Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN 0539-6115
ISSN 1665-1146

Volumen 83, Número 5
Septiembre - Octubre 2026

Artículo de revisión

Consideraciones de la Academia Mexicana de Pediatría sobre los errores innatos de la inmunidad en México

Artículos de investigación

Asociación entre el antecedente de alergia a la proteína de leche de vaca y trastornos de la interacción del eje cerebro-intestino en pacientes pediátricos

Área de superficie corporal como mediador entre diámetros aórtico y pulmonar en síndrome de Marfan pediátrico-juvenil

Área de superficie corporal y ventrículo izquierdo en pediatría: mediación en cadena con variables ecocardiográficas

Bioseguridad y manejo de microorganismos en investigación biomédica dentro del Instituto Nacional de Pediatría: estado actual

Ultrasonido en la vigilancia de la enterocolitis necrosante del recién nacido pretérmino: hallazgos ecográficos asociados a la necesidad de cirugía

Factores de riesgo asociados al primer embarazo en adolescentes mexicanas: dinámica familiar y factores socioeconómicos

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN: 0539-6115
ISSN: 1665-1146

Volumen 83, Número 5 - Septiembre - Octubre 2026 - **www.bmhim.com**

Incluida en/Indexed in: PubMed/Medline, Emerging Sources Citation Index (ESCI)[TM], Scielo, Scopus, Latindex, Embase, EBSCO Directory/EssentialsTM y DOAJ

Federico Gómez Santos†
Fundador

Adrián Chávez López†
Director General

Mara Medeiros Domingo
Directora de Investigación

Julia Jeanett Segura Uribe
Editora Ejecutiva

María G. Campos Lara
Editora Jefa

Solange Koretzky
Editora Asociada

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Eduardo Bracho Blanchet
Hospital Infantil de México Federico Gómez

María Fernanda Castilla Peón
Hospital Juan N. Navarro

Blanca Estela del Río Navarro
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Elisa Dorantes Acosta
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Rosa Erro Aboytia
Centro Nacional de Trasplantes

Ezequiel Fuentes Pananá
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Claudia Gutiérrez Camacho
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fengyang Huang
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Klünder Klünder
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Horacio Márquez González
Hospital Infantil de México Federico Gómez

José Alfredo Martínez Hernández
Hospital del Niño Morelense

Sarbelio Moreno Espinosa
Hospital Médica Sur

Onofre Muñoz Hernández
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Mauricio Pierdant Pérez
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Juan Domingo Porras Hernández
Hospital Ángeles, Puebla

Mario Enrique Rendón Macías
Universidad Panamericana

Alfonso Reyes López
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Antonio Rizzoli Córdoba
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Juan José Luis Sienra Monge
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fortino Solórzano Santos
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Rodrigo Vázquez Frias
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Jenny Vilchis Gil
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social

Leonardo Viniegra Velázquez
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

CONSEJO EDITORIAL

Ariadna Ayerza Casas
Hospital Materno Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Tania Barragán Arévalo
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Angélica Castro Ríos
Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Gina del Carmen Chapa Koloffon
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Carlos De la Torre González
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Arlette Patricia Doussoulin Sanhueza
Universidad de la Frontera Temuco, Araucania, Chile

Raffo Lucio Joaquín Escalante Kanashiro
Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña, Lima, Perú

Enrique Faugier Fuentes
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Heriberto Fernández Jaramillo
Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

Carlos Ernesto Franco Paredes
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

María Teresa García Romero
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Norma Guerra Hernández
Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Maribelle Hernández Hernández
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Daniel Ibarra Ríos
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Cándido José Ingles Saura
Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

María Guadalupe Jean Tron
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Rodolfo Jiménez Juárez
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

María de Lourdes Marroquín Yañez
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

José Antonio Maza
Uppsala Monitoring Center, Uppsala, Suecia

Gabriel Manjarrez Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

José Manuel Moreno Villares
Clínica Universidad de Navarra, Navarra, España

Manolo Sibael Ortega Romero
Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Luis Ortiz Hernández
Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México

Rodolfo Pinto Almazán
Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

Magali Reyes Apodaca
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Jesús Reyna Figueroa
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Guillermo José Ruiz Arguelles
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México

Gabriela Tercero Quintanilla
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Francisco Javier Torres López
Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Jessica Liliana Vargas Neri
Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Arturo Vargas Origel
Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México

Edgar M. Vásquez Garibay
Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

L-ISSN: 0539-6115
ISSN: 1665-1146
Ref.: 11898AMEX265

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.
Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.
© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer.
Esta es una publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Vol. 83 • Núm. 5 • Septiembre-Octubre 2026 www.bmhim.com Indexada en: Scopus, MEDLINE y Web of Science

Contenido

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consideraciones de la Academia Mexicana de Pediatría sobre los errores innatos de la inmunidad en México 301
Nora E. Martínez-Aguilar, Sara E. Espinosa-Padilla, Manuel A. Baeza-Bacab, Alberto J. Escalante-Domínguez, Blanca M. Morfín-Maciel, Alain R. Rodríguez-Orozco, Benjamín Zepeda-Ortega, Luisa B. Gámez-González, María E. Núñez-Núñez, Blanca E. del Río-Navarro, José G. Huerta-López, María V. Blandón-Vigil, Elizabeth Estrada-Reyes, María J. Vázquez-García, Saraid Cerda-Reyes, Rosa L. Villarreal-González, Carlos Torres-Lazcano, María E. González-Serrano, Chrystopherson G. Caballero-López, Daniela Rivero-Yeverino, Francisco A. Contreras-Verduzco, Víctor González-Uribe, Sergio de J. Romero-Tapia, Francisco J. Espinosa-Rosales y Guillermo H. Wakida-Kuzunoki

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Asociación entre el antecedente de alergia a la proteína de leche de vaca y trastornos de la interacción del eje cerebro-intestino en pacientes pediátricos 322
Rubén Peña-Vélez, Melissa Zavala-Rodríguez, Nadia Gutiérrez-Galicia, Emmanuel Arce-Arce y Laura E. Flores-Fong

Área de superficie corporal como mediador entre diámetros aórtico y pulmonar en síndrome de Marfan pediátrico-juvenil 327
Alberto Guevara-Tirado

Área de superficie corporal y ventrículo izquierdo en pediatría: mediación en cadena con variables ecocardiográficas 335
Alberto Guevara-Tirado

Bioseguridad y manejo de microorganismos en investigación biomédica dentro del Instituto Nacional de Pediatría: estado actual 344
Luz B. Ortiz-Alegría, Adriana Reyes-León, Bernardette Estandía-Ortega, Sandra Ramos, Carolina Romo-González, Juan L. Chávez-Pacheco, José A. Velázquez-Aragón, Saúl Gómez-Manzo, Roberto E. Jaloma-Avendaño, Consuelo Salas-Labadía, Rebeca Santes-Palacios y Karla G. Carvajal-Aguilera

Ultrasonido en la vigilancia de la enterocolitis necrosante del recién nacido pretérmino: hallazgos ecográficos asociados a la necesidad de cirugía 353
Gerardo Fernández-Ortega, Héctor A. Esparza-Silva, Gabriela C. Morón-García, Mónica D. Martín-de Saro y Lautaro Plaza-Benhumea

Factores de riesgo asociados al primer embarazo en adolescentes mexicanas: dinámica familiar y factores socioeconómicos 361
Mireya Robledo-Aceves, Jorge L. Macías-Toscano, Efrén Martínez-Romero, Alejandro Barrón-Balderas, América A. Corona-Gutiérrez, Eva E. Camarena-Pulido y Alejandra Díaz-Terríquez

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Vol. 83 • No. 5 • September-October 2026 www.bmhim.com Indexed in: Scopus, MEDLINE, and Web of Science

Contents

REVIEW ARTICLE

Considerations of the Mexican Academy of Pediatrics on inborn errors of immunity in Mexico 301
Nora E. Martínez-Aguilar, Sara E. Espinosa-Padilla, Manuel A. Baeza-Bacab, Alberto J. Escalante-Domínguez, Blanca M. Morfín-Maciel, Alain R. Rodríguez-Orozco, Benjamín Zepeda-Ortega, Luisa B. Gámez-González, María E. Núñez-Núñez, Blanca E. del Río-Navarro, José G. Huerta-López, María V. Blandón-Vigil, Elizabeth Estrada-Reyes, María J. Vázquez-García, Saraid Cerda-Reyes, Rosa L. Villarreal-González, Carlos Torres-Lazcano, María E. González-Serrano, Chrystopherson G. Caballero-López, Daniela Rivero-Yeverino, Francisco A. Contreras-Verduzco, Víctor González-Uribe, Sergio de J. Romero-Tapia, Francisco J. Espinosa-Rosales, and Guillermo H. Wakida-Kuzunoki

RESEARCH ARTICLES

Association between a history of cow's milk protein allergy and disorders of the gut-brain axis interaction in pediatric patients 322
Rubén Peña-Vélez, Melissa Zavala-Rodríguez, Nadia Gutiérrez-Galicia, Emmanuel Arce-Arce, and Laura E. Flores-Fong

Body surface area as a mediator between aortic and pulmonary diameters in pediatric-juvenile Marfan syndrome 327
Alberto Guevara-Tirado

Body surface area and left ventricle in pediatrics: chain mediation with echocardiographic variables 335
Alberto Guevara-Tirado

Biosafety and microorganisms used for biomedical research at the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico: current status 344
Luz B. Ortiz-Alegría, Adriana Reyes-León, Bernardette Estandía-Ortega, Sandra Ramos, Carolina Romo-González, Juan L. Chávez-Pacheco, José A. Velázquez-Aragón, Saúl Gómez-Manzo, Roberto E. Jaloma-Avendaño, Consuelo Salas-Labadía, Rebeca Santes-Palacios, and Karla G. Carvajal-Aguilera

Ultrasound in the surveillance of necrotizing enterocolitis in preterm newborns: findings associated with the need for surgery 353
Gerardo Fernández-Ortega, Héctor A. Esparza-Silva, Gabriela C. Morón-García, Mónica D. Martín-de Saro, and Lautaro Plaza-Benhumea

Risk factors associated with the first pregnancy in Mexican teenagers: family dynamics and socioeconomic factors 361
Mireya Robledo-Aceves, Jorge L. Macías-Toscano, Efrén Martínez-Romero, Alejandro Barrón-Balderas, América A. Corona-Gutiérrez, Eva E. Camarena-Pulido, and Alejandra Díaz-Terríquez

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consideraciones de la Academia Mexicana de Pediatría sobre los errores innatos de la inmunidad en México

Nora E. Martínez-Aguilar[1], Sara E. Espinosa-Padilla[2], Manuel A. Baeza-Bacab[3], Alberto J. Escalante-Domínguez[4], Blanca M. Morfín-Maciel[5], Alain R. Rodríguez-Orozco[6], Benjamín Zepeda-Ortega[7], Luisa B. Gámez-González[8], María E. Núñez-Núñez[9], Blanca E. del Río-Navarro[10], José G. Huerta-López[11], María V. Blandón-Vijil[12], Elizabeth Estrada-Reyes[13], María J. Vázquez-García[14], Saraid Cerda-Reyes[15], Rosa L. Villarreal-González[16], Carlos Torres-Lazcano[17], María E. González-Serrano[18], Chrystopherson G. Caballero-López[19], Daniela Rivero-Yeverino[20], Francisco A. Contreras-Verduzco[21], Víctor González-Uribe[22], Sergio de J. Romero-Tapia[23], Francisco J. Espinosa-Rosales[24,25], Guillermo H. Wakida-Kuzunoki[26] y Juan J. L. Sienra-Monge[27,28]*

Todos los autores son inmuno-alergólogos académicos, integrantes de la Academia Mexicana de Pediatría.

[1]Alergia e Inmunología Clínica, Práctica Privada, Ciudad de México; [2]Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; [3]Academia Mexicana de Pediatría, Ciudad de México; [4]Grupo Pediátrico Tijuana, Alergia e Inmunología Clínica, Tijuana, B.C.; [5]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital San Ángel Inn, Ciudad de México; [6]Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Mor.; [7]Alergia e Inmunología Clínica, Práctica Privada, Edo. de México; [8]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chih.; [9]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Guadalajara, Jal.; [10]Servicio de Investigación, Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; [11]Clínica de Alergia Pediátrica, Ciudad de México; [12]Servicio de Alergia e Inmunología, Práctica Privada, Clínica Médica Sur, Ciudad de México; [13]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México; [14]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Práctica Privada, Ciudad de México; [15]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México; [16]Servicio de Oncología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, N.L.; [17]Asociación Jaliscience de Inmunodeficiencias Primarias y Errores Innatos de Inmunidad, Alergia e Inmunología Clínica, Guadalajara, Jal.; [18]Servicio de Alergia e Inmunología Pediátricas, Consorcio Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Ciudad de México; [19]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue.; [20]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, Pue.; [21]Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; [22]Unidad de Alergia, Universidad La Salle, Ciudad de México; [23]División Académica de Ciencias de la Salud, Alergia e Inmunología Clínica, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tab.; [24]Centro de Inmunología, Alergia y Pediatría, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; [25]Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias, A.C., Ciudad de México; [26]Secretaría de Enseñanza Clínica, Internado Médico y Servicio Social, Alergia e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México; [27]Servicio de Inmunología y Alergología Pediátrica, Hospital Infantil Federico Gómez, Ciudad de, México; 28Servicio de Inmunología y Alergología Pediátrica, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México

***Correspondencia:**
Nora E. Martínez-Aguilar
E-mail: noramar_dr@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 03-08-2026
Fecha de aceptación: 17-08-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.26000084

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):301-321
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Resumen

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de más de 500 defectos monogénicos que alteran la función o regulación inmunitaria. En México persisten altas tasas de subdiagnóstico y un retraso diagnóstico promedio de cinco años. La Academia Mexicana de Pediatría realizó una revisión narrativa sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas multisistémicas, diagnóstico genético y abordaje terapéutico de los EII. Las manifestaciones trascienden las infecciones recurrentes, abarcando autoinmunidad, autoinflamación, alergia grave y neoplasias. La interacción de la genética con factores epigenéticos, el microbioma y la exposición ambiental explica la variabilidad fenotípica y la presentación en adultos. En el diagnóstico son importantes, además de las manifestaciones clínicas, los antecedentes heredofamiliares y la confirmación molecular-genética. El tratamiento abarca desde la sustitución de inmunoglobulinas hasta trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, terapia génica y biotecnológicos dirigidos. Adicionalmente, se destacan la vacunación individualizada por EII y la gestión estructurada de la transición niño-adulto. La evidencia confirma que el tamiz neonatal mediante la cuantificación de TRECs/KRECs es una estrategia costo-efectiva que permite el diagnóstico presintomático y reduce la mortalidad. La Academia Mexicana de Pediatría considera prioritaria la incorporación progresiva del tamiz universal para EII en el país bajo un marco bioético.

Palabras clave: *Errores innatos de la inmunidad. Infecciones. Autoinflamación. Autoinmunidad. Alergia grave. Epigenética.*

Considerations of the Mexican Academy of Pediatrics on inborn errors of immunity in Mexico

Abstract

Inborn errors of immunity (IBD) constitute a heterogeneous group of more than 500 monogenic defects that alter immune function or regulation. In Mexico, high rates of underdiagnosis persist, with an average diagnostic delay of five years. The Mexican Academy of Pediatrics conducted a narrative review on the epidemiology, pathophysiology, multisystemic clinical manifestations, genetic diagnosis, and therapeutic approach to IBD. Manifestations extend beyond recurrent infections, encompassing autoimmunity, autoinflammation, severe allergies, and neoplasms. The interaction of genetics with epigenetic factors, the microbiome, and environmental exposure explains the phenotypic variability and the presentation in adults. In diagnosis, in addition to clinical manifestations, family history and molecular-genetic confirmation are important. Management ranges from immunoglobulin replacement to hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, and targeted biotechnological treatments. Additionally, individualized IBD vaccination and structured management of the childhood-to-adult transition are highlighted. Evidence confirms that newborn screening through the quantification of TRECs/KRECs is a cost-effective strategy that allows for presymptomatic diagnosis and reduces mortality. The Mexican Academy of Pediatrics considers the progressive incorporation of universal IBD screening in the country, within a bioethical framework, a priority.

Keywords: *Inborn errors of immunity. Infections. Autoinflammation. Autoimmunity. Severe allergy. Epigenetics.*

Introducción

El grupo de errores innatos de la inmunidad (EII), por trastornos de la función y/o regulación inmunitaria, comprende actualmente 508 genes diferentes y 17 fenocopias. De estos, 67 son defectos monogénicos nuevos y dos fenocopias se deben a autoanticuerpos anticitocinas neutralizantes o mutaciones somáticas. Estas afecciones se clasifican en 10 categorías según sus fenotipos clínicos e inmunológicos por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología. Los EII anteriormente se definían como enfermedades que provocaban una mayor susceptibilidad a infecciones graves o recurrentes y se conocían como inmunodeficiencias primarias[1] (Tabla 1).

Epidemiología

Los EII son raros, pero representan un grupo significativo de enfermedades, que afectan a alrededor de 1 de cada 2,000 personas, con una prevalencia de 9.4/100,000 habitantes. Se estima una incidencia de aproximadamente 400 nuevos casos por año[2]. México tiene 59 centros de registro distribuidos en diferentes ciudades[3]. El registro de EII indica que hay más pacientes de sexo masculino que femenino (56 vs. 44%, respectivamente)[4].

Impacto económico

El diagnóstico y tratamiento oportuno de los EII reduce significativamente el costo de la atención

Tabla 1. Clasificación de los errores innatos de la inmunidad

Grupo EII	Manifestaciones clínicas	Entidades representativas
Inmunodeficiencias combinadas	Infecciones graves tempranas, diarrea crónica, falla de medro, infecciones oportunistas, reacción grave a vacunas vivas	SCID, DADA2
Inmunodeficiencias combinadas con rasgos sindrómicos	Infecciones recurrentes con rasgos faciales, alteraciones neurológicas, esqueléticas, cutáneas, trombocitopenia o atopia grave	DiGeorge, Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, DOCK8
Deficiencias predominantemente de anticuerpos	Otitis, sinusitis o neumonías recurrentes, bronquiectasias, diarrea crónica, autoinmunidad, linfoproliferación	Agammaglobulinemia, IDCV, deficiencia selectiva de IgA
Enfermedades por desregulación inmunitaria	Autoinmunidad temprana, citopenias, enteropatía, endocrinopatías, linfadenopatía, esplenomegalia, riesgo de linfoma	ALPS, IPEX, APECED, CTLA4/LRBA
Defectos congénitos del número o función de fagocitos	Abscesos profundos, infecciones bacterianas o fúngicas, mala cicatrización, ausencia de pus, periodontitis, colitis, neutropenia	Enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1, neutropenia congénita
Defectos de la inmunidad intrínseca e innata	Infecciones bacterianas graves o invasivas con respuesta inflamatoria disminuida, infecciones por BCG, micobacterias no tuberculosas o *Salmonella*	Deficiencia de IRAK-4, deficiencia de MyD88, susceptibilidad mendeliana a la enfermedad por micobacterias
Enfermedades autoinflamatorias	Fiebre recurrente sin infección evidente, dolor abdominal o torácico, exantema, artralgias, serositis y reactantes de fase aguda elevados	FMF, TRAPS, CAPS
Deficiencias del complemento	Infecciones por bacterias encapsuladas, especialmente meningococo, lupus-*like*, glomerulonefritis, angioedema recurrente	Deficiencia de C3, C5-C9, factor H, C1-INH
Insuficiencias medulares hereditarias	Citopenias persistentes, falla medular, malformaciones congénitas, infecciones, predisposición a neoplasias	Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita
Fenocopias de EII	Fenotipo similar a EII por autoanticuerpos o mutaciones somáticas; infecciones graves, autoinmunidad, citopenias.	Autoanticuerpos anti-IFN-1, anti-IFN-γ, síndrome de Good

ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; APECED: poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica; BCG: bacilo de Calmette-Guérin; C1-INH: inhibidor de C1; CAPS: síndromes periódicos asociados a criopirina; CTLA4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa; EII: errores innatos de la inmunidad; FMF: fiebre mediterránea familiar; IDCV: inmunodeficiencia común variable; IFN-γ: interferón gamma; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; IPEX: inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X; LRBA: proteína ancla tipo beige sensible a lipopolisacárido; SCID: inmunodeficiencia combinada grave; STAT1 GOF: ganancia de función de STAT1; TLR3: receptor tipo *toll* 3; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.
Adaptada de Poli et al.[1], Bousfiha et al.[6] y Espinosa Padilla et al.[7]

médica. En México existe una alta tasa de subdiagnóstico y un retraso promedio de 5 años del inicio de síntomas hasta su diagnóstico. Esto representa una carga clínica y económica importantes tanto para el paciente como para los sistemas de salud[5].

Clasificación de los errores innatos de la inmunidad

Los EII se sospechan por infecciones recurrentes, pero también pueden manifestarse con autoinmunidad, autoinflamación, alergia, linfoproliferación, falla hematopoyética o predisposición a neoplasias[6].

El conocimiento de los EII ha experimentado un crecimiento exponencial gracias a las técnicas de secuenciación de nueva generación y al desarrollo de la inmunología molecular[1,2]. Con base en esta clasificación, se resumen los principales grupos de EII en la tabla 1[1,7,8].

Mecanismos inmunorreguladores alterados en los errores innatos de la inmunidad

Los EII representan un reto diagnóstico para identificar si la alteración/variación genética es a nivel celular, humoral; por la calidad, pérdida o ganancia de función, cambio de función o cantidad de una célula, proteína, citocina, enzima, receptor, etc. Un EII es producido por una variante germinal alterada, nociva, de un gen específico en que la instrucción codificada para una proteína o molécula funcional fue inadecuada,

ocasiona una desregulación inmunitaria y redundancia de las respuestas inmunitarias[1,8].

Manifestaciones de los errores innatos de la inmunidad

Las manifestaciones clínicas de los EII se caracterizan por infecciones recurrentes, alergia grave, autoinflamación, autoinmunidad, cáncer, falla de la médula ósea o una combinación de estas[8,9].

Los datos clínicos que nos pueden hacer sospechar de un EII se explican a continuación.

Manifestaciones respiratorias

Pueden ser: otitis media, sinusitis y neumonías recurrentes y graves por bacterias, virus, hongos, BCGitis, abscesos pulmonares, neumatoceles, neumonitis intersticial, bronquiectasias, atelectasia, neumotórax, derrame pleural, granulomas, fibrosis pulmonar, serositis[9,10].

Manifestaciones gastrointestinales

Infecciones recurrentes virales, bacterianas, por hongos, por parásitos, hepatoesplenomegalia, malabsorción, diarrea con o sin sangre, linfoma, granulomas, paladar hendido, hematemesis, telangiectasias, cirrosis, displasia neural (malrotación intestinal, Hirschsprung), retardo en la dentición, alergia alimentaria, abscesos sin fiebre, trombosis de la vena hepática, linfangiectasias, hiperplasia linfoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, Crohn, cáncer de colon, hígado y páncreas, hepatitis fulminante, enteritis eosinofílica, insuficiencia pancreática, estomatitis, periodontitis, absceso hepático, asplenia, macroglosia, serositis, enterocolitis necrotizante en neonato, proctitis gonocócica, enteropatía perdedora de proteínas, leucoplasia oral premaligna, liquen plano oral[11].

Manifestaciones neurológicas

Defectos del tubo neural, sordera neurosensorial, retraso psicomotor, microcefalia, meningitis por bacterias, virus, micobacterias, hongos o protozoarios; linfoma de sistema nervioso central, ataxia, polineuropatía, corea, atetosis, distonía, temblores, hidrocefalia, meduloblastoma, epilepsia, alteraciones psiquiátricas, leucodistrofia, *nistagmus*, agenesia de cuerpo calloso, vasculitis y trombosis, craneosinostosis, albinismo oculocutáneo, encefalopatía progresiva, retinopatía, cataratas, desmielinización, autismo, atrofia cerebral, ceguera, calcificaciones cerebrales, fiebre, meningitis aséptica, uveítis, neuropatías craneales, paraparesia espástica, síndromes neurodegenerativos, hipoplasia cerebelar, telangiectasias retinales, cefalea crónica[12].

Manifestaciones cardiovasculares

El compromiso cardiaco por un defecto de base, cardiopatía con infecciones recurrentes, fiebre periódica, vasculopatía o rasgos sindrómicos. En los EII sindrómicos del desarrollo predominan las cardiopatías congénitas estructurales, defectos conotruncales y del arco aórtico. La vasculopatía tiene como prototipo la DADA2, tipo poliarteritis nodosa, con eventos vasculares cerebrales lacunares, hipertensión y aneurismas[9,13].

Manifestaciones renales

Los déficits tempranos de la vía clásica del complemento predisponen a nefritis lúpica de inicio temprano y las alteraciones de los reguladores de la vía alterna, a glomerulopatía por C3 y síndrome hemolítico urémico atípico. La desregulación inmunitaria se expresa como glomerulonefritis por complejos inmunes en el fenotipo de inmunodeficiencia común variable e interferonopatías tipo 1. Otras formas son estructurales o sindrómicas (glomeruloesclerosis focal en la displasia inmuno-ósea de Schimke y anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias [CAKUT]) y la amiloidosis AA, complicación de la autoinflamación no controlada. Hay que sospechar un EII ante nefritis lúpica temprana, glomerulopatía C3 o proteinuria en un paciente con fiebre periódica[14].

Manifestaciones en piel y mucosas

Las infecciones cutáneas recurrentes, graves o por patógenos inusuales (verrugas o molusco extensos y recalcitrantes, herpes recurrente, candidiasis mucocutánea crónica y abscesos «fríos»), junto con el retraso en la caída del cordón umbilical y la ausencia de pus. Destacan el eccema grave, de inicio neonatal o temprano y refractario, eritrodermia neonatal y la ictiosis, pelo plateado con albinismo parcial y pelo «de bambú», alopecia y distrofia ungueal; los fenómenos autoinmunes o autoinflamatorios y las neoplasias cutáneas tempranas[15].

Las 10 señales de alerta de la Jeffrey Modell Foundation se muestran en la tabla 2; si el niño tiene dos o más señales debe visitar al inmunólogo para un diagnóstico correcto[16]. La tabla 3 resume las manifestaciones clínicas con sus respectivos EII asociados[9-15].

Tabla 2. Señales de alarma de los errores innatos de la inmunidad

Tipo	Datos de alerta/señales de alarma
Infecciosas 10 signos de alarma (Jeffrey Modell Foundation)	1. Cuatro o más infecciones nuevas de oído (otitis) en un año 2. Dos o más sinusitis graves en un año 3. Dos o más meses con antibióticos con escaso efecto 4. Dos o más neumonías en un año 5. Falla para crecer o ganar peso normalmente en el lactante 6. Abscesos cutáneos o de órganos profundos, recurrentes 7. Candidiasis oral (algodoncillo) o micótica cutánea persistente después del año de edad 8. Necesidad de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones 9. Dos o más infecciones profundas, incluida septicemia 10. Historia familiar de inmunodeficiencia primaria
No infecciosas Autoinmunidad/ desregulación inmunitaria	Citopenias autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia) de inicio temprano, múltiples o refractarias Enteropatía o diarrea crónica autoinmune; enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano Endocrinopatías autoinmunes tempranas (diabetes neonatal, tiroiditis, hipoparatiroidismo) Poliautoinmunidad o autoinmunidad multiorgánica; eczema grave de inicio temprano Linfoproliferación no maligna persistente (linfadenopatía, hepatoesplenomegalia)
No infecciosas Autoinflamación	Fiebre periódica o recurrente sin causa infecciosa demostrable Episodios recurrentes de inflamación sistémica (serositis, artritis, exantemas) Granulomas no infecciosos Elevación persistente de reactantes de fase aguda entre los episodios
No infecciosas Malignidad	Neoplasia de tipo o a edad inusual (p. ej., linfoma en la infancia) Malignidades asociadas a virus (VEB, VPH, VHH-8) Cáncer con antecedente familiar de inmunodeficiencia o consanguinidad

VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-8: virus herpes humano tipo 8; VPH: virus del papiloma humano.
Tabla realizada y resumida por la Dra. Morfin Maciel, de la información de Modell et al.[16]

Errores innatos de la inmunidad y alergia

Para clasificar los trastornos monogénicos asociados con la atopia, se ha sugerido el término «trastorno atópico primario». El término «trastorno regulador inmunitario primario» subraya la disfunción inmunitaria que caracteriza a los EII[17]. Reconocer los EII en el contexto de alergias graves es crucial porque su progresión y manejo difieren de los asociados con condiciones alérgicas sin EII[18]. Los trastornos atópicos incluyen asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia alimentaria. La evolución puede ser grave y recalcitrante, llevando a infecciones cutáneas graves y sepsis[19]. La deficiencia selectiva de inmunoglobulina (Ig) A, la deficiencia de ligando CD40, hipogammaglobulinemia primaria y la inmunodeficiencia combinada se asocian con múltiples alergias. El asma se ha reportado en el 37.5% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable. La frecuencia de alergias es relativamente alta en algunos tipos de EII en particular[19].

Errores innatos de la inmunidad autoinflamatorios

De acuerdo con la clasificación de los EII, en las enfermedades autoinflamatorias se identificaron 71 entidades diferentes[1]. Se subclasifican en aquellas con:

- Manifestación con inflamación recurrente.
- Inflamación sistémica con afectación cutánea.
- Interferonopatías tipo 1.
- Enfermedades con inflamación estéril que afecta piel, huesos y articulaciones, así como otras enfermedades que cursan con inflamación (Tabla 4)[1,20,21].

Los EII con autoinflamación son:

- Multifactoriales, dependen de factores ambientales, infecciones o lesiones para que la enfermedad se manifieste.
- Monogénicas, la variante genética de alta penetrancia puede presentarse en: a) línea germinal, si la variante proviene desde los ovocitos o espermatozoides, o b) células somáticas cuando la variante se produce en algún momento de la división celular temprana; divisiones cigóticas o en la embriogénesis suelen presentarse en adultos, con síntomas atípicos[20,22].

En los EII con autoinflamación las células causantes del daño son de origen mieloide (células dendríticas, macrófagos, monocitos y neutrófilos). La activación de los linfocitos T y B ocurre indirectamente en trastornos que cursan con liberación de citocinas proinflamatorias y producción elevada de interferones (IFN) tipo 1[23].

- Inflamasoma: estructura celular encargada de sensar señales de daño, su activación da lugar a liberación de citocinas proinflamatorias: IL-1β e IL-18[23].

Tabla 3. Manifestaciones principales de los errores innatos de la inmunidad por sistemas

Sistema	Manifestación clave	EII representativo (gen)
Cardiovascular	Cardiopatía conotruncal (Fallot, tronco arterioso, interrupción del arco aórtico)	Deleción 22q11.2/DiGeorge (*TBX1*)
	Pericarditis recurrente	FMF (*MEFV*); TRAPS (*TNFRSF1A*)
	Vasculopatía tipo PAN, EVC lacunares, aneurismas	Deficiencia de ADA2-DADA2 (*ADA2*)
	Aneurismas arteriales; tortuosidad/dilatación coronaria	Síndrome hiper-IgE (*STAT3*, «Job»), *STAT1* GOF
	Cardiopatía compleja con asplenia/heterotaxia	Síndrome de asplenia (Ivemark)
	Cardiopatía congénita	DGS, SCN type 4, CHARGE syndrome, Kabuki Syndrome, G6PC3, MST1/STK4 deficiencies
Renal	Nefritis lúpica de inicio temprano	Complemento temprano (*C1q, C4, C2*); *DNASE1L3*
	Glomerulopatía C3/SHU atípico	Reguladores del complemento (*CFH, CFI, CD46*)
	GN membranoproliferativa/por complejos inmunes	Inmunodeficiencia común variable (CVID)
	Glomeruloesclerosis focal con síndrome nefrótico	Displasia inmunoósea de Schimke (*SMARCAL1*)
	Nefropatía por IgA	WAS
	Anomalías vésico-reno-genitales (CAKUT)	CHARGE (*CHD7*); deficiencia de *G6PC3*; síndrome 3MC
	Amiloidosis renal AA (proteinuria, ERC)	Autoinflamatorias no controladas (FMF, CAPS, TRAPS)
Piel y mucosas	Abscesos «fríos», forúnculos, IgE elevada	Síndrome hiper-IgE (*STAT3*, *DOCK8*), considerar EGC, LAD
	Dermatitis eczematosa grave de inicio temprano	IPEX (*FOXP3*), WAS, Omenn, Netherton (*SPINK5*), *PGM3, DOCK8, STAT3* GOF
	Candidiasis mucocutánea crónica	*STAT1* GOF, APECED (*AIRE*), defectos IL-17
	Exantema urticariforme neonatal/recurrente lesiones urticaria *like*	Criopirinopatías: FCAS, Muckle-Wells, NOMID (CAPS), PLAID APECED
	Exantema papuloeritematoso granulomatoso	Síndrome de Blau (*NOD2*)
	Vasculitis cutánea/livedo racemosa	DADA2, interferonopatías tipo 1 (SAVI, CANDLE)
	Petequias y púrpura (con eczema y trombocitopenia)	Wiskott-Aldrich (*WAS*)
	Verrugas/molusco/infecciones virales cutáneas extensas	*DOCK8*, WHIM (*CXCR4*), *GATA2*, epidermodisplasia verruciforme
	Cicatrización deficiente, retraso en caída del cordón, ausencia de pus	LAD (*ITGB2*), *RAC2*, *WDR1*
	Albinismo parcial, pelo plateado (con LHH)	Chédiak-Higashi (*LYST*), Griscelli tipo 2 (*RAB27A*)
	Fotosensibilidad/lesiones pigmentarias	Síndrome de Bloom (*BLM*), EGC
	Alopecia; distrofia ungueal	CMC/*STAT1* GOF, APECED, disqueratosis congénita, Papillon-Lefèvre (*CTSC*)
	Telangiectasias oculocutáneas	Ataxia-telangiectasia (*ATM*)
	Placas psoriásicas	STAT1 GOF, CHH

CAKUT: anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias; EII: errores innatos de la inmunidad; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: avento vascular cerebral; GN: glomerulonefritis; Ig: inmunoglobulina; PAN: poliarteritis nodosa; SHU: síndrome hemolítico urémico; VEB: virus de Epstein Barr; VHH-8: virus del herpes humano 8; VPH: virus del papiloma humano.
Adaptada de Mohammadi et al.[10], Napiórkowska-Baran et al.[11], Kulhas Celik et al.[12], Chen[13], Shajari et al.[14] y Meric et al.[15]

Tabla 4. Errores innatos de la inmunidad con autoinflamación más comunes en pediatría. Se ejemplifican por colores: a) manifestación con inflamación recurrente (rosa); b) inflamación sistémica con afectación cutánea (azul); c) interferonopatías tipo 1 (verde), y d) enfermedades con inflamación estéril que afectan piel, huesos y articulaciones (amarillo).

Enfermedad	Características clínicas	Defecto genético y vía afectada	Tratamiento
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Poliserositis, dolor abdominal, amiloidosis, erisipela *like*, eritema, predisposición a vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y amiloidosis Duración del episodio de inflamación aguda: 1-2 días Frecuencia del episodio de inflamación aguda: variable	MEFV Herencia AR o AD Codifica la proteína pirina. Su alteración causa una activación descontrolada del inflamasoma y sobreproducción de IL-1β	Buena respuesta a colchicina +++ (prevenir amiloidosis) Segunda línea: anti-IL-1 (canakinumab o anakinra)
Síndrome de hiper-IgD/ deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)	Adenopatías cervicales, aftas en la cavidad oral, leucocitosis con niveles elevados de IgD Duración del episodio de inflamación aguda: 3-7 días Aciduria mevalónica durante los ataques Frecuencia del episodio de inflamación aguda: 1 a 2 meses	Mutaciones en MVK. Herencia AR Deficiencia de la enzima mevalonato cinasa. La escasez de isoprenoides genera estrés celular y activa la vía del inflamasoma	Inhibidores de IL-1 (canakinumab o anakinra) durante las crisis o de forma continua
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)	Fiebre prolongada, serositis, eritema doloroso, edema periorbitario y conjuntivitis, mialgias localizadas, artralgias y amiloidosis Duración del episodio de inflamación aguda: 1-4 semanas Frecuencia del episodio de inflamación aguda: variable	Mutaciones en TNFRSF1A. Herencia AD Altera el receptor 1 del TNF, provocando un aclaramiento defectuoso del receptor, estrés del retículo endoplásmico e inflamación constitutiva	Inhibidores de IL-1 (canakinumab o anakinra) o anti-TNF (etanercept) Evitar corticosteroides prolongados
Artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné síndrome (PAPA), hiperzincemia e hipercalproteinemia	Artritis erosiva, úlceras estériles no cicatrizantes, *rash* inflamatorio en la piel, miositis. Fase de respuesta aguda durante los ataques Duración del episodio de inflamación aguda: 5 días Frecuencia del episodio de inflamación aguda: intervalo de 4-6 semanas	Mutación PSTPIP1 (C2BP1) AD, La mutación altera la proteína PSTPIP1, lo que causa una hiperfosforilación. Esta proteína alterada se une excesivamente a la pirina, bloqueando su función natural, que es detener la inflamación	Tratamiento dirigido a TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) y a la IL-1 (anakinra)
CAPS (síndromes periódicos asociados a criopirina) Incluye síndrome autoinflamatorio familiar por frío, Muckle-Wells y enfermedad multisistémica neonatal (NOMID) o síndrome infantil neurológico cutáneo y síndrome articular (CINCA)	Síndrome autoinflamatorio familiar por el frío: exantema máculo-papular, artritis, fiebre y leucocitosis asociadas a la exposición al frío, con escalofríos. Duración del episodio de inflamación aguda: 24-48 horas Muckle-Wells: grupo étnico norte de Europa. Episodios de *rash*, artralgias y fiebre. Sordera neurosensorial de inicio tardío y amiloidosis renal. Queratosis fugaz hereditaria. Enfermedad multisistémica neonatal (NOMID) o síndrome infantil neurológico, cutáneo y síndrome articular (CINCA): erupción de inicio neonatal con fiebre e inflamación. Meningitis crónica y aséptica, artropatía crónica. Retardo mental, sordera neurosensorial, perdida de la visión en algunos pacientes	Mutaciones de ganancia de función en NLRP3 (CIAS1). Herencia AD GOF Hiperactivación directa de la criopirina (NLRP3), que resulta en una producción masiva y continua de IL-1β	Bloqueadores de IL-1 (anakinra, rilonacept o canakinumab). Altamente efectivos
Deficiencia de la ADA	Poliarteritis nodosa, inicio temprano, autoinmunidad, accidente cerebrovascular isquémico recurrente, hipogammaglobulinemia	Mutaciones en ADA2 (CECR1) Herencia AR. Pérdida de la actividad de la adenosina desaminasa 2, alterando la homeostasis de macrófagos y la integridad vascular	Anti-TNF (adalimumab, infliximab o etanercept). Son el pilar para prevenir eventos vasculares cerebrales

AD: autosómica dominante; AR: autosómico recesivo; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.
Adaptada de Masumoto et al.[20] y An et al.[22]

Tabla 5. Autoinmunidad común vs. autoinmunidad asociada a errores innatos de la inmunidad

Característica	Autoinmunidad común	Autoinmunidad asociada a EII
Base genética	Predominio poligénico, con interacción de múltiples *loci* y factores ambientales	Predominio monogénico o de variantes patogénicas de gran efecto en genes reguladores de la inmunidad, como *AIRE, FOXP3, CTLA4*
Edad de inicio	Más frecuente en adolescencia o adultez	Suele ser neonatal o pediátrica temprana; el inicio precoz, sobre todo antes de los 5 años, es una señal de alarma
Infecciones asociadas	No suelen ser cardinales; cuando existen, con frecuencia se relacionan con inmunosupresión	Frecuentes infecciones recurrentes, graves u oportunistas, porque la autoinmunidad forma parte de una inmunodesregulación más amplia
Extensión del daño	Puede ser específica de órgano en muchos casos, pero también es frecuente la presentación sistémica	Generalmente sistémica y multiorgánica, con poliautoinmunidad, enteropatía, citopenias o linfoproliferación
Respuesta al tratamiento estándar	Suele responder a inmunosupresores o inmunomoduladores convencionales, según la enfermedad	Con frecuencia es refractaria o incompleta; puede requerir terapias dirigidas, medicina de precisión o trasplante hematopoyético en casos seleccionados
Riesgo terapéutico	Más predecible y manejable con seguimiento clínico habitual	Mayor riesgo de complicaciones infecciosas y descompensación clínica con inmunosupresión inespecífica
Enfoque resolutivo	Control crónico de la inflamación y prevención de daño orgánico	Diagnóstico genético y tratamiento individualizado basado en el defecto causal; medicina de precisión

Adaptada de Poli et al.[1], Elamine et al.[24], Vélez et al.[26] y Gray et al.[27]. Se usó CHATGPT para mejorar el flujo narrativo y la claridad y coherencia de los mensajes (https://chatgpt.com/c/6a2cf3b8-d984-83e8-8b18-1a1eea0b54dc).

- Interferonopatías: se caracterizan por aumento en la producción de IFN-1: IFN-α e IFN-β[23].
- NF-kappaB: vía central de muchos procesos inflamatorios, que confluyen en la activación del factor nuclear de transcripción NF-kappaB[23].
- Citoesqueleto: implicado en la movilidad de los leucocitos, indispensable para la fagocitosis, migración y sinapsis inmunitaria. Participa en la ejecución y regulación de la respuesta inflamatoria[23].
- Deficiencias de enzimas y metabolismo: se han identificado variaciones genéticas que afectan la expresión de diferentes enzimas cuya deficiencia da lugar a autoinflamación[23].

Errores innatos de la inmunidad y autoinmunidad

Un niño con lupus, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal o citopenias recurrentes podría tener un EII subyacente. La identificación temprana y la referencia oportuna pueden modificar el pronóstico y evitar complicaciones potencialmente mortales. El riesgo de citopenias autoinmunes es al menos 120 veces mayor en niños con EII y el de enfermedad inflamatoria intestinal es 80 veces mayor[24-26].

¿Por qué pueden coexistir inmunodeficiencia y autoinmunidad? La inmunidad y la tolerancia inmunitaria son procesos estrechamente vinculados. Muchos genes encargados de la defensa frente a microorganismos también regulan la respuesta inflamatoria. Cuando estos mecanismos fallan, un defecto molecular puede dificultar la producción de anticuerpos protectores y genera autoanticuerpos contra tejidos propios[1]. La coexistencia de autoinmunidad y EII se asocia con mayor morbimortalidad[27]. Los tratamientos inmunosupresores convencionales para la autoinmunidad pueden agravar una inmunodeficiencia no diagnosticada y aumentar el riesgo de infecciones oportunistas graves[1]. La tabla 5 resume las diferencias entre la autoinmunidad no asociada a EII y autoinmunidad asociada a EII.

Debe sospecharse un EII subyacente con enfermedad autoinmune ante cualquiera de las siguientes situaciones[1,27]:

- Inicio muy temprano: autoinmunidad antes de los 5 años, especialmente en el periodo neonatal o lactante[27].
- Poliautoinmunidad: presencia de dos o más enfermedades autoinmunes en un mismo paciente. Son comunes las combinaciones de citopenias y linfoproliferación, diabetes tipo 1 temprana y tiroiditis,

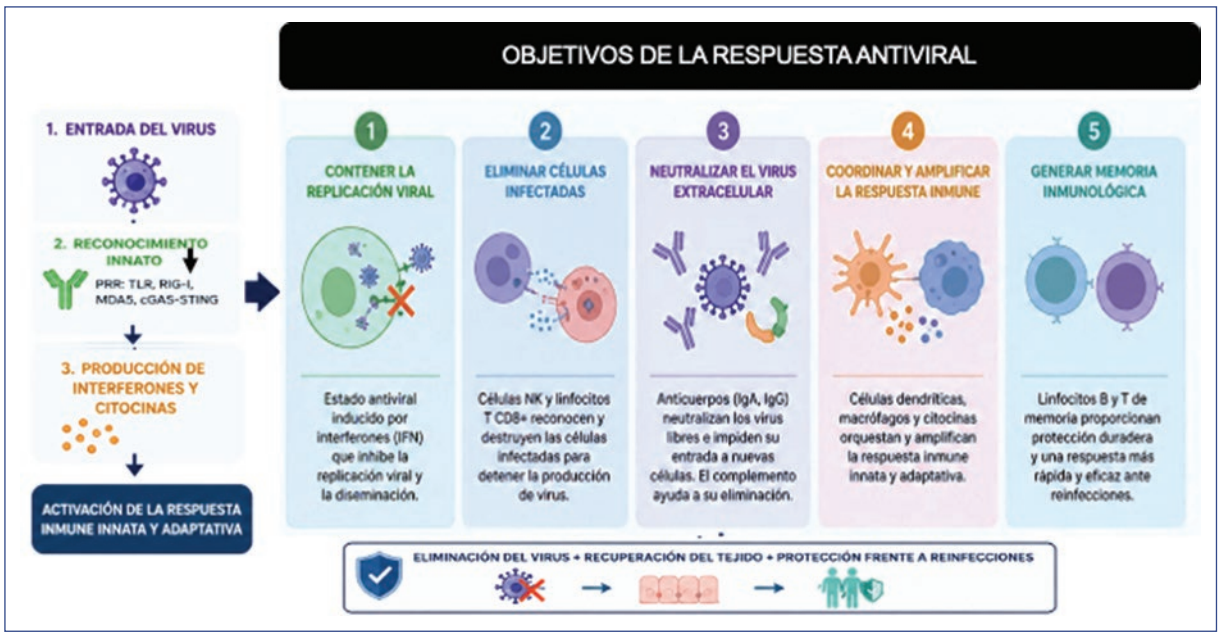

Figura 1. Objetivos de la respuesta inmunitaria antiviral *(adaptada de Leonardi et al.[28] y Ewing et al.[31]).*

enteropatía grave o colitis refractaria, eccema atípico, vitíligo, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial o granulomatosa[27].
- Infecciones recurrentes o graves: antecedentes de neumonías, sepsis u hospitalizaciones frecuentes previas al desarrollo de autoinmunidad[27].
- Refractariedad terapéutica: enfermedad autoinmune con respuesta insuficiente a tratamientos habituales[27].
- Historia familiar: inmunodeficiencias, autoinmunidad múltiple o muertes inexplicables a edades tempranas.[27]
- Manifestaciones sindrómicas: talla baja, eccema, adenopatías persistentes o esplenomegalia crónica[27].
- Citopenias/hipogammaglobulinemia[27].

Errores innatos de la inmunidad e infecciones virales

La respuesta antiviral depende de la rapidez con la que se contenga la replicación viral durante las primeras horas de infección[28].

Los objetivos ante una infección viral se agrupan principalmente en cinco (Fig. 1):
- Detectar tempranamente la infección viral.
- Limitar o restringir la replicación y la diseminación viral.
- Eliminar el virus y las células infectadas minimizando el daño del huésped.
- Resolver la respuesta inflamatoria preservando la homeostasis tisular.
- Desarrollar memoria inmunitaria[28].

Los virus son patógenos intracelulares obligados que utilizan la maquinaria de la célula del huésped para replicarse. La estrategia inmunitaria consiste en eliminar al microorganismo e identificar y destruir células infectadas minimizando el daño tisular. Los pacientes con EII se vuelven vulnerables ante los ataques virales debido a las diferentes alteraciones en cualquiera de estas funciones[29,30]:
- Primera línea: inmunidad innata (se instala en minutos a horas). El éxito depende de la detección de ácidos nucleicos virales por los receptores de reconocimiento de patrones-PRR (TLR3, TLR7, TLR9). La activación de estos receptores induce la producción de: IFN-1 (α/β) y tipo 3 (IFN-γ, citocinas proinflamatorias, quimiocinas)[28].

Los IFN tipo 1 y 3 activan cientos de genes, bloqueando la síntesis proteica viral, degradando el ARN viral, inhibiendo su entrada, limitando su replicación y aumentando la presentación antigénica[30].
- La respuesta adaptativa se activa entre el 4-7º días. Los linfocitos CD8+ constituyen un mecanismo de eliminación de virus intracelulares. Los CD4+ coordinan la respuesta inmunitaria: ayudan en funciones a los linfocitos B, mantenimiento de CD8+, activación de macrófagos y producción de citocinas[28].

Las respuestas Th1 predominan en infecciones virales, activación de linfocitos B y anticuerpos. Los anticuerpos neutralizan virus, bloquean la unión a

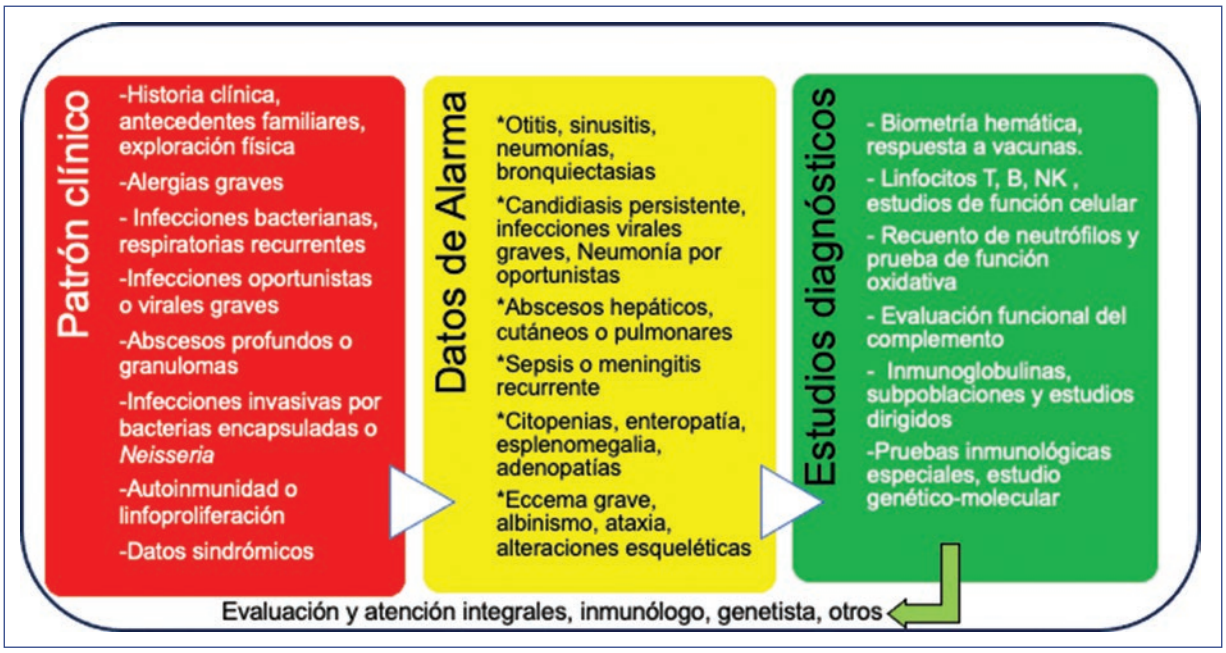

Figura 2. Evaluación, patrón clínico, datos de alarma, estudios diagnósticos *(adaptada de Peng et al.[32], Cortesi et al.[33], Aden et al.[34], Grumach et al.[35] y von Hardenberg et al.[36]).*

receptores celulares, activan el complemento, favorecen la opsonización e inducen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por NK. La IgA domina en las mucosas, la IgG protege circulación y tejidos[28].

- Fase final, resolución y memoria. Una vez controlada la infección, disminuye la inflamación, desaparecen la mayoría de las células efectoras y permanecen los linfocitos T y B de memoria[28].

Estos elementos, uno o varios, se encuentran alterados en los EII, la expresión clínica depende del componente afectado[29].

Lo que debe alertar al pediatra de que el niño pueda cursar con algún EII es la desproporción entre el virus, el huésped y la gravedad de la enfermedad[30,31]:

- Desproporción entre la virulencia y la gravedad clínica: un virus que causa una enfermedad autolimitada provoca una infección grave diseminada o mortal; sospechar de EII del eje del IFN[30,31].
- Desproporción entre la carga viral y la capacidad para eliminar al virus: infecciones virales prolongadas, frecuentes, hospitalizaciones repetidas. Sugiere alteración en la señalización de IFN-1. Función alterada de células T y NK[30,31].
- Desproporción entre la respuesta inflamatoria y la infección: algunos niños desarrollan una respuesta inflamatoria exagerada más que una replicación viral masiva. El defecto puede encontrarse en la regulación de la citotoxicidad[30,31].

La susceptibilidad viral suele ser específica de órgano y depende de la vía inmunológica afectada más que de una inmunodeficiencia sistémica[10,31] (Tabla 6).

¿Cómo identificar un error innato de la inmunidad?

En la práctica clínica, el diagnóstico inicia cuando el médico identifica que la evolución del paciente no es la habitual[32] (Fig. 2).

Identificación clínica

Para valorar un paciente con EII, además de las infecciones que ha presentado, es necesario analizar la edad de inicio, patógeno poco habitual, sitio afectado, gravedad, recurrencia y respuesta al tratamiento[32]. Igualmente conocer: necesidad de antibióticos intravenosos, abscesos profundos, presencia de sepsis, meningitis, neumonías y aparición de bronquiectasias[32,33].

Manifestaciones autoinmunes, citopenias persistentes, enteropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia, fiebre recurrente, urticaria, linfadenopatía, esplenomegalia o granulomas[32,33]. Algunos pacientes

Tabla 6. Tropismo viral en los errores innatos de la inmunidad

Órgano blanco	Notas	Datos/hallazgos clínicos	Virus involucrados	Mecanismo de daño	Posible EII involucrado
Piel	Es casi una ventana inmunológica	Verrugas extensas y refractarias (VPH), molusco contagioso diseminado, herpes recurrente grave, varicela prolongada	Herpes virus, VPH y molusco contagioso	Defectos de inmunidad celular favorece la latencia y persistencia de virus	Deficiencia de DOCK8, Deficiencia de Cel NK, GATA 2, síndrome WHIM
Pulmón	El principal órgano de mortalidad	Neumonías virales graves	Influenza, adenovirus, CMV, VSR, SARS-CoV-2	El epitelio respiratorio requiere una señalización intacta de interferones tipo 1 y 3 y de la inmunidad celular	Defectos de IFN-1
Médula ósea y sistema hematológico	Efecto cuando el problema es la respuesta inmunitaria	Linfohistiocitosis hemofagocítica, citopenias	EBV, CMV, parvovirus B19	El virus no es la única causa del daño, la incapacidad para eliminar los linfocitos infectados provoca una activación persistente de macrófagos y linfocitos T, desencadenando tormentas de citocinas con insuficiencia multiorgánica	Deficiencia de SH2D1A (XLP1), Deficiencia de XIAP, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
SNC	El SNC depende de una respuesta temprana de interferones para contener la replicación viral	Encefalitis herpética aislada	HSV-1, enterovirus, CMV	Las neuronas y los oligodendrocitos dependen de la señalización mediada por TLR3 para producir IFN-1. Cuando esta vía falla el HSV-1 puede replicarse localmente sin control	Defectos de TLR3/ IFN-1, agammaglobulinemia SCID
Intestino	Norovirus puede persistir durante meses/años y mortalidad significativa	Diarrea crónica, malabsorción, pérdida ponderal, atrofia vellosa, insuficiencia intestinal	Norovirus, adenovirus, rotavirus	La IgA y la inmunidad celular son esenciales para eliminar virus entéricos	Inmunodeficiencia humoral (XLA) o combinada (CVID)
Hígado	Funciona como un órgano inmunitario especializado	Hepatitis grave, hepatoesplenomegalias, coagulopatía, insuficiencia hepática. Puede desencadenar linfohistiocitosis hemofagocítica	CMV, adenovirus, EBV, HSV	Es capaz de eliminar partículas virales. En EII existe replicación viral descontrolada o incapacidad de apagar la respuesta inmunitaria por activación persistente de linfocitos T, activación masiva de macrófagos y producción excesiva de IFN-γ, TNF e IL-6	SCID, HLH familiar, XLP1
Ojo	A pesar ser un órgano con cierto «privilegio inmunológico», la presencia de retinitis o queratitis viral indican inmunodeficiencia celular significativa	Retinitis, queratitis	CMV, HSV, VZV	La disminución de interferones la falla celular de linfocitos T y NK favorece el descontrol viral	SCID, deficiencias combinadas, defectos NK

CMV: citomegalovirus; CVID: inmunodeficiencia común variable; EBV: virus de Epstein-Barr; EII: errores innatos de la inmunidad; GATA 2: factor de transcripción; HLF: factor de leucemia hepática; HSV-1: herpes virus simple tipo 1; IFN: interferón; IgA: inmunoglobulina A; NK: célula asesina natural; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SCID: inmunodeficiencia combinada grave; SH2D1A: gen humano que codifica para la proteína SAP; SNC: sistema nervioso central; TLR3: receptor tipo *toll* 3; VPH: virus del papiloma humano; VSR: virus sincitial respiratorio; VZV: virus de la varicela-zóster; XIAP: gen cuyas mutaciones provocan el XLP2 (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2); XLA: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; XLP: Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 1. *Adaptada de Kim et al.[29], Bousfiha et al.[30] y Ewing et al.[31]*

no cumplen con los signos clásicos, pero su ausencia no excluye el diagnóstico[34].

La historia familiar es fundamental, consanguinidad, muertes tempranas, infecciones graves, enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas y familiares con cuadros similares, alteraciones del crecimiento, candidiasis persistente, lesiones cutáneas, ausencia o hipertrofia del tejido linfoide, hepatoesplenomegalias, albinismo parcial, telangiectasias y secuelas de infecciones[32-34].

Pruebas de laboratorio

Biometría hemática completa y frotis periférico son indispensables. Medir concentraciones séricas de Ig y ajustar por edad[35].

Evaluar la respuesta a vacunas por medición de anticuerpos contra antígenos proteicos o polisacáridos. En un defecto celular, solicitar subpoblaciones de linfocitos T, B y NK[34,35].

Las alteraciones del complemento pueden investigarse con pruebas de la vía clásica y alternativa. En pacientes con abscesos profundos o granulomas, evaluar la función oxidativa de los neutrófilos. Pueden requerirse estudios de proliferación linfocitaria, expresión de proteínas, función celular, citocinas o biomarcadores específicos[35].

Descartar causas secundarias de inmunodeficiencia, como infección por virus de la inmunodeficiencia humana, desnutrición, pérdida de proteínas, neoplasias o uso de inmunosupresores[34]. Los estudios de inicio normales no descartan un EII.

Diagnóstico genético

Realizar paneles genéticos en antecedentes de consanguinidad, antecedentes familiares, manifestaciones sindrómicas, autoinmunidad múltiple o resultados inmunitarios que sugieren una alteración molecular específica. El exoma es útil cuando la presentación es compleja, atípica o no hay un diagnóstico claro. Una variante de significado incierto no confirma la enfermedad y debe correlacionarse con el fenotipo clínico[36].

Papel de la epigenética en los errores innatos de la inmunidad

La variabilidad clínica entre individuos portadores de una misma variante genética hace reconsiderar el paradigma exclusivamente genético de los EII. La epigenética ha emergido como para comprender la relación entre genotipo y fenotipo.

La epigenética es el conjunto de modificaciones heredables que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia nucleotídica del ADN. Su regulación incluye metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de las histonas, remodelación de la cromatina y la acción de ARN no codificantes, controla los cambios dinámicos en la expresión génica, garantizando el desarrollo y la función de las células inmunitarias, para responder eficazmente a los patógenos y mantener la tolerancia a los autoantígenos[37].

La regulación epigenética controla la transición de las células madre hematopoyéticas hacia linajes mieloides y linfoides, la maduración y especialización de linfocitos T, B, células NK y células presentadoras de antígeno. Las alteraciones en dichos procesos pueden generar defectos profundos en la respuesta inmunitaria, favoreciendo la aparición de inmunodeficiencias o desregulación inmunitaria[38,39].

Los EII son causados por mutaciones monogénicas en la línea germinal que dan lugar a la pérdida de expresión o función (amórficas/hipomórficas), o la ganancia de función (hipermórficas) de la proteína codificada. Se han identificado genes que codifican modificadores epigenéticos; implicados en la metilación del ADN, en la metilación de lisinas en histonas, la remodelación de la cromatina y la ubiquitinación[39,40].

La tabla 7 enlista los EII más representativos de defectos genéticos relacionados con la epigenética[37-40].

Las modificaciones epigenéticas pueden actuar como mecanismos patogénicos independientes o como moduladores de variantes genéticas preexistentes. Esta interacción ayuda a explicar fenómenos como la penetrancia incompleta, la expresividad variable y las diferencias clínicas observadas entre individuos con mutaciones idénticas. Factores ambientales, infecciones, microbiota, nutrición, exposición a tóxicos y envejecimiento pueden inducir modificaciones epigenéticas capaces de influir sobre la expresión genética de la respuesta inmunitaria[38-40].

Los microplásticos son modificadores ambientales, influyen en la expresión de los EII mediante mecanismos de inmunotoxicidad, estrés oxidativo, disbiosis intestinal, inflamación crónica y alteraciones epigenéticas, contribuyendo a la heterogeneidad fenotípica entre individuos de variantes genéticas idénticas. Los microplásticos/nanoplásticos pueden inducir activación de macrófagos, alteraciones en la función de células dendríticas, incremento de citocinas proinflamatorias y activación del inflamasoma NLRP3, favoreciendo inflamación persistente y desregulación inmunitaria,

Tabla 7. Errores innatos de la inmunidad asociados a defectos genéticos relacionados con la epigenética

Enfermedad	Alteración epigenética	Gen afectado	Características asociadas
Síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales tipos 1, 2, 3 y 4	Metilación del ADN	*DNMT3B* *ZBTB24* *CDCA7* *HELLS*	Hipogammaglobulinemia, deficiencia variable de anticuerpos, infecciones recurrentes
Deficiencia de TET2	Metilación del ADN	*TET2*	Linfadenopatía, autoinmunidad, linfoma de células B, infecciones recurrentes
Síndrome de Kabuki (tipos 1 y 2)	Metilación de lisinas en histonas	*KMT2D* *KDM6A*	IgA baja y, ocasionalmente, IgG baja; infecciones recurrentes
Deficiencia de KMT2A (síndrome de Wiedemann-Steiner)	Metilación de lisinas en histonas	*KMT2A*	Hipogammaglobulinemia, disminución de las respuestas de anticuerpos, infecciones recurrentes
Deficiencia de MYSM1	Ubiquitinación de histonas	*MYSM1*	Hipogammaglobulinemia, mielodisplasia, linfocitopenia T, deficiencia de células B
Deficiencia de SMARCD2	Remodelación de cromatina	*SMARCD2*	Neutropenia, mielodisplasia
Displasia inmuno-ósea de Schimke	Remodelación de cromatina	*SMARCAL1*	Linfocitopenia, infecciones recurrentes
Deficiencia de INO80	Remodelación de cromatina	*INO80*	Disminución de IgG e IgA, aumento de IgM, infección bacteriana grave
Síndrome de CHARGE	Remodelación de cromatina	*CHD7*	Inmunodeficiencia combinada grave

Ig: inmunoglobulina.
Adaptada de Xiao et al.[37]

interactuando epigenéticamente con variantes reguladores de diversos EII[41,42].

El microbioma en los errores innatos de la inmunidad

El desequilibrio en la interacción de la inmunidad-microbiota contribuye a la patogénesis de desórdenes inmunitarios, mediante una desregulación de la que dará como resultado una activación sistémica crónica[43]. Existe una relación entre la homeostasis y la coexistencia del microbioma-huésped[44].

Un defecto en la función inmunológica es la alteración en la inmunovigilancia por disbiosis, que conlleva un incremento en la permeabilidad de las mucosas e inflamación local[44].

Al dañarse las mucosas, existe un incremento en la absorción de antígenos microbianos, que se considera una causa de activación de CD4+ y CD8+ con traslocación microbiana en la inmunopatología de los EII[43]. La disbiosis intestinal causa desregulación inmunitaria, con contribución (traslocación), de microbiomas de otros nichos[44].

El tracto intestinal está involucrado en varios mecanismos para mantener la eubiosis. Algunas células secretan péptidos antimicrobianos que protegen el sobrecrecimiento, con actividad antiinflamatoria apoyada por IgA secretora, permitiendo una relación simbiótica y homeostasis con la microbiota[44].

La microbiota promueve la tolerancia, limitando la inflamación por medio de mediadores inflamatorios e indirectamente minimizando la inmunogenicidad antigénica bacteriana. Las comunidades microbianas benéficas (*Firmicutes,* actinobacterias*, Lactobacillus*) se encuentran disminuidas en la mayoría de los EII; las dañinas (proteobacterias*,* clostridios*, Streptococcus aureus y Escherichia coli*) se encuentran aumentadas[44].

Vacunación en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Los pacientes con EII, debido a la posibilidad de presentar respuestas inmunitarias alteradas o eventos adversos con determinadas vacunas, requieren estrategias de inmunización individualizadas basadas en el tipo y gravedad del defecto inmunitario[45].

Las vacunas se clasifican de acuerdo con el criterio para establecer su seguridad en pacientes con EII en vacunas vivas atenuadas (VVA) y vacunas inactivadas (VI)[46].

La vacunación debe individualizarse según el defecto inmunitario

- Inmunodeficiencias de anticuerpos. Las recomendaciones de vacunación dependen del grado de afectación de la respuesta humoral. En formas leves, como deficiencia selectiva de IgA, deficiencias de subclases de IgG y deficiencia específica de anticuerpos, las VI y la mayoría de las VVA pueden administrarse de forma segura, aunque la respuesta inmunitaria puede ser menor. La vacuna oral contra la poliomielitis está contraindicada por el riesgo de poliomielitis asociado. En formas graves, como la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada a X, las VVA están contraindicadas por el riesgo de enfermedad asociada a la vacuna. La utilidad de las VI es limitada debido a la escasa respuesta inmunitaria y al uso de terapia de reemplazo con IgG[46-48].
- Inmunodeficiencias combinadas. En las formas leves, como inmunodeficiencia común, ataxia-telangiectasia, síndrome de microdeleción 22q11.2 incompleto y algunos pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, síndrome de desregulación inmunitaria-poliendocrinopatía ligada a X, las VI pueden administrarse cuando existe función inmunitaria residual y el paciente no recibe terapia de reemplazo con IgG. La administración de VVA solo debe considerarse en pacientes con recuentos adecuados de linfocitos T y una respuesta proliferativa normal a mitógenos. Los pacientes que se encuentren en tratamiento con IgG no deben recibir las VI establecidas en el esquema de vacunación, con excepción de aquellas contra la hepatitis B y la influenza[45-48].

En inmunodeficiencia combinada grave (SCID) las VVA generalmente tienen alto riesgo de causar enfermedad diseminada, incluso pueden ser fatales. En México, la alta prevalencia de tuberculosis justifica la administración de la vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guérin) como estrategia preventiva, pero en lactantes con SCID esto conlleva un riesgo considerable, ya que la inmunización suele realizarse antes de que se detecte la inmunodeficiencia. En el síndrome completo de microdeleción 22q11.2, las VVA también están contraindicadas por el riesgo de enfermedad diseminada, las VI ofrecen un beneficio limitado debido a la deficiente respuesta inmunitaria[46-48].

- Defectos de la fagocitosis. Las recomendaciones de vacunación varían según el defecto fagocítico subyacente. En la enfermedad granulomatosa crónica, las vacunas bacterianas vivas están contraindicadas, pero las VVA y las VI pueden administrarse, porque la respuesta humoral está conservada[45,46]. En neutropenias congénitas los pacientes no presentan mayor riesgo de efectos adversos a ninguna vacuna[47].

En las deficiencias de moléculas de adhesión, las VVA están contraindicadas[45-48].

- Defecto en la inmunidad intrínseca e innata. En la susceptibilidad mendeliana a micobacterias están contraindicadas las vacunas bacterianas, con una adecuada respuesta a VVA y VI[46].
- Defectos del complemento. La inmunización con VVA y VI es segura y se recomienda la vacunación vs. microorganismos encapsulados, como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*[45-47].

Las VI pueden administrarse de forma segura durante la terapia con IgG, ya que no incrementan el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, su eficacia puede reducirse tanto por la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada como por la protección pasiva conferida por la IgG[45-49].

Las VVA pueden ver disminuida su inmunogenicidad por los anticuerpos presentes en la terapia de reemplazo con IgG, ya que neutralizan el virus vacunal antes de que pueda replicarse y estimular una respuesta inmunitaria eficaz. Se recomienda diferir su administración durante un intervalo, dependiendo de la dosis de IgG recibida[45-46,49].

Tratamiento de los errores innatos de la inmunidad

El tratamiento de los EII ha evolucionado de medidas de soporte a estrategias en el defecto molecular responsable.

Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas

La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (TRI) constituye el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con deficiencias de anticuerpos y otros EII con alteraciones funcionales de la respuesta humoral[49].

La IgG constituye el tratamiento estándar para numerosos EII. Las dosis deben individualizarse según evolución, frecuencia de infecciones y niveles de IgG, aunque la respuesta clínica es el principal criterio. El tratamiento suele ser de por vida, aunque algunos

pacientes pueden suspenderlo posterior a un trasplante exitoso o terapia génica[49].

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es la principal opción curativa para muchos EII. Su éxito depende en gran medida de realizarlo tempranamente, antes de un daño orgánico irreversible[50].

La donación ideal es un familiar HLA-idéntico, aunque donantes no emparentados e injertos haploidénticos han ampliado el acceso al procedimiento. Las complicaciones son enfermedad de injerto contra huésped, infecciones oportunistas y toxicidad relacionada con el acondicionamiento[50].

Terapia génica y edición génica

Existen dos enfoques principales: la adición de una copia funcional del gen alterado mediante vectores lentivirales y la edición génica, que corrige directamente la mutación utilizando herramientas de edición del ADN. El procedimiento se realiza modificando las células del propio paciente antes de reinfundirlas. Su aplicación continúa limitada por el elevado costo, complejidad técnica y disponibilidad restringida a centros altamente especializados[51].

Terapias dirigidas y anticuerpos monoclonales

De estos tratamientos destacan: los inhibidores de mTOR (sirolimús); inhibidores de JAK para interferonopatías y alteraciones de STAT1 y STAT3 y biotecnológicos (emapalumab, anakinra, canakinumab, tocilizumab, abatacept y rituximab), seleccionados según el defecto molecular específico. Los inhibidores del complemento (eculizumab y ravulizumab) son opciones terapéuticas para enfermedades asociadas con activación descontrolada de esta vía[52].

Errores innatos de la inmunidad y cáncer

Los avances en prevención y tratamiento de infecciones, así como otras terapias, han incrementado la supervivencia y esperanza de vida de los pacientes con EII. Esta longevidad se ha acompañado de la aparición del cáncer como la segunda causa de muerte en EII, después de las infecciones[53]. El riesgo global de cáncer en niños con EII oscila entre el 4 y 25%. Los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de cánceres de 1.4 a 2.3 veces, frente a la población general. La neoplasia puede ser la primera manifestación de la inmunodeficiencia subyacente[54]. El mecanismo más común que explica la susceptibilidad a neoplasias de los pacientes con EII es la reducción de la inmunovigilancia celular, fundamental para la protección antitumoral, además de la inestabilidad genómica, sobreestimulación de células inmunitarias, infección viral e inflamación crónica. La diferenciación y función defectuosas de células dendríticas, que afectan la iniciación y el desarrollo de respuestas T, también se han asociado con carcinogénesis[54,55].

Los linfomas (no Hodgkin de células B maduras) son las neoplasias malignas más comunes en los EII, representan entre el 48 y el 50%[56].

El pronóstico oncológico en EII es peor por el mayor riesgo infeccioso, toxicidad orgánica a citotóxicos y neoplasias secundarias. Deben evaluarse el grado de inmunodeficiencia y radiosensibilidad. El trasplante mieloablativo de células madre es la opción curativa principal; acondicionamiento reducido + rituximab y control de virus Epstein-Barr (VEB), eficaz en trastornos linfoproliferativos postrasplante. La inmunoterapia (anti-CD20, anticuerpos conjugados, activador bioespecífico de células T [BiTE], anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) tiene evidencia limitada; las vacunas basadas en CD y CAR-T muestran potencial incierto y riesgo de tumorogénesis[55,56].

Gestión de la transición de los pacientes pediátricos con errores innatos de la inmunidad a la edad adulta

Gracias a las terapias actuales, ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes. La gestión para la transición de un paciente pediátrico consiste en el cambio planificado, progresivo y consensuado desde la etapa de adolescente hasta su vida adulta (entre los 12 y los 21 años). Se transita desde un modelo de atención centrado en su familia hacia un modelo enfocado en la independencia, autocuidado, con autoadministración de su tratamiento, manejo de profilaxis y prevención de conductas de riesgo del paciente ya como adulto. El objetivo de esta transición consiste en optimizar el buen funcionamiento y bienestar de los pacientes que tienen requerimientos especiales de salud[57].

La transferencia es un proceso estático que consiste en el momento del traslado del paciente con la información clínica y administrativa desde una unidad

pediátrica hacia una unidad de adultos. La transición es un proceso dinámico con tres fases que consisten en la preparación, adaptación e integración paulatina, por el cual un paciente con una enfermedad crónica desarrolla habilidades y dispone de los recursos necesarios para continuar el cuidado de su salud de la adolescencia a la edad adulta[58].

Algunos obstáculos en la transición están relacionados con el paciente: conducta dependiente o de riesgo, inmadurez por edad, características propias de una enfermedad grave, discapacidad importante o pobre adherencia al tratamiento. Otros dependen de la familia: excesiva necesidad de control, dependencia emocional con sobreprotección, sobredimensión de la gravedad de la enfermedad. Los médicos también podemos tener actitudes negativas hacia la transición. El pediatra puede tener lazos emocionales con el paciente y su familia por acompañarlos desde etapas tempranas y sentirse capaz de atender adultos sin la preparación necesaria. En todo caso, falta de confianza en el nuevo grupo tratante. El médico internista que atenderá al paciente adulto puede obstaculizar la transición al no estar familiarizado con las enfermedades pediátricas crónicas y no tener interés para preparase más, o creer que este grupo en especial tiene muchas demandas de salud que pueden impactar negativamente su práctica clínica[59,60].

La transición debe adaptarse al tipo de EII y la etapa en que se encuentre el paciente. El objetivo principal en la transición es que el paciente aprenda a gestionar su terapia de reemplazo con Ig, reconozca reacciones adversas y mantenga la adherencia estricta. Los pacientes postrasplante, aunque estén curados del defecto inicial mediante trasplante de células hematopoyéticas o después de terapia génica, su inmunidad puede decaer a largo plazo y requieren un traslado directo a inmunólogos de adultos con experiencia en trasplantes. Los pacientes con características sindrómicas o con desregulación inmunitaria, involucran múltiples comorbilidades que requieren un comité de transición multidisciplinario[61,62].

La información que entregue el pediatra al médico internista durante el proceso de transición debe contener un diagnóstico completo, idealmente molecular o genético con la clasificación actual de los EII, historial de infecciones graves o por oportunistas, registro del uso de Ig, así como el estado de sus órganos vitales[63]. La figura 3 esquematiza el proceso de transición en forma efectiva.

Detección de los errores innatos de la inmunidad después de los 18 años

Más del 50% de casos de EII se diagnostican después de los 18 años (promedio, 24 años), un gran número presentan sintomatología hasta la edad adulta, predominando el sexo femenino a partir de los 40 años, con un retraso en el diagnóstico hasta 8 años después de la presencia de las manifestaciones clínicas iniciales. Los cambios epigenéticos, el desconocimiento sobre las manifestaciones en los adultos y la aparición tardía de los síntomas contribuye a retrasos en el diagnóstico y el tratamiento de los EII[60-63]. Se deben investigar infecciones persistentes y desregulación inmunitaria, es decir: autoinmunidad, autoinflamación, alergia refractaria, atípica, linfoproliferación y neoplasias[62,64].

Inclusión de los errores innatos de la inmunidad en el tamiz neonatal

El tamiz neonatal constituye una estrategia de salud exitosa para la detección temprana de enfermedades graves que, en ausencia de tratamiento oportuno, ocasionan discapacidad permanente o muerte. Su objetivo es identificar de manera presintomática a los recién nacidos con alta probabilidad de padecer una enfermedad mediante pruebas de cribado rápidas y altamente sensibles; no constituye una prueba diagnóstica, por lo que todo resultado positivo debe confirmarse mediante estudios complementarios y permitiendo la referencia inmediata a centros especializados para un diagnóstico definitivo e inicio de tratamiento[65,66].

La SCID fue el primer EII incorporado a programas de tamiz neonatal poblacional. Su inclusión se sustentó en los criterios clásicos de Wilson y Jungner para programas de cribado[67]. La característica inmunológica fundamental de la SCID es la linfocitopenia profunda de células T, lo que permitió desarrollar una estrategia de detección basada en la cuantificación de los círculos de escisión del receptor de célulasT (TRECs)[66,68,69].

Tamiz neonatal mediante TRECs

Los TRECs son pequeños fragmentos circulares de ADN generados durante la recombinación fisiológica del receptor de células T en el timo. Debido a que no se replican durante la división celular, constituyen un excelente marcador de la producción reciente de linfocitos T. Los recién nacidos con SCID presentan

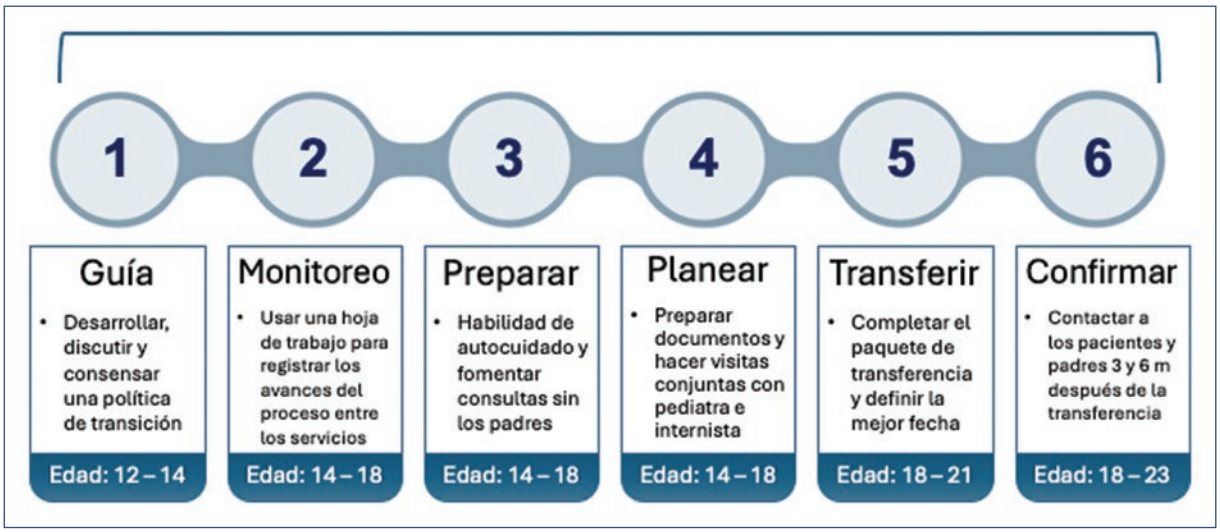

Figura 3. Gestión de la transición de los pacientes pediátricos con errores innatos de la inmunidad a la edad adulta *(adaptada de Berg Kelly[57], Calvo et al.[58] y White[59])*.

concentraciones muy bajas o indetectables de TRECs en sangre seca obtenida mediante la tarjeta de Guthrie[66,70].

El ensayo para cuantificar TRECs mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real se desarrolló en 2005 y se ha validado en diversos estudios piloto entre 2008 y 2010[66]. Posteriormente se incorporó progresivamente a los programas de tamiz neonatal en EE,UU, en 2019 todos los estados realizaban tamiz universal para SCID[68]. Actualmente, numerosos países de Europa, Asia y Oceanía también han implementado esta estrategia. El programa de tamiz neonatal de California, (3.2 millones de recién nacidos evaluados) confirmó una incidencia de 1 por cada 65,000 nacimientos y una supervivencia cercana al 96% en los pacientes identificados mediante tamiz, cifra superior a la reportada en pacientes diagnosticados después del inicio de manifestaciones clínicas[71].

Además del beneficio clínico, el diagnóstico temprano reduce de manera importante los costos por hospitalizaciones prolongadas, cuidados intensivos, infecciones oportunistas y complicaciones del trasplante realizado en etapas tardías[70].

Otras enfermedades detectadas mediante TRECs

Además de identificar pacientes con SCID, la disminución de TRECs también permite detectar otras causas de linfocitopenia de célulasT, entre ellas:

- Síndrome de DiGeorge completo.
- Síndrome CHARGE.
- Ataxia-telangiectasia.
- Síndrome de Nijmegen.
- Trisomía 21.
- Prematurez extrema.
- Linfocitopenias secundarias.
- Malformaciones del sistema linfático.

El tamiz neonatal identifica un espectro más amplio de enfermedades inmunitarias y genéticas que se benefician de una evaluación especializada temprana[68,70,72].

Todo recién nacido con resultado anormal en TRECs debe ser referido inmediatamente a un centro especializado en inmunología. Dependiendo de los hallazgos, pueden requerirse estudios funcionales de proliferación linfocitaria, evaluación de injerto materno y estudios moleculares mediante secuenciación genética para establecer el diagnóstico etiológico[72].

El tamiz neonatal para EII también se amplió hacia las inmunodeficiencias humorales. Durante la maduración de los linfocitos B se generan los círculos de escisión recombinantes kappa (KRECs), fragmentos circulares de ADN que reflejan la producción reciente de células B. En 2007 se describió la biología de los KRECs y se desarrolló un método para su cuantificación mediante PCR en tiempo real, los pacientes con ALX presentan ausencia de KRECs tanto en sangre periférica como en muestras de sangre seca obtenidas para tamiz neonatal[71-73].

La combinación de TRECs y KRECs permite detectar simultáneamente inmunodeficiencias con deficiencia

de células T y de células B, incluyendo SCID, ALX y otras formas congénitas de agammaglobulinemia[73].

Actualmente, diversos programas, particularmente en Europa y Brasil, han demostrado la factibilidad y utilidad de esta estrategia. En Brasil, los estudios han demostrado la factibilidad técnica del tamiz combinado mediante TRECs y KRECs para la detección de inmunodeficiencias con alteración de célulasT y B, incluyendo SCID y agammaglobulinemias[73].

En México, el tamiz neonatal constituye una estrategia consolidada para detectar enfermedades endocrinas y metabólicas. Sin embargo, los EII aún no forman parte del panel nacional de enfermedades tamizadas. A diferencia de EE.UU. y diversas naciones europeas, no existen programas nacionales de tamiz neonatal mediante la cuantificación de TRECs o la estrategia combinada TRECs/KRECs, a pesar de la disponibilidad de la tecnología y de la evidencia que demuestra su impacto favorable en la supervivencia, reducción de complicaciones infecciosas y disminución de costos asociados con el diagnóstico tardío. México cuenta con una creciente infraestructura clínica y académica para la atención de pacientes con EII, constituyendo también una base sólida para avanzar hacia la incorporación del tamiz neonatal para los EII.

Bioética en los pacientes con errores innatos de la inmunidad

Durante el siglo pasado se propició un mayor valor humanístico con la intervención de la bioética como un puente entre el valor del ser humano y la ciencia. Se han acrecentado los avances científicos, la urgencia con la que se han llegado resolver los problemas médicos, originados por alteración dentro de la función y acción de las células, pero debemos ser cautos y no por ser una novedad, nos lleve a traspasar la barrera entre el acto médico científico y la experimentación desbordada en humanos[74].

La búsqueda de una vida digna, larga y productiva, evitando enfermedades que se consideraban incurables o en las que, para controlarlas o detener su desarrollo, se usaran tratamientos poco convencionales y de dudosa eficacia, ha motivado estudios sobre padecimientos poco comunes como los EII, explorando los procesos moleculares, permitiendo que se logren diagnósticos más certeros[74].

Esto lleva a la necesidad de terapéuticas específicas y personalizadas, dirigidas a curar a un ser humano con determinada enfermedad y no una enfermedad en un humano. Dichos tratamientos representan diversos procesos de manipulación celular, ingeniería de tejidos, biotecnológicos, inmunoterapias, etc.[75]

Se han logrado grandes avances en el manejo de enfermedades, pero faltan algunos padecimientos en los cuales algunas funciones vitales son erróneas, por fallas o alteraciones en la configuración de sus bases genéticas, pero su tratamiento personalizado es inaccesible a la gran mayoría de los pacientes[75].

El diagnóstico temprano de los EII lleva a su reconocimiento y posible tratamiento, que en la actualidad, por su novedad y costo, ha causado debates, dudas y dilemas bioéticos, considerando que la bioética en esencia es la unión de los valores éticos con los hechos biológicos, creando un lazo entre lo humanístico y lo científico[74-76].

Ante cualquier dilema se deben anteponer los principios bioéticos, resaltando el respeto al individuo, con autonomía y equidad en las decisiones tomadas. No solo en el hecho de que la medicina personalizada es costosa y sería solo para aquellos que la pueden pagar, o que viven en determinadas condiciones sociopolíticas. Ya que esto es uno de los principios bioéticos básicos, dar lo justo, que es garantizar a todos los que lo necesiten, la misma posibilidad de acceso a médicos, estudios y medicamentos especializados, independientemente de la situación socioeconómica, racial, social, cultural, etc. Siempre tener el máximo respeto a la persona y el abordaje clínico, se basará en el diagnóstico, investigación y tratamiento, con protección de la privacidad del paciente y su familia, sobre todo en el manejo de sus datos médicos. Es indispensable, previo a cualquier estudio o tratamiento, contar con un consentimiento informado escrito, amplio, claro y entendible, respetando la autonomía del paciente y su familia; valorar sus alcances para tomar decisiones juntos, analizando claramente los resultados obtenidos y la necesidad, en su caso, de hacer pruebas genéticas que ayudarán a una medicina de precisión[74-76].

Al tomar decisiones es indispensable buscar la beneficencia, antes de proponer o usar un tratamiento, saber si los resultados son inmediatos, a largo plazo, si será solo paliativo o resolutivo, por cuánto tiempo y cuáles son los efectos secundarios. No caer en la maleficencia, evaluar el riesgo/beneficio y sobre todo no utilizar tratamientos fútiles que no ayudarán en nada[74-76].

Si es un tratamiento novedoso o cuyos resultados no sean del todo seguros, ante todo hacer el bien, no

causar daño, ni atentar en su integridad, por muy prometedor que sea, pero sin bases claras sobre sus efectos secundarios. No caer en el mercantilismo, ni en la moda, lo primero es pensar en el paciente, tomando en cuenta a los más vulnerables, cuidando su vida, autonomía y dignidad, no utilizarlos como medio de experimentación[74-76].

Los conflictos éticos no se limitan a la necesidad de nuevas terapéuticas, también se generan dudas en cuanto al valor, eficacia y seguridad a mediano y/o largo plazo, ya que los efectos no deseados se verán con el tiempo. La bioética debe ser indispensable en los nuevos métodos, análisis y tratamientos, que puedan comprometer el valor esencial del ser humano, la vida[74-76].

Conclusiones

Se realizó un enfoque práctico de los EII para identificar patrones clínicos de sospecha y promover la referencia temprana de los pacientes de todas las edades que requieran evaluación inmunológica especializada.

La heterogeneidad del espectro clínico en los EII es debido al efecto de diferentes combinaciones y manifestaciones, entre genética, epigenética y medio ambiente. Los EII se han asociado a infecciones recurrentes, autoinmunidad, autoinflamación, linfoproliferación, atopia y malignidad. Debe hacerse una revisión extensa, tanto clínica como de antecedentes heredofamiliares y personales del paciente, infecciones persistentes y desregulación inmunitaria.

El tratamiento de los EII está guiado por el diagnóstico molecular, lo cual orientará a la terapia para regular, bloquear, activar, etc., el proceso que afecta al paciente.

La inmunización en pacientes con EII requiere un enfoque individualizado basado en el defecto inmunitario, la seguridad de cada vacuna y la respuesta inmunitaria esperada.

Para efectuar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los EII, se requiere de personal médico capacitado, un abordaje multidisciplinario y protocolos de atención estandarizados.

El tamiz neonatal constituye una intervención costo-efectiva que modifica de manera sustancial la historia natural de las enfermedades, especialmente la inmunodeficiencia combinada grave. El diagnóstico presintomático permite instaurar oportunamente medidas de aislamiento, profilaxis antimicrobiana, sustitución con Ig, trasplante de células hematopoyéticas o terapia génica, mejorando significativamente la supervivencia y la calidad de vida.

La Academia Mexicana de Pediatría considera prioritario impulsar la incorporación progresiva del tamiz neonatal para EII, mediante la cuantificación de TRECs para la detección de SCID y, de manera ideal, estrategias combinadas TRECs/KRECs que permitan ampliar la detección a inmunodeficiencias humorales.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Dr. José A. Ortega-Martell y la Dra. Rosa E. Huerta-Hernández, en la sección: "Gestión de la transición de los pacientes pediátricos con errores innatos de la inmunidad a la edad adulta".

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó ChatGPT para la creación de la tabla 5: autoinmunidad común vs autoinmunidad asociada a errores innatos de la inmunidad.

Referencias

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Hum Immun. 2025;1(1):e20250003. doi:10.70962/jhi.20250003
2. Anderson JT, Cowan J, Condino-Neto A, Levy D, Prusty S. Calidad de vida relacionada con la salud en inmunodeficiencias primarias: Impacto del diagnóstico tardío y la carga del tratamiento. Clin Immunol. 2022;236:108931. doi: 10.1016/j.clim.2022.108931
3. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Las manifestaciones iniciales en 16.486 pacientes con errores innatos de la inmunidad incluyen infecciones y manifestaciones no infecciosas. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:1332-41.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015

4. Bustamante-Oganto JC, Partida Gaytán A, Scheffler Mendoza S, Rivas Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA, Hernández-Bautista VM, et al. Carga económica de inmunodeficiencias primarias estimada por evidencia de vida real en el Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex. 2022;43(3)156-66.
5. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B, Hildebrand KJ, McCusker C. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). Allergy Asthma Clin Immunol. 2024;20(Suppl 3):76. doi:10.1186/s13223-024-00938-z
6. Bousfiha AA, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2022;42(7):1508-20. doi:10.1007/s10875-022-01352-z
7. Espinosa Padilla SE, Fuentes Lara EI, Arce Estrada GE, Wakida Kuzunoki GH. Errores innatos de la inmunidad: diagnóstico y tratamiento. México: Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia; 2025.
8. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? Semin Immunol. 2018;36:13-16. doi: 10.1016/j.smim.2017.12.001
9. Orange JS, Chinen J, Horner CC, Kobrynski LJ, Ballow M, Butte MJ, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunology. 2026;136:426-93. Doi.org/10.1016/j.anai.2025.10.026
10. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: a practical guide for clinicians. Immun Inflamm Dis. 2023;11(4):e833.
11. Napiórkowska-Baran K, Treichel P, Koperska K, Kudrej O, Mucka N, Rajewska A, et al. Gastrointestinal disorders in inborn errors of immunity. Part 2. Overview of selected diseases. Prz Gastroenterol. 2026;21(1):25-8. Doi:10.5114/pg.2026.160370
12. Kulhas Celik I, Tekcan D, Celik H, Güngör M, Artac H. Neurological findings may be initial presenting symptom in children with inborn errors of immunity. Acta Neurol Belg. 2026;126(4):1209-19. doi: 10.1007/s13760-026-03040-w
13. Chen KR. Cutaneous vasculitis in autoinflammatory diseases. J Dermatol. 2024;51(2):150-9.
14. Shajari A, Zare Ahmadabadi A, Ashrafi MM, Mahdavi T, Mirzaee M, Mohkam M, et al. Inborn errors of immunity with kidney and urinary tract disorders: a review. Int Urol Nephrol. 2024;56(6):1965-72.
15. Meric Z, Kosa B, Karaaslan BG, Aydemir S, Aydin M, Gumus DD, et al. The skin tells the story: early signs of inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14(2):464-474.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.11.014
16. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res. 2016;64(3):736-53. doi: 10.1007/s12026-016-8784-z
17. Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. J Exp Med. 2018;215:1009-22. doi: 10.1084/jem.20172306
18. Tsilifis C, Slatter MA, Gennery AR. Too many good things: a review of primary immune regulatory disorders. Front Immunol. 2023;14:1279201. doi: 10.3389/fimmu.2023.1279201
19. Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in Ternopil region, Ukraine. Pediatr Pol. 2018;93:221-8.
20. Masumoto J, Zhou W, Morikawa S, Hosokawa S, Taguchi H, Yamamoto T, et al. Molecular biology of autoinflammatory diseases. Inflamm Regen. 2021;41(1):33. doi: 10.1186/s41232-021-00181-8
21. Ballano-Rodríguez-Solís J, Arévalo-Cañas C. Protocolo terapéutico de las enfermedades autoinflamatorias. Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2025;14(31):1909-12.
22. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: a review. J Rheumatol. 2024;51(9):848-61.
23. Sogkas G, Atschekzei F, Adriawan IR, Dubrowinskaja N, Witte T, Schmidt RE. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. Cell Mol Immunol. 2021;18(5):1122-40. doi:10.1038/s41423-020-00626-z
24. Elamine A, Benhsaien I, Ailal F, Hbibi M, Fahi M, Bousfiha AA, et al. Autoimmunity and inborn errors of immunity: a complex coexistence. Front Immunol. 2026;17:1787739. doi:10.3389/fimmu.2026.1787739
25. Tobin JM, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune features of inborn errors of immunity: implications for diagnosis and management. J Hum Immunol. 2025;1(3):e20250034. doi: 10.70962/jhi.20250034
26. Vélez N, Ávila JD, Cortés J, Barrero N, Rojas L, Bello JM, et al. Red flags to suspect inborn errors of immunity in patients with autoimmune diseases. Biomédica. 2024;44:236-62.
27. Gray PE, David C. Inborn errors of immunity and autoimmune disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(6):1602-22. doi:10.1016/j.jaip.2023.05.011
28. Leonardi L, Rivalta B, Leone F, Canclini C, Caffarelli C, Marseglia GL, et al. Host defenses to viruses: lessons from inborn errors of immunity. Medicina. 2022;58(2):248.
29. Kim V, Upton J, Derfalvi B, Hildebrand K, McCusker C. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). Allergy Asthma Clin Immunol. 2025;20(Suppl 3):76.
30. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. J Hum Immun. 2025;1(1):e20250002. doi: 10.70962/jhi.20250002
31. Ewing A, Pellet Madan R. Viral infections and inborn errors of immunity. Curr Opin Infect Diseases. 2024;37(4):227-31.
32. Peng X, Kaviany S. Approach to diagnosing inborn errors of immunity. Rheum Dis Clin North Am. 2023;49(4):731-9. doi: 10.1016/j.rdc.2023.06.001
33. Cortesi M, Dotta L, Cattalini M, Lougaris V, Soresina A, Badolato R. Unmasking inborn errors of immunity: identifying the red flags of immune dysregulation. Front Immunol. 2024;15:1497921. doi:10.3389/fimmu.2024.1497921
34. Aden A, Jemide I, Islam T, Iakovleva E, Andreeva M, Buonsenso D, et al. Clinical warning signs in detecting inborn errors of immunity in children: a diagnostic accuracy systematic review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14(4):920-36.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2026.01.026
35. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn errors of immunity: how to diagnose them? J Pediatr (Rio J). 2021;97(Suppl 1):S84-S90. doi: 10.1016/j.jped.2020.11.007
36. von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, Di Donato N, Baumann U, Auber B, et al. Current genetic diagnostics in iborn errors of immunity. Front Pediatr. 2024;12:1279112. doi:10.3389/fped.2024.1279112
37. Xiao Z, He R, Zhao Z, Chen T, Ying Z. Dysregulation of epigenetic modifications in inborn errors of immunity. Epigenomics. 2024;16(19-20):1301-13.
38. Rodríguez-Ubreva J, Calvillo CL, Forbes Satter LR, Ballestar E. Interplay between epigenetic and genetic alterations in inborn errors of immunity. Trends Immunol. 2023;44(11):902-16.
39. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Hollandet SM et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507.
40. Similuk M, Kuijpers T. Nature and nurture: understanding phenotypic variation in inborn errors of immunity. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13(Sep 14):1183142.
41. Vanetti C, Broggiato M, Pezzana S, Clerici M, Fenizia C. Effects of microplastics on the immune system: How much should we worry? Immunol Lett. 2025;272:106976.
42. Pavlovic D, Papic D, Janjic V, Mitrovic M, Dimitrijevic Stojanovic M, Gazdic Jankovic M. Nuclear and mitochondrial epigenetic mechanisms underlying neurodegeneration and gut-brain axis dysregulation induced by micro- and nanoplastics. Genes (Basel). 2026;17(2):151.
43. Castagnoli R, Pala F, Bosticardo M, Licari A, Delmonte OM, Villa A, et al. Gut Microbiota-Host Interactions in Inborn Errors of Immunity. Int J Mol Sci. 2021 Jan 31;22(3):1416. doi: 10.3390/ijms22031416. PMID: 33572538; PMCID: PMC7866830.
44. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, Holland MS, Villa A, Cassani B. The microbiome and immunodeficiencies: lessons from rare diseases. J Autoimmun. 2019;98:132-48. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.008
45. Cortés-Marín N, Sosa-Ávila LM, Arias AF, Escobar Cortés LD, Rojas-Hernández JP. Recommendations on vaccination in children and adolescents with inborn errors of immunity according to the expanded Colombian immunization program. Biomedica. 2024;44(Sp. 2):220-35. doi: 10.7705/biomedica.7424
46. Tahuil MN, Bouso C, Llarens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, et al. Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202310308. doi: 10.5546/aap.2023-10308
47. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al.; with Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). Vaccination in immunocompromised host: recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). Vaccine. 2018;36(24):3541-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061
48. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1184-92. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.012
49. Sil A, Basu S, Joshi V, Pilania RK, Siniah S, Suri D, et al. Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. Front Pediatr. 2024;12:1368755. doi: 10.3389/fped.2024.1368755
50. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56(9):2052-62. doi: 10.1038/s41409-021-01378-8
51. Torrance R, Orf K, Fox TA. Gene therapy for inborn errors of immunity: past progress, current status and future directions. Rare Dis Orphan Drug J. 2025;4(4):rdodj.2025.42. doi: 10.20517/rdodj.2025.42
52. IJspeert H, Edwards ESJ, O'Hehir RE, Dalm VASH, van Zelm MC. Update on inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2025;155(3):740-51. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1075
53. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. J Allergy Clin. Immunol. 2018;141:1028-35.
54. Satge D. A tumor profile in primary immune deficiencies challenges the cancer immune surveillance concept. Front. Immunol. 2018;9:1149.

55. Bogaert DJA, Wolfsberger CH, Attarbaschi A, Gathmann J, Warnatz K, Mueller G. Epidemiology and management of malignancies in patients with inborn errors of immunity- An ESID registry study of 19,959 patients. J Allergy Clin Immunol 2026;157:739-53. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.10.033
56. Tiri A, Masetti R, Conti F, Tignanelli A, Turrini E, Bertolini P, et al. Inborn errors of immunity and cancer. Biology. 2021;10:313. https://doi.org/10.3390/biology10040313
57. Berg Kelly K. Sustainable transition process for young people with chronic conditions: a narrative summary on achieved cooperation between paediatric and adult medical teams. Child Care Health Dev. 2011;37(6):800-5.
58. Calvo I, Antón J, Bustabad S, Camacho M, de Inocencio J, Gamir ML, et al. Consensus of the Spanish society of pediatric rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. Rheumatol Int. 2015;35(10):1615-24.
59. White P. Destination known: planning the transition of youth with special health care needs to adult health care. Adolescent Health. 2009; 21(3):1-8.
60. Fuentes Lara E, Yamazaki Nakashimada M, Bojalil Cabildo A, Espinosa Padilla S, Bustamante Ogando. Tamiz de errores innatos de la inmunidad: lo que el pediatra debe saber. Acta Pediatr Mex. 2024;45(1):64-9.
61. Navarro-González PI, Azamar-Jácome AA, González-Luna RH, Nava-Ramírez IC. Errores innatos de la inmunidad: experiencia de 15 años del Hospital Regional ''Gral. Ignacio Zaragoza''. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2024;33(1):14-20.
62. Wang JJF, Dhir A, Hildebrand KJ, Turvey SE, Schellenberg R, Chen LYC, et al. Inborn errors of immunity in adulthood. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024;20(1):6. doi: 10.1186/s13223-023-00862-8
63. Fernandes-Pineda M, Matta-Cortés L, Zea-Vera A. Inborn errors of immunity. Childhood and adult diseases. A description of ambulatory clinical immunology patients over six years of tracking. Acta Med Colomb [Internet]. 2024;49(1):2. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482024000100002&lng=en
64. Gumusburun R, Yıldırım O, Karakoc M, Okan K, Inan S, Dalgıc CT, et al. Malignancy in adults with inborn errors of immunity: a retrospective single-center study. J Clin Immunol. 2025;45(1):128. doi: 10.1007/s10875-025-01910-1
65. Vela-Amieva M. Fundamentos e indicadores de calidad del tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex. 2023;44(5):408-14.
66. Blom M, Bredius RGM, van der Burg M. Future perspectives of newborn screening for inborn errors of immunity. Int J Neonatal Screen. 2021;7(4):74. doi: 10.3390/ijns7040074
67. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:597-604.
68. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. Clin Immunol. 2019;202:33-9.
69. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA C, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. Pediatrics. 2019;143(2):e20182300.
70. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):417-26. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.020
71. van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. Front Immunol. 2011;2:12. doi: 10.3389/fimmu
72. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):223-5.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.052
73. Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira EB Jr, Soares LP. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using TRECS and KRECS: second pilot study in Brazil. Rev Paul Pediatr. 2017;35(1):25-32. doi: 10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00013
74. Masse-Garcia MC. Terapias avanzadas y bioética: estar a la altura de la humanidad que nos define. News RARE. 2026;11(1):5-6.
75. González C, di Gisi M, Dévora C. Bioética y terapias avanzadas en enfermedades raras: retos y dilemas en la medicina del siglo XXI. News RARE. 2026;11(1):7-24.
76. Buckey TM, Heimali JR. Ethical and equitable considerations when establish a diagnosis of an inborn error of immunity. J Hum Immun. 2025;1(3):1-3.

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Asociación entre el antecedente de alergia a la proteína de leche de vaca y trastornos de la interacción del eje cerebro-intestino en pacientes pediátricos

Rubén Peña-Vélez[1,2], Melissa Zavala-Rodríguez[1], Nadia Gutiérrez-Galicia[1], Emmanuel Arce-Arce[1] y Laura E. Flores-Fong[3]*

[1]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., Servicios de Salud IMSS-BIENESTAR, Pue.; [2]Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas Puebla, Pue.; [3]Servicio Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I, Menchaca, Jal. México

Resumen

Introducción: *Se ha demostrado que existe asociación entre la historia de alergia y el desarrollo de trastornos de la interacción eje cerebro-intestino (TECI). El objetivo de este estudio fue evaluar el antecedente de alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) en un grupo de niños con TECI.* **Métodos:** *Estudio de casos y controles. Se incluyó a 52 pacientes pediátricos con algún diagnóstico incluido en los TECI de acuerdo con los criterios de Roma IV y se interrogó a los cuidadores primarios mediante un sistema de puntuación de síntomas relacionados con la proteína de leche de vaca durante el primer año de vida.* **Resultados:** *Los TECI observados con mayor frecuencia fueron estreñimiento, dispepsia y síndrome de intestino irritable. Los pacientes pediátricos con TECI presentan un mayor puntaje de síntomas relacionados con la proteína de leche de vaca en comparación a los controles ($p < 0.001$). Las alteraciones en las heces y el llanto fueron los síntomas con mayor puntaje en los niños con TECI. Los pacientes con un mayor puntaje presentaban un odds ratio de 1.759 (IC 95%: 1.376-2.247; $p < 0.001$) para tener algún diagnóstico de TECI.* **Conclusiones:** *La APLV durante el primer año de vida puede ser un factor asociado al desarrollo subsecuente de TECI en pacientes pediátricos.*

Palabras clave: *Alergia a la leche. Estreñimiento. Dispepsia. Síndrome de intestino irritable.*

Association between a history of cow's milk protein allergy and disorders of the gut-brain axis interaction in pediatric patients

Abstract

Background: *It has been shown that there is an association between the history of allergy and the development of disorders of the gut-brain interaction (DGBI). The aim of this study was to evaluate the history of cow's milk protein allergy (CMPA) in a group of children with DGBI.* **Methods:** *A case-control study. Fifty-two pediatric patients with any diagnosis included in DGBI according to Rome IV criteria were included and primary caregivers were questioned using a cow's milk protein-related symptom scoring system during the first year of life.* **Results:** *The most frequently observed DGBI were constipation, dyspepsia, and irritable bowel syndrome. Pediatric patients with DGBI have a higher score of cow's milk protein-related*

***Correspondencia:**
Rubén Peña-Vélez
E-mail: rubenpevelez@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-05-2025
Fecha de aceptación: 18-04-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000058

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(4):322-326
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

symptoms compared to controls (p < 0.001). Stool disturbances and crying were the highest-scoring symptoms in children with DGBI. Patients with a higher score had an odds ratio of 1.759 (95% CI: 1.376-2.247; p < 0.001) for having any diagnosis of DGBI. **Conclusions:** *CMPA during the first year of life may be associated with the subsequent development of DGBI in pediatric patients.*

Keywords: *Milk allergy. Constipation. Dyspepsia. Irritable bowel syndrome.*

Introducción

Los trastornos de la interacción del eje cerebro-intestino (TECI) comprende un conjunto de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que influyen en la calidad de vida de los niños afectados y sus familias, mismos que representan un motivo frecuente de atención médica[1]. La fisiopatología es compleja, pero se ha aceptado a un modelo biopsicosocial, que incluye factores de sensibilización, predisposición genética, factores psicosensibilizantes, alteraciones de la microbiota gastrointestinal y trastornos de la motilidad[2]. Dentro de los factores inflamatorios, el antecedente de alergias alimentarias puede tener un rol importante en el desarrollo de los TECI[3,4].

Por otra parte, la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más prevalente en la edad pediátrica[5] y algunos estudios han mostrado evidencia del antecedente de APLV y el subsecuente desarrollo de los TECI[6-8], debido a que la liberación prolongada de mediadores inflamatorios durante un periodo temprano y vulnerable de plasticidad neuronal que puede conducir a hipersensibilidad alterada del sistema nervioso entérico y dismotilidad[9].

El objetivo de este estudio fue determinar la existencia de un posible antecedente de APLV en pacientes pediátricos con algún diagnóstico de TECI mediante un cuestionario de sistema de puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (CoMiSS).

Métodos

Diseño del estudio

Estudio de casos y controles. Se incluyó a 52 pacientes pediátricos de 2 a 16 años que acudieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. (Puebla, México), con algún diagnóstico de TECI de acuerdo con los criterios de Roma IV[10,11] para trastornos gastrointestinales funcionales y a 52 niños sanos que acudieron al hospital al servicio de vacunas, durante los meses de enero a diciembre de 2024. A los padres o cuidadores primarios de ambos grupos se les preguntó sobre la presencia de síntomas asociados a APLV durante el primer año de vida de acuerdo con el CoMiSS[12], actualización 2022, estableciéndose el diagnóstico de APLV con un puntaje CoMiSS > 10. Se incluyeron otras variables nutricionales (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], percentil del IMC y puntuación Z del IMC). Se excluyó a los pacientes que reconocieron diagnóstico de APLV previo.

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology* (STROBE), para estudios de casos y controles; el tamaño muestral se calculó con nivel de seguridad del 95%, potencia del 80%, incluyendo un control por caso.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de normalidad y estadística descriptiva. La puntuación del puntaje de CoMiSS se comparó mediante la prueba de Mann-Whitney. Se realizaron tablas cruzadas para variables categóricas. Se estableció significado estadístico con un error alfa < 0.05. El análisis estadístico se realizó con el *software* JASP 0.19.2 (*Jeffreys's Amazing Statistics Program, University of Amsterdam*).

Consideraciones éticas

El estudio se apega a las recomendaciones universales de investigación en salud. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación en Salud del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. (folio: HGSP-079-2024). Los padres o cuidadores principales firmaron un documento de consentimiento informado para participar en el estudio y se mantiene la privacidad de los datos.

Resultados

De los 104 pacientes incluidos, 52 fueron diagnosticados con algún TECI y 52 fueron controles sanos. La mediana global de edad fue de 7 años (rango intercuartil: 2). El 54.8% (n = 57) fueron del sexo femenino y 45.2% (n = 47) del sexo masculino.

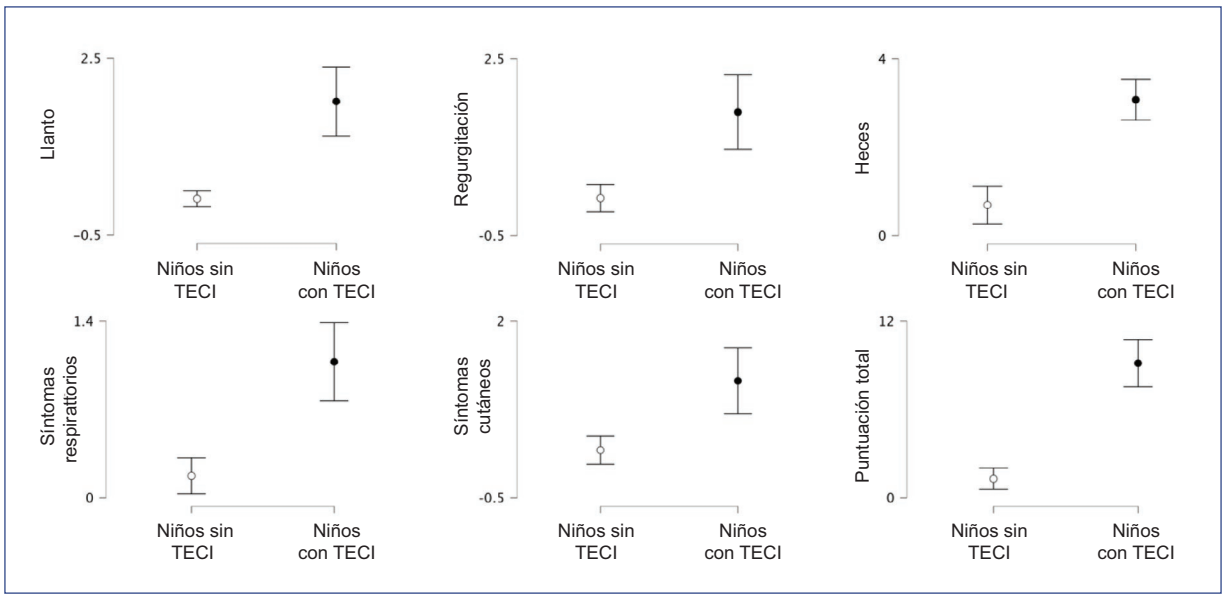

Figura 1. Comparación de la puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca en niños con y sin diagnóstico de trastornos de la interacción eje cerebro-intestino.

De los niños con TECI, el 76.9% (n = 40) cumplieron criterios para estreñimiento, el 9.6% (n = 5) criterios para dispepsia, el 9.6% (n = 5) criterios para síndrome de intestino irritable (SII) y el 3.8% (n = 2) criterios para dolor abdominal no clasificado. Tres pacientes presentaban sobreposición de dos TECI, observando estreñimiento/dispepsia en dos niños y SII/dispepsia en un niño.

La mediana del puntaje CoMiSS para el grupo con diagnóstico de TECI fue de 8 (rango intercuartil: 9) vs. 0 (rango intercuartil: 2) del grupo sin TECI ($p < 0.001$); todos los síntomas presentaron un mayor puntaje en los niños con TECI ($p < 0.001$), y las alteraciones en las heces y el llanto fueron los síntomas con mayor puntaje en este grupo. La comparación de los síntomas entre ambos grupos se presenta en la tabla 1 y figura 1. El *odds ratio* para tener algún TECI en niños con un puntaje de CoMiSS > 10 puntos fue de 1.759 (IC 95%: 1.376-2.247; $p < 0.001$).

Del total de los pacientes incluidos, el 86.5% (n = 90) de los niños eran eutróficos, 1.9% (n = 2) presentaban desnutrición y el 11.5% (n = 12) presentaban sobrepeso u obesidad. Se observó una mayor alteración del estado nutricional en los niños con TECI en comparación a los niños sin TECI ($p = 0.001$). El *odds ratio* para tener alguna alteración nutricional (desnutrición o sobrepeso/obesidad) en los niños con TECI fue de 2.83 (IC 95%: 0.757-4.909; $p = 0.001$).

Tabla 1. Medianas y rango intercuartil del puntaje CoMiSS en niños con y sin TECI

Síntomas	Sin TECI (n = 52)	Con TECI (n = 52)	p
Llanto	0 (2)	1 (4)	< 0.001
Regurgitación	0 (0)	0 (4)	< 0.001
Heces	0 (0)	4 (2)	< 0.001
Síntomas respiratorios	0 (0)	0 (2)	< 0.001
Síntomas cutáneos	0 (0)	0 (2)	< 0.001
Puntuación total	0 (2)	8 (9)	< 0.001

CoMiSS: cuestionario de sistema de puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca; TECI: trastornos de la interacción del eje cerebro-intestino.

Discusión

En este estudio evaluamos si los niños con diagnósticos de TECI presentaron síntomas sugestivos de APLV durante el primer año de vida. Encontramos que hubo un mayor puntaje de CoMiSS en los niños con diagnóstico de TECI en comparación con los controles sanos, siendo esto altamente sugestivo de una APLV no diagnosticada.

El desarrollo de los TECI en la edad pediátrica es multifactorial y complejo. Diferentes estudios han informado que existe relación entre desórdenes alérgicos

y el desarrollo de TECI. En un estudio de casos y controles en adultos, se observó que los pacientes con asma y rinitis alérgica presentaban con más frecuencia síntomas de SII[13]. Otro estudio demostró que los pacientes pediátricos en edad preescolar con enfermedades alérgicas tienen mayor riesgo de desarrollar SII en la etapa escolar[14]. Asimismo, un estudio informó que la historia de alergia en pacientes desde los 2 meses de edad se asoció al desarrollo subsecuente de SII a los 16 años[15]. Entre los mecanismos por los cuales los niños con alergia desarrollan TECI se encuentran las respuestas inmunitarias reguladas por los linfocitos T cooperadores, infiltración de mastocitos y eosinófilos, alteraciones de la microbiota intestinal y sobrecrecimiento bacteriano intestinal[16-18].

También existen estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación entre la APLV y el riesgo posterior de desarrollar TECI en la infancia. Un estudio de casos y controles que incluyó a 52 niños de entre 4 y 18 años a los que se les diagnosticó APLV durante el primer año de vida y a 53 hermanos sanos de la misma edad como controles, informó que el 44.2% de los niños con APLV presentaba síntomas gastrointestinales crónicos que incluían dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, en comparación con el 20.7% del grupo control (*odds ratio*: 3.03; p = 0.01)[6]. Posteriormente, un estudio de cohorte reveló una asociación entre la enfermedad alérgica temprana, incluida la APLV y el dolor abdominal recurrente a los 12 años[7]. En otro estudio de cohorte de 160 niños que evaluó la asociación entre la proctocolitis alérgica y los TECI, encontró que de 80 pacientes con este diagnóstico, 12 (15%) informaron el desarrollo subsecuente de algún TECI, en comparación con 4 de 80 (5%) pacientes incluidos en el grupo control (p = 0.035), lo cual suma evidencia que sugiere que un trastorno alérgico que ocurre temprano en la vida, como la proctocolitis alérgica, es un factor de riesgo para el desarrollo más tarde en la vida de síntomas digestivos, principalmente SII[8].

El estreñimiento fue el TECI más frecuentemente observado en este estudio. Se ha reconocido que la proteína de leche de vaca es un alergeno que puede afectar la motilidad gastrointestinal[19]. Guías recientes han reconocido que la dieta libre de proteínas de leche de vaca pueden ser una opción terapéutica en pacientes con estreñimiento asociado a APLV[20,21].

En este estudio también observamos que los niños con TECI pueden tener un riesgo mayor para el desarrollo de alguna alteración nutricional, en comparación a los controles sanos. Si bien no fue el objetivo primario, existen algunos informes de que los niños con este grupo de trastornos gastrointestinales pueden desarrollar con más frecuencia problemas de malnutrición[22,23], por lo que debido a la importancia de un óptimo estado nutricional en la edad pediátrica debe plantearse realizar más investigaciones para determinar esta posible asociación.

Una limitante de nuestro estudio es que puede existir sesgo de memoria, no obstante, se seleccionó al cuidador primario para responder el cuestionario. Por otra parte, aunque existen guías que recomiendan el sistema de puntuación CoMiSS[24], no es una herramienta universalmente aceptada, sin embargo existe una adaptación transcultural y validación en español[25], por lo que puede ser de utilidad clínica y el objetivo de este estudio fue determinar posible asociación entre TECI y APLV. Otros estudios futuros con análisis multivariantes pueden evaluar de forma más robusta el antecedente de alergia como factor para desarrollo de TECI.

En conclusión, en este estudio encontramos que los niños con TECI presentaron síntomas sugestivos de APLV durante el primer año de vida, principalmente alteración de las heces y horas de llanto en comparación con los pacientes pediátricos del grupo control. Nuestros hallazgos suman evidencia de que la APLV puede representar un factor asociado al desarrollo de estos trastornos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos residentes y médicos adscritos del Servicio de Pediatría y Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Toro-Monjaraz EM, Imbett-Yepez S, Peña-Vélez R. Caring for children with disorders of gut-brain interaction in resource-limited settings. Gastroenterol Clin North Am. 2025;54(3):615-26.
2. Rosa D, Zablah RA, Vazquez-Frias R. Unraveling the complexity of disorders of the gut-brain interaction: the gut microbiota connection in children. Front Pediatr. 2024;11:1283389.
3. Siah KTH, Kim YS. Exploring the atypical allergy spectrum in disorders of gut-brain interactions: from food to aeroallergens. J Neurogastroenterol Motil. 2024;30(2):125.
4. Yamamoto Y, Furukawa S, Miyake T, Watanabe J, Nakamura Y, Taguchi Y, et al. Multimorbidity of allergic diseases is associated with functional gastrointestinal disorders in a young Japanese population. J Neurogastroenterol Motil. 2024;30(2):229-35.
5. Alfonso RMJ, Rubí IAK, Manuel TME, Roberto CB, Alejandra RCM, de Jesús MVI, et al. Mexican consensus on cow's milk protein allergy. Allergol Immunopathol (Madr). 2024;52(1):24-37.
6. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(2):166-9.
7. Olén O, Neuman A, Koopmann B, Ludvigsson JF, Ballardini N, Westman M, et al. Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood - a birth cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(11-12):1349-58.
8. Di Nardo G, Cremon C, Frediani S, Lucarelli S, Villa MP, Stanghellini V, et al. Allergic proctocolitis is a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr. 2018;195:128-33.e1.
9. Tan TK, Chen AC, Lin CL, Shen TC, Li TC, Wei CC. Preschoolers with allergic diseases have an increased risk of irritable bowel syndrome when reaching school age. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):26-30.
10. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016;150(6):1443-55.e2.
11. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2016;150(6):1456-68.e2.
12. Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: the 2022 update. Nutrients. 2022;14(13):2682.
13. Powell N, Huntley B, Beech T, Knight W, Knight H, Corrigan CJ. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease. Postgrad Med J. 2007;83(977):182.
14. Tan TK, Chen AC, Lin CL, Shen TC, Li TC, Wei CC. Preschoolers with allergic diseases have an increased risk of irritable bowel syndrome when reaching school age. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):26-30.
15. Sjölund J, Kull I, Bergström A, Järås J, Ludvigsson JF, Törnblom H, et al. Allergy-related diseases in childhood and risk for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders at 16 years-a birth cohort study. BMC Med. 2021;19(1):214.
16. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract-a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8(3):289-99.
17. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'H CJ, Aro P, Ronkainen J, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(7):765.
18. Peña-Vélez R, Toro-Monjaraz E, Avelar-Rodríguez D, Ignorosa-Arellano K, Zárate-Mondragón F, Cervantes-Bustamante R, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: could it be associated with chronic abdominal pain in children with allergic diseases? Rev Esp Enferm Dig. 2019;111(12):927-30.
19. Connor F, Salvatore S, D'Auria E, Baldassarre ME, Acunzo M, Di Bella G, et al. Cows' milk allergy-associated constipation: when to look for it? A narrative review. Nutrients. 2022;14(6):1317.
20. Meyer R, Vandenplas Y, Lozinsky AC, Vieira MC, Berni Canani R, du Toit G, et al. Diagnosis and management of food allergy-induced constipation in young children-An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol. 2024;35(6):e14163.
21. Figueroa-Salazar R, Ruiz-Castillo MA, Toro-Monjaraz EM, Casas-Guzik L, Peña-Vélez R, Bacarreza-Nogales DV, et al. Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en población pediátrica. Rev Gastroenterol Mex. 2025;90(4):509-646.
22. Santucci NR, Hyman PE. Do functional gastrointestinal disorders affect growth and nutrition? J Pediatr. 2018;199:9-10.
23. Wang GN, Zhang K, Xiong YY, Liu S. The relationship between functional constipation and overweight/obesity in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Res. 2023;94(6):1878-86.
24. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frías R, Becker-Cuevas DJ, Boggio-Marzet CG, Delgado-Carbajal L, et al. Consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Rev Gastroenterol Mex. 2022;87(2):235-50.
25. Ursino FG, Orsi M, Mehaudy R, Micheletti ME, Parisi C, Petriz N, et al. Cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) for cow's milk protein allergy. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2023;88(1):44-9.

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Área de superficie corporal como mediador entre diámetros aórtico y pulmonar en síndrome de Marfan pediátrico-juvenil

Alberto Guevara-Tirado

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Introducción: *El síndrome de Marfan presenta dilatación aórtica y afectación pulmonar debido a alteraciones del tejido conectivo, pérdida de elasticidad vascular y remodelado estructural progresivo. Se evaluó si el área de superficie corporal (BSA) media la asociación entre el diámetro máximo de la raíz aórtica y de la arteria pulmonar principal en población pediátrica y juvenil con síndrome de Marfan.* **Métodos:** *Estudio transversal de una base de datos secundaria de 320 registros completos del formulario A100 del Pediatric Heart Network-Marfan Study. La variable dependiente fue el diámetro máximo de la arteria pulmonar principal, la independiente el diámetro máximo de la raíz aórtica y la mediadora el BSA, con sexo y edad como covariables. El análisis empleó el macro PROCESS de Hayes (modelo 4), estimando efectos directos e indirectos mediante regresión lineal y 5,000 remuestreos con método bootstrap. Fuente de datos: Pediatric Heart Network-Marfan Trial, formulario A100 (Past Echo Data).* **Resultados:** *El análisis reveló que el máximo diámetro de la raíz aórtica presentó un efecto directo sobre el diámetro de la arteria pulmonar principal (B = 0.135; p = 0.018) y un efecto indirecto relevante mediado por el BSA (B = 0.111; IC 95%: 0.039-0.183). En el modelo para la variable mediadora, el diámetro aórtico, edad y sexo se asociaron con el BSA. El modelo para la variable dependiente identificó al BSA y al diámetro aórtico como factores significativos, explicando el 47.67% de la variabilidad en la medida pulmonar.* **Conclusiones:** *El BSA media parcialmente la relación entre la raíz aórtica y la arteria pulmonar en síndrome de Marfan en población pediátrica-juvenil, independientemente de edad y sexo.*

Palabras clave: *Síndrome de Marfan. Aorta. Arteria pulmonar. Superficie corporal. Modelos cardiovasculares. Análisis de mediación.*

Body surface area as a mediator between aortic and pulmonary diameters in pediatric-juvenile Marfan syndrome

Abstract

Background: *Marfan syndrome presents with aortic dilation and pulmonary involvement due to connective-tissue abnormalities, vascular elasticity loss, and progressive structural remodeling. This study evaluated whether body surface area (BSA) mediates the association between the maximum diameter of the aortic root and that of the main pulmonary artery in pediatric and juvenile populations with Marfan syndrome.* **Methods:** *Cross-sectional study using secondary data from 320 complete records from form A100 of the Pediatric Heart Network-Marfan Study. The dependent variable was the maximum diameter of the main pulmonary artery, the independent variable was the maximum diameter of the aortic root, and the mediator was*

Correspondencia:
Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 15-08-2025
Fecha de aceptación: 18-04-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000098

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):327-334
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

BSA, with sex and age as covariates. The analysis employed Hayes' PROCESS macro (model 4), estimating direct and indirect effects through linear regression and 5,000 resamples using the bootstrap method. Data source: Pediatric Heart Network-Marfan Trial, Form A100 ("Past Echo Data"). **Results:** *The analysis revealed that the maximum aortic root diameter had a direct effect on the main pulmonary artery diameter (B = 0.135; p = 0.018) and a relevant indirect effect mediated by BSA (B = 0.111; 95% CI: 0.0394-0.183). In the mediator model, aortic diameter, age, and sex were associated with BSA. The dependent variable model identified BSA and aortic diameter as significant factors, explaining 47.67% of the variability in pulmonary measurement.* **Conclusions:** *BSA partially mediates the relationship between the aortic root and pulmonary artery in pediatric and juvenile Marfan syndrome, independently of age and sex.*

Keywords: *Marfan syndrome. Aorta. Pulmonary artery. Body surface area. Models. Cardiovascular. Mediation analysis.*

Introducción

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno hereditario del tejido conectivo causado principalmente por mutaciones en el gen *FBN1*[1], caracterizado por alteraciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares[2-4]. Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, la dilatación de la raíz aórtica es una de las más relevantes debido a su asociación con disección y rotura aórtica, principales causas de morbimortalidad en estos pacientes[5]. Además, la afectación de la arteria pulmonar, aunque menos estudiada, también se ha reportado como hallazgo frecuente[6].

En la población pediátrica, el área de superficie corporal (BSA, *body surface area*) constituye una medida morfométrica esencial que integra talla y peso, proporcionando una estimación más precisa del tamaño corporal total. A diferencia de indicadores como el índice de masa corporal (IMC), el BSA permite indexar las medidas cardiovasculares y ajustar los diámetros vasculares al crecimiento somático. En ecocardiografía, esta indexación es clave para diferenciar variaciones fisiológicas propias del desarrollo de dilataciones patológicas, facilitando comparaciones entre individuos de distintas edades y sexos. Además, refleja la evolución del sistema cardiovascular durante la infancia y la adolescencia, etapas de crecimiento acelerado y heterogéneo, lo que la convierte en un parámetro de referencia en la evaluación de enfermedades del tejido conectivo.

En ese sentido, en el SM, caracterizado por una talla elevada y un crecimiento somático desproporcionado[7], el BSA adquiere especial relevancia en la interpretación de las dimensiones cardiovasculares. El uso del BSA permite normalizar las medidas aórticas y pulmonares, ajustándolas a la estatura y complexión corporal del paciente, dado que las personas de mayor talla presentan de forma natural una aorta y una arteria pulmonar de mayor calibre. Este proceso de indexación es esencial para distinguir dilataciones verdaderas de variaciones anatómicas atribuibles al tamaño corporal y constituye una práctica estándar en ecocardiografía pediátrica y en el seguimiento de síndromes del tejido conectivo. No obstante, su posible papel como variable mediadora en la relación entre medidas aórticas y pulmonares en población pediátrica y juvenil con SM no ha sido examinado en profundidad.

Se ha explorado la relación entre la dilatación de la arteria pulmonar y los diámetros de la aorta ascendente como posibles predictores indirectos de presión arterial pulmonar elevada y de rigidez vascular compartida en el SM y otras enfermedades del tejido conectivo[6]. Esta asociación sugiere que ambas estructuras podrían verse afectadas por mecanismos fisiopatológicos comunes, tales como la alteración de la fibrilina 1, la pérdida de elasticidad parietal y el remodelado vascular progresivo. Sin embargo, la magnitud y el sentido de esta relación, particularmente cuando se consideran las diferencias de tamaño corporal, aún no están completamente definidos, lo que justifica examinar el papel del BSA como posible mediador de este vínculo.

En este contexto, surge la necesidad de determinar si el BSA actúa como un puente fisiológico que explique parte de la relación entre el diámetro de la aorta y el de la arteria pulmonar en el SM pediátrico y juvenil. Se hipotetiza que el BSA media parcialmente dicha asociación, reflejando el impacto del crecimiento somático sobre las dimensiones vasculares torácicas. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el papel mediador del BSA en esta asociación, con el fin de aportar evidencia que permita una interpretación ecocardiográfica más precisa y personalizada en esta población.

Métodos

Diseño y población

Estudio transversal de una base de datos secundaria proveniente de una cohorte histórica de pacientes

pediátricos y juveniles con SM, contenida en el *Pediatric Heart Network-Marfan Study* (PHN), específicamente del formulario A100: *Past Echo Data*, correspondiente a la fase previa a la intervención farmacológica[8]. Este formulario recopila información de ecocardiogramas realizados antes de la visita basal del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que posteriormente comparó atenolol y losartán para desacelerar la dilatación de la raíz aórtica.

El periodo de recolección de los ecocardiogramas comprendió los años 2008 a 2010, durante la fase preinclusión del ensayo clínico multicéntrico que comparó atenolol y losartán para desacelerar la dilatación aórtica.

Las mediciones ecocardiográficas se realizaron mediante ecocardiografía bidimensional (2D) en proyecciones paraesternales de eje largo y eje corto, siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography para población pediátrica. Los diámetros aórticos se midieron en sístole entre los bordes internos de los senos de Valsalva, y el de la arteria pulmonar principal en telediástole, ambos validados por el centro coordinador del PHN.

La población original del estudio incluyó pacientes de entre 6 meses y 25 años con diagnóstico confirmado de SM según los criterios de Ghent y con z-*score* de raíz aórtica > 3. El formulario A100 disponía de 1,516 registros, con datos demográficos, medidas ecocardiográficas previas del diámetro máximo de la raíz aórtica y, cuando estaba disponible, del diámetro máximo de la arteria pulmonar principal, junto con talla, peso y metadatos de medición.

Para el presente análisis, se seleccionaron 320 registros completos que contaban simultáneamente con diámetro máximo de la raíz aórtica, diámetro de la arteria pulmonar principal, talla, peso y sexo. Dado que la base de datos corresponde a una etapa previa a la administración de atenolol o losartán, los hallazgos reflejan relaciones morfométricas independientes de la influencia farmacológica.

Las mediciones ecocardiográficas fueron efectuadas por operadores entrenados en los centros participantes del PHN y posteriormente validadas por el laboratorio central de ecocardiografía (*core laboratory*) del estudio. Este laboratorio aplicó un protocolo estandarizado de control de calidad, que incluyó revisión interobservador y análisis de concordancia entre operadores antes de la inclusión de los registros en la base final. Este procedimiento garantizó la consistencia y comparabilidad de las mediciones aórticas y pulmonares entre los distintos centros.

Variables y mediciones

La variable dependiente fue el diámetro máximo de la arteria pulmonar principal, medido en milímetros mediante ecocardiografía bidimensional (2D) desde una proyección paraesternal de eje corto, siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography para la evaluación de grandes vasos en población pediátrica y juvenil.

La variable independiente fue el diámetro máximo de la raíz aórtica, definido como la distancia máxima interna entre los bordes internos de la pared aórtica en sístole, obtenida mediante ecocardiografía 2D en proyección paraesternal de eje largo a nivel de los senos de Valsalva.

La variable mediadora fue el BSA, calculada a partir del peso y talla medidos en el mismo momento del ecocardiograma, empleando la fórmula de Mosteller, que consiste en multiplicar la talla en centímetros por el peso en kilogramos, dividir el resultado entre 3,600 y obtener la raíz cuadrada del valor resultante. Esta variable se incluyó como potencial mediador porque permite normalizar dimensiones vasculares respecto al tamaño corporal, reflejando el crecimiento somático de forma más precisa que indicadores como el IMC[9]. Como variables de control se incluyó el sexo, clasificado como masculino o femenino según registro demográfico, y la edad.

Todos los valores ecocardiográficos utilizados provienen del formulario A100 (*Past Echo Data*) del PHN, correspondiente a estudios previos a la visita basal del ensayo clínico. Las mediciones fueron realizadas por ecocardiografistas entrenados en centros participantes del estudio multicéntrico.

Se excluyeron los registros incompletos o con medidas ecocardiográficas inconsistentes, así como aquellos con antecedentes de enfermedades pulmonares (asma, EPOC, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar aguda o crónica o hipertensión pulmonar), a fin de reducir posibles sesgos de confusión. También se eliminaron valores atípicos extremos definidos por z-*scores* mayores a ± 3 desviaciones estándar. Para minimizar el sesgo de selección, solo se analizaron mediciones validadas por el centro coordinador del PHN. Los modelos estadísticos se ajustaron por sexo y edad como covariables para atenuar efectos de confusión.

Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante el macro PROCESS de Andrew F. Hayes (modelo 4) en el *software* SPSS

(versión 27™), con el objetivo de evaluar el papel mediador del BSA en la relación entre el máximo diámetro de la raíz aórtica (variable independiente) y el diámetro máximo de la arteria pulmonar principal (variable dependiente), ajustando por las covariables sexo y edad.

Antes del análisis, se evaluaron los supuestos estadísticos de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la ausencia de multicolinealidad mediante los factores de inflación de varianza, sin encontrarse incumplimientos de los supuestos del modelo.

En la primera etapa, se aplicó un modelo de regresión lineal con el BSA como variable mediadora para estimar su asociación con el diámetro máximo de la raíz aórtica y con el sexo y edad. Este análisis permitió determinar en qué medida dichas variables explicaban la variabilidad en el BSA, evaluando la magnitud y dirección de los coeficientes, la precisión de las estimaciones mediante errores estándar, el grado de significación estadística (valores de p) y la relevancia práctica mediante el coeficiente de determinación (R^2).

En la segunda etapa, se modeló la relación entre el diámetro máximo de la arteria pulmonar principal y los predictores incluidos (diámetro máximo de la raíz aórtica, BSA, edad y sexo), con el fin de cuantificar los efectos directos de cada variable, controlando por el resto. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante R^2 y la prueba F global, y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se calcularon para todos los coeficientes.

Posteriormente, se estimaron los efectos directos e indirectos del diámetro máximo de la raíz aórtica sobre el diámetro máximo de la arteria pulmonar principal, incorporando la mediación por BSA. El efecto indirecto se calculó como el producto de los coeficientes de las rutas: raíz aórtica → BSA y BSA → arteria pulmonar principal. Para su inferencia estadística, se utilizó el método de *bootstrapping* con 5,000 remuestreos, proporcionando intervalos de confianza basados en percentiles corregidos por sesgo.

Debido al diseño transversal del estudio, los resultados del modelo de mediación se interpretan en términos de asociación estructural entre variables, sin inferir causalidad temporal.

Consideraciones éticas

El presente estudio empleó datos secundarios del PHN, específicamente del formulario A100 (*Past Echo Data*), disponibles como conjunto de uso público tras completar el registro y aceptar el acuerdo de uso del PHN. Los datos fueron previamente anonimizados por la institución proveedora, conforme a las normativas de confidencialidad y protección de datos del National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH/DHHS, 2013). Según el protocolo original del PHN (*Echo Z-Score and ECG Database Project*, secciones 4.2 y 9.2), el estudio se condujo bajo exención de consentimiento y con aprobación por los Institutional Review Boards de los centros participantes en EE.UU. Al tratarse de registros históricos completamente desidentificados y sin contacto directo con participantes, la investigación fue exenta de revisión por comité local, cumpliendo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y las políticas de datos abiertos del PHN, citando la fuente original conforme al acuerdo de uso.

El conjunto de datos se encuentra disponible en el siguiente enlace: https://www.pediatricheartnetwork.org/datasets/?selectedStudy=437

Resultados

De los 320 pacientes incluidos, 178 (55.6%) fueron varones y 142 (44.4%) mujeres, con una edad media de 11.8 ± 4.7 años. La caracterización de la muestra evidenció una amplia heterogeneidad en la edad y dimensiones corporales, coherente con el rango etario pediátrico-juvenil incluido. La variabilidad en el BSA refleja diferencias sustanciales en el crecimiento somático, aspecto relevante para la interpretación de las medidas cardiovasculares. Las dimensiones de la raíz aórtica y la arteria pulmonar principal mostraron dispersión moderada, sugiriendo diversidad en el grado de dilatación vascular entre los participantes. La proporción de varones fue mayor que la de mujeres, lo que podría influir en las comparaciones morfométricas, dado el reconocido efecto del sexo sobre parámetros antropométricos y vasculares en esta población (Tabla 1).

El diámetro de la raíz aórtica presentó una correlación positiva significativa con el BSA y con el diámetro de la arteria pulmonar principal. Estas relaciones se mantuvieron consistentes al estratificar por sexo, sin diferencias relevantes en la magnitud de la correlación (Tabla 2).

En el modelo de regresión múltiple correspondiente a la variable mediadora (BSA), el diámetro máximo de la raíz aórtica mostró una asociación positiva y altamente significativa, lo que indica que un mayor diámetro

Tabla 1. Características antropométricas y ecocardiográficas de la muestra (n = 320)*

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	0.3	26	11.96	6.52
Superficie corporal (m²)	0.33	2.8	1.36	0.5
Diámetro máximo de la raíz aórtica (cm)	1.5	6.8	3.34	0.72
Diámetro máximo de la arteria pulmonar principal (cm)	0.4	4.3	2.32	0.54
Variable categórica	**n**			**%**
Sexo				
Masculino	187			58.4
Femenino	133			41.6
Total	320			100

*Los datos provienen del formulario A100 del *Pediatric Heart Network-Marfan Study,* correspondientes a mediciones ecocardiográficas previas a la intervención farmacológica.

Tabla 2. Correlaciones entre diámetros aórtico y pulmonar*

Grupo	n	r de Pearson†	p‡
Total (n = 320)	320	0.68	< 0.001
Sexo			
Masculino	187	0.65	< 0.001
Femenino	133	0.71	< 0.001
Grupo etario			
Infancia temprana (0-5 años)	42	0.61	< 0.001
Infancia intermedia (6-12 años)	118	0.67	< 0.001
Adolescencia-juventud (13-25 años)	160	0.7	< 0.001

*Coeficientes calculados mediante correlación de Pearson para variables continuas.
†r: 0.10-0.39, baja; 0.40-0.69, moderada; ≥ 0.70, alta.
‡Valores de p < 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

aórtico se relaciona con un BSA más amplia. La edad también se comportó como un predictor positivo independiente, mientras que el sexo masculino presentó valores ligeramente superiores tras el ajuste. El modelo explicó una alta proporción de la varianza total de el BSA, evidenciando la influencia conjunta de los parámetros aórticos, la edad y el sexo sobre el tamaño corporal, y respaldando así su papel mediador en el análisis (Tabla 3).

En el modelo para la variable dependiente (diámetro de la arteria pulmonar principal), tanto el diámetro máximo de la raíz aórtica como el BSA mostraron asociaciones positivas y estadísticamente significativas. En contraste, la edad y el sexo no presentaron efectos relevantes sobre la medida pulmonar. El modelo explicó una proporción considerable de la variabilidad observada, confirmando que la influencia del diámetro aórtico sobre la arteria pulmonar está parcialmente mediada por el BSA, de manera independiente de la edad y el sexo (Tabla 4).

El análisis de mediación mostró que el diámetro máximo de la raíz aórtica ejerció un efecto directo significativo sobre el diámetro de la arteria pulmonar principal, acompañado de un efecto indirecto también significativo a través del BSA. Este resultado confirma que el BSA actúa como un canal fisiológico relevante que interconecta la dilatación aórtica con el calibre pulmonar, respaldando la hipótesis planteada y reforzando el valor del BSA como mediador morfométrico en el SM pediátrico-juvenil (Tabla 5).

El modelo final de mediación ajustado por edad y sexo mostró una asociación global significativa entre el diámetro de la raíz aórtica y el de la arteria pulmonar principal, con una mediación parcial ejercida por el BSA. La edad se asoció positivamente y el sexo femenino negativamente con el BSA, sin alterar la dirección ni la magnitud del efecto principal, lo que confirma la estabilidad del modelo (Tabla 6).

Discusión

Los resultados de este estudio confirman que el BSA actúa como un mediador parcial entre las dimensiones aórticas y pulmonares en el SM pediátrico-juvenil. Este hallazgo refuerza la idea de que el tamaño corporal desempeña un papel determinante en la configuración morfométrica cardiovascular, modulando la relación entre la raíz aórtica y la arteria pulmonar. En este

Tabla 3. Modelo de regresión para la variable mediadora (área de superficie corporal)

Variable independiente	Coeficiente (B)	Error estándar	Valor t	p	IC 95%
Constante	0.002	0.072	0.036	0.972	–0.139 a 0.144
Máximo diámetro de la raíz aórtica	0.244	0.024	9.962	< 0.001	0.196 a 0.292
Sexo	–0.044	0.022	–1.981	0.049	–0.088 a –0.003
Edad en la medición ecocardiográfica	0.049	0.003	16.469	< 0.001	0.043 a 0.055

R: 0.844; R^2: 0.7123; F (2.317): 392.40; p < 0.001. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Modelo de regresión para la variable dependiente (diámetro de la arteria pulmonar principal)

Variable independiente	Coeficiente (B)	Error estándar	t	p	IC 95%
Constante	1.173	0.145	8.056	< 0.001	0.886 a 1.459
Máximo diámetro de la raíz aórtica	0.135	0.056	2.387	0.018	0.023 a 0.247
BSA	0.456	0.114	4.007	< 0.001	0.232 a 0.681
Sexo	–0.001	0.045	–0.031	0.975	–0.091 a 0.088
Edad ecocardiográfica	0.009	0.008	1.184	0.237	–0.006 a 0.026

R = 0.6892; R^2 = 0.4750; F (3.316) = 95.31; p < 0.001. BSA: área de superficie corporal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 5. Efectos directos e indirectos del máximo diámetro de la raíz aórtica sobre el diámetro de la arteria pulmonar principal

Tipo de efecto	Mediador	Efecto	Error estándar boot	p	IC 95%
Directo	-	0.135	0.0569	0.018	0.023 a 0.247
Indirecto	BSA	0.111	0.0361 (boot)	-	0.039 a 0.183

IC 95% del efecto indirecto estimado mediante *bootstrap* con 5,000 remuestreos. BSA: área de superficie corporal; EE *boot*: error estándar *bootstrap*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 6. Resumen esquemático de los efectos del modelo de mediación ajustado por edad y sexo

Ruta	Efecto	Coeficiente (B)	IC 95%	p
Raíz aórtica → arteria pulmonar (efecto total)	Total	0.2475	0.149-0.346	< 0.001
Raíz aórtica → arteria pulmonar (efecto directo)	Directo (c')	0.1359	0.023-0.247	0.018
Raíz aórtica → BSA → arteria pulmonar (efecto indirecto)	Indirecto (a × b)	0.1116	0.039-0.183	-
Sexo (covariable)	Ajuste	-0.0446	–0.088 a –0.003	0.049
Edad (covariable)	Ajuste	0.0492	0.043-0.055	< 0.001

BSA: área de superficie corporal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

contexto, el BSA parece representar un vínculo fisiológico entre ambas estructuras, reflejando la influencia del crecimiento somático sobre el remodelado vascular torácico.

La estrecha relación entre la dilatación aórtica y el BSA sugiere la presencia de un crecimiento somático acelerado y desproporcionado, característico del SM, impulsado por mutaciones en el gen *FBN1*. Estas alteraciones comprometen la integridad de la fibrilina 1 y la homeostasis de la matriz extracelular, favoreciendo la pérdida de elasticidad, la fragilidad parietal y la progresiva dilatación de grandes vasos. Dichos mecanismos concuerdan con estudios previos que han documentado un patrón de remodelado vascular paralelo entre la aorta y la arteria pulmonar en pacientes con conectivopatías hereditarias, incluso desde edades tempranas[10-12].

Aunque existen estudios que ajustan diámetros vasculares por BSA en Marfan o evaluaciones por altura/área/índice[13,14], hasta la fecha no se ha investigado de forma específica la mediación del BSA entre la raíz aórtica y la arteria pulmonar en esta población.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la asociación entre la raíz aórtica y la arteria pulmonar podría explicarse por su proximidad anatómica[15] y la exposición compartida a tensiones hemodinámicas similares, lo que condiciona una respuesta adaptativa sincrónica de ambos vasos[16,17]. La mediación parcial por el BSA sugiere que el crecimiento corporal global amplifica estos efectos, especialmente durante la infancia y adolescencia, etapas en las que el incremento rápido de masa corporal y longitud torácica intensifica la distensión de las estructuras vasculares.

Los hallazgos de este estudio, aunque deben interpretarse con cautela por su naturaleza observacional, sugieren que la relación morfométrica entre la raíz aórtica, la arteria pulmonar principal y el BSA tiene implicaciones clínicas en el seguimiento del SM pediátrico-juvenil. El efecto mediado por el BSA refuerza la utilidad de indexar las medidas vasculares para mejorar la detección temprana de dilataciones progresivas y optimizar algoritmos de riesgo basados en parámetros antropométricos. Además, el modelo propuesto podría emplearse para evaluar si intervenciones farmacológicas tempranas modifican la trayectoria del crecimiento vascular considerando ambas estructuras.

Sin embargo, se plantean varias interrogantes que merecen ser abordadas en investigaciones futuras. ¿Podría el BSA actuar como un marcador intermedio de progresión vascular en el SM, reflejando tanto el crecimiento somático como la dilatación de grandes vasos? ¿La interacción entre la raíz aórtica y la arteria pulmonar principal presenta un patrón similar en pacientes adultos o se trata de una característica propia de las etapas juvenil y pediátrica? ¿La modulación farmacológica temprana, como el tratamiento con betabloqueantes o losartán, podría modificar el efecto mediado por el BSA, atenuando la progresión de la dilatación vascular? ¿Sería posible integrar este modelo mediacional en herramientas predictivas que orienten el momento óptimo para intervenciones quirúrgicas o el ajuste en la frecuencia de seguimiento por imagen?

Entre las limitaciones de este estudio destaca su diseño transversal, que impide establecer causalidad entre el diámetro de la raíz aórtica, el BSA y el de la arteria pulmonar principal. La ausencia de seguimiento longitudinal limita la evaluación de su progresión. Podría existir sesgo de selección, al incluirse solo 320 registros completos de los 1,516 disponibles, así como sesgo de información por la variabilidad intercentro en las mediciones, pese a la validación del centro coordinador. También es posible un sesgo de confusión por la falta de variables hemodinámicas como presión pulmonar o gasto cardiaco. No se incorporaron análisis genéticos ni biomarcadores, y los resultados provienen de una cohorte pediátrica-juvenil, lo que restringe la extrapolación a población adulta.

En conclusión, en esta cohorte de pacientes con SM juvenil y pediátrico, el diámetro máximo de la raíz aórtica mostró una asociación directa e indirecta significativa con el diámetro de la arteria pulmonar principal, mediada parcialmente por el BSA. Incluir estas medidas ajustadas por BSA en la evaluación integral podría mejorar la estratificación del riesgo y las estrategias de seguimiento, aunque se requieren estudios longitudinales con parámetros hemodinámicos y genéticos para confirmar su relevancia clínica.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Du Q, Zhang D, Zhuang Y, Xia Q, Wen T, Jia H. The molecular genetics of Marfan syndrome. Int J Med Sci. 2021;18(13):2752-66. doi: 10.7150/ijms.60685
2. Lazea C, Bucerzan S, Crisan M, Al-Khzouz C, Miclea D, Şufană C, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Med Pharm Rep. 2021;94(Suppl 1):S25-7. doi: 10.15386/mpr-2223
3. Akram H, Aragon-Martin JA, Chandra A. Marfan syndrome and the eye clinic: from diagnosis to management. Ther Adv Rare Dis. 2021;2:26330040211055738. doi: 10.1177/26330040211055738
4. Andersen NH, Hauge EM, Baad-Hansen T, Groth KA, Berglund A, Gravholt CH, et al. Musculoskeletal diseases in Marfan syndrome: a nationwide registry study. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):118. doi: 10.1186/s13023-022-02272-2
5. Martín C, Evangelista A, Serrano-Fiz S, Villar S, Ospina V, Martínez D, et al. Aortic complications in Marfan syndrome: should we anticipate preventive aortic root surgery? Ann Thorac Surg. 2020;109(6):1850-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.096
6. Brouwer C, Bulut H, van Gemert W, Staal AH, Cortenbach K, Snoeren M, et al. Progressive pulmonary artery dilatation is associated with type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome. J Clin Med. 2019;8(11):1848. doi: 10.3390/jcm8111848
7. Kärkinen J, Sorakunnas E, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. The aetiology of extreme tall stature in a screened Finnish paediatric population. EClinicalMedicine. 2021;42:101208. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101208
8. Pediatric Heart Network. Pediatric Heart Network Datasets [Internet]. Pediatric Heart Network; 2025 [citado 15 ago 2025]. Disponible en: https://www.pediatricheartnetwork.org/datasets/?selectedStudy=437
9. Fung ASY, Soundappan D, Loewenstein DE, Playford D, Strange G, Kozor R, et al. Prognostic association supports indexing size measures in echocardiography by body surface area. Sci Rep. 2023;13(1):19390. doi: 10.1038/s41598-023-46183-z
10. Evans JM, Wang S, Greb C, Kostas V, Knapp CF, Zhang Q, et al. Body size predicts cardiac and vascular resistance effects on men's and women's blood pressure. Front Physiol. 2017;8:561. doi: 10.3389/fphys.2017.00561
11. Moukarzel J, Guevara E, Casciaro ME, Guilenea FN, Pascaner AF, Craiem D. Echocardiographic measurements of left heart chamber size in a large cohort of subjects: comparison of body surface area and height indexing to account for effects of obesity. J Am Soc Echocardiogr. 2022;35(11):1159-67.e2. doi: 10.1016/j.echo.2022.08.001
12. Li L, Huang J, Liu Y. The extracellular matrix glycoprotein fibrillin-1 in health and disease. Front Cell Dev Biol. 2023;11:1302285. doi: 10.3389/fcell.2023.1302285
13. Mariucci E, Donti A, Guidarini M, Oppido G, Angeli E, Lovato L, et al. Diagnostic accuracy of aortic root cross-sectional area/height ratio in children and young adults with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. Congenit Heart Dis. 2016;11(3):276-82. doi: 10.1111/chd.12315
14. Cox K, Oquendo YA, Liang D, Selamet Tierney ES. Aortic root dilation in adult patients with Marfan syndrome: does aortic root stiffness matter? JTCVS Open. 2022;10:113-20. doi: 10.1016/j.xjon.2022.04.011
15. Tucker WD, Weber C, Burns B. Anatomy, thorax, heart pulmonary arteries [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521233.
16. Zambrano BA, McLean N, Zhao X, Tan JL, Zhong L, Figueroa CA, et al. Patient-specific computational analysis of hemodynamics and wall mechanics and their interactions in pulmonary arterial hypertension. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:611149. doi: 10.3389/fbioe.2020.611149
17. Weismann CG, Hlebowicz J, Åkesson A, Liuba P, Hanseus K. Comprehensive characterization of arterial and cardiac function in Marfan syndrome: can biomarkers help improve outcome? Front Physiol. 2022;13:873373. doi: 10.3389/fphys.2022.873373

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Área de superficie corporal y ventrículo izquierdo en pediatría: mediación en cadena con variables ecocardiográficas

Alberto Guevara-Tirado

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Introducción: *En pediatría, el área de superficie corporal (BSA) influye en la estructura cardiaca, pero los mecanismos intermedios que vinculan crecimiento y dimensiones ventriculares siguen insuficientemente explorados. El objetivo fue analizar la relación entre BSA y volúmenes ventriculares izquierdos en población pediátrica, evaluando el papel mediador de variables ecocardiográficas.* **Métodos:** *Estudio transversal analítico base de datos secundaria del repositorio público del Pediatric Heart Network, consistente en 2,383 menores de 18 años. La variable de exposición fue el BSA (fórmula de Haycock). Los desenlaces fueron el área diastólica final (LVEDA) y sistólica final (LVESA) izquierdas. Como mediadores se evaluaron el diámetro proximal del arco aórtico (AAPTAD), el anillo mitral (MVAVD) y la arteria pulmonar principal (MPA). Se aplicaron modelos de mediación en cadena (modelo 6, PROCESS de Hayes) con bootstrap de 5,000 muestras, ajustando por edad, sexo y etnicidad. Se elaboró un diagrama esquemático para representar las trayectorias mediadas.* **Resultados:** *El BSA mostró efecto directo robusto sobre LVEDA y LVESA. Se identificaron efectos indirectos relevantes (4.22 y 1.96, respectivamente). La mediación más fuerte correspondió al diámetro valvular mitral (2.12 en LVEDA y 1,08 en LVESA), seguida de la vía conjunta MVAVD → MPA (0.56 y 0.16). La arteria pulmonar también aportó (0.54 y 0.16), mientras que la aorta ascendente proximal presentó efectos menores (0.26 y 0.28).* **Conclusiones:** *EL BSA influye en volúmenes ventriculares pediátricos por medio de efectos directos e indirectos, donde la válvula mitral, arteria pulmonar y aorta ascendente actúan como mediadores esenciales.*

Palabras clave: *Superficie corporal. Ventrículos cardiacos. Aorta. Arteria pulmonar. Ecocardiografía. Modelos cardiovasculares.*

Body surface area and left ventricle in pediatrics: chain mediation with echocardiographic variables

Abstract

Background: *In pediatrics, body surface area (BSA) influences cardiac structure, yet the intermediate mechanisms linking somatic growth and ventricular dimensions remain insufficiently explored. The objective was to analyze the relationship between BSA and left ventricular volumes in pediatric population, evaluating the mediating role of echocardiographic variables.* **Methods:** *Analytical cross-sectional study using a secondary database from the public Pediatric Heart Network repository, consisting of 2,383 individuals under 18 years of age. Exposure was BSA (Haycock formula). Outcomes were left ventricular end-diastolic area (LVEDA) and end-systolic area (LVESA). Mediators included proximal transverse aortic arch diameter (AAPTAD), mitral valve annulus diameter (MVAVD), and main pulmonary artery diameter (MPA). Serial mediation models*

Correspondencia:
Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 20-08-2025
Fecha de aceptación: 28-04-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000106

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):335-343
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

(model 6, Hayes' PROCESS macro) with 5,000-sample bootstrap were applied, adjusting for age, sex, and ethnicity. A schematic diagram was developed to represent mediated pathways. **Results:** *BSA showed a strong direct effect on LVEDA and LVESA. Relevant indirect effects were identified (4.22 and 1.96, respectively). The strongest mediation was through the mitral valve diameter (2.12 in LVEDA, 1.08 in LVESA), followed by the MVAVD → MPA pathway (0.56 and 0.16). The pulmonary artery also contributed (0.54 and 0.16), while proximal ascending aorta effects were smaller (0.26 and 0.28).* **Conclusions:** *BSA influences pediatric ventricular volumes through both direct and indirect effects, with the mitral valve, pulmonary artery, and ascending aorta acting as key mediators.*

Keywords: *Body surface area. Heart ventricles. Aorta. Pulmonary artery. Echocardiography. Models. Cardiovascular.*

Introducción

Los cambios en las dimensiones ventriculares izquierdas constituyen un proceso dinámico que refleja la adaptación del corazón a diversos estímulos fisiológicos y patológicos[1]. En adultos, la remodelación ventricular izquierda se ha estudiado ampliamente por su papel en la transición hacia disfunción cardiaca y su asociación con la morbilidad cardiovascular[2]. Sin embargo, en población pediátrica y juvenil, las variaciones en el área y tamaño del ventrículo izquierdo responden principalmente a determinantes relacionados con el crecimiento somático, la maduración y la variabilidad en el área de superficie corporal (BSA)[3], lo que plantea la necesidad de modelos explicativos específicos para esta etapa de la vida.

EL BSA se ha consolidado como un marcador global del tamaño corporal y un parámetro de referencia fundamental para la normalización de medidas ecocardiográficas[4]. Se ha observado que incrementos en el BSA se correlacionan con variaciones en diámetros y volúmenes ventriculares[5], pero aún persiste un vacío en la comprensión de los mecanismos intermedios que vinculan el crecimiento corporal con los cambios estructurales del ventrículo izquierdo en niños y adolescentes.

En este contexto, el análisis de variables ecocardiográficas como los diámetros aórticos, el tamaño de la válvula mitral y la arteria pulmonar podría aportar información relevante sobre el papel de las estructuras cardiacas y vasculares en la determinación de los volúmenes ventriculares izquierdos pediátricos. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles se han enfocado en población adulta, mediante asociaciones lineales simples, sin explorar la existencia de trayectorias causales múltiples ni la interacción de mediadores en cadena que puedan explicar el fenómeno de manera más integral.

En ese sentido, el presente estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre BSA y volúmenes ventriculares izquierdos en población pediátrica, evaluando el papel mediador de variables ecocardiográficas mediante un modelo de mediación en cadena. Este enfoque permitirá describir con mayor precisión los mecanismos fisiológicos que vinculan el crecimiento corporal con la estructura ventricular, aportando evidencia novedosa sobre la dinámica cardiaca en niños y adolescentes.

Métodos

Diseño y población

Se efectuó un estudio observacional y transversal sustentado en el análisis secundario del repositorio público multicéntrico *Pediatric Echocardiography Z-Score and Normal ECG Database Project* de la Pediatric Heart Network[6]. Este proyecto, desarrollado en múltiples centros con protocolos estandarizados de adquisición y medición, reúne ecocardiogramas de niños y adolescentes sin enfermedad cardiovascular conocida. Dado el carácter secundario y anónimo de la fuente, el trabajo no implicó intervenciones ni contacto con participantes y se circunscribió a la reutilización responsable de información previamente recopilada.

Este diseño es consistente con investigaciones previas que han empleado bases ecocardiográficas transversales para analizar la relación entre crecimiento corporal y estructura cardiaca en población pediátrica. Estudios como el *Generation R* han mostrado que parámetros antropométricos estáticos, incluida el BSA, se asocian de manera robusta con dimensiones ventriculares en análisis transversales[3]. Asimismo, el propio repositorio de la Pediatric Heart Network, del cual se deriva la base empleada, fue concebido como un estudio transversal multicéntrico para caracterizar valores estructurales cardiacos en niños sin afección cardiovascular[6]. En este marco, la simultaneidad de las mediciones permite explorar asociaciones fisiológicas relevantes, aunque sin capacidad para establecer direccionalidad causal.

A partir del total de estudios ecocardiográficos con calidad adecuada disponibles en la base original

(n = 3,215), se construyó una muestra analítica de 2,383 menores de 18 años. La selección se basó en la disponibilidad completa de la información necesaria para los análisis y en criterios de depuración que excluyeron registros con datos faltantes. La cohorte resultante preservó la heterogeneidad propia del crecimiento pediátrico y mantuvo las categorías demográficas provistas por el repositorio (edad, sexo y origen étnico), adecuadas para ajustar diferencias poblacionales en los modelos estadísticos, sin introducir nuevas mediciones ni modificar la estructura original del conjunto de datos.

Variables y mediciones

La variable de exposición fue el BSA (en m^2), calculada a partir de la fórmula de Haycock BSA = 0.024265 × Peso (0.5378) × Talla (0.3964), empleando los datos de peso (kg) y talla (cm) registrados en la base de datos. Esta fórmula presenta la ventaja de ofrecer una estimación más precisa en población pediátrica, especialmente en lactantes y niños pequeños, en quienes métodos alternativos como la fórmula de Mosteller o la de Dubois tienden a perder exactitud, ya sea por sobrestimar o subestimar el BSA en los extremos del crecimiento[7,8].

Los desenlaces de interés correspondieron a parámetros de dimensiones ventriculares izquierdas, específicamente el área diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDA, *left ventricular end-diastolic area*, cm^2) y el área sistólica final del ventrículo izquierdo (LVESA, *left ventricular end-systolic area*, cm^2). Como mediadores ecocardiográficos se incluyeron el diámetro proximal del arco transverso de la aorta (AAPTAD, *proximal transverse aortic arch diameter*, cm), el diámetro anteroposterior del anillo mitral (MVAVD, *mitral valve anteroposterior annular diameter*, cm) y el diámetro de la arteria pulmonar principal (MPA, *main pulmonary artery diameter*, cm). Adicionalmente, se incorporaron covariables demográficas como la edad al momento del ecocardiograma (años, continuo), el sexo (masculino/femenino) y la etnicidad (hispano o latino/no hispano ni latino), manteniendo la categorización original de la base. Todas las mediciones ecocardiográficas se reportaron en centímetros (cm) o centímetros cuadrados (cm^2), según los valores consignados en la base pública sin recalibraciones.

Análisis estadístico

Se utilizó el modelo 6 del macro PROCESS de Andrew Hayes para SPSS, diseñado para analizar mediaciones múltiples en cadena. Este enfoque especifica que el efecto de la variable independiente puede transmitirse secuencialmente a través de varios mediadores, además de un efecto directo[8]. Así, fue posible estimar tanto los efectos indirectos y concatenados como el impacto directo del BSA sobre los volúmenes ventriculares.

La estrategia analítica consistió en la construcción de modelos de regresión lineal jerárquica, donde la BSA se definió como la variable independiente y los desenlaces fueron las LVEDA y LVESA. Como mediadores se incluyeron AAPTAD, MVAVD y MPA, siguiendo la lógica secuencial del modelo en cadena. Se incorporaron como covariables de control la edad, el sexo y la etnicidad, con el fin de ajustar los posibles efectos de características individuales sobre los desenlaces y trayectorias mediadas.

Para la estimación de los efectos indirectos se aplicó el procedimiento de remuestreo *bootstrap* con 5,000 muestras. Este método permite obtener intervalos de confianza al 95% (IC 95%) corregidos por sesgo, brindando una evaluación más robusta de la significancia estadística de los caminos de mediación. Asimismo, se evaluaron los efectos directos e indirectos, así como el efecto total, lo que facilitó cuantificar la proporción del efecto global explicado por las rutas intermedias.

La bondad de ajuste de los modelos se valoró por medio del coeficiente de determinación (R^2) y la varianza explicada por cada modelo. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Los resultados se organizaron en tablas que presentan los coeficientes no estandarizados (β), errores estándar, valores t, significancia estadística e intervalos de confianza.

Finalmente, se elaboró un diagrama esquemático del modelo de mediación en cadena, con el programa Microsoft Power Point 2016 para sintetizar de manera gráfica las interrelaciones entre el BSA, los mediadores ecocardiográficos, los desenlaces ventriculares y las covariables de ajuste, facilitando la interpretación clínica y fisiológica de los hallazgos.

Consideraciones éticas

El repositorio del PHN se distribuye como un *public use dataset* bajo una política de uso público regulada, que permite el análisis secundario de datos completamente desidentificados. Según la política de uso del PHN, los datos no pueden ser redistribuidos ni utilizados para intentar la reidentificación de participantes, y toda publicación debe incluir el reconocimiento correspondiente. El *dataset* empleado se sometió a un

Tabla 1. Estadísticos descriptivos y distribución de la muestra (n = 2,383)

A. Estadísticos descriptivos				
Variable	**Mínimo**	**Máximo**	**Media**	**Desviación estándar**
Área diastólica final del VI (cm²)	1.4	32.9	11.38	6.3631
Área sistólica final del VI (cm²)	0.7	17.7	6.008	3.4388
Diámetro proximal del arco transverso (cm)	0.4	2.9	1.458	0.5741
Diámetro anteroposterior del anillo mitral (cm)	0.7	4	2.142	0.7214
Área de superficie corporal (fórmula de Haycock)	0.16	2.67	0.9656	0.57108
Edad al ecocardiograma	0.2	17	7.711	6.3398
B. Distribución de la muestra según sexo y etnicidad				
Categoría	**n**		**%**	
Sexo				
Hombre	1,225		51.41%	
Mujer	1,158		48.59%	
Etnicidad				
Hispano o latino	588		24.67%	
No hispano ni latino	1,795		75.33%	

proceso riguroso de anonimización descrito por el PHN, que incluye la sustitución de los identificadores originales por códigos consecutivos encriptados (*blind_id*), la eliminación de todas las fechas, la supresión de texto libre y de nombres de médicos, así como la agrupación de categorías con baja frecuencia para prevenir reidentificación. Estas medidas cumplen con los estándares de privacidad para *datasets* biomédicos de acceso público.

La base de datos se encuentra disponible en el siguiente enlace: https://www.pediatricheartnetwork.org/datasets/?selectedStudy=297

Resultados

Se evidenció que las dimensiones cardiacas pediátricas presentan notable variabilidad, con áreas ventriculares mayores en diástole que en sístole, y promedios acordes con la fisiología infantil y adolescente. El arco aórtico proximal y el anillo mitral mostraron valores medios coherentes con el crecimiento esperado, mientras que el BSA se aproximó a 1 m², confirmando la inclusión de niños pequeños y adolescentes en la cohorte. La edad al ecocardiograma osciló desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia tardía, reforzando la heterogeneidad poblacional. En cuanto a la composición demográfica, se observó una distribución equilibrada entre sexos con ligera predominancia masculina, y una mayoría no hispana frente a cerca de una cuarta parte hispana o latina, aportando diversidad étnica (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución de edad y superficie corporal (percentiles estimados) en la muestra pediátrica (n = 2,383)

Variable	P5	P25	P50	P75	P95
Edad (años)	0.4	3.4	7.7	12	17
Área superficie corporal (m²)	0.22	0.58	0.97	1.36	2.25

P: percentil.

La cohorte presentó una amplia variabilidad etaria y de crecimiento somático. La edad de los participantes osciló desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia tardía, con un percentil 5 cercano a 0.4 años, un valor mediano de 7.7 años y un percentil 95 de 17 años. De manera concordante, el BSA mostró un patrón creciente propio del desarrollo pediátrico, desde 0.22 m² en el percentil 5 hasta 2.25 m² en el percentil 95, con una mediana de 0.97 m². Estos percentiles evidencian que la muestra abarca de manera representativa todas las etapas del crecimiento infantil y adolescente, reforzando la heterogeneidad estructural y antropométrica necesaria para los análisis del estudio (Tabla 2).

Tabla 3. Resultados de regresión para los mediadores intermedios (modelos PROCESS 6, variable independiente: BSA)

Mediador (M)	Predictor	β	EE	t	p	IC 95%
AAPTAD	BSA	0.6062	0.0371	16.33	< 0.001	0.533 a 0.679
	Sexo	0.0224	0.0092	2.42	0.015	0.004 a 0.041
	Edad	0.0302	0.0034	8.998	< 0.001	0.024 a 0.037
	Etnicidad	–0.0465	0.0105	–4.41	< 0.001	–0.067 a –0.026
MVAVD	BSA	0.9647	0.0426	22.67	< 0.001	0.881 a 1.048
	AAPTAD	0.2531	0.0223	11.35	< 0.001	0.209 a 0.297
	Sexo	–0.008	0.01	–0.79	0.427	–0.028 a 0.012
	Edad	–0.0012	0.0037	–0.33	0.742	–0.009 a 0.006
	Etnicidad	0.0172	0.0115	1.49	0.136	–0.005 a 0.040
MPA	BSA	0.2929	0.0447	6.56	< 0.001	0.205 a 0.381
	AAPTAD	0.282	0.0218	12.94	< 0.001	0.239 a 0.325
	MVAVD	0.3154	0.0195	16.15	< 0.001	0.277 a 0.354
	Sexo	–0.0052	0.0096	–0.54	0.586	–0.024 a 0.014
	Edad	–0.004	0.0035	–1.13	0.258	–0.011 a 0.003
	Etnicidad	0.0064	0.011	0.58	0.562	–0.015 a 0.028

AAPTAD: diámetro anteroposterior auriculoventricular; BSA: área de superficie corporal (Haycock); EE: error estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LVEDA: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; LVESA: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; MPA: diámetro de arteria pulmonar; MVAVD: diámetro medio de la válvula auriculoventricular derecha.

El análisis mostró que el BSA ejerció una influencia significativa sobre diversos mediadores ecocardiográficos, los cuales se organizaron en una secuencia jerárquica que respalda el modelo de mediación en cadena. La aorta ascendente proximal funcionó como punto inicial de transmisión, enlazando el efecto de la BSA con otras estructuras cardiacas. Posteriormente, la válvula mitral y la arteria pulmonar desempeñaron papeles progresivos en la cascada, consolidando trayectorias intermedias. Estos hallazgos indican que el crecimiento corporal no incide de manera aislada, sino que modula LVEDA y LVESA mediante rutas específicas. Las covariables mostraron modulaciones más puntuales, especialmente la edad y la etnicidad sobre el segmento aórtico, destacando la relevancia de integrar características individuales en la interpretación pediátrica (Tabla 3).

Los modelos finales de regresión para LVEDA y LVESA mostraron que la BSA ejerció un efecto directo robusto sobre ambos desenlaces, aun después de considerar las variables ecocardiográficas intermedias. Tanto el diámetro de la aorta ascendente proximal como los parámetros valvulares mitral y pulmonar contribuyeron de manera significativa, confirmando su papel mediador en la trayectoria hacia las dimensiones ventriculares izquierdas. El sexo masculino se asoció de forma independiente con mayores dimensiones, mientras que la edad y la etnicidad no mostraron efectos consistentes tras el ajuste. La elevada proporción de varianza explicada por los modelos ($R^2 > 0.90$) respalda la solidez del encadenamiento estadístico y pone en evidencia la relevancia fisiológica de los mediadores considerados en la interpretación de los cambios estructurales del ventrículo izquierdo en la población pediátrica (Tabla 4).

El análisis de mediación en cadena evidenció que la BSA ejerció un efecto significativo sobre LVEDA y LVESA, tanto de forma directa como mediante múltiples vías ecocardiográficas intermedias. La mediación más consistente se identificó a través del diámetro valvular mitral, destacando su papel central en la transmisión del crecimiento somático hacia la estructura ventricular. Asimismo, la combinación de la válvula mitral y la arteria pulmonar generó un efecto indirecto relevante, reforzando la interacción funcional entre ambas. Las trayectorias que incluyeron la aorta

Tabla 4. Resultados: regresiones finales para LVEDA vs. LVESA

Predictor	LVEDA β (EE)	p	LVESA β (EE)	p
BSA (efecto directo)	6.2050 (0.3241)	< 0.001	3.4201 (0.2085)	< 0.001
AAPTAD	0.4313 (0.1621)	0.0078	0.4546 (0.1043)	< 0.001
MVAVD	2.2008 (0.1479)	< 0.001	1.1201 (0.0951)	< 0.001
MPA	1.8297 (0.1475)	< 0.001	0.5349 (0.0949)	< 0.001
Sexo	-0.7315 (0.0688)	< 0.001	–0.3947 (0.0442)	<0.001
Edad	–0.0293 (0.0254)	0.249	–0.0079 (0.0163)	0.626
Etnicidad	0.1539 (0.0788)	0.051	0.0285 (0.0507)	0.574
R^2 del modelo	0.932		0.901	

AAPTAD: diámetro anteroposterior auriculoventricular; BSA: área de superficie corporal (Haycock); EE: error estándar; LVEDA: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; LVESA: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; MPA: diámetro de arteria pulmonar; MVAVD: diámetro medio de la válvula auriculoventricular derecha.

Tabla 5. Efectos indirectos específicos y resumen global del BSA sobre las áreas ventriculares izquierdas (LVEDA y LVESA) en población pediátrica (*bootstrap* 5,000 muestras)

Ruta/métrica	LVEDA (efecto; bootSE; IC 95%)	LVESA (efecto; bootSE; IC 95%)
Ind1: BSA → AAPTAD → Y	0.2615 (0.1172; 0.0310.491)	0.2756 (0.0786; 0.124-0.433)
Ind2: BSA → MVAVD → Y	2.1232 (0.2054; 1.732-2.547)	1.0806 (0.1286; 0.841-1.339)
Ind3: BSA → MPA → Y	0.5359 (0.1082; 0.337-0.763)	0.1567 (0.0437; 0.082-0.250)
Ind4: BSA → AAPTAD → MVAVD → Y	0.3377 (0.0495; 0.249-0.444)	0.1719 (0.0286; 0.121-0.232)
Ind5: BSA → AAPTAD → MPA → Y	0.3128 (0.0462; 0.228-0.409)	0.0914 (0.0220; 0.051-0.137)
Ind6: BSA → MVAVD → MPA → Y	0.5567 (0.0672; 0.435-0.693)	0.1628 (0.0354; 0.096-0.234)
Ind7: BSA → AAPTAD → MVAVD → MPA → Y	0.0885 (0.0145; 0.063-0.120)	0.0259 (0.0065; 0.014-0.040)
Indirecto total	4.2163 (0.2542; 3.745-4.736)	1.9648 (0.1511; 1.680-2.269)
Efecto directo (c′)	62.05	34.201
Efecto total (c = c′ + indirecto)	104.213	53.849
R^2 del modelo final	0.932	0.901

AAPTAD: diámetro anteroposterior auriculoventricular; bootSE: error estándar *bootstrap*; BSA: área de superficie corporal (Haycock); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LVEDA: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; LVESA: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; MPA: diámetro de arteria pulmonar; MVAVD: diámetro medio de la válvula auriculoventricular derecha.

ascendente proximal también alcanzaron significación, aunque con menor magnitud, sugiriendo una contribución más discreta. En conjunto, los efectos indirectos evidenciaron mecanismos cardiovasculares interconectados (Tabla 5).

El modelo de mediación en cadena representa en azul oscuro el BSA (variable independiente), en verde claro a las variables ecocardiográficas intermedias (AAPTAD, MVAVD y MPA), en amarillo los volúmenes ventriculares izquierdos (LVEDA y LVESA) como desenlace estructural y en gris a las covariables de control (sexo, edad y etnicidad). Las flechas negras señalan los efectos directos del BSA y de los mediadores sobre los volúmenes ventriculares, mientras que las flechas verdes reflejan asociaciones significativas entre mediadores en secuencia. A su vez, las flechas celestes muestran las relaciones de las covariables con mediadores y desenlaces. Este esquema ilustra que el BSA influye de forma directa e indirecta en la remodelación ventricular izquierda mediante trayectorias mediadas (Fig. 1).

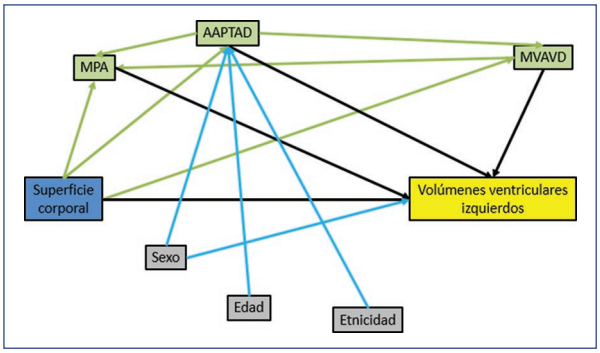

Figura 1. Modelo de mediación en cadena entre superficie corporal y volúmenes ventriculares izquierdos (LVEDA y LVESA) en población pediátrica. AAPTAD: diámetro anteroposterior auriculoventricular; LVEDA: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; LVESA: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; MPA: diámetro de arteria pulmonar; MVAVD: diámetro medio de la válvula auriculoventricular derecha.

Discusión

La relación entre crecimiento corporal y adaptación cardiaca pediátrica es de interés, dado que la BSA constituye un indicador integral del desarrollo somático. Sin embargo, la forma en que influye en las dimensiones ventriculares izquierdas, y en particular si estos efectos se ejercen de manera directa o mediante trayectorias mediadas por estructuras vasculares y valvulares, aún no está claramente establecida. La comprensión de estos mecanismos es relevante porque podría aportar claves para interpretar cambios observados en la ecocardiografía pediátrica, diferenciar entre adaptaciones fisiológicas y alteraciones desproporcionadas, y orientar la construcción de referencias más precisas para la práctica clínica. En este contexto, el presente estudio analizó de manera sistemática la contribución del BSA a los volúmenes ventriculares izquierdos, incorporando mediadores ecocardiográficos intermedios y covariables de control.

Los modelos de regresión para los mediadores intermedios confirmaron que el BSA influye positivamente en la aorta ascendente proximal, en el diámetro de la válvula mitral y en la arteria pulmonar. Entre estos, el diámetro mitral mostró la asociación más sólida, lo que sugiere que esta estructura desempeña un papel central en la transmisión del impacto del crecimiento corporal hacia la cavidad ventricular. Un diámetro mitral aumentado probablemente facilita un llenado ventricular diastólico más amplio, lo cual se explica fisiológicamente por su función como límite estructural del tracto de entrada ventricular. En un estudio se ha observado que las variaciones en el anillo mitral, influenciadas por la contractilidad y condiciones de carga, modulan de forma clara el llenado del ventrículo izquierdo[9]. La asociación entre BSA y diámetro de la aorta ascendente podría reflejar una adaptación estructural del tracto de salida cardiaco para acomodar un mayor volumen sistólico, como lo respalda la correlación reportada entre BSA y diámetros aórticos en niños pequeños y prematuros[10].

De manera análoga, la arteria pulmonar probablemente se adapta funcionalmente para soportar un mayor gasto en la circulación pulmonar, aunque en este caso las evidencias directas son más escasas. La influencia de covariables como edad y etnicidad sobre el diámetro aórtico podría obedecer a diferencias en la maduración del tejido conectivo o en la elasticidad arterial; estudios recientes muestran que los diámetros aórticos aumentan con el envejecimiento y varían según la raza, siendo consistentemente menores en personas de origen asiático y mayores en individuos de raza negra, aun después de ajustar por BSA[11].

Los modelos finales de regresión para los desenlaces ventriculares evidenciaron que, aun tras considerar los mediadores, el BSA mantiene un efecto directo robusto sobre LVEDA y LVESA. Este hallazgo refuerza el papel del tamaño corporal como determinante principal de la estructura ventricular izquierda, donde el BSA emerge como el factor determinante principal de la estructura ventricular izquierda; un estudio ha mostrado en población pediátrica que es el predictor más sólido del grosor miocárdico segmentario, donde se ha observado por encima de variables demográficas o fisiológicas[12]. Sin embargo, los mediadores aportaron incrementos significativos en la varianza explicada ($R^2 > 0.90$), lo que indica que las dimensiones ventriculares dependen no solo de la carga volumétrica asociada al crecimiento, sino también de la interacción con estructuras vasculares y valvulares.

En ese sentido, el diámetro mitral y la arteria pulmonar resultaron particularmente relevantes; el primero puede facilitar el llenado ventricular al modificarse con la carga hemodinámica y contractilidad del ventrículo izquierdo[9] y la arteria pulmonar, al reflejar adaptaciones al aumento del flujo, muestra dilatación proporcional, especialmente en los contextos de mayor demanda circulatoria[13]. La asociación independiente del sexo masculino con mayores dimensiones ventriculares probablemente se relaciona con una mayor masa corporal magra y diferencias hormonales que modulan la precarga y la presión de llenado ventricular desde etapas tempranas; se ha observado que, en adolescentes, los

niños presentan incrementos significativamente mayores en volumen diastólico ventricular que las niñas a partir de los 12 años, incluso tras ajustar por BSA[14].

El análisis de mediación en cadena profundizó en estos hallazgos al descomponer los efectos indirectos específicos. La ruta BSA → válvula mitral → áreas ventriculares fue la más influyente; aunque no se dispone de estudios recientes que lo confirmen directamente, la adaptación del anillo mitral al crecimiento corporal es un fenómeno bien reportado en cirugía pediátrica. En cohortes de niños con válvulas mecánicas pequeñas implantadas, el tamaño del anillo mitral se incrementó junto con el BSA durante el seguimiento[15], lo que sugiere un mecanismo adaptativo que facilite el llenado ventricular diastólico. Las trayectorias combinadas que incluyeron la arteria pulmonar sugieren un proceso integrador en el que la adaptación del ventrículo izquierdo se coordina con la circulación pulmonar, garantizando un equilibrio entre ambos circuitos. Aunque los efectos indirectos mediados por la aorta ascendente proximal fueron de menor magnitud, su presencia repetida sugiere que la elasticidad y el calibre de la aorta influyen en la poscarga y, por ende, en la estructura ventricular pediátrica. En conjunto, estos efectos indirectos reflejan la interacción fisiológica entre precarga, poscarga y adaptaciones estructurales que acompañan al crecimiento somático.

Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos ofrecen implicancias relevantes para la práctica ecocardiográfica pediátrica. La asociación consistente entre BSA y volúmenes ventriculares sugiere que, ante incrementos acelerados del crecimiento somático, resulta útil complementar la evaluación ventricular con parámetros valvulares y arteriales que actúan como mediadores fisiológicos. Esto puede facilitar la identificación de dilataciones ventriculares desproporcionadas para la edad o el desarrollo corporal, permitiendo distinguir adaptaciones fisiológicas del crecimiento de posibles alteraciones estructurales incipientes. Asimismo, los resultados aportan fundamentos para el desarrollo futuro de referencias ecocardiográficas que integren no solo el BSA, sino también diámetros mitrales, aórticos y pulmonares como variables moduladoras del tamaño ventricular.

Si bien los hallazgos son generadores de hipótesis y no establecen causalidad, se proyectan tres beneficios prácticos que requieren validación prospectiva. Primero, en la práctica ecocardiográfica pediátrica, complementar la evaluación de los volúmenes ventriculares (LVEDA/LVESA) con mediadores clave (MVAVD, MPA y AAPTAD) cuando se observen incrementos de BSA, lo que permitiría detectar dilataciones ventriculares desproporcionadas al crecimiento somático. Segundo, en el desarrollo de referencias, elaborar nomogramas o z-*scores* ajustados por BSA no solo para volúmenes, sino también para parámetros valvulares y arteriales, con el fin de identificar trayectorias adaptativas anómalas y priorizar el seguimiento en los picos de crecimiento. Tercero, en investigación clínica, utilizar el encadenamiento BSA → (AAPTAD/MVAVD/MPA) → LV como marco para seleccionar covariables y desenlaces intermedios, incrementando el poder para detectar cambios subclínicos.

Sin embargo, surgen nuevas interrogantes que requieren exploración futura. ¿Hasta qué punto los efectos indirectos observados representan verdaderos mecanismos anatómicos y fisiológicos, y no solo asociaciones estadísticas propias de un diseño transversal? ¿Podría el papel predominante de la válvula mitral en la transmisión del impacto del BSA estar vinculado a procesos adaptativos específicos del desarrollo pediátrico que se expresan de manera distinta en la adolescencia o adultez? ¿En qué medida las diferencias por sexo identificadas se relacionan con influencias hormonales en etapas tempranas de la vida o con patrones diferenciados de crecimiento corporal? ¿Serán estas trayectorias mediadas útiles como marcadores pronósticos o criterios de valoración en estudios longitudinales que busquen anticipar alteraciones cardiacas patológicas? Estas preguntas reflejan la necesidad de integrar la evidencia estadística con modelos fisiológicos y con diseños prospectivos que permitan evaluar direccionalidad y causalidad.

Respecto a las limitaciones, es necesario interpretar estos resultados con cautela. Aunque la elevada varianza explicada sugiere modelos estadísticamente robustos, la naturaleza transversal del estudio impide establecer relaciones causales, por lo que los efectos indirectos identificados representan asociaciones estadísticas y no necesariamente trayectorias fisiológicas comprobadas. Además, existe un posible sesgo de selección, ya que el repositorio de la Pediatric Heart Network incluye únicamente ecocardiogramas con calidad diagnóstica adecuada, lo que podría excluir a niños con estudios subóptimos o con condiciones clínicas más complejas, limitando la representatividad de la muestra. A ello se suma un potencial sesgo de información derivado de la variabilidad interobservador entre los múltiples centros que contribuyeron a la base original, dado que la versión pública no cuenta con métricas de reproducibilidad ni protocolos de calibración entre observadores. Asimismo, persiste un posible sesgo de confusión residual, debido a

la ausencia de variables fisiológicas relevantes, como presión arterial, fracción de eyección o frecuencia cardiaca, que podrían influir tanto en el BSA como en las dimensiones ventriculares. Finalmente, la población analizada proviene de un contexto demográfico específico, lo que podría limitar la extrapolación a otras poblaciones pediátricas con diferentes perfiles de crecimiento o condiciones ambientales.

En conclusión, los hallazgos de este restudio sugieren que el BSA constituye un determinante fundamental de los volúmenes LVEDA y LVESA en población pediátrica, ejerciendo tanto un efecto directo sustancial como múltiples vías indirectas mediadas por parámetros aórticos, valvulares y arteriales. Entre ellos, el diámetro mitral y la arteria pulmonar destacaron como los principales canales de transmisión, mientras que la aorta ascendente proximal actuó como modulador inicial en varias trayectorias.

Estos resultados sugieren que, desde una perspectiva anatómica y fisiológica, la adaptación cardiaca observada puede entenderse como un proceso integral en el que la precarga aumentada, el ensanchamiento valvular, la adaptación de la circulación pulmonar y la modulación de la poscarga aórtica actúan conjuntamente para sostener un gasto cardiaco proporcional al crecimiento corporal. No obstante, la naturaleza transversal del estudio impide establecer causalidad, por lo que se requieren investigaciones longitudinales que confirmen la direccionalidad de estos hallazgos y evalúen su relevancia clínica para el seguimiento del desarrollo cardiaco pediátrico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Mele D, Serio L, Beccari R, Cecchetto A, Nistri S, Pedrizzetti G. Left ventricular flow dynamics by cardiac imaging techniques in heart failure patients: state of the art. Cardiovasc Ultrasound [Internet]. 2025;23(1):13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12947-025-00347-1
2. He W, Yao Q, Li D, Sui X, Zhang W. Association between left ventricular remodeling and coronary chronic total occlusion in hypertensive coronary artery disease patients. Sci Rep [Internet]. 2025;15(1):24239. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-025-09054-3
3. De Jonge LL, van Osch-Gevers L, Willemsen SP, Steegers EAP, Hofman A, Helbing WA, et al. Growth, obesity, and cardiac structures in early childhood: the Generation R Study: The generation R study. Hypertension [Internet]. 2011;57(5):934-40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163303
4. Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2013;26(6):618-28. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.03.014
5. Eriksen-Volnes T, Dalen H. Reply: Body surface area calculation and its impact on indexed echocardiographic measurements. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2024;17(7):842. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.04.011
6. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Relationship of echocardiographic Z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: the Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017;10(11):e006979. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006979
7. Wu Q, Zhou Y, Fan X, Ma H, Gu W, Sun F. Evaluation of nine formulas for estimating the body surface area of children with hematological malignancies. Front Pediatr [Internet]. 2022;10:989049. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.989049
8. Hayes AF. Hayes Process Macro - Model 6 -Serial Mediation Analyses [Internet]. ResearchWithFawad; 2025 [citado 20 ago 2025]. Disponible en: https://researchwithfawad.com/index.php/lp-courses/hayes-process-macro-lecture-series/hayes-process-macro-model-6-serial-mediation
9. Persson RM, Aguilera HMD, Kvitting J-P, Grong K, Prot VE, Salminen P-R, et al. Mitral annular dynamics are influenced by left ventricular load and contractility in an acute animal model. Physiol Rep [Internet]. 2023;11(7):e15665. Disponible en: http://dx.doi.org/10.14814/phy2.15665
10. Abushaban L, Mariappa TV, Rathinasamy J, Sharma PN. Normal reference ranges for aortic diameters in preterm infants. J Saudi Heart Assoc [Internet]. 2018;30(2):86-94. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jsha.2017.09.003
11. Patel HN, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Gutierrez Fajardo P, et al. Normal values of aortic root size according to age, sex, and race: results of the world alliance of societies of echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2022;35(3):267-74. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2021.09.011
12. Krupickova S, Risch J, Gati S, Caliebe A, Sarikouch S, Beerbaum P, et al. Cardiovascular magnetic resonance normal values in children for biventricular wall thickness and mass. J Cardiovasc Magn Reson [Internet]. 2021;23(1):1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12968-020-00692-2
13. Güzelbağ AN, Baş S, Kangel D, Toprak MHH, Oğuz AS, Sağlam S, et al. Computed tomography angiography in pediatric pulmonary hypertension: evaluating MPA-to-aortic ratios as diagnostic markers. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2025;15(13):1614. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics15131614
14. Forså MI, Bjerring AW, Haugaa KH, Smedsrud MK, Sarvari SI, Landgraff HW, et al. Young athlete's growing heart: sex differences in cardiac adaptation to exercise training during adolescence. Open Heart [Internet]. 2023;10(1):e002155. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2022-002155
15. Durham LA 3rd, Burkhart HM, Dearani JA, Puga FJ, O'Leary PW, Schaff HV. Mitral annular growth in children following early mechanical mitral valve replacement. World J Pediatr Congenit Heart Surg [Internet]. 2010;1(2):177-81. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/2150135110371487

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

RESEARCH ARTICLE

Biosafety and microorganisms used for biomedical research at the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico: current status

*Luz B. Ortiz-Alegría[1,2#], Adriana Reyes-León[1,3#], Bernardette Estandía-Ortega[1,4], Sandra Ramos[1,5], Carolina Romo-González[1,6], Juan L. Chávez-Pacheco[1,7], José A. Velázquez-Aragón[1,5], Saúl Gómez-Manzo[1,8], Roberto E. Jaloma-Avendaño[1,9], Consuelo Salas-Labadía[1,3], Rebeca Santes-Palacios[1,10], and Karla G. Carvajal-Aguilera[1,11]**

[1]Comité de Bioseguridad en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría; [2]Laboratorio de Inmunología Experimental; [3]Laboratorio de Genética y Cáncer; [4]Laboratorio de Biología Molecular; [5]Laboratorio de Oncología Experimental; [6]Laboratorio de Bacteriología Experimental; [7]Laboratorio de Farmacología; [8]Laboratorio de Bioquímica Genética; [9]Banco de Sangre; [10]Laboratorio de Toxicología Genética; [11]Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico

[#]These authors contributed equally to the manuscript.

Abstract

Background: *At the National Institute of Pediatrics (INP), basic and clinical research is conducted under protocols approved by the Institutional Research Committees. These protocols utilize various microorganisms, depending on the research areas. The creation and update of an inventory containing information on the biological risk characteristics of these microorganisms will enable the establishment of biosafety, biosecurity, and appropriate handling measures. Therefore, our objective was to analyze data from the questionnaire conducted as part of the annual report of Confidence-Building Measures regarding microorganisms used in the INP research protocols.* **Methods:** *Researchers responsible for research protocols were asked to complete a form detailing the general characteristics, biological risk, uses, storage, and disposal of the microorganisms used.* **Results:** *The majority of microorganisms used in research projects were bacteria, followed by parasites, fungi, and nematodes. These were mainly from commercial origin, while the remainder were donations and clinical isolates from humans or animals. Most of the microorganisms used are non-pathogenic or attenuated and are handled at biosafety level 2. Ten percent of the microorganisms used had specific genetic modifications, and the biological implications of these alterations are unknown.* **Conclusions:** *Based on this information, measures could be implemented to improve biosafety, biosecurity, and biocontainment within the Institute, as well as to establish reliable mechanisms to prevent and minimize the risks related to the use and handling of these biological agents.*

Keywords: *Microorganisms. Biomedical research. National Institute of Pediatrics. Biosafety.*

Bioseguridad y manejo de microorganismos en investigación biomédica dentro del Instituto Nacional de Pediatría: estado actual

Resumen

Introducción: *En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se realiza investigación básica y clínica avalada por protocolos aprobados por los Comités de Investigación Institucionales. En ellos se utilizan diversos microorganismos, dependiendo de*

***Correspondence:**
Karla G. Carvajal-Aguilera
E-mail: karla_ca@yahoo.com

Date of reception: 26-08-2025
Date of acceptance: 11-05-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000110

Available online: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):344-352
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

la línea de investigación. La creación y actualización de un inventario de microorganismos con sus características de riesgo biológico permite establecer medidas de bioseguridad, biocontención y manejo adecuado. Por ello, nuestro objetivo fue analizar los datos de los microorganismos utilizados en los protocolos de investigación del INP recabados mediante los cuestionarios para el reporte anual sobre medidas de fomento de la confianza, en el marco de la Convención Mundial de Armas Biológicas. **Métodos:** *Se solicitó a los investigadores responsables de los protocolos de investigación completar un formulario que incluyó las características generales, el riesgo biológico, los usos, el almacenamiento y la disposición de los microorganismos utilizados.* **Resultados:** *La mayoría de los microorganismos utilizados fueron bacterias, seguidas de parásitos, hongos y nemátodos. Principalmente fueron de origen comercial y el resto correspondió a donaciones o aislados clínicos de humanos o animales. La mayor parte resultaron no patógenos o atenuados, manejados en un nivel de bioseguridad 2. El 10% de los microorganismos utilizados tuvieron modificaciones genéticas específicas y se desconocen las implicaciones biológicas de estas alteraciones.* **Conclusiones:** *Con base en esta información, se podrían implementar medidas para mejorar la bioseguridad, la biocustodia y la biocontención dentro del instituto, además de establecer mecanismos confiables para prevenir y minimizar los riesgos relacionados con el uso y manejo de estos agentes biológicos.*

Palabras clave: *Microorganismos. Investigación biomédica. Instituto Nacional de Pediatría. Bioseguridad.*

Introduction

The use of microorganisms in research can help answer many of the questions that arise in the medical, technological, and scientific fields.[1] However, research involving microorganisms requires responsible scientific practices and protocols that include their collection, handling, storage, transport, and disposal. Over the years, this strategy has had a positive impact,[2] it is essential to implement current biosafety measures, in accordance with local and international regulations, to ensure the safe handling,[3] prevent accidental infections, and reduce the risk of transmission of disease to staff, close contacts, the general population, laboratory animals, and pets.[4] Proper handling of microorganisms allows for the preservation of their biological characteristics, which is vital for obtaining reliable and consistent results.

Basic and biomedical research is fundamental to a nation's development, as its primary objective is to improve the health of people, animals, and the environment. International organizations have established biosafety and biocontainment measures for microorganisms to prevent incidents or accidents that could result in catastrophic consequences, such as some reported throughout history.[5-7] Biosafety includes measures to prevent the accidental release of microorganisms, whereas biosecurity is intended to prevent their theft or intentional misuse.[8,9]

In Mexico, the development, production, and stockpiling of biological agents or materials for non-peaceful purposes are prohibited under the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling of Biological and Toxin Weapons and on their Destruction (BTWC), in force since March 1975.[10-13] In 1986, participating countries have been required to submit annual confidence-building measures, including information on laboratories, biological research activities, outbreaks, toxins-related incidents, and national legislation.[10-12,14]

Mexico fulfills these obligations by submitting annual reports to the BTWC, declaring activities involving microorganisms and reporting incidents. This information is requested annually from government agencies that conduct activities with microorganisms by the Secretariat of National Defense (Secretaría de la Defensa Nacional, SEDENA) and when applicable, by other authorized agencies such as the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS), the World Health Organization (WHO), and the Pan American Health Organization.[15]

The National Institute of Pediatrics of Mexico (Instituto Nacional de Pediatría, INP) is required to comply with these regulations as a government institution that conducts basic and clinical research involving microorganisms. All research protocols at the INP must be approved by the Institutional Research Committee (Comité de Investigación), the Research Ethics Committee (Comité de Ética en Investigación), the Laboratory Animal Care Committee (Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio), and the Research Biosafety Committee (Comité de Bioseguridad en Investigación, CBI). Researchers must declare the type and origin of microorganisms, indicate whether they are reference strains or clinical isolates, describe the experimental procedures, and provide information on storage and disposal methods. These requirements are based on WHO recommendations and Mexican legislation, including the Ley General de Salud, the Reglamento de la Ley General

de Salud, the Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados, and the Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002.[9,16-19]

This legal framework prohibits the misuse of biological agents and ensures that research activities are conducted solely for peaceful purposes.[10,14,20] Compliance with both international treaties and national regulations is mandatory to mitigate the potential misuse of biological resources. Moreover, the implementation of robust biosafety measures and promotion of continuous training for personnel handling pathogens are essential strategies for minimizing laboratory risk and safeguarding both research and public safety.[4,6]

For this reason, maintaining an institutional registry of microorganisms used in research based on the BTCW declaration is crucial. Annually, the INP Research Directorate requests this information to fulfill CBM reporting requirements. The CBI, designated by the Research Directorate as the responsible body for data collection, designed and implemented a standardized inventory form that allowed researchers to submit the required information in a consistent and structured manner. This data was stored in a database, enabling the creation of an institutional inventory of the biological agents used and stored at the INP facilities. This inventory provides insight into the characteristics, biological risk levels, uses, storage, and disposal practices of microorganisms frequently employed at the INP and supports continuous improvement in biosafety management (Supplementary Data 1, Inventory Form). Therefore, the objective was to provide an overview of the current status of biosafety practices and the management of microorganisms within the biomedical research areas at the INP.

Methods

To comply with the obligation to submit annual biosafety information, requested by the SEDENA to the INP, and to standardize the information provided by researchers working with microorganisms, in November 2021, the CBI developed a Google Form survey to obtain an inventory of microorganisms used in research protocols. This form was reviewed and approved by all active CBI members and by the INP's Research Directorate (Supplementary Data 1, Inventory Form).

The CBI is a collegiate body authorized by COFEPRIS with registration number 17 CB 09003143, issued on September 13, 2017, with indefinite validity. All its members have at least 6 years of experience in handling microorganisms and have completed specialized biosafety and biosecurity training.

The inventory form was developed based on the latest version of the official questionnaire used by SEDENA, which has been applied for at least 10 years to all national institutions participating in this declaration. Therefore, no further validation of the instrument was required. Specifically, the inventory items were replicated from the MCF A and B questionnaires included in SEDENA's official CMB reporting forms ([PDF] Formularios revisados para la presentación de información sobre www.gob.mx › cms › uploads › attachment › file › Formularios_revis...).

In February 2022, the inventory form was sent to all laboratory heads and completed by the areas where microorganisms are handled. The data were compiled in an Excel file with the following items: (1) Taxonomic classification (genus, species, subspecies); (2) Biological risk level; (3) Origin of the microorganism (commercial, donated, or isolated); (4) Genetic modifications; (5) Virulence and pathogenicity characteristics; (6) Experimental activities; (7) Storage; and (8) Disposal. The data from this inventory were analyzed to obtain a description of the institutional use and biosafety measures for the microorganisms being handled.

According to their taxonomic classification, the microorganisms were categorized as bacteria, viruses, fungi, parasites, or other. Based on their origin, these strains were classified as reference strains or clinical isolates from human or animal biological samples.

The biological risk group (RG) was determined through a biological risk assessment conducted by the CBI and in accordance with the criteria of the World Health Organization's Laboratory Biosafety Manual, which are based on pathogenicity, transmissibility, and the availability of preventive or therapeutic measures[9] and Pathogen Safety Data Sheets (PSDS).[21] Conversely, researchers were asked to classify the biosafety level (BSL) of microorganisms, and the consistency between the RG group and the reported BSL was assessed according to the Biosafety in microbiological and biomedical laboratories guide developed by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health,[22] and considering the type of possible procedures performed, aerosol generation, and available containment measures.

The WHO classifies biological agents into four RG (I-IV), based on the intrinsic risk posed by the microorganism, including its pathogenicity, disease severity, transmission routes, and the availability of effective preventive or therapeutic measures. It is important to note that this classification describes the inherent hazard of the agent and does not automatically

determine the laboratory's BSL (Supplementary Data 2, Tables S1 and 2).

Regarding storage and disposal methods for microorganisms, researchers described them based on their specific characteristics and available infrastructure.

An analysis of the data obtained was performed, and frequency graphs were created for the following categories: type of microorganism, whether it is considered pathogenic, and BSL and RG.

It is important to mention that the CBI consistently prioritized the protection and confidentiality of the information provided by the researchers, ensuring that it was not misused. Although this study was not designed as an institutional audit and therefore did not include a formal review of research protocols or strain registries, the CBI verified the plausibility of the reported microorganisms based on institutional knowledge of the research groups and their laboratory activities, as well as by consulting international biosafety reference documents.

Because the information used in this study was self-reported by the researchers, several procedures were implemented to ensure the consistency and validity of the reported data. First, the taxonomic identity of the microorganisms reported in the inventory was verified using recognized references. Subsequently, the biological risk classification was contrasted with international biosafety reference documents, including the World Health Organization's Laboratory Biosafety Manual and the PSDS published by the Public Health Agency of Canada.[21] When inconsistencies or ambiguities were detected (e.g., reports at the genus level without species identification), a precautionary approach was applied, and the classification was revised using available biosafety references.

To ensure content validation and inventory quality control, the information in the form fields was verified to be correct and to ensure compliance with all aspects mentioned above. Furthermore, each form was signed by the principal investigator of the research protocol, which had been approved by the institutional committees.

Results

It is important to mention that the results described in this article are based on information reported by researchers through the inventory form implemented by the CBI and approved by institutional authorities. Of the 26 services belonging to the INP Research Directorate,[23] only 30.8% used microorganisms.

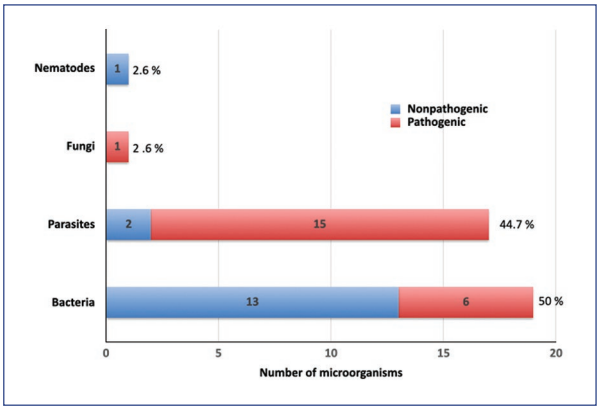

Figure 1. Graph showing the types of microorganisms and the proportion of pathogenic and non-pathogenic microorganisms used in research protocols in the National Institute of Pediatrics, according to genus and species.

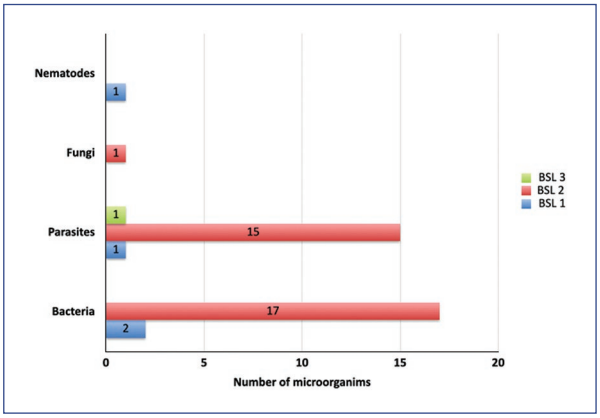

Figure 2. Biological risk levels of microorganisms used in National Institute of Pediatrics research projects.

In total, 38 different microorganisms were reported in the INP Research Department's protocols which included 21 species (Supplementary Data 2, Supplementary Table S3). The majority were bacteria (50.0%), followed by parasites (44.7%), fungi (2.6%), and nematodes (2.6%) (Fig. 1). Importantly, researchers reported the use of microorganisms bearing genetic modifications and pathogenic traits (Table 1).

Most microorganisms (86.8%) were classified as BSL level 2 (BSL-2), although the use of microorganisms at BSL-1 and BSL-3 was also reported (Fig. 2). As well, group risk assigned by the CBI agreed with the BSL level previously reported by the researchers (Table 1 and Supplementary Data 2, Supplementary Table S3). An exceptional case was that one regarding *Burkholderia* spp., which was reported to be handled at BSL-2;

Table 1. Characteristics and biological risk of pathogenic and genetical modified microorganisms used in biomedical research at the National Institute of Pediatrics

Microorganism	Source	Genetic modifications	Characteristics/ Associated disease	Prophylaxis	Biological risk group*	Working biosafety level**
E. coli	Human: clinical isolate (stool)	None	Pathogen/ gastrointestinal diseases	Hand washing and supporting measures	2	BSL-2
E. coli TOP 10	Commercial – Donation	lacZΔM15[+]	Non-pathogenic or dangerous	Non applicable	1	BSL-1/2
E. coli BL21	Donation	BL21-Codon Plus (-DE3) RIL[++]	Non-pathogenic or dangerous	Non applicable	1	BSL-1
E. coli OP50	Donation	Uracil gen[+++]	Non-pathogenic or dangerous	Non applicable	1	BSL-1
E. coli BL21DE3	Commercial – Donation	lon and ompT deficient[+++++]	Non-pathogenic or dangerous	Non applicable	1	BSL-1/2
Pseudomonas aeruginosa	Human: clinical isolate (Bronchoalveolar lavage)	None	Opportunist pathogen	Antibiotics	2	BSL-2
Helicobacter pylori	Human: clinical isolate (biopsy)	None	Pathogen/Gastritis, gastric ulcer and gastric cancer	Antibiotics, proton pump inhibitors, bismuth salts	2	BSL-2
Staphylococcus aureus	Human: clinical isolate (Bronchoalveolar lavage)	None	Opportunistic pathogen/ Cystic fibrosis	Antibiotics	2	BSL-2
Burkholderia spp.	Human: clinical isolate (Bronchoalveolar lavage)	None	High virulent Pathogen	Antibiotics	2/3***	BSL-2
Enterobacterias	Human: clinical isolate (blood, urine, exudate, biopsy, Cerebrospinal fluid)	None	May bear virulent factors	Antibiotics, experimental vaccines	2	BSL-2
Encephalitozoon intestinalis	Comercial ATCC	None	Opportunistic pathogen/ intestinal microsporidiosis, chronic diarrhea, intestinal malabsorption	Antiparasitaries, hygiene, potabilization of water	2	BSL-2

*The assignment of the risk group by Biosafety Committee of the National Institute of Pediatrics according to the World Health Organization. (2020), Laboratory biosafety manual (https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b4c43021-920b-4f90-8d30-11c746028d1a/content), and Pathogen Safety Data Sheets (PSDSs) (https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment.html?utm_source=chatgpt.com)
**BSL was reported as autodeclared by the responsible researcher in the inventory form.
***The assignment of the risk group within the genus *Burkholderia* depends on identification at the species level. *Burkholderia cepacia* complex RG2/BSL-2; *Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei* RG3/BSL-3.
[+]LacZΔM15=partial deletion of the lacZ gene of β-galactosidase (deletion of N-terminal amino acids 11-41), allowing α complementation; required for blue/white selection on X-Gal plates using the α subunit of LacZ.
[++]The BL21 (DE3) version, which includes IPTG-inducible T7 RNA polymerase, is the industry standard for protein expression.
[+++]OP50 is a uracil-requiring B-type *E. coli* and carries a number of positive traits for *Caenorhabditis elegans* husbandry.
[+++++]Lon and OmpT deficient: It lacks the Lon cytoplasmic protease and the OmpT outer membrane protease, which prevents foreign proteins (especially misfolded ones) from being rapidly degraded and from being cleaved (proteolysis) during cell lysis.
ATCC: American Type Culture Collection; BSL: biosafety level; *E. coli*: *Escherichia coli*.

nonetheless, this report was unprecise since no specific species was indicated. According to the safety data sheet from Public Health Agency of Canada,[21] two species, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei,* are classified as BSL-3; thus, when no accurate identification of the species is available, the higher level must be applied. We assume, in this case, a misclassification of the microorganism.

The microorganisms were reported to have come primarily from commercial sources (26.3%), mainly acquired

as reference strains from the American Type Culture Collection (ATCC). Another 23.7% were obtained through donations from other institutions, and the remaining 50.0% were derived from clinical isolates; half of them were from human and the other half from animal origin (Supplementary Data 2, Supplementary Table S3).

Interestingly, the use of genetically modified microorganisms (GMMs) (10.5%) was reported. All mutations were generated into specific genes and they were directly related to the specific objectives of each research line or protocol developed in the laboratories (Table 1).

The proportion of pathogenic microorganisms was higher (57.9%) than that of non-pathogenic (42.1%) (Fig. 1). Within the non-pathogenic group, attenuated and non-dangerous strains were found, while in the pathogenic group, opportunistic, obligate intracellular, and highly virulent microorganisms were identified. It is important to note that although opportunistic pathogens do not cause disease in healthy individuals as highly virulent pathogens do, they could cause serious infections in people with comorbidities or who are immunocompromised.

Although the inventory did not report the use of personal protective equipment (PPE), it is a standard practice when handling microorganisms at the institute. PPE is selected based on the procedures performed and the facilities where they are carried out.

The applications of these microorganisms were diverse and included antibiotic sensitivity testing, cell viability assessments, molecular biology controls, molecular epidemiology studies, the identification of therapeutic targets, antigen production, and the development of animal models of infection.

Different storage conditions were reported, depending on the microorganism and its use. Some microorganisms were stored at room temperature in preservation media, while others were stored refrigerated or frozen in cryopreservation media. In some cases, storage was not performed because the researchers reported that it was not necessary.

In most cases, autoclave sterilization was the preferred method for eliminating microorganisms. Other options included immersion in sodium hypochlorite and incineration, although the latter method was rarely used. These disposal methods were also used to manage the resulting waste, with autoclave sterilization being the most common.

Discussion

Only one third of the services belonging to the INP Research Department used microorganisms to achieve the objectives of their protocols; the rest did not require their use.

The current advantages of using microorganisms in basic and biomedical research lie in generating knowledge about the structure of their genome, as well as their physiology and metabolism. In the inventory described above, half of the microorganisms were bacteria, and the other half were parasites, fungi, and nematodes. One of the most widely used bacteria in research worldwide, including INP, is *Escherichia coli*, due to its ability to incorporate genes or fragments of foreign DNA into its genome to produce recombinant genetic material. It can also conserve and propagate plasmid DNA to create genomic libraries; it is a genome-friendly bacterium that allows the construction of mutants for experimental purposes for the insertion, multiplication, and expression of multiple genes.[24-27]

The WHO classification of microorganisms into RG I-IV assesses pathogenicity (from low to lethal), whereas BSL1-4 levels define containment (practices, equipment, and facility design) from basic (BSL1) to maximum (BSL4) for handling these agents; the equipment to protect personnel and the environment, and to avoid the spread of diseases (Supplementary Data 2, Supplementary Table S1 and S2). Therefore, a formal RG does not always correspond to the same BSL, due to specific procedures and risk assessments.[8,9] The information obtained from this inventory showed that most pathogenic microorganisms were classified as WHO RG II with BSL-2.[8,9] Furthermore, it was evidenced that deeper training must be implemented to assign the correct BSL when working with strains isolated from patients or partially identified, as occurred with the imprecision regarding the *Burkholderia* genus when assigning the correct BSL level. In this inventory, 50% of the microorganisms were obtained from human and animal clinical isolates. The remaining microorganisms came from commercial sources (ATCC), and another fraction was a donation from external institutions. The origin of microorganisms, whether commercial or from clinical isolates, influences their characteristics and usefulness for specific applications. Commercial strains (e.g., those from the ATCC) are typically well-characterized, stable, and often genetically optimized for industrial processes or safe use in research. On the other hand, clinical isolates are vital for studying the active mechanisms of diseases, epidemiology, and antibiotic resistance in clinical practice. These isolates are obtained directly from patients in a clinical setting and allow for accurate diagnosis and timely treatment of diseases.[28]

The use of GMMs was reported in some protocols; their use is of great value to the development of modern science; however, this also carries a great responsibility. Researchers and collaborators must reduce the probability of accidental or intentional dissemination of GMMs and adhere to the provisions of Mexican and international laws, regulations, and official standards on biosafety and bioprotection.[6,18,29]

In addition to risk assessments for implementing appropriate biosafety measures, PPE for handling virulent and opportunistic microorganisms must be considered. Although the inventory did not report PPE use, it is standard practice for handling microorganisms at the institute. PPE is selected based on the procedures performed and the facilities where they are carried out.[15]

Regarding the use of pathogens, current regulations in Mexico stipulate that appropriate laboratory facilities, equipment, and PPE must be available for their handling.[19] Furthermore, personnel responsible for handling, transporting, decontaminating, and disposing of waste must be trained. A medical surveillance system (prophylaxis, vaccination, or periodic serological testing) must be implemented for all personnel responsible for handling and processing. During the investigation, the person in charge must determine the actual and potential risks and inform all project participants. They must also design a framework of procedures to address possible accidents or incidents during the investigation. Furthermore, they must ensure that the transport of infectious materials is carried out correctly to prevent such incidents.[4]

Different storage conditions were reported, depending on the microorganism, although in some cases, storage was not performed because the researchers reported it was unnecessary. In some laboratories, microorganisms can be preserved using short-term methods (refrigeration, sterile mineral oil) and long-term methods (lyophilization, rapid freezing with liquid nitrogen), each with its advantages and disadvantages: Short-term methods are easy, inexpensive, and quick for immediate use but carry the risk of toxic residue accumulation, nutrient depletion, a high risk of contamination, and genetic mutations over time; while long-term methods are excellent for long-term genetic stability, they require specialized equipment and are more complex and expensive. The temperature used in the latter is ultra-low compared to the former. In addition to temperature and specific conditions, two fundamental elements for storage are clear labeling (strain, date) and recording the entire process for traceability. There is no universal method or ideal storage time period; it depends on each microorganism and each research project.[30]

Several inactivation/sterilization methods exist (autoclave, incineration, chemical disinfection, microwave, ultraviolet radiation) for laboratory and medical waste. In this inventory, autoclaving was the preferred method for eliminating microorganisms. Other options included immersion in sodium hypochlorite and incineration, although the latter was used infrequently. These disposal methods were also used to manage the resulting waste, with autoclaving being the most common. The proper disposal of microorganisms or waste generated during their handling in various processes, in accordance with current regulations, is essential to prevent cross-contamination and, therefore, ensure adequate and reliable results. Reducing the risk of infection for personnel handling microorganisms and for nearby personnel in laboratories with other purposes, such as patients and maintenance staff, is crucial.[4,31]

Institutions should promote and support the implementation of all the above biosafety measures to prevent harm to living beings and the environment, as well as losses or theft. It is also important to maintain up-to-date inventories, provide ongoing staff training, conduct internal audits, etc., which would allow for the implementation of validated recording and evaluation tools.

Perspectives and limitations

This study is based solely on data reported by researchers through an inventory form without independent experimental verification. The coverage could be considered limited since only 30% of the services use microorganisms, which may reduce representativeness; however, the diversity of laboratories within the institution should be considered. In addition, specific protocols are not detailed, nor its actual compliance with biosafety standards evaluated, as these are not the objectives of this study. Nevertheless, most of the data corresponded to microorganisms and procedures that had been previously approved by the Institutional Research and Biosafety Committees. Even so, this approach does not replace systematic institutional verification processes. Future efforts should consider implementing periodic biosafety reviews or audits that allow the development of a more comprehensive and formally validated institutional inventory of microorganisms used in biomedical research. Besides, information on GMM and dual-use risks is scarce, and quality indicators or frequency of use are not considered, which restricts the extrapolation of these results.

Despite the limitations mentioned, this study represents a first approach to understanding the cultural practices regarding microorganisms' utilization in the research protocols of the INP and lays the groundwork for future research on these aspects. The information gathered allows for the identification of trends, practices, and critical areas related to biosafety and risk management, which is essential for strengthening institutional policies and ensuring responsible handling. Although the findings are not exhaustive, they provide a valuable foundation for future research that delves deeper into the characterization of microorganisms, the standardization of procedures, and the evaluation of regulatory compliance. At the institutional level, they revealed areas for improvement, such as ensuring correct BSL assignment, updating laboratory inventories, and completing strain identification. In addition, opportunities were found to implement enhanced biosecurity measures, proper PPE usage, and personal medical surveillance.

Finally, it is crucial to ensure that all personnel involved in handling microorganisms receive thorough training in biosafety and biosecurity protocols, including the management of potential risks associated with GMMs. In addition, research centers may implement a medical surveillance system that encompasses prophylactic measures, vaccinations, and regular serological assessments for those working with pathogens to preempt potential health issues. On another note, it is recommended to establish a robust framework for risk assessment, which includes identifying potential hazards related to the handling of microorganisms. This should involve categorizing risks based on the pathogenicity and virulence of the microorganisms and the characteristics of the inserted genetic material. Furthermore, it requires developing and communicating clear procedures for addressing accidents or incidents involving microorganisms, including protocols for containment, decontamination, and reporting to relevant authorities.

Conclusions

The study conducted on the use of microorganisms in INP research provided a general overview of the characteristics, biological risk level, and use of the microorganisms employed in the protocols of the Scientific Research Division of the INP.

The information collected awareness of the necessity of constant implementation of measures to improve biosafety and biosecurity during the handling of these microorganisms, particularly when pathogenic microorganisms or GMMs are involved. This includes infrastructure and periodic re-evaluation of biological risk according to new methods and biological agents added to recent research protocols to maintain an updated institutional inventory.

Simultaneously, it could strengthen consciousness of the ethical responsibility involved in generating scientific knowledge and developing new methodologies or technologies, considering the potential risks and hazards associated with dual use, biocontainment, and biosafety.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the INP researchers who participated in the survey for their cooperation.

Funding

Partially supported by Federal Sources from the INP thought E022 program.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of human subjects and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals were performed for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. This study does not involve personal patient data, medical records, or biological samples and does not require ethical approval. SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that an artificial intelligence tool was used to support the preparation of the manuscript. Format for biosafety of microorganisms: strains or isolates. The inventory form was created by the CBI of the INP. PDF file was obtained from Google Surveys.

Supplementary data

Supplementary data are available at DOI: 10.24875/BMHIM.25000110. These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit

of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

References

1. Comité De Biotecnología De La Academia Mexicana de Ciencias. Por Un Uso Responsable de Los Organismos Genéticamente Modificados. Mexico: Academia Mexicana De Ciencias; 2011.
2. Carmona-Gutiérrez D, Kainz K, Zimmermann A, Hofer SJ, Bauer MA, Ruckenstuhl C, et al. A hundred spotlights on microbiology: how microorganisms shape our lives. Microb Cell. 2022;9:72-9.
3. Koepsell DR, Ruiz De Chávez MH. Ética de la Investigación, Integridad Científica. Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA). 1st ed. México: Secretaría de Salud, Conacyt; 2015.
4. Peng H, Bilal M, Iqbal HM. Improved biosafety and biosecurity measures and/or strategies to tackle laboratory-acquired infections and related risks. Int J Environ Res Public Health. 2018;15:2697.
5. Frischknecht F. The history of biological warfare. 2003. EMBO Rep. 2008;4 Suppl 1:S47-52.
6. Barras V, Greub G. History of biological warfare and bioterrorism. Clin Microbiol Infect. 2014;20:497-502.
7. Burnett LC, Lunn G, Coico R. Biosafety: guidelines for working with pathogenic and infectious microorganisms. Curr Protoc Microbiol. 2009;13:111-4.
8. Wagar E. Bioterrorism and the role of the clinical microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev. 2015;29:175-89.
9. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, Fourth Edition and Associated Monographs. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2023. p. 125.
10. United Nations. Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (biological) and Toxin Weapons and on their Destruction. USA, United Nations; 2015.
11. Biological Weapons Convention. Implementation Support Unit United Nations Office for Disarmament Affairs. Geneva, Switzerland: Biological Weapons Convention; 2023. p. 33.
12. Naciones Unidas. Guía Para la Implementación de la Convención Sobre las Armas Biológicas. Geneva, Switzerland, USA: Oficina de asuntos de Desarme de las Naciones Unidas (UNODA); 2023. p. 215.
13. Binder Markus K, Alexandra MW, Steve SS. Biosecurity in the Americas: A Regional Threat Assessment. Washington, DC: UNSCR 1540 Implementation Program of the Inter-American Committee against Terrorism, Organization of America States; 2023.
14. United Nations. Guide to Participating in the Confidence-Building Measures of the Biological Weapons Convention. Geneva, Switzerland, USA: United Nations Office for Disarmament Affairs; 2015. p. 58.
15. Secretaría de Relaciones Exteriores. Convención Sobre la Prohibición del Desarrollo, la Producción y el Almacenamiento de Armas Bacteriológicas (Biológicas) y Toxínicas y Sobre su Destrucción. México: Secretaría de Relaciones Exteriores; 1972.
16. Available from: https://salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/ley_general_de_salud.pdf
17. Available from: https://salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html
18. Available from: https://www.gob.mx/profepa/documentos/ley-de-bioseguridad-de-organismos-geneticamente-modificados
19. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/680173/nom-087-ecol-ssa1-2002.pdf
20. National Science Advisory Board for Biosecurity. Enhancing Responsible Science - Considerations for the Development and Dissemination of Codes of Conduct for Dual Use Research. United States: National Science Advisory Board for Biosecurity; 2012.
21. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment.html
22. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 6th ed. United States: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. p. 604.
23. Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. México; 2025. Available from: https://www.pediatria.gob.mx/investigacion/Investigacion.html
24. Pitt TL, Barer MR. Classification, identification and typing of micro-organisms. Medical Microbiology. 2012:24–38. doi: 10.1016/B978-0-7020-4089-4.00018-4.
25. Lara AR. Producción de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. Rev Mex Ing Química. 2011;10:209-23.
26. Gómez Arias LY, Gómez Daza S, Núñez Zarantes V. Standardization of genetic transformation protocols in *Escherichia coli* and *Agrobacterium tumefaciens* for the generation of a collection of gene constructs. Cienc Desarro. 2018;9:9-16.
27. Uluçay O. Microorganisms and diversity of bacteria. In: Research Mathematical and Science. Turkey: Özgür Publications; 2023.
28. Kheadr E, Bernoussi N, Lacroix C, Fliss I. Comparison of the sensitivity of commercial strains and infant isolates of bifidobacteria to antibiotics and bacteriocins. Int Dairy J. 2004;14:1041-53.
29. European Council. Council directive 98/81/Ec of 26 october 1998 amending directive 90/219/EEC on the contained use of genetically modified microorganisms. Official J. 1998;L330:13-31.
30. Senaratne WM, Jayaweera JAAS. Comparison of microbial preservation methods: a narrative review. Germs. 2024;14:375-86.
31. Attrah M, Elmanadely A, Akter D, Rene ER. A review on medical waste management: treatment, recycling, and disposal options. Environments. 2022;9:146.

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Ultrasonido en la vigilancia de la enterocolitis necrosante del recién nacido pretérmino: hallazgos ecográficos asociados a la necesidad de cirugía

Gerardo Fernández-Ortega[1], Héctor A. Esparza-Silva[2], Gabriela C. Morón-García[3], Mónica D. Martín-de Saro[4] y Lautaro Plaza-Benhumea[5]*

[1]Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto Mexicano del Seguro Social-Bienestar; [2]Departamento de Pediatría, Hospital Regional Toluca PPS, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios; [3]Servicio de Neonatología, Hospital de Ginecología y Obstetricia, Instituto Materno-Infantil del Estado de México; [4]Servicio de Genética, Hospital Materno-Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios; [5]Servicio de Genética, Hospital para el Niño de Toluca, Instituto Materno-Infantil del Estado de México. Toluca, México

Resumen

Introducción: *La enterocolitis necrosante (ECN) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en neonatos. El ultrasonido (USG) ha mostrado valor en la evaluación de estos pacientes, sin embargo su papel en la toma de decisiones terapéuticas requiere mayor estudio. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del USG en la vigilancia de la ECN e identificar hallazgos ecográficos asociados a cirugía.* **Métodos:** *Estudio prospectivo, longitudinal y analítico realizado en dos hospitales perinatales entre 2022-2023. Participantes: neonatos pretérmino con ECN etapa ≥ IIa (Bell). Se realizaron evaluaciones ecográficas seriadas cada 12-24 horas, en la cuna del paciente. Se efectuó estadística descriptiva e inferencial; análisis univariante y regresión logística para determinar la asociación entre hallazgos ecográficos y cirugía, expresando los resultados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); se consideró significancia estadística p < 0.05.* **Resultados:** *Se incluyeron 34 neonatos, 12 (35.3%) requirieron cirugía. Se realizaron 120 ultrasonidos (media 3.5 por paciente). El neumoperitoneo (OR: 45; IC 95%: 2.2-895.7; p = 0.01) y la disminución de flujo mural (OR: 16.6; IC 95%: 1.2-227.7; p = 0.03) se asociaron significativamente con la indicación quirúrgica. La mortalidad global fue del 20.6%, mayor en el grupo quirúrgico (33.3%).* **Conclusiones:** *El USG constituye una herramienta valiosa para evaluar la progresión y orientar la toma de decisiones clínicas en ECN. Hallazgos como la disminución del flujo vascular y el neumoperitoneo se asocian con la necesidad de cirugía. Estos resultados respaldan la incorporación sistemática de la ecografía en la vigilancia de la ECN.*

Palabras clave: *Enterocolitis necrosante. Cirugía. Recién nacido. UCIN. Ecografía abdominal. Pediatría.*

Ultrasound in the surveillance of necrotizing enterocolitis in preterm newborns: findings associated with the need for surgery

Abstract

Background: *Necrotizing enterocolitis (NEC) remains one of the leading causes of morbidity and mortality in neonates. Ultrasound (US) has shown value in the evaluation of these patients; however, its role in guiding therapeutic decisions requires further investigation.*

***Correspondencia:**
Gerardo Fernández-Ortega
E-mail: gerardmapi@yahoo.com

Fecha de recepción: 08-11-2025
Fecha de aceptación: 11-05-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000144

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):353-360
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

We aimed to assess the usefulness of US in the surveillance of NEC and to identify sonographic findings associated with the need for surgery. **Methods:** *A prospective, longitudinal, and analytical study was conducted in two perinatal hospitals between 2022 and 2023. Participants: preterm neonates with NEC stage ≥ IIa (Bell's criteria). Serial bedside ultrasound evaluations were performed every 12-24 hours. Descriptive and inferential statistics were applied; univariate analysis and logistic regression were used to determine the association between ultrasound findings and the need for surgery, expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). A p value < 0.05 was considered statistically significant.* **Results:** *Thirty-four neonates were included, 12 (35.3%) required surgery. A total of 120 ultrasounds were performed (mean 3.5 per patient). Pneumoperitoneum (OR: 45; 95% CI: 2.2-895.7; p = 0.01) and decreased mural blood flow (OR: 16.6; 95% CI: 1.2-227.7; p = 0.03) were significantly associated with surgical indication. Overall mortality was 20.6%, higher in the surgical group (33.3%).* **Conclusions:** *US is a valuable tool for assessing disease progression and guiding clinical decision-making in NEC. Findings such as reduced mural vascular flow and pneumoperitoneum are strongly associated with the need for surgery. These results support the systematic incorporation of US into the monitoring of NEC.*

Keywords: *Necrotizing enterocolitis. Surgery. Newborn. NICU. Abdominal ultrasound. Pediatrics.*

Introducción

La enterocolitis necrosante (ECN) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino, tiene una incidencia del 7 al 12% y casi la mitad de los pacientes diagnosticados requerirá cirugía[1]. El abordaje estándar para su diagnóstico incluye una combinación de signos y síntomas, tanto sistémicos como abdominales, teniendo como limitante la baja precisión diagnóstica de las radiografías y la sintomatología inespecífica de los prematuros. Es por esto que actualmente se estudia el ultrasonido (USG) como una herramienta que pueda proporcionar mayor información para el diagnóstico de ECN y sus complicaciones asociadas[2-4].

La ecografía tiene las ventajas de que no es invasiva, no usa radiación, y evalúa en forma dinámica y en tiempo real el intestino[2]. Los principales hallazgos evaluados por medio de USG son presencia de gas venoso portal, neumatosis, neumoperitoneo, grosor de la pared intestinal, ausencia de peristalsis y presencia de líquido abdominal, además de la perfusión vascular[5].

A pesar de los beneficios descritos de la ecografía, su implementación en la práctica clínica ha sido lenta debido principalmente a la falta de formación y capacitación en su uso, el bajo volumen de casos y el desconocimiento sobre cómo utilizar la información proporcionada.

La utilidad del USG en la evaluación de ECN son los siguientes: diagnóstico precoz (principalmente cuando la radiografía es inespecífica), detección de complicaciones, predictor de resección intestinal y evaluación de características sugestivas de necesidad de intervención quirúrgica en el contexto de deterioro clínico[4,6], siendo este último aspecto el que requiere mayor investigación.

El objetivo del estudio es evaluar la utilidad del USG en la vigilancia de recién nacidos pretérmino con ECN e identificar hallazgos ecográficos asociados a la necesidad de cirugía.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico.

Escenario y participantes

Se consideraron para el estudio a los recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, con diagnóstico de ECN etapa IIa o mayor (según criterios de Bell) con o sin la presencia de neumatosis radiográfica; hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de dos hospitales perinatales de segundo nivel de la ciudad de Toluca, desde enero de 2022 a diciembre de 2023. Se excluyeron neonatos con malformaciones gastrointestinales congénitas y con perforación intestinal documentada antes de la realización del primer USG. Se eliminaron del seguimiento los pacientes trasladados a otra institución que impidiera determinar el desenlace quirúrgico. El tamaño de muestra fue a conveniencia.

Variables

Se analizaron edad posnatal, sexo, edad gestacional, peso, comorbilidades, días de ayuno y de nutrición parenteral (NPT). Los hallazgos ecográficos valorados fueron ausencia de peristalsis, grosor de la pared intestinal, neumatosis, presencia de colección intraabdominal, gas en

sistema porta, neumoperitoneo y el flujo vascular mural. La variable dependiente fue la cirugía.

Definiciones y procedimiento

El protocolo de manejo para nuestros pacientes incluyó: ayuno, alimentación parenteral, sonda para drenaje gástrico, antibióticos (incluyendo cobertura de anaerobios), toma de exámenes de laboratorio, radiografías seriadas, vigilancia clínica y el seguimiento ecográfico que se describe a continuación.

Las evaluaciones ecográficas se realizaron en la cuna del paciente, una vez establecido el diagnóstico definitivo de ECN, y se llevaron a cabo cada 24 h, o antes en caso de presentar deterioro clínico-radiológico (inestabilidad de signos vitales, distensión abdominal, heces con sangre, neumatosis intestinal difusa), lo cual era determinado por los médicos neonatólogos. En cada unidad hospitalaria, los estudios ecográficos fueron realizados por un equipo integrado por un cirujano pediatra con 12 años de experiencia en cirugía neonatal y entrenamiento supervisado en USG abdominal neonatal desde 2021, así como por médicos especialistas en radiología e imagen con 15 y 18 años de experiencia. Únicamente tres rastreos ecográficos fueron efectuados de manera individual por el cirujano pediatra, cuyos hallazgos fueron posteriormente corroborados por los radiólogos participantes.

El equipo utilizado fue un Philips ClearVue 650 con transductor lineal de alta frecuencia L12-4 Active Array (rango de 4-12 MHz) y curvo de baja frecuencia (2-6 MHz).

El rastreo abdominal se realizó por cuadrantes, iniciando en el inferior derecho. Para los hallazgos ecográficos se consideraron las siguientes definiciones operacionales: engrosamiento de pared intestinal cuando esta media > 2.6 mm en corte transversal y adelgazamiento cuando se encontraba ≤ 1.0 mm, ausencia de peristalsis cuando no se observaban movimientos intestinales durante al menos 2 minutos de observación continua, neumatosis intestinal ante la presencia de focos hiperecogénicos intramurales, colección líquida al encontrar una imagen anecoica o hipoecoica adyacente a asas intestinales o en espacios peritoneales (Douglas, flancos o subhepático), neumoperitoneo cuando se identificaban focos hiperecogénicos libres con artefactos de reverberación y móviles al cambio de posición del neonato, la determinación del flujo sanguíneo transmural se realizó en forma cualitativa, utilizando Doppler color y *power* Doppler, considerando hiperemia intestinal (signo de anillo) ante la presencia de aumento en la intensidad de señal vascular en la pared intestinal comparada con asas adyacentes, por el contrario, cuando se encontró una reducción o ausencia de señal de flujo en la pared intestinal en parte o toda la circunferencia, se consideró signo de la «Y» con alta sospecha de isquemia intestinal[6-9]. El seguimiento ultrasonográfico se realizó hasta que se decidía que un paciente requería tratamiento quirúrgico, ocurría el fallecimiento o tenía datos de estabilización y mejora de la ECN.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con determinación de frecuencias, porcentajes, mediana y rango intercuartílico. La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparación de grupos se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas; prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Inicialmente se realizaron análisis univariantes para evaluar la asociación entre los hallazgos ecográficos y la necesidad de tratamiento quirúrgico. Nuestra variable dependiente fue la necesidad de cirugía; variables independientes: ausencia de peristalsis, colección líquida, engrosamiento de la pared intestinal, signo de anillo, signo de Y, neumatosis intestinal y neumoperitoneo. Las variables con un valor de $p < 0.20$ en el análisis univariante se consideraron candidatas para el análisis multivariante. Debido al número limitado de eventos quirúrgicos, se exploró un modelo de regresión logística parsimonioso que incluyó únicamente las variables ecográficas con mayor relevancia clínica y asociación estadística. Los hallazgos de isquemia intestinal y neumoperitoneo no se incluyeron en el modelo multivariante debido a que se comportaron como predictores perfectos de cirugía, generando estimaciones inestables en la regresión logística. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. El procesamiento de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS V.27.

Ética

El estudio se condujo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y la normativa nacional en investigación en salud. Se contó con la aprobación de los comités de ética e investigación de las unidades hospitalarias.

Tabla 1. Características clínico-demográficas de neonatos con ECN

Variable	ECN médica (n = 22)	ECN quirúrgica (n = 12)	p*
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
Edad (días)	12 (7)	11.2 (6)	0.33
Edad gestacional (semanas)	33 (4.1)	31.7 (5.6)	0.26
Peso (gramos)	1315 (350)	1100 (453)	0.41
Días de ayuno	19 (6.75)	20 (14.2)	0.14
Días de NPT	24 (7.7)	23.5 (12.5)	0.19
nSOFA	7.3 (2)	5.8 (3)	0.01
	n (%)	n (%)	
Masculino	13 (59)	5 (41.7)	0.47
Comorbilidad	22 (100)	12 (100)	0.54
Mortalidad	3 (13.6)	4 (33.3)	0.18

*p < 0.05: significancia estadística.
ECN: enterocolitis necrosante; nSOFA: *neonatal Sequential Organ Failure Assessment*; NPT: nutrición parenteral; RIQ: rango intercuartílico; SDG: semanas de gestación.

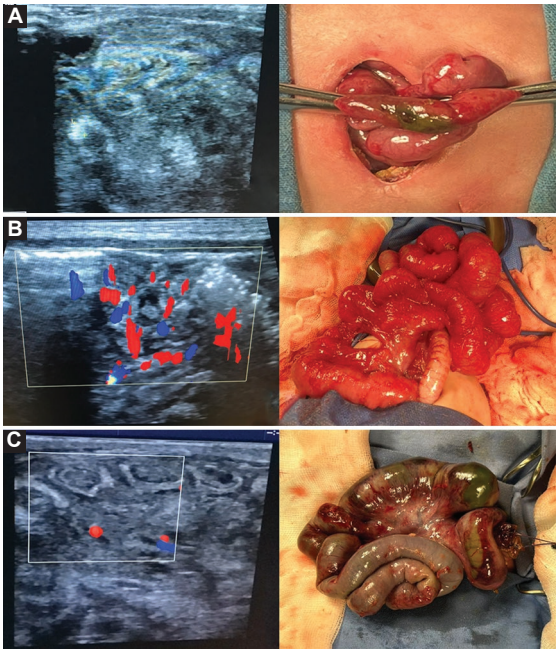

Figura 1. Correspondencia entre hallazgos ecográficos y quirúrgicos en neonatos con enterocolitis necrosante. **A:** ultrasonido en escala de grises que muestra asas intestinales con pared engrosada y ecogenicidad mural heterogénea, con focos hiperecogénicos intramurales sugestivos de neumatosis intestinal; en cirugía se corroboró necrosis segmentaria con neumatosis focal. **B:** ultrasonido Doppler color que evidencia aumento difuso de la vascularidad de la pared intestinal, con patrón circunferencial («signo en anillo»), indicativo de hiperemia intestinal; asociado a asas intestinales congestivas observadas durante la cirugía. **C:** ultrasonido Doppler color que muestra disminución o ausencia de flujo en la pared intestinal, con focos hiperecogénicos intramurales; en la exploración quirúrgica se evidenciaron isquemia, necrosis y neumatosis intestinal difusa.

Resultados

Se incluyeron 34 pacientes, de los cuales 18 correspondieron al sexo masculino (52.9%), con una mediana de edad de 11 días, 32.3 semanas de gestación y peso de 1,275 g. Las características demográficas y clínicas de los neonatos con ECN médica y quirúrgica se muestran en la tabla 1.

Todos los pacientes presentaron comorbilidades, además de la prematurez, la más frecuente fue sepsis en 14 recién nacidos (41.2%), cardiopatías en diez (29.4%), síndrome de dificultad respiratoria en ocho (23.5%) y retraso de crecimiento intrauterino en dos (5.9%).

Durante el seguimiento a los neonatos, se realizaron 120 ecografías con una media de 3.5 por paciente, únicamente en tres de ellos se realizó la vigilancia ultrasonográfica cada 12 h (8.8%), en el resto las revisiones se hicieron cada 24 h. Los hallazgos ecográficos más frecuentes, así como su distribución entre ECN médica y quirúrgica, se muestran en la tabla 2. En nuestra cohorte, la neumatosis intestinal se identificó en 21 pacientes mediante radiografía (61.7%) y en 26 mediante USG (76.4%), sin observarse casos con neumatosis radiográfica sin correspondencia ecográfica. Hubo seis neonatos que presentaron datos de neumoperitoneo ecográfico, sin embargo, solo uno (16%) tuvo correlato radiológico. En cuanto al sitio de perforación: tres pacientes (50%) tuvieron dos o más perforaciones en yeyuno-íleon, dos (33.3 %) exclusivamente en yeyuno y uno (16.6%) en íleon.

Se necesitó tratamiento quirúrgico en 12 recién nacidos (35.3%), para el resto de los pacientes únicamente se determinó tratamiento médico de la ECN. Durante la cirugía se encontró a nivel intestinal: isquemia en la totalidad de los pacientes; necrosis en nueve (75%) y perforación en siete (58.3%), la correspondencia entre los hallazgos ecográficos y quirúrgicos se muestran en la figura 1. En cuanto a la intervención realizada, se practicó derivación intestinal a seis neonatos (50%), derivación intestinal más anastomosis a cuatro (33.3%) y anastomosis intestinal exclusiva a dos (16.6%). Se

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos ultrasonográficos en neonatos prematuros con ECN

Variable	ECN médica n (%)	ECN quirúrgica n (%)	p	Total de USG n = 120, n (%)
Ausencia de peristalsis	42 (56.7)	32 (43.3)	0.18	74 (61.6)
Pared intestinal: ≤ 1 mm	42 (62.6)	25 (37.4)	0.85	67 (55.8)
Neumatosis	31 (49.2)	32 (50.8)	0.01*	63 (52.5)
Pared intestinal: > 2.6 mm	34 (64.2)	19 (35.8)	0.71	53 (44.1)
Hiperemia	21 (50)	21 (50)	0.07	42 (35)
Colección líquida	16 (57.1)	12 (42.9)	0.65	28 (23.3)
Neumoperitoneo	0 (0)	6 (100)	0.01*	6 (5)
Isquemia	0 (0)	3 (100)	0.05	3 (2.5)

Los porcentajes en las columnas de ECN médica y ECN quirúrgica se calcularon con base en el total de estudios en los que cada hallazgo estuvo presente (columna «Total»), por lo que el denominador varía entre variables.
*p < 0.05, asociación estadísticamente significativa.
ECN: enterocolitis necrosante; USG: ultrasonografías.

requirió reintervención en un paciente (8.3%) por mala evolución posquirúrgica.

Para evaluar la asociación entre los hallazgos ecográficos y la necesidad de tratamiento quirúrgico hicimos un análisis univariante, en donde el neumoperitoneo y la isquemia intestinal se asociaron significativamente con la necesidad de cirugía. La neumatosis intestinal mostró una tendencia a asociación, mientras que la hiperemia (signo de anillo), la ausencia de peristalsis, la colección líquida y el engrosamiento de la pared intestinal no mostraron asociación estadísticamente significativa. En el análisis multivariante, tras excluir neumoperitoneo e isquemia por comportamiento como predictores perfectos, se seleccionaron las variables neumatosis e hiperemia al tener un valor de p < 0.20 en el análisis univariante. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Adicionalmente, hicimos un modelo ajustado por edad gestacional, los resultados se mantuvieron sin cambios relevantes: la neumatosis presentó un OR de 5.4 (IC 95%: 0.89-29; p = 0.061) y el signo de anillo un OR de 2.7 (IC 95%: 0.74-19; p = 0.129), mientras que la edad gestacional no mostró asociación con el desenlace (OR: 0.87; IC 95%: 0.64-1.16; p = 0.353).

La mortalidad global fue del 20.6%, con siete recién nacidos fallecidos, siendo mayor en el grupo quirúrgico (33.3%) que en el no quirúrgico (13.6%).

Tabla 3. Asociación entre hallazgos ecográficos y cirugía en neonatos con ECN

Análisis univariante			
Hallazgos ecográficos	**OR crudo**	**IC 95%**	**p**
Ausencia de peristalsis	2.5	0.5-11.8	0.24
Colección líquida	1.13	0.2-5.8	0.87
Engrosamiento de pared ≥ 2.6 mm	0.86	0.2-3.2	0.82
Hiperemia	2.67	0.63-11.3	0.18
Isquemia	16.6	1.2-227.7	0.03*
Neumatosis	4.33	0.9-20	0.06
Neumoperitoneo	45	2.2-895.7	0.01*
Análisis multivariante: regresión logística binaria			
Hallazgos ecográficos	**OR ajustado**	**IC 95%**	**p**
Neumatosis	5.1	0.98-27	0.05
Hiperemia	3.3	0.66-16.9	0.14

*p < 0.05, asociación estadísticamente significativa.
ECN: enterocolitis necrosante; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Discusión

A pesar de estar bien establecida la utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico precoz de la ECN y de ser reconocida como una alternativa más sensible que la radiografía para identificar complicaciones, en la actualidad aún hay dificultades para su implementación y uso generalizado[10-12], especialmente en lugares con recursos limitados como el nuestro.

En un estudio previo, observamos que cuando la decisión de intervención quirúrgica en ECN se realiza

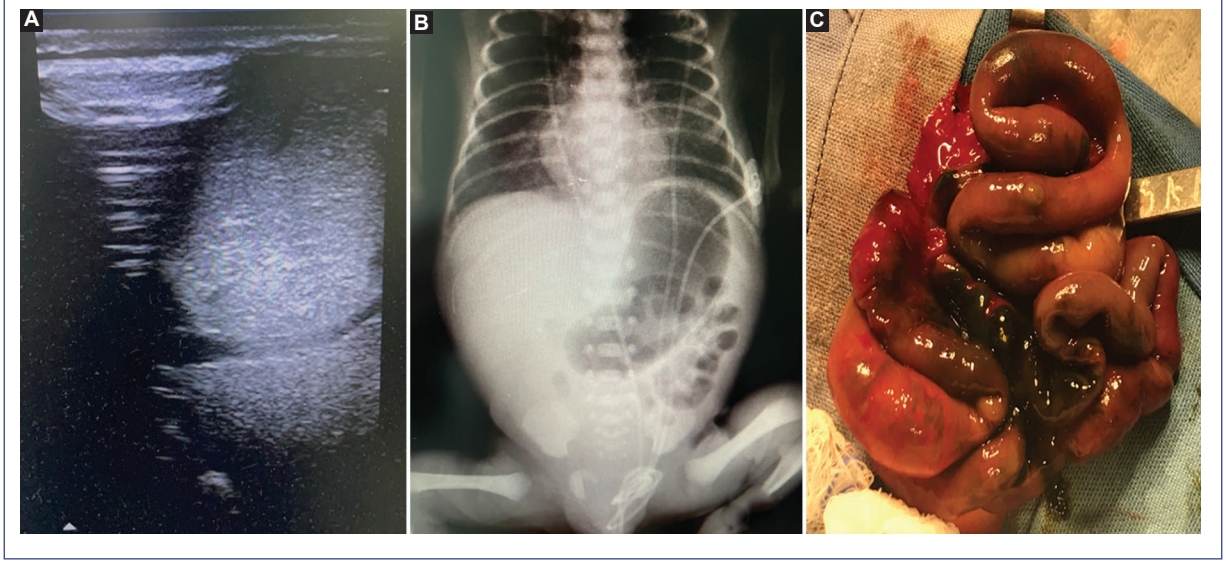

Figura 2. Neumoperitoneo en enterocolitis necrosante: hallazgos ecográficos, radiográficos y quirúrgicos. **A:** imagen ecográfica abdominal en recién nacido pretérmino de 29 semanas de gestación que muestra interfase hiperecogénica con artefactos de reverberación tipo líneas A y sombra acústica posterior, sugestivos de aire libre intraperitoneal. **B:** radiografía abdominal en decúbito supino del mismo paciente, en donde no se identifica neumoperitoneo. **C:** hallazgos intraoperatorios que confirman perforación intestinal.

tomando en cuenta principalmente a los hallazgos radiográficos, se tienen peores resultados para los pacientes[13]. Es por esto que continuamos estudiando diferentes alternativas para identificar a neonatos que puedan beneficiarse de una cirugía temprana, ya que como menciona Bianchi, no es recomendable esperar la aparición de los signos radiológicos «definitivos», sugiriendo una monitorización seriada mediante USG[14].

El método estándar de seguimiento en ECN son las radiografías, sin embargo pueden obviar una perforación intestinal, impactando en la morbilidad y mortalidad del paciente, por lo que sería importante que se complementen con ecografía[7,15,16].

Un aspecto relevante de nuestra serie fue la baja concordancia entre la detección de neumoperitoneo por USG y radiografía, ya que únicamente una minoría de los casos identificados ecográficamente fue evidente en la radiografía abdominal, como se ilustra en la figura 2. Este hallazgo debe interpretarse con cautela y en el contexto de la literatura existente, en la cual reportan una amplia variabilidad respecto a la sensibilidad del USG para la detección de neumoperitoneo. Algunos estudios han reportado una sensibilidad similar del 40% entre USG y radiografía[17]. En contraste, estudios más recientes han documentado una menor sensibilidad del USG (27%) para la detección de neumoperitoneo, aunque con alta especificidad (94%) en manos expertas[18]. Asimismo, existen reportes que señalan una mayor sensibilidad del USG en comparación con la radiografía para identificar aire libre en cavidad peritoneal[19].

Esta heterogeneidad probablemente se deba a el momento de la evaluación y las condiciones clínicas del paciente, particularmente en neonatos pretérmino, en quienes la detección radiográfica de pequeñas cantidades de aire libre puede ser limitada. En este sentido, nuestros hallazgos no deben interpretarse como evidencia de superioridad diagnóstica del USG sobre la radiografía, ya que esta última es la modalidad de referencia para detección de neumoperitoneo. Sin embargo, el USG puede ser de utilidad para detectar cambios intestinales cuando las radiografías muestran datos inespecíficos[20], reportándose una sensibilidad del 76.9-100% del USG (escala de grises y Doppler color) para la detección de ECN con necrosis intestinal, a diferencia de la radiografía, que es del 38.5%[17,21].

En este estudio evaluamos la asociación entre diversos hallazgos ecográficos y la necesidad de intervención quirúrgica en neonatos pretérmino con ECN. En el análisis univariante, el neumoperitoneo y la presencia de isquemia intestinal (signo en Y) mostraron una fuerte asociación con la necesidad de cirugía, comportándose como factores de riesgo clínicamente relevantes, lo cual se confirmó intraoperatoriamente en todos

los casos. Sin embargo, estas variables no se incluyeron en el modelo multivariante debido a la presencia de separación casi completa, situación que puede generar estimaciones inestables en modelos de regresión logística con un número limitado de eventos. En contraste, otros hallazgos ecográficos como la neumatosis intestinal y la hiperemia mostraron una tendencia a incrementar la probabilidad de cirugía, aunque no se identificaron como factores de riesgo independientes en el análisis multivariante. El ajuste por edad gestacional no modificó de manera relevante la magnitud ni la dirección de las asociaciones observadas. En nuestro estudio no identificamos hallazgos ecográficos que se comportaran como factores protectores para cirugía. No obstante, diversos estudios internacionales han descrito distintos predictores ecográficos asociados con progresión a enfermedad quirúrgica, entre ellos la presencia de ascitis compleja (OR: 11.28; IC 95%: 4.23-30.04), ausencia de peristalsis (OR: 10.68; IC 95%: 1.65-69.02), aumento de la ecogenicidad mural (OR: 8.58; IC 95%: 3.42-21.53), engrosamiento de la pared intestinal (OR: 4.74; IC 95%: 2.53-8.89) y gas en el sistema porta (OR: 2.01; IC 95%: 1.01-3.99)[2,22].

La variabilidad en los hallazgos reportados entre distintos estudios probablemente refleja tanto la naturaleza dependiente del operador de la ecografía como la falta de definiciones estandarizadas para algunas variables ecográficas. Asimismo, la disponibilidad limitada de USG abdominal en algunas unidades neonatales puede dificultar su implementación sistemática como herramienta diagnóstica complementaria en la ECN, a pesar de que su utilidad ha sido descrita desde hace varias décadas. Se requieren programas de entrenamiento y capacitación para médicos con diferente especialidad a radiología antes de su adopción generalizada[23].

Tanto la presencia de aire libre en cavidad abdominal como los datos de asas intestinales avasculares son hallazgos ecográficos característicos de ECN avanzada, por lo que era esperada su asociación con la necesidad de cirugía. Es probable que representen signos tardíos, con limitada capacidad para predecir de forma oportuna la indicación quirúrgica. Existe evidencia de que una intervención temprana puede mejorar los resultados clínicos de los pacientes[14,24]. Con el propósito de anticipar la ECN quirúrgica, Lazow et al. propusieron una escala de riesgo que integra parámetros clínicos, radiográficos y ecográficos[25], lo que respalda la idea de que la ecografía, por sí sola, no puede definir la decisión quirúrgica. En la práctica clínica, los hallazgos ecográficos no deben interpretarse de manera aislada, sino integrarse con los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos para establecer la necesidad de cirugía. De igual modo se ha demostrado que utilizar transductores de alta frecuencia y la realización de estudios seriados mejoran la detección e interpretabilidad de hallazgos ecográficos de alto riesgo asociados a la necesidad de cirugía[26].

Destacamos que el reporte que presentamos es uno de los estudios con más USG realizados (120) y de la misma manera, con el mayor número de revisiones hechas a cada paciente (promedio de 3.5), contrastando con la mayoría de los estudios en donde se realizó una ecografía por neonato[22]. Esto representa una fortaleza porque pudimos dar mayor seguimiento a cada recién nacido, permitiendo identificar características relevantes en la evolución de ECN. Nuestros resultados refuerzan el valor del USG como herramienta diagnóstica complementaria y sugieren que no todos los hallazgos ecográficos tienen el mismo peso en la toma de decisión quirúrgica.

Reconocemos limitaciones inherentes al estudio, incluyendo el tamaño muestral reducido y la naturaleza dependiente del operador del USG, con potencial variabilidad inter e intraobservador. Los estudios fueron realizados por personal con experiencia en USG neonatal; sin embargo, aunque se empleó una evaluación sistemática de los parámetros ecográficos intestinales, no se contó con un protocolo formal de estandarización, lo que puede limitar la reproducibilidad de los hallazgos. Por ello, los resultados deben interpretarse con cautela y requieren validación en estudios prospectivos multicéntricos, así como el desarrollo de protocolos estandarizados y la capacitación específica de neonatólogos, cirujanos y radiólogos en la aplicación del USG abdominal en ECN.

Conclusiones

El seguimiento ultrasonográfico en neonatos con ECN proporciona información valiosa sobre la evolución de la enfermedad. Hallazgos como la disminución del flujo vascular y la presencia de neumoperitoneo se asocian de forma significativa con la necesidad de cirugía. Estos resultados respaldan la incorporación sistemática de la ecografía en la vigilancia integral de la ECN en las unidades neonatales.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los servicios de radiología del Hospital de Ginecología y Obstetricia IMIEM y del

Hospital Materno-Perinatal Mónica Pretelini Sáenz IMSS-Bienestar por la capacitación y participación en la realización de las ecografías.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;23(6):420-5. doi:10.1016/j.siny.2018.08.007
2. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Radiol. 2018;48(5):658-66.
3. Hwang M, Tierradentro-García LO, Dennis RA, Anupindi SA. The role of ultrasound in necrotizing enterocolitis. Pediatr Radiol. 2022;52(4):702-15.
4. Chen J, Mu F, Gao K, Yan C, Chen G, Guo C. Value of abdominal ultrasonography in predicting intestinal resection for premature infants with necrotizing enterocolitis. BMC Gastroenterol. 2022;22:524. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02607-0
5. Cuna AC, Lee JC, Robinson AL, Allen NH, Foley JE, Chan SS. Bowel ultrasound for the diagnosis of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis. Ultrasound Q. 2018;34(3):113-8.
6. Alexander KM, Chan SS, Opfer E, Cuna A, Fraser JD, Sharif S, et al. Implementation of bowel ultrasound practice for the diagnosis and management of necrotising enterocolitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106(1):96-103. doi: 10.1136/archdischild-2019-318382
7. Kim JH. Necrotizing enterocolitis and bowel ultrasound. Clin Perinatol. 2019;46(1):119-27. doi: 10.1016/j.clp.2018.10.006
8. Faingold R. Technical aspects of abdominal ultrasound and color Doppler assessment of bowel viability in necrotizing enterocolitis. Pediatr Radiol. 2018;48(5):617-9. doi: 10.1007/s00247-018-4077-0
9. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. Quant Imaging Med Surg. 2017;7(3):336-44. doi: 10.21037/qims.2017.03.01
10. Oulego-Erroz I, Rodríguez-Fanjul J, Terroba-Seara S, Sorribes-Orti C, Fernandez-Fernández D, Fuentes-Martínez S, et al. Bedside ultrasound for early diagnosis of necrotizing enterocolitis: a pilot study. Am J Perinatol. 2024;41(S1):e630-e640.
11. De Bernardo G, Sordino D, De Chiara C, Riccitelli M, Esposito F, Giordano M, et al. Management of NEC: surgical treatment and role of traditional X-ray versus ultrasound imaging, experience of a single centre. Curr Pediatr Rev. 2018;15(2):125-30.
12. Aliev MM, Dekhqonboev AA, Yuldashev RZ. Advantages of abdominal ultrasound in the management of infants with necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int. 2017;33(2):213-6.
13. Fernández-Ortega G, Morón-García GDC. Determination of surgical intervention in pre-term infants with necrotizing enterocolitis. Bol Med Hosp Infant Mex. 2023;80(6):374-80. doi: 10.24875/bmhim.23000103
14. Bianchi A. Surgical Necrotizing Enterocolitis: early surgery the key to live bowel and quality life. En: Lima M, Reinberg O. Neonatal Surgery Contemporary strategies from fetal life to the first year of age. 1ª ed. Switzerland: Springer Nature; 2019. p. 299-309. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93534-8
15. Tracy SA, Lazow SP, Castro-Aragon IM, Fujii AM, Estroff JA, Parad RB, et al. Is abdominal sonography a useful adjunct to abdominal radiography in evaluating neonates with suspected necrotizing enterocolitis? J Am Coll Surg. 2020;230(6):903-11.
16. Zarei E, Vafadar M, Amir A, Armandeh J, Ranjbar E. Ultrasound role in diagnosis and as an assisting tool in prognostication of surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. WFUMB Ultrasound Open. 2024;2(2):100048.
17. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: Assessment of bowel viability with color doppler US. Radiology. 2005;235(2):587-94.
18. Stewart DL, Elsayed Y, Fraga MV, Coley BD, Annam A, Milla SS, et al. Use of point-of-care ultrasonography in the nicu for diagnostic and procedural purposes. Pediatrics. 2022;150(6). doi: 10.1542/peds.2022-060053
19. Chen Q, Yao W, Xu F, Liao J, Li J, Mai M, et al. Application of abdominal ultrasonography in surgical necrotizing enterocolitis: a retrospective study. Front Microbiol. 2023;14:1211846. doi: 10.3389/fmicb.2023.1211846
20. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, Cortes RG, Lopez J, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. Critical Care. 2020;24(1):65.
21. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020). Chinese J Contemp Pediatr. 2021;1(23):1-11.
22. Lok MJ, Miyake H, Hock A, Daneman A, Pierro A, Offringa M. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2018;34(6):589-612.
23. Bhattacharjee I, Dolinger MT, Singh R, Singh Y. Ultrasound for the early detection and diagnosis of necrotizing enterocolitis: a scoping review of emerging evidence. Diagnostics [Internet]. 2025;15(15):1852. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12346292
24. Wei Y, Zhu Y, Luo X, Chen L, Hu X. Case report: is pneumoperitoneum the only indication for surgery in necrotizing enterocolitis? Front Pediatr. 2021;9(August):1-8.
25. Lazow SP, Tracy SA, Staffa SJ, Estroff JA, Parad RB, Castro-Aragon IM, et al. Abdominal ultrasound findings contribute to a multivariable predictive risk score for surgical necrotizing enterocolitis: a pilot study. Am J Surg. 2021;222(5):1034-9.
26. Singh Y, Bushong T, Diaz E, Man E, Chan B. Improving diagnostic interpretability of abdominal ultrasound for neonates with suspected intestinal injury. Front Pediatr. 2025;13:1677655.

Boletín Médico del
Hospital Infantil de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo asociados al primer embarazo en adolescentes mexicanas: dinámica familiar y factores socioeconómicos

Mireya Robledo-Aceves[1-3], Jorge L. Macías-Toscano[1], Efrén Martínez-Romero[1,3], Alejandro Barrón-Balderas[1], América A. Corona-Gutiérrez[2], Eva E. Camarena-Pulido[2] y Alejandra Díaz-Terríquez[1]*

[1]Departamento de Pediatría; [2]Clinical Research Multidisciplinary Group; [3]Programa de Atención Múltiple de Maltrato Infantil del Departamento de Pediatría. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I, Menchaca, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Introducción: *El embarazo adolescente constituye un problema de salud pública por sus repercusiones socioculturales. La identificación de los factores socioeconómicos asociados resulta fundamental para diseñar estrategias preventivas.* **Métodos:** *Casos y controles. Se incluyeron 272 adolescentes. La dinámica familiar se utilizó un instrumento validado, el FACES III de Olson. Se calculo odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y se llevó a cabo análisis multivariante con regresión logística, considerando significativo un p ≤ 0.05.* **Resultados:** *Cohabitar con su pareja (ORa: 7.42; IC 95%: 3.86-14.25; p = 0.001), embarazo adolescente en la familia (ORa: 4.35; IC 95%: 1.71-11.04; p = 0.002), padre con toxicomanías (ORa: 15.03; IC 95%: 2.66-84.83; p = 0.002), son factores de riesgo para un embarazo adolescente, mientras que realizar algún deporte (ORa: 0.22; IC 95%: 0.09-0.05; p = 0.001), tener una educación media superior incompleta (ORa: 0.03; IC 95%: 0.01-0.11; p = 0.0001) y una familia flexible desprendida (ORa: 0.19; IC 95%: 0.03-0.94; p = 0.01) son factores que se mantiene en la regresión logística.* **Conclusiones:** *Una dinámica familiar caracterizada por la flexibilidad constituye un factor que considerar en la prevención del embarazo adolescente.*

Palabras clave: *Embarazo adolescente. Factores de riesgo. FACES III. Familia. Adaptabilidad. Cohesión.*

Risk factors associated with the first pregnancy in Mexican teenagers: family dynamics and socioeconomic factors

Abstract

Background: *Adolescent pregnancy is a public health issue due to its sociocultural repercussions. Identifying the associated socioeconomic factors is essential for designing preventive strategies.* **Methods:** *Case-control study including 272 adolescents. Family dynamics were assessed using a validated instrument, Olson's FACES III. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated, and multivariate analysis was performed using logistic regression with p ≤ 0.05.* **Results:** *Cohabiting with a partner (ORa: 7.42; 95% CI: 3.86-14.25; p = 0.001), adolescent pregnancy in the family (ORa: 4.35; 95% CI: 1.71-11.04; p = 0.002), and having a father with substance abuse (ORa: 15.03; 95% CI: 2.66-84.83; p = 0.002)*

***Correspondencia:**
Mireya Robledo-Aceves
E-mail: myreace@yahoo.es

Fecha de recepción: 16-12-2025
Fecha de aceptación: 28-05-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.25000163

Disponible en internet: 21-10-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(5):361-367
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

were identified as risk factors for adolescent pregnancy. Meanwhile, practicing any sport (ORa: 0.22; 95% CI: 0.09-0.05; p = 0.001), having incomplete upper secondary education (ORa: 0.03; 95% CI: 0.01-0.11; p = 0.0001), and belonging to a detached-flexible family (ORa: 0.19; 95% CI: 0.03-0.94; p = 0.01) were protective factors that remained significant in the logistic regression. **Conclusions:** *A family dynamic characterized by flexibility is a factor to consider in the prevention of adolescent pregnancy.*

Keywords: *Adolescent pregnancy. Risk factors. FACES III. Family, adaptability. Cohesion.*

Introducción

La adolescencia es una etapa del desarrollo humano, caracterizado por cambios físicos, emocionales y sociales que marca la transición de la niñez a la vida adulta y abarca aproximadamente de los 10 a los 19 años[1,2]. Durante este periodo no solo se consolida la personalidad, sino también la capacidad de adaptarse y ser funcional en una sociedad cambiante. Para que este proceso de evolución sea adecuado resulta fundamental el acompañamiento de la familia, la escuela y la comunidad en general[3].

El embarazo adolescente se define como aquel que ocurre en menores de 19 años. Aunque en la antigüedad era un fenómeno socialmente aceptado, es conocido que la esperanza de vida era mucho menor que en el presente[3,4].

Actualmente el embarazo adolescente constituye un problema de salud pública, según lo señala la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a su impacto tanto en la salud del binomio madre-hijo como en la esfera psicosocial. Desde la perspectiva médica hay un incremento de embarazo de alto riesgo con mayor probabilidad de parto prematuro, infecciones y hemorragias en este grupo de madres, así como mayor probabilidad de recién nacidos con peso bajo. Paralelamente, las repercusiones psicosociales son significativas, manifestándose con mayor deserción escolar con perpetuación del ciclo intergeneracional de pobreza, conformación de parejas inmaduras por un desarrollo inadecuado de la adolescencia y consolidando dinámicas familiares disfuncionales[2,3,5].

El embarazo adolescente puede ser consecuencia de múltiples factores, entre los que destacan la educación sexual deficiente, limitada en muchas ocasiones a la descripción de los órganos sexuales y su fisiología, principalmente en las escuelas sin una supervisión de los padres por falta de interés o miedo de abordar estos temas con sus hijos, y la infoxicación derivada del exceso de información sexualizada en redes sociales y medios de comunicación tradicionales[2,4,6,7]. Asimismo, influyen las condiciones sociales desfavorables, como un bajo nivel socioeconómico y las conductas de riesgo[2,4,7,8]. Tales como el consumo de alcohol y drogas, por los propios adolescentes o por el entorno familiar. Otro factor asociado conocido es la violencia doméstica, principalmente a las mujeres que en forma sistemática en las sociedades provoca jerarquías de género normativos, como el sistema de poder patriarcal que lleva a la desigualdad y la estigmatización de que la mujer solo debe estar enfocada en la maternidad y, por lo tanto, al embarazo adolescente[4]. De acuerdo con la literatura la familia es el factor más relevante[7]. No obstante, uno de los factores más determinantes no es solo el tipo de familia en el que se desenvuelven estos adolescentes, sino la funcionalidad de esta familia. Puesto que es conocido que una familia estructurada y comunicativa representa un factor protector de embarazo adolescente[8]. El objetivo de este estudio es analizar los factores socioeconómicos junto con la dinámica familiar asociados al embarazo en adolescentes mexicanas.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles con la participación de adolescentes menores de 18 años embarazadas y no embarazadas. A lo largo de dos años, desde enero de 2022 hasta diciembre de 2023, atendidas en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, en Guadalajara, Jalisco, México.

Para la asignación de la muestra, se definió como casos a todas las adolescentes en su primer embarazo atendidas en tococirugía de la Unidad de Alta Especialidad Materno-Infantil (UAEMI). Todas las adolescentes embarazadas son evaluadas por el Programa de Atención Múltiple de Maltrato Infantil (PAMMI) como parte del protocolo del hospital para detectar maltrato infantil; se excluyó a las embarazadas con sospecha de abuso sexual en cualquier modalidad. Los controles fueron pareados por edad, obtenidos de la consulta externa de pediatría a todas las adolescentes sin historial de embarazo, atendidas por condiciones médicas

no vinculadas con afecciones ginecológicas. En ambos grupos el criterio de eliminación fue que las adolescentes y/o sus tutores legales no deseasen participar en la investigación, o las encuestas presentaran respuestas incompletas.

Para recabar la información, se realizó una encuesta a las adolescentes que contemplaba: edad, estado civil, escolaridad, toxicomanías, práctica de algún deporte, antecedente de ser hija de madre adolescente, escolaridad y toxicomanías en padres, e ingresos económicos por semana de la familia. Para determinar el tipo de familia se utilizó un instrumento validado para la comunidad como es la Escala de Evaluación de la Cohesión y Adaptabilidad Familiar (FACES III), una escala para evaluar la cohesión y flexibilidad familiar. La prueba dispone de 20 ítems, de los cuales diez están relacionados con la cohesión familiar y las otras diez a la adaptabilidad. Cada ítem tiene una escala de cinco respuestas con un puntaje determinado. La suma del puntaje se compara con un rango establecido para determinar el tipo de familia. Esta prueba se aplicó por los psicólogos de PAMMI a las adolescentes.

Tabla 1. Características socioculturales de las adolescentes

Característica	Caso	Control
	136 (%)	136 (%)
Estado civil		
Soltera	52 (38.2)	132 (97)
Cohabitar con su pareja	84 (61.8)	4 (3)
Escolaridad		
Analfabeta	2 (1.4)	-
Primaria	35 (25.7)	-
Secundaria	81 (59.5)	17 (12.5)
Bachillerato incompleto	18 (13.4)	119 (87.5)
Practica algún deporte*	10 (7.4)	55 (40.4)
Actividades recreativas†	25 (18.4)	39 (28.7)
Toxicomanías presentes‡	5 (3.6)	13 (9.5)
Uso de método anticonceptivo		
Preservativo	19 (14)	25 (18.3)
Anticonceptivo oral	10 (7.3)	3 (2.2)
Anticonceptivo (dérmico)	1 (0.7)	-
Anticonceptivo (intramuscular)	1 (0.7)	-
Implante hormonal	7 (5.1)	1 (0.7)
Dispositivo intrauterino	1 (0.7)	2 (1.4)

*Gimnasia, baloncesto, fútbol *soccer*, boxeo o karate.
†Dibujar, canto o alguna manualidad.
‡Consumo ocasional de cannabis, anfetaminas y/o hongos.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva en las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes, mientras que en las cuantitativas, promedio con desviación estándar (DE), mínimo y máximo. Para medir las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba de chi cuadrada, considerando significativo un valor de $p < 0.05$. En el análisis bivariante se midió el riesgo por medio de *odds ratio* crudo (ORc) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para evaluar la asociación independiente de cada variable se utilizó análisis multivariante se utilizó el coeficiente de regresión logística, modelo de Hosmer-Lemeshow, se reajustó con la familia disfuncional y se obtuvo un OR ajustado (ORa) con su IC 95%. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 21.0.0.

Consideraciones éticas

La investigación cumplió con la Ley Federal en Materia de Investigación en Salud de los Estados Unidos Mexicanos y fue aprobado por el Comité de Investigación (registro CONBIOÉTICA-14-CEI-008-20161212 con folio 00107). El consentimiento fue firmado por los tutores legales y se obtuvo el asentimiento por las adolescentes. La investigación cumple con la Declaración de Helsinki, con su última actualización en 2024.

Resultados

De las 272 adolescentes incluidas en el estudio, la edad promedio fue de 16 años 11 meses (DE: 1 mes), con una edad mínima de 13 años y una máxima de 17 años con nueve meses. Del grupo de adolescentes embarazadas, 73 (26.8%) fueron menores de 15 años.

Las características socioculturales de ambos grupos se presentan en la tabla 1. Entre los hallazgos más relevantes destaca que el consumo recreativo de drogas fue más frecuente en las adolescentes sin embarazo (9.5%), mientras que las adolescentes embarazadas reportaron mayor uso de algún método de planificación familiar (28.6%).

Se identificaron como factores de riesgo para el primer embarazo en la adolescencia: el bajo nivel educativo, tanto en las adolescentes como en sus padres, el antecedente materno de embarazo adolescente ($p = 0.002$), la cohabitación en unión libre con la pareja sexual ($p = 0.001$) y el consumo de cannabis, cocaína o inhalantes por parte del padre ($p = 0.002$). Por el

Tabla 2. Análisis multivariante de los antecedentes socioeconómicos del embarazo adolescente

Característica	OR crudo† (IC 95%)	OR ajustado‡ (IC 95%)	p§
Antecedentes de las adolescentes			
Estado civil de la adolescente			
Soltera	0.02 (0.01-0.06)	0.018 (0.004-0.07)	0.0001
Cohabitar con su pareja	53.31 (17.62-180.54)	7.42 (3.86-14.25)	0.001
Escolaridad de las adolescentes			
Educación básica	6.61 (4.27-10.21)	25.63 (8.11-80.95)	0.0001
Educación media superior incompleta	0.14 (0.09-0.22)	0.03 (0.01-0.11)	0.0001
Practica deportiva	0.12 (0.05-0.25)	0.22 (0.09-0.05)	0.001
Consumo de drogas*	0.36 (0.11-1.13)	0.21 (0.03-1.40)	0.1
Antecedentes paternos			
Edad de embarazo de madre			
≤ 19 años	4.5 (2.36-8.55)	4.35 (1.71-11.04)	0.002
≥ 20 años	0.16 (007-0.35)		
Escolaridad madre			
Educación básica	5.31 (3.46-8.16)	7.76 (2.55-23.54)	0.0001
Educación media superior	0.29 (0.22-0.40)	0.14 (0.046-0.42)	0.001
Toxicomanías de la madre*	5.15 (0.58-18.06)		
Escolaridad padre			
Educación básica	5.31 (3.29-8.57)	3.31 (1.07-10.25)	0.03
Educación media superior	0.42 (0.33-0.53)	0.29 (0.09-0.92)	0.03
Toxicomanías del padre*	18.16 (4.08-112.68)	15.03 (2.66-84.83)	0.002
Antecedentes de la familia en general			
Ingreso familiar semanal (pesos)			
≤ 1,500	0.87 (0.39-1.93)	1.26 (0.41-3.84)	0.67
1,600-2,400	1.41 (0.84-2.36)	0.79 (0.26-2.39)	0.67
≥ 2,500	0.59 (0.35-1.00)	0.42 (0.14-1.28)	0.13
Tipo de familia			
Familia desprendida flexible	0.19 (0.03-0.94)	0.36 (0.002-0.59)	0.02
Familia desprendida caótica	0.21 (0.05-0.83)	0.10 (0.006-2.10)	0.14

*Cannabis, cocaína e inhalantes.
†OR crudo: OR con IC 95%.
‡OR ajustado: OR con IC 95% ajustado con familia disfuncional, con coeficiente de regresión logística, modelo de Hosmer-Lemeshow.
§p prueba chi cuadrada ajustada, estadísticamente significativo ≤ 0.05.
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

contrario, se identificaron como factores protectores: no cohabitar con la pareja, es decir, permanecer soltera (p = 0.001), contar con bachillerato incompleto en las adolescentes (p = 0.001), la práctica regular de algún deporte como: fútbol *soccer*, voleibol, baloncesto, gimnasia, karate o boxeo (p = 0.001), tener padres con escolaridad de bachillerato o superior (p = 0.001) y pertenecer a una familia moderadamente funcional, desprendida y flexible (p = 0.02). Todos estos factores se mantuvieron estadísticamente significativos en el análisis multivariante (Tabla 2).

En la tabla 3 se describen los tipos de familia según el grado de funcionalidad (cohesión y adaptabilidad) evaluados mediante la escala FACES III, junto con sus respectivos ORc. Las familias moderadamente funcionales desprendidas flexibles y las familias disfuncionales desprendidas caóticas mostraron menor asociación con el primer embarazo adolescente, comportándose como factores protectores. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, la familia disfuncional desprendida caótica perdió esta asociación.

Discusión

Diversos factores de riesgo se han asociado con el embarazo adolescente. Entre ellos destacan los antecedentes familiares, especialmente cuando la madre experimentó un embarazo en la adolescencia, así como el bajo nivel educativo de ambos progenitores[8,9] y el consumo de sustancias por parte del padre. Creemos que estos elementos afectan de manera significativa la dinámica familiar, generando un entorno menos protector y, en consecuencia, incrementando la probabilidad de embarazo en la adolescencia.

Con respecto a la educación, la deserción escolar se ha relacionado ampliamente con la maternidad

Tabla 3. Tipo de dinámica familiar en adolescentes con y sin embarazo

Tipo de familia	Adolescente con embarazo	Adolescente sin embarazo	OR crudo (IC 95%)*	p†
	136 (%)	136 (%)		
Funcional				
Estructurada separada	9 (6.6)	9 (6.6)	1.00 (0.35-2.85)	0.80
Estructurada conectada	8 (5.8)	4 (2.9)	2.06 (0.55-8.37)	0.37
Flexible conectada	15 (11)	12 (8.8)	1.28 (0.54-3.06)	0.68
Flexible separada	8 (5.8)	15 (11)	0.50 (0.19-1.32)	0.19
Moderadamente funcional				
Estructurada desprendida	10 (7.3)	20 (14.7)	0.46 (0.38-1.09)	0.08
Estructural enredada	4 (2.9)	2 (1.4)	2.03 (0.31-16.24)	0.34
Flexible desprendida	2 (1.4)	10 (7.3)	0.19 (0.03-0.94)	0.01**
Flexible enredada	11 (8)	4 (2.9)	2.90 (0.83-11-14	0.11
Caótica separada	10 (7.3)	11 (8)	0.90 (0.34-2.38)	0.82
Rígida separada	8 (5.8)	2 (1.4)	4.19 (0.80-29.10)	0.10
Caótica conectada	21 (15.4)	15 (11)	1.47 (0.69-3.18)	0.37
Rígida conectada	4 (2.9)	0	5.11 (0.57-117.21)	0.21
Disfuncional				
Caótica desprendida	3 (2.2)	13 (9.5)	0.21 (0.05-0.83)	0.01**
Caótica enredada	18 (13.2)	11 (8)	1.73 (0.74-1.75)	0.23
Rígida desprendida	4 (2.9)	8 (5.8)	0.48 (0.12-1.83)	0.37
Rígida enredada	1 (0.7)	0	2.00 (0.14-56.37)	0.50

*OR crudo: OR con IC 95%.
**Estadísticamente significativo ≤ 0.05.
†p prueba chi cuadrada ajustada.
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

adolescente en América Latina. Diversos estudios sugieren que el abandono escolar es, en muchos casos, una consecuencia directa del embarazo, dado que la responsabilidad de cuidar a un hijo impacta negativamente en el rendimiento académico y la motivación para continuar los estudios[6,10]. No obstante, la magnitud de esa deserción varía según el estrato económico. Villalobos et al.[6] reportaron que las madres adolescentes pertenecientes a niveles económicos medios y altos presentan menor deserción escolar que los estratos bajos. Sin embargo, la evidencia sugiere que la condición económica por sí sola no explica el abandono escolar. En nuestro estudio encontramos diferencias significativas en el nivel económico de las adolescentes embarazadas y no embarazadas, hallazgo consistente con lo reportado en investigaciones previas en México[6]. No obstante, son otros factores (o la interacción entre ellos), los que parecen tener mayor peso explicativo que el nivel económico *per se*.

La evidencia disponible respalda que un mayor nivel educativo en la adolescente se asocia con una disminución del riesgo de embarazo[6,11], hallazgo que coincide con lo observado en nuestro estudio. Asimismo, se exploró la práctica deportiva como posible factor protector, aunque no se identificaron estudios previos que evaluaran directamente esta variable. Nuestros resultados sugieren que la participación en actividades escolares y deportivas podría reducir la probabilidad de embarazo, posiblemente al limitar el tiempo disponible para conductas de riesgo; no obstante, la prevención no parece depender exclusivamente de fomentar el deporte o la educación.

El análisis de la dinámica familiar emerge como un elemento central en esta problemática. La promoción afectiva de la educación y la actividad física está estrechamente vinculada con la cohesión y flexibilidad familiar. En el estudio de Sámano et al.[9], las madres adolescentes entrevistadas reportan sentimientos de represión, soledad e indiferencia por parte de sus padres, lo que favoreció el inicio de relaciones sexuales sin protección y sin temor al embarazo. Llamativamente, los autores observaron que, tras el embarazo, la comunicación entre las adolescentes y sus padres mejoró, en contraste con la comunicación con sus parejas, la cual permaneció limitada[1,9].

Estos factores no deben analizarse de manera aislada ni abordarse mediante intervenciones sectoriales independientes (ya sean sanitarias o educativas). Resulta fundamental comprender la dinámica familiar ante estas situaciones, dado que constituye el núcleo donde convergen los determinantes sociales, emocionales y conductuales asociados al embarazo adolescente. Solo a partir

de esta visión sistemática es posible diseñar estrategias de prevención y abordaje verdaderamente efectivas.

Para la evaluación de la funcionalidad familiar existen diversos instrumentos, entre ellos la escala FACES III, validada en población mexicana[12]. Este modelo, propuesto por Olson, evalúa la dinámica familiar en dos dimensiones: cohesión y flexibilidad. La cohesión refleja el grado de unión afectiva entre los miembros de la familia y se clasifica en cuatro niveles: desprendida, separada, conectada y enredada. La flexibilidad evalúa la capacidad de la familia para adaptarse por medio de normas, roles y liderazgo. Se clasifica en rígida, estructurada, flexible y caótica. La combinación de ambas dimensiones permite identificar hasta 16 tipologías familiares, agrupadas en tres grandes categorías: familias balanceadas o funcionales, moderadamente funcionales y disfuncionales[13,14].

En este marco, la familia puede conceptualizarse como una unidad funcional compuesta por múltiples miembros interrelacionados, cuyos vínculos afectivos generan cohesión y sentido de pertenencia. Esta estructura requiere un liderazgo claro que no necesariamente recae en el padre, sino que puede ser asumido por la madre u otro integrante. La presencia de dicho liderazgo favorece la organización familiar, mientras que su ausencia puede derivar en dinámicas caóticas[10,15].

Además, la familia posee la capacidad de intercambiar información, coordinar acciones y adaptarse colectivamente a nuevas circunstancias o crisis. Esta habilidad de autoorganización y evolución adaptativa se denomina plasticidad estructurada[7]. Sin embargo, cuando la familia enfrenta situaciones de violencia, dificultades económicas severas o consumo de alcohol y drogas por parte de los padres, dicha plasticidad se ve comprometida, lo que disminuye la resiliencia ante situaciones adversas y contribuye a la perpetuación de problemática sociales, entre ellas el embarazo adolescente.

En este sentido, la estructura familiar caótica se ha asociado con la presencia de maltrato infantil[10]. En nuestro estudio no se identificó ningún tipo especifico de familia como factor de riesgo para el embarazo adolescente, sin embargo, se observaron dos tipologías con una asociación débil o efecto protector: la familia caótica desprendida y la familia flexible desprendida. La asociación con la familia caótica desprendida desapareció en el análisis multivariante, mientras que la familia flexible desprendida mantuvo su efecto protector. Según el modelo de Olson, esta última se clasifica como moderadamente funcional y se caracteriza por una baja cohesión emocional, predominio de la independencia individual con mínima participación en actividades conjuntas y normas flexibles que le confieren una alta capacidad adaptativa. En este tipo de familias, los integrantes tienden a funcionar adecuadamente a nivel personal, aunque con un soporte familiar limitado.

El efecto protector observado en la familia flexible desprendida podría explicarse precisamente por esta independencia individual y su capacidad de adaptación ante situaciones adversas. De hecho, las adolescentes sin embarazo pertenecientes a este tipo de familia presentaron mayores niveles educativos (tanto propios como de sus padres) y una mayor participación en actividades deportivas en comparación con las adolescentes embarazadas. Es probable que la combinación de esta independencia con dichos factores protectores contribuya a disminuir el interés por la maternidad precoz.

Resulta llamativo en nuestro estudio que las familias funcionales (con mayor estructura, flexibilidad y una alta cohesión) no mostraron asociación significativa con la condición de no embarazo y que, de igual manera, las familias disfuncionales tampoco se asociaron significativamente con el embarazo adolescente. Estos hallazgos subrayan la necesidad de profundizar en el estudio de la dinámica familiar en su conjunto, más allá del análisis de factores aislados, para comprender de manera integral este problema social y diseñar estrategias de intervención adecuadas.

Dada la complejidad particular del embarazo asociado a situación de abuso sexual, este estudio excluyó a adolescentes con antecedentes de maltrato de este tipo. Es posible que, en este contexto específico, las familias disfuncionales sí constituyan un factor asociado al embarazo adolescente, lo cual representa una limitación en nuestra investigación.

Conclusiones

El antecedente familiar de embarazo adolescente, el bajo nivel educativo de los padres y el consumo de sustancia por parte del padre constituyen factores de riesgo asociados al primer embarazo en la adolescencia. Por el contrario, la práctica de actividades deportivas y la pertenencia a una familia flexible desprendida, según el modelo de Olson, se identificaron como factores protectores frente a esta condición.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Restrepo Martínez M, Trujillo Numa L, Restrepo Bernal D, Torres de Galvis Y, Sierra G. Abuso sexual y situaciones de negligencia como factores de riesgo de embarazo adolescente. Rev. Colomb. Psiquiatr. 2017;46(2):74-81.
2. Soto Flores M, Gordillo Ramón A, Caraguay Gonzaga S. Factors associated with adolescent pregnancy: a systematic scoping review. Rev Cient Cienc Salud. 2023;16(2):33-41.
3. Flores valencia ME, Nava Chapa G, Arenas Monreal L. Embarazo en la adolescencia en una región de México: un problema de salud pública. Rev Salud Publica. 2017;19(3):374-78.
4. Rahanavardi M, Bostani Khalesi Z, Hazriti Z. Domestic violence against Iranian pregnant adolescents: protective and risk factors. Afri Health Sci. 2023;23(4):399-405.
5. Villalobos A, Ávila Burgos L, Hubert C, Suárez López L, de la Vara Salazar E, Hernández Serrato MI, et al. Prevalencias y factores asociados con el uso de métodos anticonceptivos modernos en adolescentes, 2012 y 2018. Salud Publica Mex. 2020;62(6):648-60.
6. Villalobos Hernández A, Campero L, Suárez López L, Atienzo EE, Estrada F, de la Vara Salazar E. Embarazo adolescente y rezago educativo: análisis de una encuesta nacional en México. Salud Publica Mex. 2015;57(2):135-43.
7. Diabelkova J, Rimárová K, Dorko E, Urdzik P, Houzvickova A, Argalosavá L. Adolescent pregnancy outcomes and risk factors. Res Public Health. 2023;20:1-10.
8. Hernández Jiménez C, Bornolla Sala ME, Ramírez Aguilera MJP. Características clínicas del embarazo adolescente, factores relacionados con la operación cesárea y mortalidad del recién nacido en el Hospital de Alta Especialidad de la Mujer. Salud de Tabasco. 2015;21(2):85-92.
9. Sámano R, Martínez Rojano H, Robichaux D, Rodríguez Ventura AL, Sánchez Jiménez B, Hoyuela ML, et al. Family context and individual situation of teens before, during and after pregnancy in Mexico city. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):382-97.
10. Salazar Samillán SL. Estudio comparativo de cohesion y adaptabilidad en familias con y sin historia de abuso sexual. Rev Neuropsiquiatr. 2020;83(1):15-25.
11. Hubert C, Villalobos A, Basto Abreu A, Suárez López L, de Castro F. Factors associated with pregnancy and motherhood among Mexican women aged 15-24. Cad Saúde Pública. 2019;35(6):1-12.
12. Ponce Rosas ER, Gómez Clevelina FJ, Terán Trillo M, Irigoyen Coria AE, Landgrave Ibáñez S. Validez de constructo del cuestionario FACES III en español (México). Aten Primaria. 2002;30(10):624-30.
13. Olson D. Faces IV and the circumplex model: validation study. J. Marital Fam Ther. 2011;3(1):64-80.
14. Bazo Álvarez JC, Bazo Álvarez OA, Aguila J, Peralta F, Mormontoy W, Bennett IM. Propiedades psicométricas de la escala de funcionalidad familiar FACES-III: un estudio en adolescentes peruanos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(3):462-70.
15. Ortiz Sánchez FA, Brambila Tapia AJL, Cárdenas Fulita LS, Toledo Lozano CG, Samudio Cruz MA, Gómez Díaz B, et al. Family functioning and suicide attempts in Mexican adolescents. Behav Sci. 2023;13(2):120-30.