes volumen hipofisario menor a -1 DE y malformación Chiari tipo 1. No se objetivó correlación entre presentar anomalías hormonas con el volumen hipofisario. Sin embargo, el único paciente que presentó DGH fue aquel cuyo volumen hipofisario fue patológico por debajo -2 DE (35). Parece que la vía FANC podría tener una implicación en fases tempranas del desarrollo del SNC (36).

Los estudios se han centrado en las endocrinopatías, principalmente en DGH como causa de talla baja ya que es una de las características más frecuentes, pero este hecho no es consistente debido a que los grupos sin DGH también presentan una talla inferior a la población. Además, en el estudio realizado por Barbus *et al.* (26), el 25% de los pacientes habían sido tratados con GH, pero no mostraban diferencias en el percentil ni en la talla final con respecto a los no tratados con DGH en el momento de crear las gráficas de crecimiento para pacientes con AF. Por tanto, esto apoya la idea de que la talla baja parece ser inherente a la enfermedad y se necesitan más estudios para conocer el motivo de la talla baja en AF.

- **Hipotiroidismo**

La prevalencia descrita de hipotiroidismo es en torno al 36-60%. Al igual que el DGH este porcentaje parece estar sobreestimado debido a que en las series definen hipotiroidismo como elevaciones leves de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con T4L normal. Este porcentaje llega a reducirse del 36% al 5% si clasificáramos como hipotiroidismo aquellos que estaban bajo tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina en las series descritas (31,30). Es importante recordar que las elevaciones leves de TSH (por debajo de 10 mU/L) pueden ser falsos positivos. En la literatura, la tasa de falsos positivos varía entre el 2% y el 17% (37).

La causa de esta alteración podría justificarse como efecto secundario al tratamiento recibido. Las alteraciones tiroideas descritas en pacientes que han recibido TPH, varían desde hipotiroidismo primario y central; hipertiroidismo; tiroiditis autoinmune; alteración del volumen tiroideo y la presencia de nódulos benignos y malignos. La irradiación corporal total (ICT) empleada en el TPH juega un papel importante en la aparición de hipotiroidismo, ya que provoca mayor reducción del volumen tiroideo y una mayor frecuencia de nódulos (38). La terapia de acondicionamiento para el TPH no es la única *causa per se* de afectación tiroidea. Tras el TPH se ha observado que pueden presentar tiroiditis secundaria a la reactivación de infecciones víricas como el citomegalovirus o la transferencia adoptiva de anticuerpos antitiroideos (o células T) del donante al receptor, incluso cuando se utiliza procedimiento de selección $CD34^{+}$. También se ha descrito disfunción tiroidea secundaria a la expresión anormal de autoanticuerpos tras el TPH, descrito en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales o timoglobulina. Estos dos procesos se

utilizan en el proceso de TPH en AF. Otra causa de afectación tiroidea es la enfermedad de injerto contra receptor, ya que puede producir tiroiditis inflamatoria, debido a que esta puede estimular y suprimir el sistema inmunitario mediante efectos inmunosupresores directos (39).

- **Afectación gonadal y fertilidad**

La afectación gonadal podría ser inherente a la AF. En las mujeres con AF se ha observado que tienen fallo ovárico precoz y los hombres presentan tamaño testicular disminuido y azoospermia. Un estudio realizado en mujeres con AF objetivó que presentaban niveles disminuidos de antimulleriana en comparación con sus familiares no afectados, sin que se asociara al tipo de gen afectado o terapia recibida (40). Rose S. *et al.* (25) observaron que los pacientes con AF presentaban un volumen testicular disminuido para su edad y estadio puberal. Además, observaron que el 40% de los pacientes adultos y el 13% de los pacientes pediátricos presentaban niveles de FSH > 18 mUI/mL. En esta cohorte, ninguno de los pacientes pediátricos presentó retraso puberal, lo que podría indicar fallo gonadal parcial. Giri *et al.(*31) también indicaron que el 64 % de los pacientes presentaron hipogonadismo, con hipogenitalismo y disminución del tamaño testicular en los varones. Otro estudio de pacientes varones con azoospermia objetivó que en el 7% la causa subyacente era la afectación en la vía FANC (41).

La vía FANC parece estar implicada en el desarrollo de fallo ovárico precoz y en la azoospermia masculina (41,42). A este riesgo intrínseco se suma el daño gonadotóxico observado en pacientes sometidos a TPH, secundario al régimen de acondicionamiento recibido, que incluye irradiación corporal total (ICT) y ciclofosfamida (43,44). En ambos sexos, los agentes alquilantes (ciclofosfamida) son los que con mayor frecuencia y gravedad afectan a la función gonadal (45). El efecto tóxico de la ICT está directamente relacionado con la dosis. En el caso de AF se utilizan dosis bajas 1.5-3 Gy, pero el ovocito es extremadamente sensible a una radiación inferior a 2 Gy, de tal forma que recibir una radiación de 3 Gy se asocia a fallo ovárico alrededor de los 35-40 años. El momento de aparición de fallo ovárico se verá influido según el momento de la exposición de la radioterapia, de manera que será más precoz cuanto más temprana sea la edad de exposición y la dosis de radioterapia (43). En niños, dosis inferiores a 4 Gy se asocian con daño germinal y dosis superiores a 20 Gy con disfunción de las células de Leydig (44).

- **Salud ósea**

Se ha descrito que estos pacientes presentan una disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que, al ajustar los resultados por la talla, la composición ósea resulta ser normal (25,46). En un estudio reciente, realizado en una cohorte retrospectiva de 77 pacientes, se observó un bajo porcentaje de fracturas, así como valores normales en la densitometría ósea, independientemente de si los pacientes habían recibido TPH (47). Por tanto, los pacientes con AF no parecen presentar una disminución de la densidad mineral ósea ni un mayor riesgo de fracturas en comparación con la población general.

- **Alteración del metabolismo glucémico**

La diabetes es una comorbilidad frecuente asociada a la AF, pero la etiología de la diabetes aún no se ha descrito con claridad. Entre un 27-81% presentan alteración del metabolismo glucémico (25,27). En un estudio donde realizan sobrecarga oral de glucosa a sujetos con AF y controles, se observa que estos pacientes presentan una secreción de insulina en la fase inicial significativamente reducida en comparación con los sujetos sanos y altas concentraciones de insulina en las fases posteriores. Observando que los pacientes con AF con mayor grado de deficiencia de insulina tenían un IMC inferior (48). Un estudio reciente parece explicar este fenómeno, observando que los pacientes con AF presentan un gasto energético menor y presentan una preferencia lipídica como fuente de energía tras ingesta oral de glucosa (49). Se cree que estos pacientes presentan una disfunción de las células β y una resistencia periférica a la insulina posiblemente debido a la adaptación a la situación crónica de estrés oxidativo (50).

CONCLUSIONES

- El seguimiento endocrinológico debe integrarse de forma sistemática en el manejo de estos pacientes, dada la relativa frecuencia de alteraciones asociadas.
- La talla baja de estos pacientes parece inherente a la enfermedad, siendo el déficit de hormona de crecimiento poco frecuente, pero a tener en cuenta ante la presencia de anomalías hipofisarias.
- Sería de gran interés profundizar en el conocimiento de las alteraciones del metabolismo celular derivadas de los defectos en la replicación del ADN, así como en el papel de la acumulación de especies reactivas de oxígeno en la anemia de Fanconi y su posible relación con las alteraciones endocrinológicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los pacientes con anemia de Fanconi, y a sus familias.

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. García-De-Teresa B, Rodríguez A, Frias S. Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences. doi:10.3390/genes11121528.
2. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-Phenotype Associations in Fanconi Anemia: A Literature Review. *Blood Rev* 2019; **37**: 100589.
3. Stevens RF, Meyer S. Fanconi and Glanzmann: The men and their works. *Br J Haematol* 2002; **119**: 901–904.
4. Ramírez MJ, Pujol R, Minguillón J, Bogliolo M, Persico I, Cavero D *et al.* Prognostic significance of mutation type and chromosome fragility in Fanconi anemia. *Am J Hematol* 2024. doi:10.1002/AJH.27520.
5. Bogliolo M, Pujol R, Aza-Carmona M, Muñoz-Subirana N, Rodriguez-Santiago B, Casado JA *et al.* Optimised molecular genetic diagnostics of Fanconi anaemia by whole exome sequencing and functional studies. *J Med Genet* 2020; **57**: 258–268.
6. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11110674/ (accessed 27 Feb2024).
7. Garaycoechea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood* 2014; **123**: 26–34.
8. Castella M, Pujol R, Callén E, Ramírez MJ, Casado JA, Talavera M *et al.* Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet* 2011; **48**: 242–250.
9. Homan CC, Scott HS, Venugopal P. Another Fanconi anemia gene joins the club. *J Clin Invest* 2025; **135**. doi:10.1172/JCI192382.
10. Kimble DC, Lach FP, Gregg SQ, Donovan FX, Flynn EK, Kamat A *et al.* A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. *Hum Mutat* 2018; **39**: 237–254.
11. Pilonetto D V., Pereira NF, Bonfim CMS, Ribeiro LL, Bitencourt MA, Kerkhoven L *et al.* A strategy for molecular diagnostics of Fanconi anemia in Brazilian patients. *Mol Genet Genomic Med* 2017; **5**: 360–372.
12. Bogliolo M, Pujol R, Aza-Carmona M, Muñoz-Subirana N, Rodriguez-Santiago B, Casado JA *et al.* Optimised molecular genetic diagnostics of Fanconi anaemia by whole exome sequencing and functional studies. *J Med Genet* 2020; **57**: 258–268.
13. Anemia Research Fund F. Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi, Quinta edición 2020. .
14. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF *et al.* A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249–1256.
15. Garaycoechea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood* 2014; **123**: 26–34.
16. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822–826.
17. Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica* 2023; **108**: 69–82.
18. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; **24**: 101–122.
19. Karempelis P, Greenlund L, Gruhl R, Dorrity J, Wagner J, Roby B. Etiologies of hearing loss in Fanconi Anemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022; **155**. doi:10.1016/J.IJPORL.2022.111068.
20. Graf CM, Nichele S, Siviero RB, Loth G, Trennepohl JP, Zinher MT *et al.* Ocular Manifestations in Patients with Fanconi Anemia: A Single-Center Experience Including 106 Patients. *J Pediatr* 2022; **242**: 228-234.e1.
21. Kroeger PT, Drummond BE, Miceli R, McKernan M, Gerlach GF, Marra AN *et al.* The zebrafish kidney mutant zeppelin reveals that brca2/fancd1 is essential for pronephros development. *Dev Biol* 2017; **428**: 148–163.
22. Sathyanarayana V, Lee B, Wright NB, Santos R, Bonney D, Wynn R *et al.* Patterns and frequency of renal abnormalities in Fanconi anaemia: implications for long-term management. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**: 1547–1551.
23. Chapter 2. Diagnosis of Fanconi Anemia: Testing and Genetic Counseling. .
24. Bourke G, Wilks D, Kinsey S, Feltbower RG, Giri N, Alter BP. The incidence and spectrum of congenital hand differences in patients with Fanconi anaemia: analysis of 48 patients. *J Hand Surg Eur Vol* 2022; **47**: 711–715.
25. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA *et al.* Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; **59**: 690–696.
26. Barbus C, Rayannavar A, Miller BS, Jenkins MJ, Addo OY, Rayes A *et al.* Development of specific growth charts for children with Fanconi anemia. *Am J Med Genet A* 2024. doi:10.1002/AJMG.A.63554.
27. Petryk A, Shankar RK, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B *et al.* Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 803–811.
28. Dietz AC, Mehta PA, Vlachos A, Savage SA, Bresters D, Tolar J *et al.* Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Cell Transplanta-

tion for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; **23**: 726–735.
29. Barnum JL, Petryk A, Zhang L, DeFor TE, Baker KS, Steinberger J *et al.* Endocrinopathies, Bone Health, and Insulin Resistance in Patients with Fanconi Anemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 1487.
30. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC *et al.* Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the international fanconi anemia registry. *Pediatrics* 2001; **107**: 744–754.
31. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**: 2624–2631.
32. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2624–2631.
33. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC *et al.* Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; **107**: 744–754.
34. Trivin C, Gluckman E, Leblanc T, Cousin MN, Soulier J, Brauner R. Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res* 2007; **17**: 122–129.
35. Corredor B, Solís I, Zubicaray J, Sevilla J, Argente J. Small pituitary volume and central nervous system anomalies in Fanconi Anemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; **15**. doi:10.3389/FENDO.2024.1385650.
36. Sii-Felice K, Etienne O, Hoffschir F, Mathieu C, Riou L, Barroca V *et al.* Fanconi DNA repair pathway is required for survival and long-term maintenance of neural progenitors. *EMBO Journal* 2008; **27**: 770–781.
37. Campi I, Dell'Acqua M, Grassi ES, Vigone MC, Persani L. Unusual causes of hyperthyrotropinemia and differential diagnosis of primary hypothyroidism: a revised diagnostic flowchart. *Eur Thyroid J* 2023; **12**. doi:10.1530/ETJ-23-0012.
38. Cattoni A, Molinari S, Gaiero A, De Lorenzo P, Fichera G, Riva B *et al.* Thyroid Disorders Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood: Impact of Conditioning Regimen on Thyroid Dysfunction, Volume Changes, and Occurrence of Nodules. *Transplant Cell Ther* 2022; **28**: 506.e1-506.e12.
39. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, Bhattacharya TD, Crooks BNA, Flood TJ *et al.* Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation in conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2004; **33**: 949–953.
40. Sklavos MM, Giri N, Stratton P, Alter BP, Pinto LA. Anti-Müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 1608–1614.
41. Krausz C, Riera-Escamilla A, Chianese C, Moreno-Mendoza D, Ars E, Rajmil O *et al.* From exome analysis in idiopathic azoospermia to the identification of a high-risk subgroup for occult Fanconi anemia. *Genetics in Medicine* 2019; **21**: 189–194.
42. Zhao J, Zhang Y, Li W, Yao M, Liu C, Zhang Z *et al.* Research progress of the Fanconi anemia pathway and premature ovarian insufficiency†. *Biol Reprod* 2023; **109**: 570–585.
43. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62**: 738–744.
44. Lee SH, Shin CH. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; **18**: 168–72.
45. Figueiredo AA, Cavaco D, Damásio I, Maciel J, Pinheiro S, Donato S *et al.* Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood-Results from a close follow-up in a cohort of 152 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023; **98**: 202–211.
46. Rose SR, Rutter MM, Mueller R, Harris M, Hamon B, Bulluck AF *et al.* Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **57**: 1034–1038.
47. Koo J, Howell JC, Hornung L, Sabulski A, Mehta PA, Davies SM *et al.* Infrequent fractures and resilient bone mineral density: bone health in patients with Fanconi anemia. *Haematologica* 2024; **109**: 3435–3438.
48. Elder DA, D'Alessio DA, Eyal O, Mueller R, Smith FO, Kansra AR *et al.* Abnormalities in glucose tolerance are common in children with Fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer* 2008; **51**: 256–260.
49. Vicente-Muñoz S, Summer SS, Galletta TJ, Mehta KY, Lane AN, Davies SM *et al.* Metabolic reprogramming in Fanconi anemia: Evidence of compromised glucose oxidation, enhanced ketogenesis, and metabolic inflexibility. *Sci Adv* 2025; **11**: 6117.
50. Drews G, Krippeit-Drews P, Duïfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflugers Arch* 2010; **460**: 703–718.

Si desea citar nuestro artículo:
Corredor Andrés B, Sevilla Navarro J, Argente Oliver J. Anemia de Fanconi: manifestaciones endocrinológicas relacionadas con la enfermedad. An RANM. 2026;143(02): 227–236. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev08

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev09
Enviado: 04.07.26 | Revisado: 10.07.26 | Aceptado: 22.07.26

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

REVISIÓN

FUNDACIÓN ADS: VEINTE AÑOS DE COOPERACIÓN SANITARIA Y DESARROLLO COMUNITARIO EN ETIOPÍA. PREMIO DE COOPERACIÓN SOLIDARIA DE LA RANME, 2025

ADS FOUNDATION: TWENTY YEARS OF HEALTH COOPERATION AND COMMUNITY DEVELOPMENT IN ETHIOPIA. RECIPIENT OF THE 2025 RANME SOLIDARITY COOPERATION AWARD

Francisco Asís Moreno Arangüena[1]

1. *Presidente Fundación Acción, Desarrollo y Sostenibilidad, España.*

Palabras clave:
Etiopía;
Cooperación sanitaria;
Salud pública;
Agua potable;
Seguridad alimentaria;
Una Sola Salud.

Keywords:
Ethiopia;
Health cooperation;
Public health;
Drinking water;
Food security;
One Health.

Resumen

Objetivo: Analizar las principales líneas de intervención desarrolladas por ADS durante veinte años de trabajo continuado en Etiopía y Uganda, revisando la lógica de cada actuación, su ejecución y los resultados observados.

Metodología: El presente trabajo analiza la evolución de sus principales líneas de intervención en salud, acceso al agua, enfermedades desatendidas, seguridad alimentaria y educación, así como los resultados obtenidos hasta la concesión del Premio RANME de Cooperación Solidaria, 2025.

Resultados: Durante este periodo, la Fundación ADS ha alcanzado un total de 244.584 beneficiarios directos y 963.920 beneficiarios indirectos, ha perforado o rehabilitado 157 pozos de agua rurales, ha contribuido al fortalecimiento hospitalario en distintas regiones etíopes y ha desarrollado proyectos agrícolas, educativos y de salud pública bajo un enfoque integrado de desarrollo comunitario.

Conclusiones: Los resultados muestran que las intervenciones coordinadas en salud, agua, nutrición y educación pueden producir mejoras sostenidas en comunidades rurales vulnerables cuando se ejecutan mediante estructuras integradas en los sistemas públicos locales y con presencia continuada sobre el terreno.

Abstract

Objective: To analyze the main intervention areas developed by ADS over twenty years of continuous work in Ethiopia and Uganda, reviewing the rationale behind each initiative, its implementation, and the observed outcomes.

Methodology: This study examines the evolution of ADS's main intervention areas in health, water access, neglected diseases, food security, and education, as well as the results achieved up to the awarding of the 2025 RANME Prize for Solidarity Cooperation.

Results: During this period, the ADS Foundation reached a total of 244,584 direct beneficiaries and 963,920 indirect beneficiaries, drilled or rehabilitated 157 rural water wells, contributed to hospital strengthening in different Ethiopian regions, and implemented agricultural, educational, and public health projects under an integrated community development approach.

Conclusions: The results show that coordinated interventions in health, water, nutrition, and education can generate sustained improvements in vulnerable rural communities when implemented through structures integrated into local public systems and supported by continuous on-the-ground presence.

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XXI, Etiopía presentaba algunos de los peores indicadores de salud a nivel global, caracterizados por alta mortalidad infantil y materna, baja esperanza de vida y elevada carga de enfermedades transmisibles. En 2003, el país ocupaba las posiciones más bajas en el índice de desarrollo humano: era el país 170 de 177 según el índice de desarrollo humano, con una esperanza de vida al nacer de 42,9 años y con una tasa de mortalidad infantil en niños menores de 1 año de 97 por cada 1.000 nacidos vivos. En el caso de los menores de 5 años, el índice de fallecimiento ascendía a 166 por cada 1.000 niños, y la mortalidad

Autor para la correspondencia
Francisco Asís Moreno Arangüena
C/ Marqués de Monteagudo 20, I25 · 28028 MADRID
Tlf.: +34 611 442 733 | E-Mail: fmoreno@adsong.org

materna se situaba en torno a 871 por cada 100.000 nacimientos (1, 2). Asimismo, la tasa de fecundidad se encontraba en 5,9 hijos por mujer (3).

Las hambrunas de 1974, con unas 200.000 personas fallecidas, y la de 1985 con hasta un millón, determinaron respectivamente la caída del emperador Haile Selassie y del régimen militar de Menguistu. (1)

Las principales causas de morbi- mortalidad incluían enfermedades infecciosas como malaria, infecciones respiratorias agudas, enfermedades diarreicas, tracoma, VIH/SIDA y tuberculosis. La ausencia de sistemas de protección social reforzaba la vulnerabilidad de la población, especialmente en áreas rurales y regiones semiáridas.

En este contexto, la Fundación ADS inició su actividad en Etiopía en 2005 con un enfoque inicialmente centrado en salud comunitaria y fortalecimiento hospitalario. Sin embargo, la experiencia acumulada sobre el terreno mostró que gran parte de los problemas sanitarios observados estaban muy relacionados con otros determinantes estructurales, especialmente el acceso al agua potable, la inseguridad alimentaria y las limitaciones educativas. En consecuencia, la evolución de los proyectos llevó progresivamente a un modelo de intervención integrado, basado la relación entre salud, agua, nutrición, agricultura, ganadería y educación, incorporando posteriormente el enfoque de Una Sola Salud (One Health) como marco operativo para comprender la interacción entre salud humana, salud animal y sostenibilidad ambiental.

METODOLOGÍA

Área de trabajo

El estado federado de Afar se sitúa en el noreste de Etiopía, haciendo frontera con Eritrea y Yibuti. Es la región más desértica de Etiopía, situada en la depresión del Valle del Rift, con una superficie de 72.000 km2, equivalente a Andalucía. Con temperaturas medias superiores a los 40 °C, se le considera una de las zonas más calurosas de la tierra.

En el año 2006 existía en Afar un único hospital de 80 camas que daba cobertura a 1.500.000 personas, dispersas en pequeñas comunidades de las cuales un 92% eran nómadas. Una serie de dispensarios mal mantenidos completaban la asistencia sanitaria. Se eligió como base de la iniciativa ADS la ciudad de Assayita, antigua capital de la región de Afar, con unos 100.000 habitantes y, desde allí, actuar en poblaciones adyacentes (*woredas*).

Marco de las intervenciones

Las intervenciones que la Fundación ADS ha realizado en terreno se refieren al fortalecimiento sanitario, el acceso al agua y saneamiento, la mejora en la calidad del agua y eliminación de la fluorosis, las enfermedades desatendidas, seguridad alimentaria y educación.

La estructura de análisis de cada línea de intervención se organizó en torno a cuatro elementos: la necesidad o problema que justificó la actuación, la metodología de implementación utilizada, los principales resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de la experiencia acumulada.

Todas las actuaciones fueron desarrolladas mediante coordinación con estructuras públicas etíopes y participación comunitaria, priorizando criterios de sostenibilidad técnica y apropiación local.

ACTUACIONES

Tabla 1. Proyectos de Cooperación al Desarrollo de ADS

Perforación de 157 Pozos en zonas rurales de Etiopía.
Construcción de 2 Plantas de tratamiento de agua junto al CSIC, Etiopía.
Construcción de 3 Colegios de educación infantil, Región Oromía Etiopía.
Construcción Hospital de Distrito, Región de Afar, Etiopía
Ampliación Hospital General, Región de Amhara, Etiopia
Ampliación Hospital General, Región de Tigray, Etiopía
Rehabilitación parcial del Hospital Regional, Región de Afar, Etiopía
Asistencia en el Campo de Refugiados, Región de Afar, Etiopía.
Programas sanitarios: Nutrición, Oftalmología, VIH, transporte sanitario.
Acción humanitaria: Crisis de nutrición Región Oromía Etiopía.
Mejora del hospital Cancer Institute Kampala (Uganda)
Desarrollo de proyectos de Desarrollo

FORTALECIMIENTO SANITARIO Y SALUD COMUNITARIA

Las primeras evaluaciones realizadas por ADS en la región de Afar evidenciaron una importante insuficiencia de cobertura hospitalaria y una elevada vulnerabilidad sanitaria. Muchas comunidades rurales debían recorrer grandes distancias para acceder a atención especializada, lo que condicionaba retrasos diagnósticos y un aumento de la mortalidad asociada a patologías prevenibles o tratables.

La elevada prevalencia de malnutrición, malaria, infecciones respiratorias, enfermedades diarreicas y complicaciones obstétricas justificó que las primeras intervenciones se centraran en el fortalecimiento sanitario. No obstante, desde las fases iniciales, aun cuando se había previsto la construcción de un nuevo centro sanitario, este se una vez visitado el terreno, priorizando en su lugar la rehabilitación y ampliación de infraestructuras ya existentes.

La principal actuación desarrollada fue la transformación del centro sanitario de Assayita en hospital de distrito, integrado en la red sanitaria regional de Afar. Paralelamente, ADS desarrolló programas de nutrición, salud materno-infantil, oftalmología, salud bucodental, prevención de malaria y apoyo sanitario en contextos de desplazamiento y refugio.

Posteriormente, la organización participó también en la ampliación de hospitales regionales en Amhara y Tigray, incorporando camas adicionales, mejora de laboratorios y refuerzo de equipamiento médico.

Los resultados acumulados muestran una mejora significativa del acceso sanitario para más de 110.000 habitantes en la región de Afar y el fortalecimiento de capacidades hospitalarias en diferentes territorios etíopes. Los programas de salud comunitaria alcanzaron además a más de 18.500 personas mediante actuaciones preventivas, nutricionales y oftalmológicas.

La experiencia mostró que el fortalecimiento de infraestructuras públicas existentes permitía alcanzar mayores niveles de sostenibilidad institucional y continuidad asistencial que la creación de nuevas estructuras sanitarias carentes de presupuesto y personal sanitario del gobierno que debía integrarse en la estructura nacional.

AGUA POTABLE Y SANEAMIENTO COMUNITARIO

La identificación de las principales causas de enfermedad en las comunidades rurales permitió comprobar que una parte importante de la carga sanitaria detectada estaba asociada al consumo

Entrada al nuevo Hospital de Distrito de Assayita. Región de Afar, Etiopía.

Beneficiarios programa de desnutrición Assayita. Región de Afar, Etiopía.

de agua contaminada y a la ausencia de sistemas básicos de saneamiento.

Las enfermedades como la diarrea, el cólera y otras patologías hídricas afectaban especialmente a la población infantil (4). Además, la recogida diaria de agua recaía fundamentalmente sobre mujeres y niñas, condicionando importantes limitaciones para la escolarización y el desarrollo económico familiar.

A partir de 2007, ADS inició programas de perforación y rehabilitación de pozos rurales en distintas regiones etíopes mediante sistemas de bombeo manual, eléctrico y solar. Las actuaciones se acompañaron de la creación de comités comunitarios responsables del mantenimiento de las instalaciones y de la gestión económica básica de cada sistema. La incorporación de mujeres dentro de los comités de agua se planteó desde el inicio como un elemento fundamental de sostenibilidad y gobernanza comunitaria que mejoró considerablemente su actuación.

Hasta 2025, ADS ha perforado o rehabilitado un total de 157 pozos rurales, beneficiando directamente a más de 78.000 personas. La mejora del acceso al agua permitió reducir desplazamientos diarios que en algunos casos superaban los 20 kilómetros, favoreciendo especialmente la escolarización femenina y el desarrollo de actividades agrícolas y ganaderas.

Más allá de la mejora sanitaria inmediata, las intervenciones hídricas demostraron un impacto transversal sobre educación, nutrición, economía familiar y cohesión comunitaria, consolidándose como una de las principales líneas estratégicas de trabajo de ADS.

CALIDAD DEL AGUA Y FLUOROSIS

Una especial mención es necesaria en relación con la mejora de la calidad del agua. En determinadas zonas del Valle del Rift etíope, la problemática hídrica no estaba relacionada únicamente con la disponibilidad de agua, sino también con su calidad. La elevada concentración natural de flúor presente en algunos acuíferos generaba casos frecuentes de fluorosis dental y ósea, con consecuencias musculoesqueléticas y funcionales relevantes (5,6).

Ante esta situación, ADS desarrolló junto al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) un proyecto orientado a la eliminación de flúor mediante el uso de zeolitas naturales modificadas mediante una patente internacional. Esta intervención se planteó como alternativa a otros sistemas de desfluorización existentes con menor aceptación comunitaria o mayores costes operativos, como la alúmina activada o el carbón óseo.

Perforación Pozo nº100 en North Shewa en la región de la Oromía. Etiopía.

Las plantas instaladas en las ciudades de Obe y Dida incorporaron sistemas de gestión local y soluciones energéticas sostenibles, incluyendo bombeo solar. La población en esas zonas empezó a recoger agua sin flúor ya que se llegó a reducir las concentraciones iniciales de 3.5 y 5 mg/l hasta 0 y 0.5 mg/l, muy por debajo de la concentración máxima de 1.5 gr/l determinada por la OMS. Estos resultados permitieron garantizar acceso a agua libre de flúor para más de 5.000 personas y reducir las concentraciones iniciales hasta niveles compatibles con las recomendaciones de la OMS. Además de su impacto sanitario directo, la experiencia ha generado publicaciones científicas y nuevas líneas de investigación relacionadas con reutilización de materiales filtrantes y sostenibilidad ambiental, así como diversos estudios de postgrado y tesis doctorales (7).

La intervención demostró la capacidad de integrar innovación científica aplicada dentro de programas de cooperación al desarrollo cuando existe coordinación efectiva entre instituciones de investigación y organizaciones presentes sobre el terreno.

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS

La elevada carga de enfermedades tropicales desatendidas en determinadas regiones etíopes, especialmente leishmaniasis visceral y helmintiasis, justificó la participación de ADS en programas específicos de fortalecimiento diagnóstico y sanitario. La limitada capacidad de identificación clínica y laboratorial dificultaba tanto el diagnóstico precoz como el tratamiento adecuado de estas patologías. En este contexto, ADS participó en el proyecto KalaCORE financiado por UKAid mediante el despliegue de equipos móviles sanitarios que apoyaron a 32 hospitales por las regiones endémicas de Etiopía (Tigray, Amhara, Omo) para la detección y tratamiento de los casos de leishmaniasis visceral. Las actividades desarrolladas incluyeron revisión de registros clínicos, formación técnica de personal sanitario, mejora de laboratorios, ampliación de infraestructuras hospitalarias y suministro de material médico y nutricional (8).

Posteriormente, la Fundación ADS ha trabajado en colaboración con otras entidades en los programas federales de fortalecimiento institucional frente a helmintiasis y estrongiloidiasis en las regiones de Amhara y Benishangul Gumuz. Los resultados obtenidos permitieron reforzar la capacidad diagnóstica y asistencial de múltiples hospitales etíopes, mejorar el registro de casos, apoyar el tratamiento y fortalecer las capacidades locales mediante formación continuada y desarrollo de guías técnicas a nivel nacional.

La experiencia confirmó que el abordaje de enfermedades desatendidas requiere combinar formación,

Laboratorio del Hospital de Addis Zemen, Región de Amhara. Etiopía.

equipamiento, vigilancia epidemiológica y fortalecimiento institucional, evitando modelos basados exclusivamente en intervenciones puntuales.

SEGURIDAD ALIMENTARIA Y ENFOQUE UNA SOLA SALUD

La experiencia acumulada en proyectos de agua mostró que la inseguridad alimentaria y la vulnerabilidad ganadera constituían elementos estrechamente relacionados con la situación sanitaria de las comunidades rurales. Las sequías recurrentes, la dependencia de agricultura de subsistencia y la limitada disponibilidad de agua condicionaban elevados niveles de malnutrición y fragilidad económica. Por este motivo la Fundación ADS amplió la profundidad de los pozos de 45 a 70 metros, e incluso 90, especialmente en la zona de Muke Turi en la región de la Oromía, multiplicando el caudal por 2 o 3 veces. Este salto permitió reformular los proyectos pasando no sólo por simples proyectos de agua sino también incorporando una mejora de la resiliencia y de la seguridad alimentaria incorporando proyectos integrados de agricultura sostenible, irrigación, mejora ganadera y vacunación animal bajo el enfoque One Health (9).

Las intervenciones incluyeron sistemas de riego por goteo, diversificación de cultivos, apoyo veterinario, formación agroecológica y fortalecimiento de capacidades productivas locales, han conseguido que más de 2.500 familias se beneficien directamente de estos proyectos agrícolas y ganaderos. La disponibilidad de agua ha permitido mejorar la producción alimentaria, reducir la dependencia de ayuda externa y generar empleo rural reduciendo la emigración a la capital.

Los resultados han mostrado además una mejora indirecta sobre salud humana mediante incremento de disponibilidad alimentaria y mejora de las condiciones económicas familiares. Esta integración de la salud humana, salud animal y sostenibilidad ambiental ha permitido desarrollar intervenciones más resilientes frente a crisis climáticas y alimentarias.

EDUCACIÓN Y DESARROLLO COMUNITARIO

La incorporación progresiva de proyectos educativos respondió a la identificación de importantes barreras estructurales para la escolarización en zonas rurales, especialmente en el caso de niñas. La distancia a los centros educativos, la pobreza familiar y la carga doméstica asociada a la recogida de agua limitaban significativamente la asistencia escolar. Por este motivo, la Fundación ADS ha participado en la construcción y ampliación de colegios rurales en las ciudades de Sagure, Semera y Jimma, incorporando además programas nutricionales, actividades de refuerzo escolar

Suministro de agua potable con bomba manual en zonas rurales de la Región de Oromía. Etiopía.

y apoyo a menores con necesidades especiales, además de un campo de fútbol en Sagure. La mejora del acceso al agua en estos colegios redujo además una de las principales barreras prácticas que impedían la escolarización femenina continuada.

Las actuaciones educativas permitieron escolarizar a 1.457 alumnos y generar empleo docente local mediante contratación de 21 profesores en Etiopía, mientras que, en España, la Fundación ADS ha desarrollado programas de sensibilización y educación para el desarrollo dirigidos a estudiantes y población joven, incluyendo una herramienta *online* www.kokebe.net dirigida a los más pequeños para entender el valor del agua.

La experiencia ha confirmado que las intervenciones educativas consolidaban los efectos generados previamente por los proyectos sanitarios y de agua, reforzando las oportunidades de desarrollo comunitario a largo plazo.

UGANDA

En este país ADS ha comenzado una nueva etapa en el *Uganda Cancer Institute*, que es el hospital de referencia en materia de cáncer a nivel nacional ubicado en Kampala. Muchos de los pacientes que acuden al hospital para recibir su tratamiento contra el cáncer, no tienen la capacidad económica de sufragar el coste del desplazamiento para recibirlo cada 15 días, por lo que hay pacientes que directamente desisten de recibir la medicación y otros que optan por quedarse en las inmediaciones del hospital hasta que terminen totalmente el tratamiento, acompañados de los familiares. Dada la magnitud de gente que opta por quedarse en las inmediaciones del hospital hasta terminar su tratamiento, ADS ha comenzado la ampliación de las infraestructuras para facilitar el acceso a la higiene, proporcionando agua y letrinas en la llamada *Cancer Care Home*.

IMPACTO

El crecimiento del PIB de Etiopía es del 6, siendo el primer país del mundo recipiente de ayuda internacional. Desde 2005 hasta hoy, Etiopía ha mejorado considerablemente en muchos de sus índices: En el índice de desarrollo humano ha pasado del puesto 191 al 175; la esperanza de vida, es ahora de 58,8 años, casi 16 años más que cuando empezamos; la mortalidad infantil en niños menores de un año, ha pasado de 97 a 35,7 por cada mil niños nacidos vivos; el fallecimiento en niños menores de 5 años de 166 a 47 por mil niños; la mortalidad materna de 871 a 412 por cada 100.000 nacimientos; la malnutrición infantil en niños menores de 5 años ha disminuido del 52% al 39%; la cobertura sanitaria

ha aumentado del 45% al 75% de la población; la cobertura de agua ha aumentado del 28% al 65% de la población, etc. ADS se ha sumado a muchas otras iniciativas al haber cambiado la vida de más de 244.500 beneficiarios directos y de casi 1.000.000 de beneficiarios indirectos a lo largo de todos estos años. Más datos e indicadores se han aportado a la RANME en la convocatoria de este premio (9)

DISCUSIÓN

La experiencia desarrollada por ADS durante veinte años evidencia la fuerte interdependencia existente entre salud, acceso al agua, seguridad alimentaria y educación en comunidades rurales vulnerables.

Las intervenciones multisectoriales mostraron impactos acumulativos superiores a los obtenidos mediante actuaciones aisladas, especialmente cuando se implementaron mediante coordinación institucional y participación comunitaria, siendo además uno de los principales elementos diferenciales del modelo desarrollado la presencia continuada sobre el terreno y la integración de las actuaciones dentro de estructuras públicas de Etiopía.

Entre las limitaciones en la ejecución de los proyectos, se encuentran la dificultad de disponer de registros reales y detallados en todos los territorios, la inestabilidad política, los desplazamientos poblacionales y el impacto creciente del cambio climático sobre sistemas agrícolas y sanitarios.

CONCLUSIONES

La Fundación ADS ha desarrollado durante estos veinte años un modelo de cooperación sanitaria y desarrollo comunitario basado en intervenciones progresivamente integradas y adaptadas a las necesidades identificadas sobre el terreno. La evolución desde proyectos hospitalarios iniciales hacia actuaciones en agua, nutrición, agricultura y educación muestra que la mejora de los indicadores sanitarios en contextos rurales vulnerables requiere abordar simultáneamente múltiples determinantes sociales de la salud.

La experiencia acumulada en Etiopía, incipiente aún en Uganda, demuestra que la cooperación internacional puede generar resultados sostenibles cuando combina presencia estable, fortalecimiento institucional, participación comunitaria e integración de infraestructuras dentro de sistemas públicos locales.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro mayor reconocimiento a las personas que nos han ayudado con su esfuerzo tanto en España como en el terreno, y a las instituciones que han permitido realizar estas actividades, entre ellas la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECID), la Comunidad de Madrid, el Ayuntamiento y la Diputación de Córdoba, el Proyecto KalaCORE, la Fundación Parentes, el CSIC y la Fundación Real Madrid. Este premio de la Real Academia Nacional de Medicina de España supone un mayor impulso para todas las actividades que desarrolla la Fundación ADS.

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. World Health Organization. The World Health Report 2004. Geneva: WHO; 2004.
2. United Nations Development Programme. Human Development Report 2005. New York: UNDP; 2005.
3. World Bank. World Development Indicators 2005. Washington (DC): World Bank; 2005.
4. UNICEF. The State of the World's Children 2005. New York: UNICEF; 2005.
5. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Geneva: WHO; 2011.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine. Atlanta: ATSDR; 2003.
7. Díaz I, Moreno-Arangüena FA, Prieto J, Martín-Aranda RM. Sustainable Solution for Clean Water Implemented in Ethiopia to Remove Fluoride from Drinking Water Using Natural Zeolites. Springer Nature; 2023.
8. KalaCORE Consortium. Ethiopia implementation reports. London: UKAid; 2015-2019.
9. One Health High-Level Expert Panel. One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. PLoS Pathog. 2022.
10. Fundación Acción, Desarrollo y Sostenibilidad. Premio RANME de Cooperación Solidaria 2025: Memoria institucional. Madrid: ADS; 2025.

Si desea citar nuestro artículo:
Moreno Arangüena FA. Fundación ADS: veinte años de cooperación sanitaria y desarrollo comunitario en Etiopía. Premio de Cooperación Solidaria de la RANME, 2025. An RANM. 2026;143(02): 237–244. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev09

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.cc01
Enviado: 02.07.26 | Revisado: 13.07.26 | Aceptado: 24.07.26

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

CASO CLÍNICO

FENOTIPO MCLEOD: REVISIÓN A PARTIR DE UN CASO

MCLEOD PHENOTYPE: A REVIEW BASED ON A CASE REPORT

Paula Berigüete Mora[1]; Miguel Gómez Álvarez[1]; Fernando Ataúlfo González Fernandez[1]; Andrés Felipe Melo Arias[1]; María Rocío García Ramos[2]; Celina Benavente Cuesta[1]

1. *Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*
2. *Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

Palabras clave:
McLeod;
Neuroacantocitosis;
Acantocitos;
Sistema Kell;
Gen XK.

Keywords:
McLeod syndrome;
Neuroacanthocytosis;
Acanthocytes;
Kell blood group system;
XK gene.

Resumen

Se presenta el caso de un varón con sintomatología neurológica progresiva de años de evolución, en el que el hallazgo de acantocitosis en sangre periférica permitió orientar el diagnóstico hacia un síndrome de McLeod. El estudio inmunohematológico demostró la ausencia de expresión de los antígenos del sistema Kell, confirmándose posteriormente el diagnóstico con el estudio del gen XK. Este caso pone de manifiesto el papel fundamental de la citomorfología como herramienta clave para el diagnóstico de enfermedades poco frecuentes.

Abstract

We present the case of a man with a long history of progressive neurological symptoms, in whom the finding of acanthocytosis in peripheral blood led to the diagnosis of McLeod syndrome. Immunohematological studies demonstrated the absence of expression of Kell system antigens, and the diagnosis was subsequently confirmed by analysis of the XK gene. This case highlights the fundamental role of cytomorphology as a key tool in the diagnosis of rare diseases.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de McLeod es una enfermedad multisistémica rara, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causada por variantes patogénicas en el gen *XK (1)*. Se caracteriza por una expresión disminuida de los antígenos del sistema Kell y por la presencia de acantocitos en sangre periférica, asociando además manifestaciones neurológicas, musculares y cardíacas de presentación variable (2). Presentamos el caso de un paciente en el que la identificación de acantocitos durante el estudio morfológico rutinario del frotis de sangre periférica constituyó el hallazgo clave que permitió orientar el diagnóstico hacia un síndrome de McLeod, posteriormente confirmado mediante estudios inmunohematológicos y genéticos.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón que a los 40 años de edad comenzó con un cuadro neurológico progresivo caracterizado por movimientos coreicos y tics, un síndrome ansioso-depresivo y episodios de epilepsia focal idiopática. Posteriormente, se objetivaron hiporreflexia osteotendinosa y distonía muscular. Entre sus antecedentes familiares destacaba un abuelo con sintomatología neurológica similar.

En el estudio etiológico se realizaron múltiples pruebas complementarias. La resonancia magnética cerebral no mostró alteraciones relevantes y el estudio metabólico, incluyendo determinaciones del cobre y ceruloplasmina, resultó normal. El paciente recibió diferentes tratamientos psicotrópicos, sin mejoría clínica significativa, permaneciendo en seguimiento por el servicio de neurología desde entonces.

En una analítica de control se solicitó un hemograma con revisión morfológica de sangre periférica. El hemograma mostró parámetros dentro de la normalidad (hemoglobina 14,5 g/dL; hematocrito 43,8%; volumen corpuscular medio 90,1 fL; amplitud de distribución eritrocitaria 13,6%; reticulocitos 1,1% [53.400/µL]; leucocitos 8,1 $\times 10^3$/µL con fórmula normal y plaquetas 202 $\times 10^3$/µL). Sin embargo, el frotis de sangre periférica mostró un número significativo de eritrocitos con proyecciones citoplasmáticas espiculadas, irregulares, compatibles con acantocitos (Figura 1). El resto de las series hematológicas no presentaba alteraciones morfológicas.

Autor para la correspondencia
Paula Berigüete Mora
Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos Madrid
Calle del Prof Martín Lagos, S/N, Moncloa - Aravaca · 28040 Madrid
E-Mail: paulabmel97@gmail.com

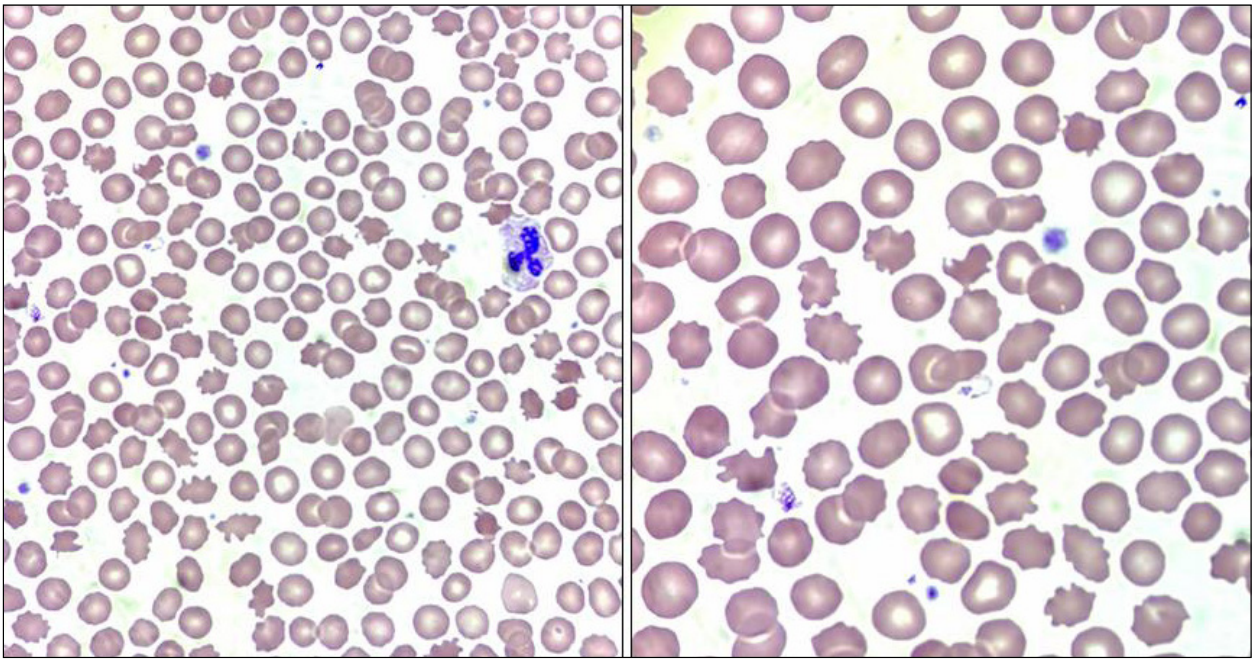


Figura 1. Imágenes en las que se observa la presencia de frecuentes acantocitos en el frotis de sangre periférica. Tinción Wright con aumentos x400 y x1000, respectivamente.

Estos hallazgos asociados a la clínica neurológica del paciente, sugirieron la sospecha de un síndrome de neuroacantocitosis por lo que se decidió ampliar el estudio mediante pruebas inmunohematológicas.

El estudio inicial evidenció la ausencia de expresión de los antígenos Kell, Cellano (k) y Kpa. Posteriormente, se envió muestra al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid para ampliar el estudio eritrocitario. El fenotipo extendido confirmó la ausencia de expresión de los antígenos Kell, Cellano (k), Kpa y Kpb y el genotipo mostró negatividad para *Kell y Kpa* y positividad para Cellano (k) y Kpb.

La discrepancia entre el fenotipo y el genotipo junto con la ausencia de expresión de los antígenos del sistema Kell en la membrana eritrocitaria, resultó concordante con fenotipo McLeod. Tras estos hallazgos, se procedió a su registro en el sistema de transfusión del hospital con el fin de garantizar la selección de componentes sanguíneos adecuados en caso de futuras necesidades transfusionales.

También se realizó posteriormente el estudio molecular del gen XK identificándose una variante patogénica en homocigosis que origina un codón de terminación prematuro y la síntesis de una proteína truncada; confirmándose así el diagnóstico de síndrome de McLeod.

Tras el diagnóstico definitivo, el tratamiento continuó orientado al manejo de síntomas y se instauró un seguimiento multidisciplinar por los diferentes especialistas.

DISCUSIÓN

Este caso clínico ilustra cómo un hallazgo morfológico en el frotis de sangre periférica permitió orientar el diagnóstico de una enfermedad rara cuyo reconocimiento puede retrasarse hasta años. En nuestro paciente, la identificación de una acantocitosis significativa constituyó el punto de partida para realizar un estudio inmunohematológico dirigido que terminó con la confirmación genética del síndrome de McLeod.

El síndrome de McLeod es una enfermedad rara (1). Los casos descritos son muy escasos y proceden de diferentes regiones geográficas y grupos étnicos, sin establecerse hasta la fecha un predominio racial o distribución geográfica característicos (3, 4).

Se trata de un trastorno ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas del gen XK (1). La proteína XK mantiene una unión estructural mediante un puente disulfuro con la glicoproteína Kell; por ello, la ausencia o alteración de XK condiciona la pérdida del antígeno Kx y una disminución de la expresión de los antígenos del sistema Kell en la membrana eritrocitaria, constituyendo el fenotipo McLeod (5). Este mecanismo explica la discrepancia observada en nuestro paciente entre el genotipo y el fenotipo eritrocitario, ya que el gen Kell permanece conservado, mientras que sus antígenos no pueden expresarse adecuadamente.

La relevancia clínica del fenotipo McLeod radica principalmente a nivel transfusional ya que estos

pacientes pueden desarrollar aloanticuerpos frente a antígenos del sistema Kell, lo que puede dificultar de forma considerable la obtención de componentes sanguíneos compatibles (2). Por ello, el reconocimiento precoz del fenotipo y su registro precoz en los sistemas de información transfusional constituyen medidas fundamentales para garantizar la seguridad del paciente.

Además, el fenotipo McLeod se caracteriza por la presencia de acantocitosis, consecuencia de las alteraciones estructurales de la membrana eritrocitaria (3). Estos eritrocitos presentan menor deformabilidad y mayor susceptibilidad a la hemólisis, aunque ésta suele ser leve o incluso inexistente, como ocurrió en nuestro caso. La presencia de acantocitos no es un hallazgo específico y obliga a establecer un diagnóstico diferencial con otras causas (3).

Desde el punto de vista clínico, el fenotipo McLeod puede presentarse de forma aislada en el contexto hematológico o formar parte del síndrome de McLeod; una entidad multisistémica que asocia además manifestaciones neurológicas, musculares y cardíacas (1,3,4). El síndrome afecta predominantemente a varones, en relación con su herencia ligada al cromosoma X, y suele manifestarse a partir de la cuarta década de la vida (3,4). En hombres, la penetrancia es prácticamente completa, aunque existe una notable variabilidad fenotípica en cuanto a la gravedad y combinación de síntomas (1,3,4). A nivel del sistema nervioso central, suele presentarse como una enfermedad neurodegenerativa de los ganglios basales con movimientos coreicos, deterioro cognitivo, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas (3,4). A nivel neuromuscular, estos pacientes suelen presentar una axonopatía sensitivomotora subclínica, debilidad muscular y atrofia (3,4). Además, algunos de ellos también pueden presentar alteraciones cardiacas, siendo las más frecuentes la miocardiopatía dilatada y las arritmias (3, 4). El paciente de nuestro caso clínico presentó una evolución clínica muy representativa, con inicio en la cuarta década de la vida y desarrollo progresivo de síntomas neurológicos y psiquiátricos, en concordancia con la descripción clásica de la enfermedad.

El diagnóstico de este síndrome se basa en la integración de la clínica con los hallazgos morfológicos, inmunohematológicos, de pruebas de imagen y neuromusculares, con la posterior confirmación genética.

En cuanto al manejo, actualmente no existe un tratamiento curativo (3). El tratamiento se basa fundamentalmente en el manejo de síntomas y debe abordarse desde un enfoque multidisciplinar (1,3,4). En este contexto, el área de la hematología desempeña un papel esencial, no solo por su contribución al diagnóstico, sino también por las implicaciones transfusionales derivadas del reconocimiento del fenotipo McLeod.

Como conclusiones de la revisión, cabe destacar la importancia del estudio morfológico de sangre periférica ya que la identificación de acantocitosis fue el hallazgo que ayudó a orientar el diagnóstico hacia una neuroacantocitosis. El fenotipo McLeod representa una entidad rara pero clínicamente relevante y su reconocimiento precoz permite optimizar el manejo transfusional y facilitar un adecuado seguimiento clínico, destacando la necesidad de un enfoque multidisciplinar.

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. Braun AA, Jung HH. Systematic review of phenotypes in McLeod syndrome and case report of a progressive supranuclear palsy in a female carrier. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):312. doi:10.1186/s13023-024-03309-4.
2. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype. Ann Neurol. 2001;50(6):755-764. doi:10.1002/ana.10035.
3. Jung HH, Danek A, Walker RH, et al. McLeod neuroacanthocytosis syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026 [updated 2021 Sep 16; cited 2026 Jul 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1354/.
4. Roulis E, Hyland C, Flower R, et al. Molecular basis and clinical overview of McLeod syndrome compared with other neuroacanthocytosis syndromes: a review. JAMA Neurol. 2018;75(12):1554-62. doi:10.1001/jamaneurol.2018.
5. Lee S, Russo D, Redman CM. The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins. Semin Hematol. 2000;37(2):113-121. doi:10.1016/S0037-1963(00)90036-2.

Si desea citar nuestro artículo:
Berigüete Mora P, Gómez Álvarez M, González Fernandez FA, Melo Arias AF, García Ramos MR, Celina Benavente Cuesta C. Fenotipo McLeod: Revisión a partir de un caso. An RANM. 2026;143(02): 245–247. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.cc01

Ciencias y Tecnologías de la Salud

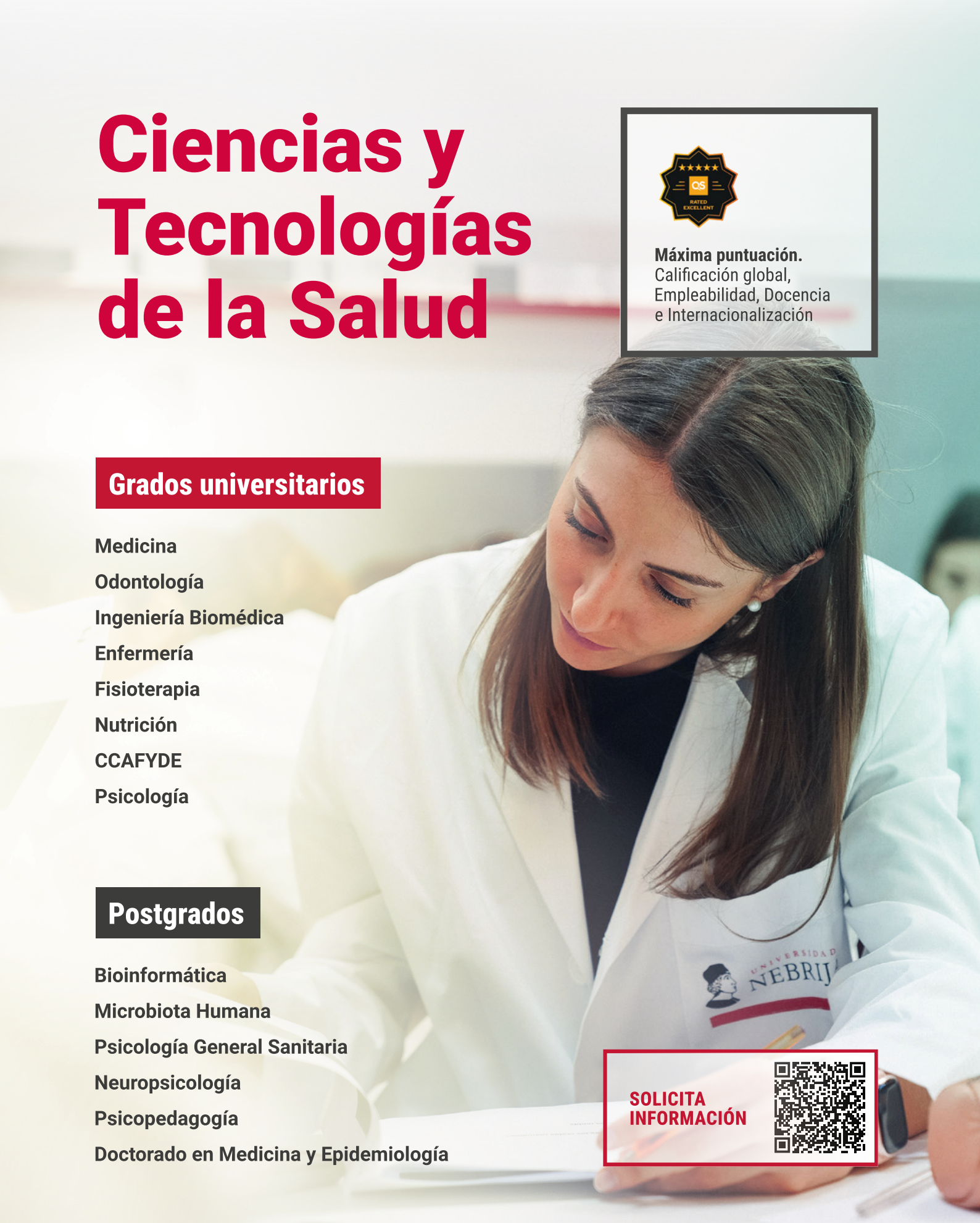
Máxima puntuación.
Calificación global,
Empleabilidad, Docencia
e Internacionalización

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

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).

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/policies-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 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 DE ALERTA SANITARIA

Tipo de artículo por encargo del Comité Editorial de la Publicación para temas excepcionales y de interés general derivados de una alerta sanitaria en el que se habrá de mostrar evidencias y un análisis riguroso sobre el tema en cuestión. Los artículos de este tipo serán igualmente revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por revisores externos. Se considerará y evaluará tanto por el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional. La extensión máxima del artículo será de 15.000 palabras y estará debidamente estructurado. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 400 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 300 referencias bibliográficas y hasta 15 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 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, 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 determi-

nadas 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 ingles 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", "Opinión", "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 generalmente no serán publicados en la edición ordinara de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

HISTORIA, CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS

Son artículos donde el/los autor/es rememoran, analizan y reflexionan sobre un hecho de interés en la historia de la medicina o sobre una figura relevante en la práctica clínica, investigación médica o docencia de la medicina. Este tipo de artículos serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión mínima del artículo será de 1.000 palabras y la máxima de 3.000 palabras no teniendo que estar estructurado. Igualmente el resumen/abstract no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras 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 20 referencias bibliográficas y hasta 6 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.

DISCURSOS Y EXPOSICIONES

Este tipo de artículo mostrará discursos y conferencias que hayan sido impartidas en la Real Academia Nacional de Medicina de España cuyo contenido sea de interés médico. Estos artículos 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", así como tampoco serán necesarias palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 6.000 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, hasta 3 figuras o tablas. Como máximo se permiten 30 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.

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 correspon-

dientes• 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/10.107/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…

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	1278	camas
18	hospitales	+3M	consultas
38	centros médicos	300M	invertidos en 10 años

ALBACETE - ALICANTE - ALMERÍA - BARCELONA - CÁDIZ - GRANADA - GUADALAJARA
HUELVA - LLEIDA - MADRID - MÁLAGA - MURCIA - SEVILLA - ZARAGOZA

HLA GRUPO HOSPITALARIO
grupohla.com

ANALES

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA