

# Boletín Médico del Hospital Infantil de México



L-ISSN 0539-6115  
ISSN 1665-1146



## Volumen 83, Número 2 Marzo - Abril 2026

### Artículo de revisión

Cambios en las políticas de vacunación en EE. UU. (2026) y las posibles repercusiones en la pediatría mexicana: revisión de la Academia Mexicana de Pediatría

### Artículos de investigación

Enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Mowat-Wilson ¿debería realizarse un descenso transanal?

Factores asociados al desarrollo motor en pacientes con síndrome de Down

Obesidad y dislipidemia en pacientes con craneofaringioma antes y un año después de la resección quirúrgica

Incidencia de *delirium* en niños hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda fuera de cuidados intensivos

### Casos clínicos

Pancitopenia crónica, esplenomegalia grave y esplenectomía: la importancia de la histopatología en la sospecha de leishmaniasis visceral pediátrica

Síndrome de Angelman con presentación atípica imitando parálisis cerebral: desafíos en el diagnóstico y tratamiento

### Cartas al editor

¿Por qué el diagnóstico pediátrico de precisión está liderando la conversación global?

Interpretación de estudios de retraso del desarrollo infantil en servicios de referencia: consideraciones metodológicas



PERMANYER MÉXICO  
www.permanyer.com

# Boletín Médico del Hospital Infantil de México

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



Volumen 83, Número 2 - Marzo - Abril 2026 - [www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

Incluida en/Indexed in: PubMed/Medline, Emerging Sources Citation Index (ESCI)<sup>TM</sup>, Scielo, Scopus, Latindex, Embase, EBSCO Directory/Essentials<sup>TM</sup> y DOAJ

Federico Gómez Santos<sup>†</sup>  
*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 Frías  
*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



**PERMAYER MÉXICO**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.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, Araucanía, 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.: 11898AMEX262

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. 2 • Marzo-Abril 2026

www.bmhim.com

Indexada en: Scopus, MEDLINE y Web of Science

## Contenido

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Cambios en las políticas de vacunación en EE. UU. (2026) y las posibles repercusiones en la pediatría mexicana: revisión de la Academia Mexicana de Pediatría** 69  
*Fortino Solórzano-Santos, Mónica Reyes-Berlanga, Miguel Á. Villasis-Keever, Luis Xochihua-Díaz, Mariana Merlo-Palomera, María del C. Espinosa-Sotero, Raúl Romero-Feregrino, Patricia Saltigeral-Simental, Marte Hernández-Porras, Antonio Luévanos-Velázquez, Gloria Huerta-García, Denisse N. Vaquera-Aparicio, Claudia López-Enríquez, Rosa M. Wong-Chew, Azarell Anzures-Gutiérrez, Sarbelio Moreno-Espinosa, Mercedes Macías-Parra y María G. Miranda-Navales*

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Mowat-Wilson: ¿debería realizarse un descenso transanal?** 87  
*Itzamara Martain-Pérez, Roberto Dávila-Pérez, Emilio Fernández-Portilla, Itzel Lizárraga-Rodríguez, Rodrigo Moreno-Salgado, Jaime Nieto-Zermeño, Adria Costa-Roig y Alfredo Domínguez-Muñoz*

- Factores asociados al desarrollo motor en pacientes con síndrome de Down** 94  
*Alan A. Pérez-Arzola, Israel E. Crisanto-López, Yazmin Hernández-Castañeda, Áurea Vera-Loaiza, Wilbert Salazar-Bonilla, María J. Muñoz-Pérez y Daniela Juárez-Melchor*

- Obesidad y dislipidemia en pacientes con craneofaringioma antes y un año después de la resección quirúrgica** 102  
*Aleida Rivera-Hernández, Adriana de J. Gaspar-Rodríguez y Jessie N. Zurita-Cruz*

- Incidencia de *delirium* en niños hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda fuera de cuidados intensivos** 113  
*Cecilia Echeverría-Puig, Romina Bustos, Maximiliano Carballedas, Mónica Pujadas y Sebastián González-Dambrasukas*

### CASOS CLÍNICOS

- Pancitopenia crónica, esplenomegalia grave y esplenectomía: la importancia de la histopatología en la sospecha de leishmaniasis visceral pediátrica** 120  
*Fabricio Sevilla-Acosta, Kathia Valverde-Muñoz, Tatiana Moya-Moya, Ana C. Valerio-Aguilar y Rolando Ulloa-Gutierrez*

- Síndrome de Angelman con presentación atípica imitando parálisis cerebral: desafíos en el diagnóstico y tratamiento** 125  
*Natã N.J. Graça, Márcio L. Duarte y Márcia Fernández-Cascardi*

### CARTAS AL EDITOR

- ¿Por qué el diagnóstico pediátrico de precisión está liderando la conversación global?** 130  
*Mulavagili Vijayasimha, Rajesh P. Jayaswal y Radhika Magotra*

- Interpretación de estudios de retraso del desarrollo infantil en servicios de referencia: consideraciones metodológicas** 132  
*Jerson R. Guíton-Guerrero*

# Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Vol. 83 • No. 2 • March-April 2026

www.bmhim.com

Indexed in: Scopus, MEDLINE, and Web of Science

## Contents

### REVIEW ARTICLE

- Changes in U.S. vaccination policies (2026) and their potential implications for Mexican pediatrics: a review by the Mexican Academy of Pediatrics** 69  
*Fortino Solórzano-Santos, Mónica Reyes-Berlanga, Miguel Á. Villasís-Keever, Luis Xochihua-Díaz, Mariana Merlo-Palomera, María del C. Espinosa-Sotero, Raúl Romero-Feregrino, Patricia Saltigeral-Simental, Marte Hernández-Porras, Antonio Luévanos-Velázquez, Gloria Huerta-García, Denisse N. Vaquera-Aparicio, Claudia López-Enríquez, Rosa M. Wong-Chew, Azarell Anzures-Gutiérrez, Sarbelio Moreno-Espinosa, Mercedes Macías-Parra, and María G. Miranda-Novales*

### RESEARCH ARTICLES

- Hirschsprung's disease and Mowat-Wilson syndrome: should a pull-through be performed?** 87  
*Itzamara Martain-Pérez, Roberto Dávila-Pérez, Emilio Fernández-Portilla, Itzel Lizárraga-Rodríguez, Rodrigo Moreno-Salgado, Jaime Nieto-Zermeño, Adria Costa-Roig, and Alfredo Domínguez-Muñoz*
- Factors associated to motor development in Down syndrome patients** 94  
*Alan A. Pérez-Arzola, Israel E. Crisanto-López, Yazmin Hernández-Castañeda, Áurea Vera-Loaiza, Wilbert Salazar-Bonilla, María J. Muñoz-Pérez, and Daniela Juárez-Melchor*
- Obesity and dyslipidemia in patients with craniopharyngioma before and one year after surgical resection** 102  
*Aleida Rivera-Hernández, Adriana de J. Gaspar-Rodríguez, and Jessie N. Zurita-Cruz*
- Incidence of delirium in children hospitalized with acute respiratory failure outside the intensive care unit** 113  
*Cecilia Echeverría-Puig, Romina Bustos, Maximiliano Carballadas, Mónica Pujadas, and Sebastián González-Dambrasukas*

### CLINICAL CASES

- Chronic pancytopenia, severe splenomegaly, and splenectomy: importance of histopathology in cases of suspected pediatric visceral leishmaniasis** 120  
*Fabricio Sevilla-Acosta, Kathia Valverde-Muñoz, Tatiana Moya-Moya, Ana C. Valerio-Aguilar, and Rolando Ulloa-Gutierrez*
- Angelman syndrome with atypical presentation mimicking cerebral palsy: diagnosis and treatment challenges** 125  
*Natã N.J. Graça, Márcio L. Duarte, and Márcia Fernández-Cascardi*

### LETTERS TO THE EDITOR

- Why is precision pediatric diagnostics is leading the global conversation?** 130  
*Mulavagili Vijayasimha, Rajesh P. Jayaswal, and Radhika Magotra*
- Interpretation of child development delay studies in referral services: methodological considerations** 132  
*Jerson R. Guíton-Guerrero*

# Cambios en las políticas de vacunación en EE. UU. (2026) y las posibles repercusiones en la pediatría mexicana: una revisión de la Academia Mexicana de Pediatría

Fortino Solórzano-Santos<sup>1#</sup>, Mónica Reyes-Berlanga<sup>2#</sup>, Miguel Á. Villasís-Keever<sup>3#</sup>, Luis Xochihua-Díaz<sup>4#</sup>, Mariana Merlo-Palomera<sup>5#</sup>, María del C. Espinosa-Sotero<sup>6#</sup>, Raúl Romero-Feregrino<sup>7#</sup>, Patricia Saltigeral-Simental<sup>4#</sup>, Marte Hernández-Porras<sup>4#</sup>, Antonio Luévanos-Velázquez<sup>8#</sup>, Gloria Huerta-García<sup>9#</sup>, Denisse N. Vaquera-Aparicio<sup>10#</sup>, Claudia López-Enríquez<sup>11#</sup>, Rosa M. Wong-Chew<sup>12#</sup>, Azarell Anzures-Gutiérrez<sup>13#</sup>, Sarbelio Moreno-Espinosa<sup>14#</sup>, Mercedes Macías-Parra<sup>15#</sup> y María G. Miranda-Navales<sup>3\*\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México; <sup>2</sup>Delegación Guanajuato, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México; <sup>5</sup>Servicio de Infectología, Antigua Hospital Civil de Guadalajara, Jal.; <sup>6</sup>Servicio de Infectología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; <sup>7</sup>Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>8</sup>Servicio de Infectología, Antigua Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jal.; <sup>9</sup>Servicio de Infectología, Hospital Clínica Londres, Grupo Ángeles, Ciudad de México; <sup>10</sup>Servicio de Infectología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L.; <sup>11</sup>Unidad de Infectología, Hospital Español, Ciudad de México; <sup>12</sup>Subdivisión de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>13</sup>Servicio de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Pediatría 48, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Gto.; <sup>14</sup>Unidad de Infectología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; <sup>15</sup>Dirección, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. México

#Académico numerario, Academia Mexicana de Pediatría.

## Resumen

En los últimos meses de 2025, EE. UU. ha experimentado cambios profundos y controversiales en sus políticas de vacunación. El Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), bajo la dirección de Robert F. Kennedy Jr. y siguiendo un memorando presidencial de Donald Trump, ha modificado el calendario de vacunación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La medida principal consiste en reducir de 17 a 11 el número de enfermedades para las cuales se recomienda la vacunación sistemática y universal en niños. Numerosos especialistas en salud pública, junto con organizaciones como la American Academy of Pediatrics (AAP) y la American Public Health Association (APHA), han manifestado su preocupación ante estos cambios. En este documento se revisan los cambios en las políticas de vacunación en EE. UU. y sus posibles repercusiones en salud pública. Se presenta el esquema de vacunación incluido en la Cartilla Nacional de Vacunación en México y las principales características de las vacunas. Un análisis del comportamiento epidemiológico de las enfermedades prevenibles por vacunación de nuestro país permite plantear los riesgos de hacer modificaciones en el esquema y lograr un mayor convencimiento a los pediatras y a la población en general del impacto positivo de la vacunación, y continuar con el esquema de vacunación universal ya establecido.

**Palabras clave:** Vacunación en EE. UU. Enfermedades prevenibles. Sarampión. Tosferina. Influenza. Programa nacional de vacunación.

### \*Correspondencia:

María G. Miranda-Navales

E-mail: mirandaguadalupe2707@yahoo.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/>).

Fecha de recepción: 05-02-2026

Fecha de aceptación: 13-02-2026

DOI: 10.24875/BMHIM.26000017

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):69-86

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

## **Changes in U.S. vaccination policies (2026) and their potential implications for Mexican pediatrics: a review by the Mexican Academy of Pediatrics**

### **Abstract**

*In the last months of 2025, the United States has experienced profound and controversial changes in its vaccination policies. The Department of Health and Human Services (HHS), under the leadership of Robert F. Kennedy Jr. and following a presidential memorandum issued by Donald Trump, has modified the vaccination schedule of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The main measure involves reducing from 17 to 11 the number of diseases for which routine and universal vaccination in children is recommended. Numerous public health specialists, together with organizations such as the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Public Health Association (APHA), have expressed concern regarding these changes. This document reviews the changes in vaccination policies in the United States and their potential public health implications. We present the vaccination schedule included in Mexico's National Vaccination Card and the main characteristics of the vaccines. An analysis of the epidemiological behavior of vaccine-preventable diseases in our country makes it possible to outline the risks of modifying the schedule and to recommend strengthening awareness among pediatricians and the general population about the positive impact of vaccination, as well as maintaining the already established universal vaccination schedule.*

**Keywords:** Vaccination in the U.S. Vaccine-preventable diseases. Measles. Pertussis. Influenza. National immunization program.

### **Introducción**

Recientemente, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de EE. UU., bajo la dirección de Robert F. Kennedy Jr. y siguiendo un memorando presidencial de Donald Trump, ha modificado el calendario de vacunación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La medida principal consiste en reducir de 17 a 11 el número de enfermedades para las cuales se recomienda la vacunación sistemática y universal en niños.

### **Cambios en las políticas de vacunación en los EE. UU.**

En los últimos meses de 2025, EE. UU. ha experimentado cambios profundos y controversiales en sus políticas de vacunación. Las decisiones tomadas a nivel federal han generado un intenso debate entre profesionales de la salud, autoridades sanitarias, científicos y la sociedad en general. A continuación, se mencionan los principales cambios implementados, sus motivaciones declaradas, las reacciones de la comunidad médica y el posible impacto en la salud pública de los niños y de la población en general.

### **Contexto histórico reciente de la política de vacunación en EE. UU.**

Tradicionalmente, la política de vacunación en EE. UU. se ha basado en recomendaciones científicas elaboradas por el Advisory Committee on Immunization

Practices (ACIP)<sup>1</sup>, un comité de expertos independientes que asesora a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)<sup>2</sup>. Estas recomendaciones incluyen las vacunas de la infancia, y las de adolescentes y adultos, con una explicación amplia y clara para asegurar coberturas altas y protección contra enfermedades prevenibles.

Durante las primeras décadas del siglo XXI, la política estadounidense enfatizó la vacunación universal para enfermedades como sarampión, polio, hepatitis B, influenza estacional y, más recientemente, COVID-19. La efectividad y seguridad de estos programas llevaron a una reducción histórica de morbilidad y mortalidad por enfermedades antes comunes en la infancia. Con la pandemia de COVID-19 se introdujeron nuevas vacunas y recomendaciones ajustadas según los datos epidemiológicos actuales, manteniendo siempre el objetivo de protección universal, especialmente en poblaciones vulnerables.

### **Cambios recientes en el calendario de vacunación infantil**

Posterior a la instrucción presidencial para revisar las recomendaciones y la mejor evidencia científica para asegurar las mejores prácticas para la población de EE. UU., los CDC reclasificaron las inmunizaciones en tres categorías: vacunas universales, población de alto riesgo y las basadas en la decisión clínica compartida (Tabla 1)<sup>4-6</sup>. Es importante aclarar que las vacunas no han sido prohibidas, sino reclasificadas.

**Tabla 1.** Comparación entre los cambios en las vacunas con recomendación universal por los CDC\* y la postura de la AAP

CDC, retiro de recomendación universal	Postura de la AAP	Comentarios clave
Influenza	Recomienda vacunación anual universal en niños ≥ 6 meses	La AAP mantiene enfoque poblacional
Hepatitis A	Recomendación universal en la infancia	AAP enfatiza control poblacional y prevención de brotes
Hepatitis B (dosis al nacimiento)	Recomendación universal de dosis al nacimiento	AAP prioriza prevención de transmisión perinatal y posibles fallas en tamizaje materno
Rotavirus	Recomendación universal en lactantes	AAP resalta reducción de hospitalizaciones y mortalidad
Meningocócica (ACWY/B)	Recomienda ACWY en adolescentes y MenB según riesgo/decisión informada	AAP mantiene indicaciones claras por edad y riesgo
COVID-19	Recomendación de vacunación pediátrica según edad y biológicos disponibles	AAP mantiene enfoque de protección individual y comunitaria
VSR	AAP recomienda inmunización en lactantes según productos aprobados y riesgo	AAP incorpora nuevas estrategias preventivas

\*Los CDC para todas las vacunas que ya no se recomiendan universalmente indican que se tome una decisión clínica compartida con el paciente (o padres/tutores) y el profesional de la salud, basado en las características, riesgos, beneficios y preferencias individuales del paciente.

AAP: American Academy of Pediatrics; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; VSR: virus sincitial respiratorio.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention<sup>2</sup>.

### **REDUCCIÓN EN EL NÚMERO DE VACUNAS RECOMENDADAS UNIVERSALMENTE**

Uno de los cambios más significativos se anunció a inicios de enero de 2026: el calendario de vacunación infantil fue revisado reduciendo el número de enfermedades contra las cuales se hacen recomendaciones universales de inmunización. La lista pasó de 17 enfermedades a 11, retirando la recomendación universal para las siguientes vacunas<sup>7,8</sup>:

- Influenza estacional
- COVID-19
- Rotavirus (RV)
- Hepatitis A
- Hepatitis B: se eliminó la recomendación de la dosis al nacimiento
- Meningitis meningocócica
- Virus sincitial respiratorio (VSR)

Estas vacunas ahora se recomiendan solo para grupos de alto riesgo o bajo el criterio de *shared clinical decision-making* (decisión clínica compartida entre médico y familia), en lugar de una recomendación general obligatoria. Aunque la cobertura sigue siendo posible bajo programas federales, esta etiqueta puede generar confusión entre proveedores y familias, afectando la cobertura general.

Se eliminó la recomendación universal de administrar la primera dosis de vacuna contra hepatitis B al nacimiento. Ahora solo se recomienda inmediatamente al nacer si la madre se conoce positiva para el antígeno de superficie (HBsAg), o si su estado de infección es desconocido; de lo contrario, se deja a la decisión de los padres en consulta con el médico.

Marcar vacunas como influenza, RV, hepatitis A y otras bajo esta categoría significa que no hay una recomendación firme para todas las personas, sino que la decisión se toma caso por caso entre médico y paciente.

### **Cambios en la política de vacunas contra COVID-19 y adultos**

El esquema de vacuna contra COVID-19 y su disponibilidad ahora depende más del mercado comercial, las recomendaciones de los CDC y la Administración de alimentos y medicamentos (FDA). La actualización de las vacunas con formulaciones basadas en las variantes que circulan año con año, pero también la limitación de su recomendación universal para algunas poblaciones tendrá repercusiones. Por ejemplo, el acceso a los refuerzos está ahora dirigido a adultos mayores de 65 años y personas con condiciones de riesgo, algo que representa un cambio respecto a las recomendaciones más amplias utilizadas anteriormente.

## **Reacciones de la comunidad médica y pública**

Numerosos expertos en salud pública, así como organizaciones como la American Academy of Pediatrics (AAP) y la American Public Health Association (APHA), han expresado preocupación por estos cambios. Sus principales argumentos son<sup>9,10</sup>:

- La reducción de recomendaciones universales puede disminuir las tasas de vacunación en la infancia, lo que incrementa el riesgo de reemergencia de enfermedades prevenibles.
- Se puede presentar una confusión entre profesionales y familias debido a los cambios en las categorías de recomendación.

Los cambios se produjeron como resultado de un memorándum presidencial que ordenó al HHS y a los CDC revisar las mejores prácticas de otras naciones desarrolladas (principalmente países europeos, como Dinamarca). El secretario del HHS reemplazó a todos los miembros del ACIP en junio de 2025, generando preocupación por la independencia del comité.

Por lo anterior, la AAP ha declarado que mantendrá sin cambio el esquema de vacunación; la comparación de las posturas entre CDC y AAP se muestran en la [tabla 1](#).

## **Divisiones políticas y geográficas**

Los cambios han generado un mosaico de políticas estatales divergentes. Algunos Estados conservadores han considerado eliminar la obligatoriedad de las vacunas como requisito para el ingreso a la escuela, lo que podría agravar las bajas coberturas en ciertas regiones. Por otro lado, Estados progresistas han formado alianzas regionales para promover políticas basadas en evidencia y mantener mayor acceso a las vacunas. Hasta finales de enero de 2026, más de 28 Estados de los EE. UU. han anunciado que no seguirán las nuevas pautas federales y mantendrán sus propios calendarios basados en las recomendaciones científicas previas para asegurar que sus requisitos escolares y de seguros no se vean afectados.

## **Implicaciones para la salud pública infantil**

Los beneficios directos de la vacunación infantil en la reducción de la carga de morbilidad y mortalidad de enfermedades son definitivamente rentables. No solo evita sufrimiento y defunciones por enfermedades

infecciosas, ayuda a evitar gastos médicos de bolsillo, los costos de los profesionales de la salud y las pérdidas salariales de pacientes y cuidadores. La disminución de las coberturas vacunales se puede reflejar en la aparición de brotes de enfermedades, como el sarampión, que ya estaban previamente controladas. Se ha subrayado el riesgo de relajar recomendaciones que durante décadas mantuvieron altos niveles de inmunidad colectiva. Las inmunizaciones evitan 2-3 millones de muertes cada año, constituyen una de las intervenciones de salud pública más costo-eficaces y exitosas.

## **AUMENTO DE BROTES DE ENFERMEDADES PREVENIBLES**

La Comisión Regional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para el monitoreo y reverificación para la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita ha invitado a los EE. UU. y México a reunirse en noviembre de 2026, para revisar el estado de eliminación del sarampión<sup>11</sup>. Aunque este fenómeno tiene múltiples causas, incluidas tasas de vacunación más bajas y los grupos antivacunas, las nuevas recomendaciones sin duda podrán exacerbar el problema de sarampión.

## **RIESGO DE INEQUIDADES EN EL ACCESO**

El enfoque de la decisión médica compartida y la variación estatal podrían traducirse en diferencias significativas en la protección a nivel comunitario, particularmente en áreas rurales o de bajos recursos, donde la educación en salud y el acceso a servicios médicos son más limitados. En encuestas realizadas a inicios de enero de 2026, revelan que en la población general hay ansiedad, enojo, confusión y desconfianza en la comunidad médica<sup>12</sup>.

## **El esquema de vacunación en México**

En el 2026, en México, para la población pediátrica se ha establecido el Programa de Vacunación Universal. Las vacunas y el esquema indicado se presentan en la [tabla 2](#)<sup>13,14</sup>.

Algunas de las características principales se describen a continuación<sup>13-18</sup>.

## **Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)**

La vacuna frente al BCG está compuesta por una preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de

**Tabla 2.** Esquema de vacunación 2026. Programa de Vacunación Universal

Grupo de edad	Vacuna	Esquema
Recién nacido	BCG	Una dosis
	Anti-hepatitis B	Una dosis
Menores de un año	Hexavalente acelular	1. <sup>a</sup> , 2. <sup>a</sup> y 3. <sup>a</sup> dosis
	Anti-neumocócica conjugada	1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> dosis
	Anti-rotavirus	1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> dosis (RV1)
	Anti-influenza*	1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> dosis (esquema primario)
	Anti-COVID-19*	1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> dosis (esquema primario)
Un año	Anti-neumocócica conjugada	3. <sup>a</sup> dosis
	SRP	1. <sup>a</sup> dosis
	Anti-varicela <sup>†</sup>	Una dosis
18 meses	SRP	2. <sup>a</sup> dosis
	Hexavalente acelular	Dosis de refuerzo
	Anti-hepatitis A <sup>‡</sup>	Una dosis
4 años	Triple bacteriana	Dosis de refuerzo
6 años	SRP	2. <sup>a</sup> dosis <sup>§</sup>

\*El esquema primario anti-influenza y contra la COVID-19 consiste en 2 dosis a partir de los 6 meses de edad con un intervalo de 4 semanas entre cada una, y una dosis anual en cada temporada invernal, hasta los 59 meses de edad.

<sup>†</sup>A la fecha de publicación del presente lineamiento, la vacuna no forma parte del esquema básico de vacunación. Actualmente se aplica en guarderías o centros de cuidados infantiles.

<sup>‡</sup>ACUERDO-01CONAVA-2025. Se aprueba la incorporación al PVU de la vacuna contra el virus de la hepatitis tipo A, con la estrategia de vacunación universal en niñas y niños de 1 año o bien aquellos que no cuenten con antecedente vacunal.

<sup>§</sup>La segunda dosis de SRP a los 6 años se aplicará a niñas y niños nacidos antes de julio de 2020. Dicha estrategia se implementará hasta 2026, posteriormente se dejará de aplicar a esta edad, pero se seguirá aplicando a niñas y niños de 18 meses de edad.

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; DPT: triple bacteriana (difteria, tosferina y tétanos); PVU: programa de vacunación universal; RV1: rotavirus monovalente; SRP: triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis).

un cultivo de *Mycobacterium bovis* cepas Tokyo 172 o Moscow. Se recomienda su aplicación al nacimiento, con peso igual o mayor a 2,000 gramos, previo a su egreso del hospital, o en el primer contacto con los servicios de salud, preferentemente antes del año de edad. Se podrá vacunar a niñas y niños menores de 5 años y excepcionalmente a menores de 14 años no vacunados. Vía de administración intradérmica.

### **Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)**

Contiene virus vivos atenuados: sarampión (cepa Edmonston), rubéola (cepa Wistar RA 27/3) y parotiditis

(cepa Jeryl Lynn). El esquema básico consiste en: 1.<sup>a</sup> dosis a los 12 meses, 2.<sup>a</sup> dosis a los 18 meses (a partir de 2022), 2.<sup>a</sup> dosis a los 6 años (niños nacidos antes de 2022). Vía subcutánea.

La SR (sarampión y rubéola) se deberá aplicar a partir de los 10 años de edad, en personas sin esquema, esquema incompleto o desconocido: niños de 10 años o más, sin esquema previo o no documentado, aplicar dos dosis con intervalo mínimo de 4 semanas; niños de 10 años o más, con una dosis previa de vacuna doble o triple viral, aplicar una dosis. Vía subcutánea.

### **Influenza**

Se elabora utilizando virus inactivados (muertos) y fraccionados de virus de influenza tipo A y B. Dosis de acuerdo con la edad:

- De 6 a 35 meses de edad: dos dosis con intervalo de 4 semanas entre ellas, si no han recibido nunca la vacuna o si no completaron el esquema de dos dosis en una misma temporada invernal. Posteriormente una dosis de refuerzo anual.
- De 36 a 59 meses de edad: una dosis aplicada en el periodo invernal de cada año cuando haya antecedente de esquema completo de vacunación anti-influenza, o bien, esquema de dos dosis con intervalo de 4 semanas entre ellas cuando no tengan antecedente vacunal de dos dosis en una misma temporada invernal. Posteriormente, una dosis anual hasta los 59 meses.
- Para niños y niñas mayores de 59 meses, que vivan con alguna de las siguientes comorbilidades de riesgo: VIH/SIDA, diabetes *mellitus*, obesidad mórbida, cardiopatías agudas o crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, insuficiencia renal, inmunosupresión adquirida, y niñas y niños que viven con discapacidades incluyendo parálisis cerebral, malformaciones congénitas, discapacidades de aprendizaje, limitaciones en el autocuidado o en las actividades de la vida diaria, trastornos del neurodesarrollo y lesiones de la médula espinal: se aplicará una dosis, en cada temporada invernal. Vía intramuscular.

### **COVID-19**

Las vacunas disponibles en México (aprobadas para uso de emergencia durante la pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV-2]) corresponden a vacunas virales obtenidas con plataformas tecnológicas diversas (ARN,

vectores virales y virus inactivados), las cuales poseen presentaciones diferentes. Se recomiendan para niñas y niños de 6 a 59 meses de edad, dos dosis con intervalo de 4 semanas entre ellas, si no tienen antecedente de haber recibido la vacuna o si no completaron el esquema de dos dosis. Posteriormente una dosis anual hasta los 59 meses. Niñas y niños de 5 a 9 años de edad que vivan con alguna de las siguientes comorbilidades de riesgo: VIH/SIDA, diabetes *mellitus*, obesidad mórbida, cardiopatías agudas o crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, insuficiencia renal, inmunosupresión adquirida y niñas y niños que viven con discapacidades incluyendo parálisis cerebral, malformaciones congénitas, discapacidades de aprendizaje, limitaciones en el autocuidado o en las actividades de la vida diaria, trastornos del neurodesarrollo y lesiones de la médula espinal. Se aplicará una dosis en cada temporada invernal. Vía intramuscular.

### **Hexavalente (acelular)**

La vacuna hexavalente (acelular) es una vacuna combinada que protege contra seis enfermedades: difteria (toxoides), tosferina (componente acelular de *pertussis*), tétanos (toxoides), poliomielitis (IPV, virus muertos inactivados), hepatitis B (vacuna recombinante) y *Haemophilus influenzae* tipo b (polisacárido capsular). Esquema estándar de cuatro dosis: 1.ª dosis, 2 meses; 2.ª dosis, 4 meses; 3.ª dosis, 6 meses; refuerzo (4.ª), 18 meses. Vía intramuscular. Cuando haya atraso en el esquema, completar sin reiniciar, en  $\geq 24$  meses: rescate por componentes según normativa vigente y edad.

### **Triple bacteriana (DPT)**

La vacuna protege contra difteria (toxoides), tosferina (células completas) y tétanos (toxoides). Se indica principalmente como refuerzo en edad preescolar, a los 4 años. En caso de atraso: aplicar la dosis faltante tan pronto se identifique, sin reiniciar esquema. Vía intramuscular. Edad máxima para aplicación 6 años 11 meses.

### **Rotavirus**

Actualmente en México existen dos vacunas de RV disponibles. Rotarix® es la vacuna monovalente que forma parte del Esquema Nacional de Vacunación en México. Es una vacuna de virus vivos atenuados que contiene la cepa RIX4414, producido en células Vero.

El esquema consta de dos dosis: a los 2 meses de edad (puede ser administrada a partir de las 6 semanas) y a los 4 meses de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación indica que debe ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad y debe estar finalizada a las 24 semanas de vida. Vía oral.

### **Vacuna contra neumococo (conjugada)**

La vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida). Contiene 13 serotipos de polisacáridos bacterianos de neumococo 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugados con la proteína transportadora CRM197 adsorbidos en fosfato de aluminio. Están indicadas tres dosis: 1.ª dosis a los 2 meses, 2.ª dosis a los 4 meses y 3.ª dosis a los 12 meses. Vía intramuscular.

### **Hepatitis B**

Contiene antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, producido en células de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante, adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado. Se aplicará en las primeras 24 horas de vida (recién nacidos con peso  $\geq 2,000$  gramos o  $< 2,000$  gramos clínicamente estables) excepcionalmente se podrá vacunar de forma extemporánea hasta los 7 días de vida. Las niñas y niños que no sean vacunados al nacimiento deberán iniciar su esquema a los 2 meses de edad con la vacuna hexavalente acelular y continuar a las edades determinadas para esta vacuna. Vía intramuscular.

### **Td/Tdpa**

Td: constituida de toxoide diftérico y tetánico purificado.

Tdpa: vacuna antidiftérica, antitetánica y anti-*pertussis* (componente acelular) (adsorbida, contenido antigénico reducido).

El Td se recomienda para la vacunación en población adolescente y adulta, se consideran tres distintos contextos:

- Con esquema completo: se aplicará una dosis, a partir de los 15 años de edad, con una dosis de refuerzo cada 10 años.
- Con esquema incompleto (esquemas incompletos no deben reiniciarse): se deberán completar las dosis faltantes en el momento en que se detecte,

respetando los intervalos mínimos entre vacunas. El refuerzo consiste en una dosis cada 10 años.

- Esquema no documentado y no vacunados: se aplicará a partir de los 15 años de edad. Tres dosis: 1.<sup>a</sup> dosis en el momento de la visita, 2.<sup>a</sup> dosis 4 semanas después de la primera dosis y 3.<sup>a</sup> dosis 12 meses después de la primera (0-1-12 meses); el refuerzo consiste en una dosis de Td cada 10 años.

Tdpa: en cada embarazo, aplicar una dosis, a partir de la semana 20 de edad gestacional (preferentemente entre la 27 a 36 semanas de gestación), independientemente de la historia previa de vacunación con Td o Tdpa. Vía intramuscular.

## Comportamiento de las enfermedades prevenibles por vacunación en México

### Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus envuelto de 40-42 nm, que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, causa una enfermedad viral que infecta el hígado (hepatitis B), una infección hepática que puede ser grave. La mayoría de las personas infectadas tendrán un cuadro clínico de corta duración, (hepatitis aguda) menos de seis meses. Sin embargo, en un porcentaje variable que depende de la edad, la infección se vuelve crónica (duración de más de seis meses). La hepatitis B crónica aumenta el riesgo para insuficiencia hepática, cáncer de hígado y formación de cicatrices graves en el hígado (cirrosis). La infección crónica se presenta entre el 80-90% de las personas que adquieren la infección al nacimiento y en el 25-30% de personas infectadas antes de los 6 años. Anualmente durante 2023, 2024 y 2025 se presentaron 832, 917 y 1,041 casos respectivamente, con un promedio anual de cinco casos en menores de 1 año y un predominio en promedio del 80% de casos en mayores de 20 años. Los adultos jóvenes sexualmente activos son los más afectados<sup>19</sup>. Si bien la frecuencia de casos es baja, siguen presentándose casos en menores de 4 años que tienen relación directa con transmisión perinatal. Las fallas en la inmunoprofilaxis para el VHB pueden ocurrir en aproximadamente el 10% de los recién nacidos de madres que con HBsAg+, HBeAg+ y ADN-VHB > 9,000 UI/ml. La vacuna contra la hepatitis B está incluida en el esquema básico de vacunación, recomendándose tres dosis: al nacimiento (sola), y en combinación con la vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses (con refuerzo a los 18 meses). Posterior al

esquema completo de la infancia está indicada para poblaciones de riesgo.

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cobertura global de tres dosis de la vacuna del VHB se estimó en el 84%, sin embargo, solo un 45% de los recién nacidos recibió la dosis en las primeras 24 h de vida<sup>20</sup>.

### Difteria

Es una infección bacteriana grave causada por *Corynebacterium diphtheriae* que afecta las membranas mucosas de nariz y orofaringe y menos frecuente la piel; la enfermedad es secundaria a las toxinas que produce. Puede afectar a cualquier edad, principalmente a los que no han sido vacunados.

Durante la pandemia de COVID-19 y hasta 2024, se registró una caída significativa en la aplicación de las dosis con vacuna hexavalente, con una cobertura con el esquema completo en apenas un 53.9% para niños de 24 a 35 meses. De acuerdo con informes de la OMS y UNICEF publicados en julio de 2025, México cerró 2024 como el país de América Latina con más niños sin ninguna vacuna (niños con cero dosis: 341,000 menores); esta tendencia se mantuvo como foco de alerta durante 2025. El impacto de la vacunación desde su implementación ha sido satisfactorio, resaltando que en los últimos 5 años no se ha presentado ningún caso<sup>21</sup>. Durante la Semana Nacional de Vacunación 2025 (abril-mayo), se alcanzó el 85% de la meta programada de aplicaciones, priorizando la recuperación de esquemas básicos como la hexavalente.

### Tosferina (*pertussis*)

Es una enfermedad respiratoria bacteriana altamente contagiosa, causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. La infección se puede presentar en cualquier grupo de edad, pero es predominante en los niños, en quienes tiene un curso más grave. Se previene con la vacuna hexavalente o pentavalente.

En la etapa pospandemia de COVID-19 se reportaron en México: en 2023, 1,256 casos de síndrome coqueluchoide y 188 casos de tosferina; en 2024, 1,417 casos de síndrome coqueluchoide y 550 casos de tosferina; en 2025 se observó un incremento drástico, con 1,582 casos confirmados de tosferina, con 73 muertes, con una incidencia nacional de cerca de 6.7 por 100,000 habitantes, más del doble que en 2024<sup>22</sup>. Lo sobresaliente de este incremento es que la mayoría de los casos tenía un esquema incompleto o no estaba

vacunado. Debido a la baja en las coberturas registradas desde 2018, con una disminución sostenida y agravada durante la pandemia, en 2025 en toda Latinoamérica hubo un incremento de los casos de tosferina y obviamente México no fue la excepción. En el 2025 la afectación de los menores de 6 meses en una alta proporción de casos es el reflejo de ausencia de anticuerpos maternos que pudieran haberse transmitido durante la gestación y el inicio tardío de vacunación en los lactantes; por lo anterior, se busca intensificar la campaña de vacunación en madres gestantes (semana 20 en adelante) para que el recién nacido tenga anticuerpos suficientes para protegerlo mientras inicia su esquema de vacunación a los 2 meses. Por otra parte, se han reiniciado las semanas nacionales de vacunación para recuperar los esquemas atrasados.

### Tétanos

Esta enfermedad es causada por una neurotoxina producida por *Clostridium tetani* al infectar heridas que no se han tratado adecuadamente. La toxina afecta el sistema nervioso, causando principalmente contracciones dolorosa y permanente de los músculos, dificultad para deglutir, rigidez de cuello, con duración de semanas.

En los inicios del siglo XXI en nuestro país se presentaban en promedio 100 casos y 38 muertes anuales por tétanos en promedio (la mayoría en mayores de 15 años de edad), durante los últimos 15 años en promedio se presentan 30 casos y 11 muertes por año. En relación con el tétanos neonatal, en los primeros cinco años del siglo XXI se presentaban en promedio siete casos anuales y en los últimos 15 años menos de un caso anual<sup>19</sup>. La mayoría de los casos se presentan en áreas rurales.

### Poliomielitis

México se encuentra dentro de los países libres de poliomiélitis paralítica por virus silvestre desde 1994. Desde 2020 se utiliza exclusivamente la vacuna inactivada (IPV o Salk), contenida en la vacuna hexavalente. Se eliminó el uso de la vacuna oral (Sabin o gotas) para evitar el riesgo de polio derivado de la propia vacuna. Se mantiene un sistema de vigilancia epidemiológica estricta ante la amenaza persistente de la importación del virus silvestre especialmente con los altos movimientos migratorios. En nuestro país se realizó por última vez una campaña de vacunación con la vacuna oral bivalente (bOPV) del 23 de marzo al 17 de

abril de 2020. Como parte del proceso de vigilancia se incluye la detección de casos de poliomiélitis paralítica asociada a la vacuna. En los últimos años se da seguimiento a los casos de poliomiélitis por poliovirus circulante derivado de la vacuna (cVDPV) tipo 2 en algunos países de Asia, África, y EE. UU. El caso de la poliomiélitis también es un ejemplo de éxito, pero que implica mantener la vacunación y la detección para evitar reaparición de casos a nivel internacional<sup>23</sup>.

### Hib (*H. influenzae* tipo b)

En 1999, se introdujo la vacuna contra Hib en la formulación pentavalente DTwP-HB/Hi b (con *pertussis* de células completas) y en el 2007 en la vacuna hexavalente (con componente acelular de *pertussis*) dentro del programa nacional de vacunación. Pocos estudios se han realizado para evaluar el impacto epidemiológico de esta vacuna tras la aplicación generalizada en nuestro país, sin embargo, los pediatras observaron una caída paulatina y drástica de los casos de enfermedad invasiva grave, lo cual se ha mantenido hasta la actualidad<sup>24</sup>. En un análisis de casos de meningitis en los primeros 10 años de aplicación de la vacuna hubo un descenso del 90% de los casos hospitalizados en un hospital de tercer nivel<sup>25</sup>. En los últimos años los casos han sido esporádicos, resalta que en 2024 se reportaron 82 casos y en el 2025 no se registró ningún caso.

### Sarampión

El sarampión es una enfermedad viral de distribución mundial, altamente contagiosa, que afecta principalmente a la población infantil. Además del exantema puede ocasionar complicaciones graves como neumonía, encefalitis y muerte. La introducción y expansión de los programas universales de vacunación transformaron de manera sustancial su comportamiento epidemiológico, reduciendo de forma significativa la carga de enfermedad y la mortalidad a nivel global. En México, tras el inicio de la vacunación anti-sarampión en la década de 1970 y las fases intensivas iniciadas en 1981, se observó una disminución progresiva de casos. En la era vacunal, se destacan en el país algunos brotes, el más importante de 1989-1990, con 89,163 casos. Gracias a los esfuerzos en vacunación, México logró interrumpir la transmisión endémica en 1995, año en el que se notificaron únicamente dos casos, considerados el último evento endémico confirmado<sup>26</sup>. Como parte de la modernización del

programa de vacunación universal, en 1998 la vacuna anti-sarampión monovalente se sustituyó por la vacuna triple viral (SRP, sarampión, rubéola y parotiditis), ampliando la protección simultánea contra tres enfermedades inmunoprevenibles. Durante los años previos, los casos habían sido esporádicos y la mayoría importados o asociados a importación. El 27 de septiembre de 2016, la OPS/OMS declaró oficialmente la eliminación del sarampión en la Región de las Américas, incluido México, convirtiéndose en la primera región del mundo en alcanzar este logro. En el 2020 se presentó un brote principalmente en la Ciudad de México, con 196 casos confirmados, que fue contenido, ayudado por las medidas de contención durante la pandemia de COVID-19.

El descenso de las coberturas en periodos recientes se asocia con la reaparición de casos. En este contexto, México experimenta un brote importante que inició en la semana epidemiológica 5 de 2025, asociado a casos importados y caracterizado por la circulación predominante del genotipo D8, con diseminación progresiva a los 32 Estados del país; hasta enero de 2026 se han acumulado más de 7,600 casos confirmados y 26 defunciones, afectando principalmente a niños menores de 5 años y a personas sin antecedente de vacunación o con esquemas incompletos<sup>27</sup>. Esta situación se inscribe dentro de un patrón regional de resurgimiento del sarampión en las Américas, donde se han reportado miles de casos y múltiples defunciones durante 2025; en 2023, solo el 28.6% de los países alcanzó una cobertura superior al 95% para la primera dosis de la vacuna triple vírica y tan solo el 16.7% para la segunda dosis (SRP2). La cobertura regional fue del 87% para la primera dosis de triple viral y del 76% para la segunda dosis<sup>28</sup>.

## Rubéola

La implementación de la vacuna contra la rubéola se asoció con una rápida y sostenida disminución de los casos notificados en el mundo. En la actualidad, el análisis de la epidemiología de la enfermedad se realiza fundamentalmente en el contexto de la era prevacunación, dado que la circulación endémica del virus ha sido interrumpida en múltiples regiones. Su importancia en salud pública radica en el riesgo de infección durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, lo que puede ocasionar aborto, muerte fetal o el desarrollo del síndrome de rubéola congénita.

En 2010 la OPS estableció la meta de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en la Región de las Américas. En respuesta, México

fortaleció la vigilancia epidemiológica y amplió de manera sostenida las estrategias de vacunación, lo que permitió interrumpir la transmisión endémica del virus.

A nivel regional, los últimos casos endémicos de rubéola y de síndrome de rubéola congénita en las Américas se notificaron en 2009, mientras que en México el último caso endémico de rubéola se documentó en 2008. Como resultado de estos avances, en 2015 la OPS declaró la eliminación de la transmisión endémica de la rubéola y del síndrome de rubéola congénito en la Región de las Américas, incluido México. Desde entonces, el país mantiene el estatus de eliminación<sup>29-31</sup>.

## Parotiditis

La parotiditis epidémica es una infección viral aguda, pero a diferencia de otras enfermedades inmunoprevenibles, no ha sido eliminada y continúa con transmisión endémica y episodios epidémicos en México. Desde finales de 2017, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) ha identificado casos y brotes activos de parotiditis en diversas entidades del país, evidenciando la persistencia de la circulación viral pese a la vacunación universal. Durante 2018 se reportaron múltiples brotes, con 4,653 casos acumulados, con predominio en grupos de 5 a 9 años y adultos jóvenes, y brotes distribuidos en Estados como Nuevo León, Tamaulipas y Quintana Roo. En 2019, la Secretaría de Salud reportó 8,085 casos de parotiditis aguda, con afectación destacada en Baja California<sup>19,32</sup>.

En 2024-2025, los datos del Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud indican un aumento sostenido en la notificación de casos: con corte a la semana 26 de 2025, se habían acumulado aproximadamente 1,890 casos de parotiditis infecciosa, cifra ligeramente superior a los 1,851 casos registrados en el mismo periodo del año previo; Estados como Nuevo León, Jalisco, Baja California, Estado de México, Chihuahua y Tamaulipas concentraron casi la mitad de los casos notificados a nivel nacional<sup>33</sup>.

Este patrón refleja la variabilidad interanual y geográfica de la enfermedad, que genera un desafío persistente en la cobertura vacunal y en la inmunidad de grupo. Aunque la infección suele ser autolimitada, la relevancia en salud pública radica en la posibilidad de complicaciones como orquitis, meningitis aséptica y pancreatitis, además de brotes en adultos que pueden afectar grupos de mayor riesgo.

## Influenza

La influenza es una enfermedad caracterizada por un comportamiento estacional, con un incremento de casos durante la temporada invernal, que abarca de las semanas epidemiológicas 40 a la 20. La mayor carga de enfermedad grave se presenta en menores de 5 años, adultos mayores, mujeres embarazadas y personas con comorbilidades, quienes tienen mayor riesgo de hospitalización y muerte. La vacunación anual contra influenza constituye la principal estrategia preventiva y se implementa mediante campañas nacionales dirigidas a estos grupos prioritarios<sup>34</sup>. No obstante, las coberturas subóptimas y una marcada heterogeneidad regional influyen en la persistencia de la transmisión, manteniendo a la influenza como una de las principales causas de enfermedad respiratoria aguda grave prevenible por vacunación.

A nivel global, la influenza presenta una tasa de ataque estimada del 5 al 10% en adultos y del 20 al 30% en niñas y niños. De acuerdo con la OMS, anualmente se registran aproximadamente 1,000 millones de casos de influenza estacional en el mundo, de los cuales entre 3 y 5 millones son graves, ocasionando entre 290,000 y 650,000 defunciones. Los CDC estimaron que la vacunación en EE. UU. durante las temporadas de 2010-2011 a 2017-2018 evitó alrededor de 4.9 millones de casos de enfermedad sintomática, 2.4 millones de visitas médicas, 70,000 hospitalizaciones y 6,400 muertes<sup>35</sup>.

En México, la enfermedad sigue el comportamiento estacional del hemisferio norte, con mayor incidencia en los meses de otoño e invierno; sin embargo, en zonas con clima tropical se ha documentado una transmisión sostenida durante el año. La circulación viral puede iniciar tempranamente en octubre, con un incremento marcado durante el invierno y, en algunos años, una prolongación algunas semanas posteriores. En México, durante la temporada de influenza estacional 2024-2025 se confirmaron por laboratorio 12,479 casos positivos a influenza. En lo que va de la temporada 2025-2026, hasta la semana epidemiológica 3 se han confirmado 4,337 casos, lo que refleja la persistencia de la circulación viral<sup>36</sup>.

En las últimas temporadas estacionales se ha observado un predominio de los subtipos A(H3N2) y A(H1N1) pdm09. Durante las temporadas 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023 y 2024-2025 predominó el subtipo A(H3N2), mientras que en la temporada 2023-2024 predominó A(H1N1). En lo que va de la temporada 2025-2026, hasta la semana epidemiológica 3, el

subtipo A(H1N1) representa el 47.6% de los casos confirmados. En EE. UU., los virus de influenza A(H3N2) han sido los más frecuentemente notificados en lo que va de la temporada. De los virus A(H3N2) recolectados entre el 28 de septiembre de 2025 y el 10 de enero de 2026 y caracterizados genéticamente por los CDC, el 90.4% correspondió al subclado K<sup>37</sup>.

En México, durante las últimas 13 semanas (octubre 2025 a enero 2026) se han aplicado 24,429,992 dosis de vacuna contra influenza en el sector salud, lo que representa un avance del 68% de la meta establecida. Este progreso refleja el esfuerzo sostenido de las instituciones de salud.

Es importante destacar que durante la temporada 2024-2025 no se detectaron virus de influenza B del linaje Yamagata por quinta temporada consecutiva, situación que tampoco se ha observado en lo que va de la temporada 2025-2026. En este contexto, la OMS continúa recomendando el uso de vacunas trivalentes contra influenza.

La eficacia de la vacuna contra influenza para prevenir la enfermedad es variable y depende en gran medida de la concordancia entre las cepas circulantes y la composición vacunal; sin embargo, su efectividad para prevenir enfermedad grave, hospitalizaciones y defunciones es elevada, lo que justifica su priorización en grupos de alto riesgo.

## Neumococo

A nivel mundial, más del 95% de los casos de neumonía y más del 99% de las defunciones por esta causa ocurren en menores de 5 años, principalmente en países de ingresos bajos y medios. En la Unión Europea, durante 2022 se notificaron 17,700 casos confirmados de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), con mayores tasas en menores de un año y adultos de 65 años y más, predominando las presentaciones de neumonía, septicemia y meningitis.

En la Región de las Américas, la OPS estimó en 2015 una incidencia de 358 casos por 100,000 niños y aproximadamente 5,700 defunciones, principalmente por neumonía y meningitis. En México, la vigilancia realizada por el Grupo Institucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac) documentó en 2019 el aislamiento de neumococo en 214 muestras hospitalarias, predominando la neumonía como diagnóstico clínico<sup>38</sup>.

Durante la pandemia de COVID-19 hubo una reducción significativa en la incidencia de ENI asociada a la implementación de intervenciones no farmacológicas,

modificaciones en los patrones de colonización nasofaríngea y un resurgimiento pospandemia coincidente con la reactivación de virus respiratorios estacionales. Asimismo, se ha documentado un incremento relativo de serotipos no incluidos en vacunas conjugadas de menor valencia, fenómeno observado tanto a nivel internacional como en México<sup>38,39</sup>.

Las vacunas conjugadas antineumocócicas han evolucionado de formulaciones de segunda generación a vacunas de tercera generación, con el objetivo de ampliar la cobertura de serotipos y mejorar la protección frente a la enfermedad neumocócica invasiva. La vacuna conjugada 20-valente (PCV20) representa un avance relevante, al incluir serotipos adicionales como 9N, 17F y 20, alcanzando un número de serotipos comparable al de la vacuna de polisacáridos 23-valente (PPSV23), pero conservando las ventajas inmunológicas propias de las vacunas conjugadas<sup>40</sup>.

Se ha documentado que los esquemas de vacunación con PCV7 y PCV13 en esquema 2 + 1 pueden generar respuestas subóptimas de anticuerpos frente a algunos serotipos, particularmente 6B y 23F, cuando solo se administran dos dosis primarias. Esta respuesta mejora de manera significativa tras la administración de la dosis de refuerzo, lo que subraya la importancia del refuerzo para lograr niveles adecuados de inmunogenicidad y protección clínica<sup>41</sup>.

En cuanto a la implementación del programa de vacunación, la cobertura contra neumococo en México ha mostrado variaciones en los últimos años. De acuerdo con el informe más reciente, correspondiente al periodo del 27 de noviembre de 2025 al 9 de enero de 2026, se aplicaron 1,775,781 dosis de vacuna antineumocócica, lo que representa el 42.18% de la meta nacional. Estas coberturas podrían favorecer la persistencia de la transmisión y el resurgimiento de enfermedad neumocócica, particularmente en poblaciones vulnerables.

### **Virus del papiloma humano (VPH)**

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Se estima que prácticamente toda persona sexualmente activa estará expuesta al virus en algún momento de su vida.

Los VPH presentan tropismo por epitelios escamosos de piel y mucosas, particularmente genital, anal, bucal y de vías respiratorias. Los tipos que infectan mucosas se clasifican en subtipos de bajo riesgo, asociados a condilomas (como VPH 6 y 11), y subtipos de alto riesgo oncogénico, entre los que destacan VPH 16

y 18, causa de la mayoría de los casos de cáncer cervicouterino, anal y orofaríngeo.

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas o transitorias; sin embargo, la persistencia de la infección puede conducir al desarrollo de lesiones precancerosas que progresan a cáncer invasor, generalmente entre 15 y 20 años después de la infección inicial. Aunque el VPH es una causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervicouterino, no es suficiente por sí sola, por lo que la detección oportuna y la vacunación constituyen estrategias fundamentales de prevención.

La vacunación contra el VPH en México se introdujo en 2008 y se incorporó al esquema nacional en 2012. Desde entonces, el esquema ha evolucionado de tres a dos dosis y posteriormente a un esquema unidosis, en concordancia con las recomendaciones del Grupo Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS y del Grupo Técnico Asesor de Vacunación.

En 2025-2026, la campaña de vacunación contempló a niñas y niños de quinto grado de primaria y de 11 años no escolarizados, así como a grupos de riesgo, incluyendo personas de 11 a 49 años que viven con VIH y niñas y adolescentes en protocolo de atención por violencia sexual. La campaña tiene como objetivo alcanzar al menos el 95% de cobertura al término del periodo establecido<sup>42</sup>.

Hasta este momento se han aplicado 1,448,259 dosis, lo que representa el 64% de la meta establecida. Este avance evidencia el progreso de la campaña; sin embargo, es necesario reforzar las acciones de vacunación para alcanzar las coberturas óptimas previstas, particularmente en los grupos objetivo y de riesgo<sup>43</sup>.

El Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre inmunización de la OMS en su documento de posición de diciembre de 2022 recomienda como esquema opcional la posibilidad de recibir una única dosis; a su vez, el Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre enfermedades prevenibles por vacunación de la OPS (mayo 2023), recomienda a los países garantizar que todas las niñas de entre 9 y 14 años reciban al menos una dosis de la vacuna contra el VPH. Las personas con inmunocompromiso, incluidas las que viven con VIH, deben recibir tres dosis<sup>44</sup>.

### **Tuberculosis**

La tuberculosis es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, causando predominantemente afectaciones pulmonares, meníngea, ganglionar, miliar, renal y ósea. En nuestro país, en el 2024

se reportaron 20,968 de casos de tuberculosis pulmonar, 4,474 de otros sitios y 558 de tuberculosis meníngea, de estas 491 formas pulmonares, 46 meníngeas y 327 de otras formas en menores de 15 años<sup>19</sup>. En 2025 hubo 690 casos de meningitis tuberculosas y 21,291 formas pulmonares. Durante varios meses de 2025, se reportó escasez de la vacuna, debido a un cambio en la planta productora en la India y a trámites de liberación sanitaria. Hacia el mes de octubre de 2025, la Secretaría de Salud anunció la liberación y el inicio de la distribución de 3.4 millones de dosis de la vacuna BCG en las unidades de salud de todo el país, incluyendo el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social)-Bienestar, asegurando que las dosis recibidas fueran suficientes para la cobertura de la población infantil. El objetivo principal es prevenir las formas graves (meníngea y miliar) procurando que pueda aplicarse al nacer o en los primeros 30 días de vida<sup>13,40</sup>.

### **Rotavirus (RV)**

El RV causa diarrea aguda moderada a grave, con una tasa importante de mortalidad. A partir de la introducción de la vacuna oral en México (2006-2007) en los primeros 2 años se logró una disminución de la mortalidad el 42% y un promedio anual de disminución 2.7 veces mayor después del segundo año de aplicación. La disminución en la frecuencia de casos y muertes ha sido sostenida a lo largo de los años, durante el periodo 2008-2017 la mortalidad, hospitalizaciones y casos nuevos por enfermedad diarreica aguda (EDA) en menores de 5 años disminuyeron un 52.6, 46 y 15.5% respectivamente; durante las temporadas de RV las reducciones en la mortalidad, hospitalizaciones y casos nuevos fueron del 66.9, 64.7 y 28.7%, respectivamente, esto muestra uno de los mejores ejemplos de efectividad de la prevención mediante la vacunación<sup>45-47</sup>. El esquema de vacunación nacional indica dos dosis (vacuna monovalente) a partir de los dos meses de edad. En ocasiones por disponibilidad se puede aplicar el esquema de tres dosis (vacuna pentavalente), habiéndose evaluado la adecuada intercambiabilidad entre estas presentaciones. La mejor efectividad se logra al aplicarse dentro de los 6 primeros meses de vida. Los datos son contundentes de una disminución considerable de los casos graves y muertes atribuibles a gastroenteritis aguda grave en lactantes y niños pequeños cuando se cuenta con esquemas completos<sup>13</sup>.

## **Riesgos para los niños mexicanos de suspender vacunas**

Desde la instauración por decreto presidencial en octubre de 1978, la Cartilla Nacional de Vacunación ha sido una herramienta básica para prevenir y disminuir la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en la infancia mexicana<sup>48</sup>. La vacunación infantil es una estrategia de salud pública eficaz por varias razones: genera inmunidad colectiva, previene brotes y protege a grupos vulnerables (recién nacidos, adultos mayores, personas inmunocomprometidas o con enfermedades crónicas). Suspender o eliminar vacunas del esquema de inmunización infantil conlleva riesgos epidemiológicos, individuales, sociales y económicos que, en el contexto mexicano, pueden tener efectos más graves debido a desigualdades en acceso a servicios de salud y condiciones sociales.

### **Principales riesgos<sup>49,50</sup>**

- Incremento en enfermedades prevenibles. Eliminar vacunas contra hepatitis A, influenza, meningococo o RV puede aumentar la incidencia de estas enfermedades. Antes de la introducción de la vacuna contra RV en EE. UU. se documentaron hasta 70,000 hospitalizaciones y más de 200,000 visitas a urgencias anuales en menores de 5 años; en México, con limitaciones en acceso y recursos, el impacto podría ser mayor, con más hospitalizaciones y complicaciones graves. Además, la pérdida de cobertura facilita la reemergencia de enfermedades previamente controladas, como sarampión y tosferina.
- Aumento de la mortalidad infantil. La falta de vacunación aumenta la probabilidad de muertes prevenibles. Los brotes de influenza y otras infecciones infantiles han generado fallecimientos en contextos con alta circulación viral; suspender vacunas puede exacerbar la mortalidad infantil, en especial en comunidades vulnerables con acceso limitado a atención oportuna.
- Sobrecarga del sistema de salud. Un incremento de enfermedades prevenibles incrementa la demanda de atención primaria, urgencias, hospitalizaciones y camas de cuidados intensivos pediátricos. Esta sobrecarga reduce la capacidad del sistema para atender otras enfermedades y procedimientos, con un impacto particularmente agudo en zonas rurales o con infraestructura sanitaria insuficiente.
- Riesgo individual y secuelas a largo plazo. Las personas no vacunadas tienen mayor probabilidad de

desarrollar formas graves de enfermedad y complicaciones permanentes: hepatitis fulminante o insuficiencia hepática por hepatitis A, neumonía y encefalitis por virus respiratorios, y discapacidades permanentes o muerte por sarampión. Estas complicaciones afectan con mayor frecuencia a niños menores de 5 años y a quienes presentan comorbilidades.

- Vulnerabilidad ante enfermedades importadas. Cambios en los esquemas de vacunación basados en modelos de países con sistemas sanitarios y condiciones demográficas diferentes (p. ej., Dinamarca) no son directamente generalizables a México. La mayor heterogeneidad poblacional y tasas más elevadas de pobreza incrementan el riesgo de difusión y gravedad de brotes si se suspenden vacunas esenciales.
- Impacto en la confianza pública. Decisiones percibidas como poco transparentes o sin sustento científico pueden erosionar la confianza en instituciones y en las vacunas. La pérdida de confianza puede reducir la aceptación de otros inmunógenos y aumentar la susceptibilidad comunitaria a brotes<sup>11,51</sup>.
- Efectos en los determinantes sociales de la salud. Los determinantes sociales (vivienda, nutrición, acceso a servicios sanitarios) modulan la vulnerabilidad frente a enfermedades infecciosas. Suspender vacunas puede exacerbar desigualdades, dificultar la coordinación entre servicios sociales y de salud, y aumentar la carga económica y social sobre las familias más vulnerables<sup>52</sup>.

### **Dimensión epidemiológica, individual y socioeconómica**

- Epidemiológica. La disminución sostenida de la cobertura reduce la inmunidad colectiva, facilitando la reaparición de enfermedades controladas (p. ej., sarampión) y la transmisión sostenida o silenciosa (p. ej., hepatitis B), con brotes rápidos en escuelas y comunidades, como el brote actual que estamos cursando en México.
- Individual. Riesgo aumentado de enfermedad grave, hospitalización y secuelas permanentes, sobre todo en menores de 5 años, recién nacidos y personas con comorbilidades.
- Social y económico. Mayor demanda de consultas, urgencias, hospitalizaciones y unidad de cuidados intensivos; costos directos (medicación, atención) e indirectos (ausentismo laboral de cuidadores, pérdida de ingresos). Además, complicaciones secundarias incrementan el uso de antimicrobianos y el riesgo de resistencia.

### **Evidencia y lecciones históricas**

La vacunación ha logrado reducciones sustanciales en la mortalidad infantil y en la carga de enfermedades prevenibles. Por ejemplo, la vacunación contra el sarampión redujo la mortalidad mundial en un 83% y se estima que evitó cerca de 60 millones de muertes entre 2000 y 2023<sup>53</sup>. En México, la Cartilla Nacional de Vacunación ha sido un pilar para mejorar indicadores de salud en zonas rurales y comunidades marginadas. Estas experiencias evidencian que interrumpir programas de inmunización puede revertir avances significativos.

En resumen, es necesario:

- Mantener políticas de vacunación fundamentadas en evidencia científica y adaptada al contexto nacional y subnacional.
  - Garantizar transparencia y comunicación clara con la población para preservar la confianza pública.
  - Fortalecer la vigilancia epidemiológica y el acceso equitativo a servicios de vacunación, con prioridad en comunidades vulnerables.
  - Evaluar con cautela la aplicabilidad de modelos internacionales y ajustar decisiones según condiciones locales de salud, demografía y determinantes sociales.
- La suspensión de vacunas en el esquema infantil representa un riesgo significativo para la salud de los niños mexicanos: aumento de enfermedades prevenibles y mortalidad infantil, presión sobre el sistema sanitario, erosión de la confianza pública y profundización de desigualdades sociales y sanitarias. Las decisiones sobre inmunización deben basarse en evidencia y en un análisis contextual que proteja a las poblaciones más vulnerables de México.

### **Posibles repercusiones en la pediatría**

El conjunto de cambios realizados al esquema de vacunación en EE. UU. fue justificado como una alineación con el consenso internacional, citando modelos como el de Dinamarca para argumentar que EE. UU. sobremedicaba a su población infantil. Según el secretario Kennedy, el objetivo es restaurar la confianza en la salud pública y devolver la autonomía a las familias<sup>6</sup>.

En contraposición, asociaciones como la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Asociación Médica Estadounidense (AMA) han expresado que estos cambios se realizaron sin el proceso habitual de debate público y evidencia científica rigurosa, lo que podría provocar el resurgimiento de enfermedades prevenibles por vacunación y aumentar las brechas de

equidad en salud, especialmente en comunidades vulnerables<sup>9,10</sup>. Al ser los CDC una entidad de recomendación, la implementación final depende de cada Estado. Hasta finales de enero de 2026, más de 28 Estados han anunciado que no seguirán las nuevas pautas federales y mantendrán sus propios calendarios basados en las recomendaciones científicas previas para asegurar que sus requisitos escolares y de seguros no se vean afectados<sup>52</sup>.

La inmunización evita 2-3 millones de muertes cada año, es una de las intervenciones de salud pública más costo-eficaces y exitosas que ha contribuido a la reducción en la tasa de mortalidad infantil de 65/1,000 nacimientos en 1990 a 29/1,000 en 2018. Si se continúa la mejora de la cobertura mundial se podrán evitar otros 2 millones de defunciones<sup>53</sup>.

Como ejemplos del impacto social y epidemiológicos de la vacunación se pueden mencionar algunos ejemplos: en cuanto a la enfermedad meningocócica, a pesar de su baja incidencia (aproximadamente 0.06 casos por 100,000 habitantes), su asociación con secuelas graves (afección neurológica, sordera, amputaciones) hasta en el 20% de los casos y su mortalidad sostenida a lo largo del tiempo (10-15% de los casos) son ejemplo de un impacto desproporcionado debido a su alta letalidad y gravedad clínica<sup>54</sup>. Lo anterior hace que la vacunación tenga un marcado impacto. El RV en EE. UU. durante la era prevacunación causaba entre el 30 y 50% de todas las hospitalizaciones por gastroenteritis en niños menores de 5 años y hasta el 70% durante los meses de mayor incidencia estacional, y era la causa de entre 20 y 60 muertes al año en niños de esta edad. Casi todos los niños en EE. UU. ya habían sido infectados con RV a los 5 años de vida, el 17% se presentaban en los primeros 6 meses, el 40% al año y el 75% a los 2 años. El RV representó entre el 20 y el 40% de las visitas a consultas externas durante la temporada. Antes del inicio del programa de vacunación contra el RV, cuatro de cada cinco niños en EE. UU. presentaban gastroenteritis por RV a los 5 años, uno de cada siete requería una visita a la clínica o al servicio de urgencias, uno de cada 70 era hospitalizado y uno de cada 200,000 fallecía a causa de esta enfermedad. La vigilancia activa poblacional desde principios de 2006 y antes de la vacunación arrojó tasas anuales de hospitalización y de visitas al servicio de urgencias por RV de 22.4 y 301 por 10,000 niños menores de 3 años, respectivamente. El RV también fue una causa importante de gastroenteritis nosocomial en niños. Anualmente, durante la década de 1990 y principios de la década de 2000, originó 410,000

consultas médicas, entre 205,000 y 272,000 visitas a urgencias, entre 55,000 y 70,000 hospitalizaciones y unos costes anuales totales directos e indirectos de aproximadamente 1,000 millones de dólares<sup>55</sup>.

Además de evaluar el impacto de la vacunación con la disminución de casos de enfermedades transmisibles, la protección también se puede medir mediante el riesgo financiero. Uno de los estudios más completos sobre análisis de costo-beneficios que utilizó el método valor de año de vida estadístico (VAVE) examinó los beneficios económicos de 10 vacunas, dentro de las cuales están hepatitis B, *Neisseria meningitidis*, RV (entre las que se están omitiendo actualmente como obligatorias en el esquema del HHS). Los autores consideraron en su análisis gastos médicos, costos de transporte y productividad; estimaron que de 2001-2020 las vacunas proporcionaron un valor económico y social de 820 billones de dólares. Del 2011-2020 la tasa de retorno para invertir en vacunas se estimó en más de 44 veces el costo inicial. La contribución anual promedio de los trabajadores y los costos de fricción (que considera la productividad perdida durante el periodo que el puesto de trabajo está vacío por enfermedad) también tienen un gran impacto económico<sup>56</sup>.

### **Impacto epidemiológico y prevención social de enfermedades mediante vacunación en los EE. UU.**

Desde 1994, el programa estadounidense de vacunas para niños (VFC) ha cubierto el costo de las vacunas para niños cuyas familias, de otro modo, no podrían costearlas.

Desde la implementación del programa VFC, la vacunación de los niños nacidos entre 1994 y 2023 habrá evitado aproximadamente 508 millones de enfermedades y 1,129,000 muertes, ahorrando casi \$2.7 billones en costos sociales. En 2023, el VFC distribuyó aproximadamente 74 millones de dosis de vacunas pediátricas a los centros de atención médica participantes (CDC, datos no publicados, 2024). El programa VFC es una de las principales plataformas de salud del país, creada para promover la equidad en salud y mejorar la salud infantil<sup>57</sup>.

En 2022 Talbird et al.<sup>58</sup> caracterizaron y publicaron el impacto de la inmunización infantil sistemática en la reducción de enfermedades prevenibles, con o sin las vacunas pediátricas recomendadas en los EE. UU., donde en 2019 el programa de vacunación cubría 14 enfermedades en los menores de diez años. La incidencia prevacunación se obtuvo de datos publicados o

calculados a partir de estimaciones anuales. La incidencia en la era vacunal se calculó como la incidencia media en los cinco años más recientes de vigilancia. La vacunación sistemática redujo la incidencia de todas las enfermedades blanco, con oscilaciones entre el 17% para la influenza, al 100% para la difteria, *H. influenzae* tipo b, sarampión, rubéola, parotiditis y poliomiéltis. Las gastroenteritis por RV y la varicela en pacientes ambulatorios se redujeron entre 100,000 y 1 millón de casos al año. Dichas reducciones fueron equivalentes a más de 24 millones de casos de enfermedad evitados en todos los grupos de edad (población de EE. UU. en 2019: 328 millones de habitantes), desde aproximadamente 1,000 casos de tétanos hasta más de 4.2 millones de casos de varicela, concluyendo que la inmunización sistemática infantil en EE. UU. continúa reduciendo considerablemente la incidencia de todas las enfermedades objetivo, pero es necesario mantener y mejorar las coberturas para seguir experimentando bajos niveles de incidencia de enfermedades prevenibles mediante vacunación.

Zhou et al.<sup>59</sup> evaluaron y cuantificaron los beneficios para la salud y el impacto económico de las inmunizaciones infantiles sistemáticas en EE. UU., tanto para niños elegibles como no elegibles para VFC, nacidos entre 1994 y 2023. Se incluyeron las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular, la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b, las vacunas antipoliomielíticas orales e inactivadas, la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola, la vacuna contra la hepatitis B, la vacuna contra la varicela, la vacuna antineumocócica conjugada, la vacuna contra la hepatitis A y la vacuna contra el RV. Se estimaron las enfermedades y muertes evitadas y los costos asociados a lo largo de la vida de 30 cohortes anuales de niños nacidos entre 1994 y 2023 utilizando modelos económicos establecidos. Los ahorros netos se calcularon desde las perspectivas del pagador y de la sociedad. Entre los aproximadamente 117 millones de niños nacidos entre 1994 y 2023, las vacunaciones infantiles sistemáticas habrán evitado aproximadamente 508 millones de casos de enfermedades a lo largo de la vida, 32 millones de hospitalizaciones y 1,129,000 muertes, con un ahorro neto de 540,000 millones de dólares en costos directos y 2,7 billones de dólares en costos sociales. Desde la perspectiva tanto de los pagadores como de la sociedad, la vacunación infantil sistemática de los niños nacidos entre 1994 y 2023 generó ahorros sustanciales. La vacunación infantil sigue brindando importantes beneficios sanitarios y económicos,

a la vez que promueve la equidad sanitaria. Todo lo anterior muestra que los cambios en las políticas de vacunación no tienen un apoyo basado en evidencias para tal decisión.

## Conclusiones

Con base en la experiencia clínica e histórica, no debería existir lugar a la duda respecto de la necesidad de la vacunación universal, por lo que los cambios en las políticas que desalienten dichas acciones son la crónica de una muerte anunciada, favoreciendo descensos progresivos de la inmunidad colectiva y la reemergencia de enfermedades infecciosas actualmente en control, incluidas las potenciales complicaciones relacionadas y las defunciones asociadas.

Además de las preocupaciones clínicas o científicas con respecto de los cambios en la universalidad de la vacunación, no es posible desarticular el impacto social de estas decisiones, dado que dichos cambios en la política de salud han permitido que la percepción de seguridad y eficacia de las vacunas por parte de los padres se vea afectada, incluso a pesar de los esfuerzos de médicos pediatras y de organizaciones científicas para mantener las conductas de vacunación. Adicionalmente, este cambio de política podría profundizar las desigualdades existentes en el cuidado y la promoción de la salud, ya que las familias con menor alfabetización sanitaria o acceso irregular a servicios de salud son más propensas a omitir la vacunación en ausencia de una recomendación clara y universal<sup>60</sup>.

Los cambios recientes en las políticas de vacunación de EE. UU. representan un momento histórico e inédito. Mientras las autoridades sanitarias sostienen que la intención es aumentar la confianza pública y alinear las recomendaciones con otros países de altos recursos, la comunidad científica advierte que alejarse de las recomendaciones universales basadas en evidencia puede incrementar la aparición de enfermedades prevenibles y socavar la salud pública a largo plazo.

Tradicionalmente los pediatras en México procuraron mantener los esquemas de vacunación lo más semejante al recomendado en los EE. UU., ya que eran tomados como ejemplo, por ser uno de los más completos. En la actualidad nuestro país tiene uno de los esquemas más sólidos que cubre las principales enfermedades prevenibles por vacunación. De acuerdo con el seguimiento epidemiológico ha sido plenamente demostrado el impacto en el cambio de morbilidad y

mortalidad de cada uno de los padecimientos prevenidos. Sin duda, el impacto económico en las instituciones de salud siempre será positivo, así como el impacto social, reflejado en la reducción de los costos de fricción. Como pediatras críticos, vemos los cambios epidemiológicos en movimiento continuo y por otra parte se debe resaltar que cada país o cada región tienen características especiales. Siempre debemos evaluar con cautela la aplicabilidad de modelos internacionales y ajustar decisiones según nuestras condiciones locales de salud, demografía y determinantes sociales; la variación en los padecimientos entre poblaciones en vías de desarrollo y las altamente desarrolladas es notable. No deben generarse dudas en los médicos ni en la población. Continuar y en lo posible mejorar nuestro esquema de vacunación es la estrategia de mayor beneficio a la población pediátrica (y de todas las edades y condiciones), reduciendo los riesgos inherentes a cada enfermedad. El movimiento antivacunas y algunos médicos con información insuficiente pueden influir para que nuestra población deje de vacunarse. Este documento y los documentos que se incluyen como referencias dejan claro que no vacunarse genera un alto riesgo de diseminación de las enfermedades infectocontagiosas (p. ej., sarampión, tosferina). Por ello como pediatras debemos asumir nuestra contribución de promover la cultura de la vacunación infantil e influir en la vacunación de los otros grupos de edad, garantizar transparencia y comunicación clara con la población para preservar la confianza pública y mantener políticas de vacunación fundamentadas en evidencia científica adaptada al contexto nacional y subnacional.

Los cambios en política no deben verse como una amenaza inmutable, sino como un llamado a fortalecer el pensamiento crítico, mejorar el diálogo entre profesionales y la participación activa en decisiones que afectan la salud de las generaciones futuras. Mantener recomendaciones claras y universales permitirá proteger a la población y evitar retrocesos en décadas de progreso sanitario.

## 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 no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Recommendations [Internet]. Advisory Committee on Immunization Practices; 8 ago 2025 [acceso 19.01.2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/vaccine-recommendations/index.html>
2. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Sept 18-19 2025. Meeting Summary [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [acceso: 18.01.2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/minutes/summary-2025-9-18-19-508.pdf>
3. U.S. Department of Health and Human Services. Fact Sheet: CDC Childhood Immunization Recommendations [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services [acceso 20.01.2026]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/press-room/fact-sheet-cdc-childhood-immunization-recommendations.html>
4. CDC Changes Childhood Vaccination Schedule: What Parents Need to Know [Internet]. EE. UU.: GovFacts [acceso 17/01/2026]. Disponible en: <https://govfacts.org/health-healthcare/public-health/disease-prevention-vaccination/cdc-changes-childhood-vaccination-schedule-what-parents-need-to-know>
5. What to know about the childhood vaccines sidelined by the CDC [Internet]. HealthBeat [acceso 18.01.2026]. Disponible en: <https://www.healthbeat.org/2026/01/06/childhood-immunization-schedule-changes-cdc>
6. The White House. Presidential memoranda. December 5, 2025. Aligning United States Core Childhood Vaccine Recommendations with Best Practices from Peer, Developed Countries [Internet]. The White House [acceso 17.01.2026]. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/2025/12/aligning-united-states-core-childhood-vaccine-recommendations-with-best-practices-from-peer-developed-countries>
7. What does the new childhood vaccine schedule actually mean for your family? [Internet]. Tri-City Record [acceso 19.01.2026]. Disponible en: <https://www.tricityrecordnm.com/articles/what-does-the-new-childhood-vaccine-schedule-actually-mean-for-your-family>
8. The New York Times. Kennedy Scales Back the Number of Vaccines Recommended for Children [Internet]. The New York Times; 01.05.2026 [acceso 17.01.2026]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2026/01/05/health/children-vaccines-cdc-kennedy.html>
9. American Academy of Pediatrics. AAP: CDC plan to remove universal childhood vaccine recommendations 'dangerous and unnecessary' [Internet]. American Academy of Pediatrics [acceso 17.01.2026]. Disponible en: <https://publications.aap.org/aapnews/news/34104/AAP-CDC-plan-to-remove-universal-childhood-vaccine?autologincheck=redirected>
10. Statement from APHA Executive Director Georges C. Benjamin, MD. Trump-RFK Jr.'s new vaccine schedule puts families at risk [Internet]. American Public Health Association [acceso 17.01.2026]. Disponible en: <https://www.apha.org/news-and-media/news-releases/apha-news-releases/trump-rfk-jr-new-vaccine-schedule-puts-families-at-risk>
11. PAHO. Update on the review of measles elimination status. [acceso 11.03.2026] Disponible en: <https://www.paho.org/en/news/2-3-2026-update-review-measles-elimination-status#:~:text=2%20Mar%202026,efforts%20to%20support%20outbreak%20control.>
12. US vaccine changes lead some parents to question other newborn care [Internet]. Reuters; 29.01.2026 [acceso 20.01.2026]. Disponible en: <https://www.reuters.com/legal/litigation/us-vaccine-changes-lead-some-parents-question-other-newborn-care-2026-01-29>

13. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSA). Lineamientos Generales del Programa de Vacunación Universal 2026 [Internet]. Secretaría de Salud, Gobierno de México; 2026 [acceso 20.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/lineamientos-generales-pvu-2026>
14. Secretaría de Salud. Manual de Vacunación 2021 [Internet]. México: Secretaría de Salud; 24 feb 2022 [acceso 20.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/manual-de-vacunacion-2021>
15. Cho T, Khatchadourian C, Nguyen H, Dara Y, Jung S, Venketaraman V. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(8):2454-70.
16. Cowling BJ, Okoli G. Influenza vaccine effectiveness and progress towards a Universal Influenza vaccine. *Drugs.* 2024;84(9):1013-23. doi: 10.1007/s40265-024-02083-8
17. Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):439. doi: 10.1186/s12879-022-07418-y
18. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(5):435-44. doi: 10.1097/QCO.0000000000000572
19. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de Morbilidad 1984-2024 [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología [acceso 20.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2024>.
20. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. World Health Organization [acceso 01.02.2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
21. World Health Organization/UNICEF Immunization Coverage Estimates - 2024 revision [Internet]. World Health Organization [acceso 31.01.2026]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-coverage/wuenic\\_notes.pdf?sfvrsn=88ff590d\\_23&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-coverage/wuenic_notes.pdf?sfvrsn=88ff590d_23&download=true)
22. Aviso Epidemiológico. CONAVE/06/2025/Tos ferina [Internet]. México: CONAVE; 23 de mayo del 2025 [acceso 31.01.2026]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/998110/Aviso\\_Epidemiologico\\_Tos\\_ferina\\_23\\_de\\_mayo\\_del\\_2025.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/998110/Aviso_Epidemiologico_Tos_ferina_23_de_mayo_del_2025.pdf)
23. Organización Panamericana de la Salud. México fortalece su preparación ante la polio a 35 años de su eliminación [Internet]. Organización Panamericana de la Salud [acceso 31.01.2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/18-11-2025-mexico-fortalece-su-preparacion-ante-polio-35-anos-su-eliminacion#:~:text=Ciudad%20de%20M%C3%A9xico%2C%2018%20de%20noviembre%20de%202025.&text=El%20%C3%BAltimo%20caso%20confirmado%20de,de%20esta%20enfermedad%20en%201994>
24. Gómez de León Cruces P, Díaz García J, Santos JI. Effect of the DtWp *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccination in Mexico (1999-2007). *Arch Med Res.* 2010;41(4):281-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.05.010
25. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernández I, Santos-Preciado JI. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int J Infect Dis.* 2008;12(4):380-6. doi: 10.1016/j.ijid.2007.09.012
26. Secretaría de Salud. Plan de respuesta rápida para la interrupción del brote de sarampión (Docto-RR-Sarampion-22jul25) [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud [acceso 29.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1014168/Docto-RR-Sarampion-22jul25.pdf>
27. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Informe diario del brote de sarampión en México (29 de enero de 2026) [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología [acceso 31.02.2026]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053684/Informe\\_diario\\_29\\_01\\_2026.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053684/Informe_diario_29_01_2026.pdf)
28. World Health Organization. Sarampión [Internet]. World Health Organization [acceso: 31.01.2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>
29. World Health Organization. Rubella. Geneva: World Health Organization; last updated recently [Internet]. World Health Organization [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
30. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics (Eds.). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases (33<sup>rd</sup> ed.). American Academy of Pediatrics; 2024.
31. Pan American Health Organization, World Health Organization. Americas region is declared the world's first to eliminate rubella [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization, World Health Organization; 29 apr 2015 [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/news/29-4-2015-americas-region-declared-worlds-first-eliminate-rubella>
32. Secretaría de Salud. Situación epidemiológica de parotiditis en México: aviso epidemiológico [Internet]. México: Secretaría de Salud; 23 abr 2018 [acceso 30.01.2026]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/320400/AE\\_Parotiditis20180423.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/320400/AE_Parotiditis20180423.pdf)
33. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico No. 5325. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica/Sistema Único de Información [Internet]. Gobierno de México, Dirección General de Epidemiología; 2025 [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1047660/Boletin-5325.pdf>
34. Secretaría de Salud. Lineamientos generales de la campaña de vacunación para la temporada invernal 2025-2026 [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud [acceso 30.01.2026]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1033013/Lineamientos\\_Temporada\\_invernal\\_2025-2026\\_Vf\\_2\\_.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1033013/Lineamientos_Temporada_invernal_2025-2026_Vf_2_.pdf)
35. Pan American Health Organization, World Health Organization. Epidemiological alert: seasonal influenza in the Americas region: end of the 2025 season in the Southern Hemisphere - start of the 2025-26 season in the Northern Hemisphere - 4 December 2025 [Internet]. Washington (DC): an American Health Organization, World Health Organization; 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-12/2025-dic-4pne-influenzaepialertseasonal-final.pdf>
36. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Informe semanal de la COVID-19, influenza y otros virus respiratorios. Semana epidemiológica 03, 2026. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAPE) [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2026 [acceso 30.01.2026]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053646/ERV\\_SE03\\_2026.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053646/ERV_SE03_2026.pdf)
37. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly U.S. influenza surveillance report (FluView): week 2, ending January 17, 2026 [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2026 [acceso 31.01.2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fluview/surveillance/2026-week-02.html>
38. Soto-Noguerón A, Carnalla-Barajas MN, Sánchez-González G, Solórzano-Santos F, Macías-Parra M, Díaz-Jiménez V, et al. Pneumococcal meningitis in Mexico. Serotype distribution and antimicrobial resistance before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in pediatric patients. Results from the GIVEBPV group. *J Infect Public Health.* 2026;19(1):103030. doi: 10.1016/j.jiph.2025.103030
39. Hernández PM, Herbas RIMJ. Neumococo y esquemas de vacunación. *Rev Latinoam Infect Pediatr.* 2022;35(2):58-9. doi: 10.35366/106654
40. Secretaría de Salud. Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM). Vacunación a lo largo de la vida [Internet]. México: Secretaría de Salud [acceso: 30.01.2026]. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/pronam-vacunacion-a-lo-largo-de-la-vida.pdf>
41. Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, Haston M, Zancolli M, Cowell L, et al. Comparative immunogenicity of 7 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and the development of functional antibodies to cross-reactive serotypes. *PLoS One.* 2013;8(9):e74906. doi: 10.1371/journal.pone.0074906
42. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Lineamientos Generales VPH 2025. Campaña de vacunación contra el VPH durante el año 2025 [Internet]. México: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/lineamientos-generales-vph-2025>
43. Extienden la campaña de inmunización contra el VPH [Internet]. Periódico la Jornada; 3 de febrero 2026 [acceso 03.02.2026]. Disponible en: <https://www.jornada.com.mx/2026/02/03/politica/008n2pol>
44. Pan American Health Organization. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Washington (DC): Pan American Health Organization [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacuna-contra-virus-papiloma-humano-vph>
45. Richardson-López Collada V, Bautista-Márquez A, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M. Impacto poblacional a 10 años de la vacunación contra rotavirus en México. *Salud Publica Mex.* 2020;62(1):6-13. <https://doi.org/10.21149/9936>
46. Macías-Parra M, Vidal-Vázquez P, Reyna-Figueroa J, Rodríguez-Weber MÁ, Moreno-Macías H, Hernández-Benavides I, et al. Immunogenicity of RV1 and RV5 vaccines administered in standard and interchangeable mixed schedules: a randomized, double-blind, non-inferiority clinical trial in Mexican infants. *Front Public Health.* 2024;12:1356932. doi: 10.3389/fpubh.2024.1356932
47. Guzman-Holst A, Ortega-Barria E, Flores AA, Carreño-Manjarrez R, Constenla D, Cervantes-Apolinar MY. 15-year experience with rotavirus vaccination in Mexico: a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(10):3623-37.
48. Vázquez-Santaella J. Los orígenes de la Cartilla Nacional de Vacunación. *Acta Pediátrica de México.* 2014;35(4):257-8.
49. Gostin LO, Reiss D. State Vaccine Law and Policy-A New Threat to Public Health. *JAMA.* 2026;335(2):115-6. doi: 10.1001/jama.2025.25904
50. Butler SM. Social determinants of health under the Trump Administration-Good as well as bad news. *JAMA Health Forum.* 2026;7(1):e260001. doi: 10.1001/jamahealthforum.2026.0001
51. Centers for Disease Control and Prevention. Acts on Presidential Memorandum to Update Childhood Immunization Schedule [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [acceso: 31.01.2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2026/2026-cdc-acts-on-presidential-memorandum-to-update-childhood-immunization-schedule.html#:~:text=%22After%20an%20exhaustive%20review%20of%20the%20evidence%2C,families%2C%20and%20rebuilds%20trust%20in%20public%20health.%22>

52. State Recommendations for Routine Childhood Vaccines: Increasing Departure from Federal Guidelines [Internet]. KFF [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.kff.org/state-health-policy-data/state-recommendations-for-routine-childhood-vaccines-increasing-departure-from-federal-guidelines/>
53. World Health Organization. 10 datos sobre la inmunización [Internet]. World Health Organization [acceso 30.1.2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
54. Immunize.org. Meningococcal disease: Questions and answers [Internet]. Immunize.org [acceso 30.01.2026] Disponible en: <https://www.immunize.org/wp-content/uploads/catg.d/p4210.pdf>
55. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-2):1-25. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(33):1074.
56. Watts E, Sim SY, Constenla D, Sriudomporn S, Brenzel L, Patenaude B. Economic benefits of immunization for 10 pathogens in 94 low- and middle-income countries from 2011 to 2030 using cost-of-illness and value-of-statistical-life approaches. *Value Health.* 2021;24(1):78-85. doi: 10.1016/j.jval.2020.07.009
57. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 14<sup>th</sup> Ed. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [acceso 30.01.2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/index.html>
58. Talbird SE, Carrico J, La EM, Carias C, Marshall GS, Roberts CS, et al. Impact of Routine Childhood Immunization in Reducing Vaccine-Preventable Diseases in the United States. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2021056013. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-056013>
59. Zhou F, Jatlaoui TC, Leidner AJ, Carter RJ, Dong X, Santoli JM, et al. Health and economic benefits of routine childhood immunizations in the era of the vaccines for children program - United States, 1994-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(31):682-5. doi: 10.15585/mmwr.mm7331a2
60. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95:629-38. doi:10.2471/BLT.16.178475.

# Hirschsprung's disease and Mowat-Wilson syndrome: should a pull-through be performed?

Itzamara Martain-Pérez<sup>1</sup>, Roberto Dávila-Pérez<sup>1</sup>, Emilio Fernández-Portilla<sup>1</sup>, Itzel Lizárraga-Rodríguez<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno-Salgado<sup>2</sup>, Jaime Nieto-Zermeño<sup>1</sup>, Adria Costa-Roig<sup>1</sup>, and Alfredo Domínguez-Muñoz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Colorectal Center, Department of Pediatric Surgery; <sup>2</sup>Department of Genetics. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico

## Abstract

**Background:** Hirschsprung's disease (HSCR) is characterized by the absence of ganglion cells. Five percent of cases are associated with syndromic conditions, one of which is Mowat-Wilson syndrome (MWS), with an incidence rate of 50%. HSCR may be the first feature of this syndrome to be diagnosed. MWS is an autosomal dominant genetic disorder caused by a variant in the ZEB2 gene (ZFHX1B). OMIM #235730. It involves severe clinical manifestations such as ocular hypertelorism, intellectual disability, congenital heart defects, epilepsy, and HSCR. The association between MWS and HSCR is regarded as a serious condition with unpredictable post-operative outcomes, and many reported complications related to motility disorders are noted. **Methods:** We conducted a retrospective study and reviewed the medical records of patients with MWS treated at our center. We examined the relationship among HSCR, clinical features, molecular characteristics, surgical complications, and pre-operative and post-operative enterocolitis events. **Results:** The study included four patients with MWS. Three (75%) were found to be associated with HSCR. Rectal biopsy confirmed HSCR in all patients. Two patients underwent a transanal pull-through Swenson procedure, and both experienced surgical complications. Both cases encountered multiple episodes of enterocolitis, and one of them required a permanent stoma. The third patient has not undergone surgical correction but has responded well to medical treatment (laxatives). **Conclusions:** The association between MWS and HSCR presents a severe condition with high morbidity. The outcome after the pull-through procedure is unpredictable. Further studies are necessary to gain a deeper understanding of this condition. We recommend evaluating these patients in a multidisciplinary consensus based on the existing literature and our findings. Those without recurrent enterocolitis or chronic motility disorders are suitable candidates for conservative management.

**Keywords:** Hirschsprung's disease. Mowat-Wilson syndrome. ZEB2.

## Enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Mowat-Wilson: ¿debería realizarse un descenso transanal?

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Hirschsprung es una entidad caracterizada por ausencia de células ganglionares; en el 5% de los casos llega a ser sindrómica. Uno de los síndromes más asociados (hasta 50%) es el síndrome de Mowat-Wilson, que es una enfermedad genética con variante en el gen ZEB2 (ZFHX1B), OMIM #235730. Localizada en el cromosoma

#### \*Correspondence:

Alfredo Domínguez-Muñoz

E-mail: dominguezaalfredo@gmail.com

1665-1146/© 2025 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/>).

Date of reception: 04-11-2024

Date of acceptance: 04-12-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000139

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):87-93

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

2 (2:144,384,081), esta asociación sindrómica se considera una condición grave con resultados poco predecibles y complicaciones posquirúrgicas graves hasta en el 80% de los pacientes. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de registros hospitalarios de pacientes con diagnóstico molecular de Mowat-Wilson tratados en nuestra institución. Se analizaron los siguientes datos: asociación con enfermedad de Hirschsprung, características clínicas, estudio molecular, complicaciones quirúrgicas y eventos de enterocolitis preoperatorios y postoperatorios. **Resultados:** Se incluyeron cuatro pacientes con variantes patogénicas en ZEB2 con diagnóstico de Mowat-Wilson (tres de ellos [75%] asociados a enfermedad de Hirschsprung). Dos de los tres pacientes se detectaron en la etapa neonatal, cursando con eventos de enterocolitis; ambos se sometieron a descenso transanal tipo Swenson y ambos requirieron un redescenso transanal secundario a enterocolitis de repetición. El 100% cursó con complicaciones postoperatorias. La cuarta paciente ha cursado asintomática, sin tratamiento quirúrgico. **Conclusiones:** La asociación de enfermedad de Hirschsprung con Mowat-Wilson es una condición grave con alta morbilidad, con evolución posterior al descenso transanal poco predecible. A pesar de que se necesitan más estudios en el futuro recomendamos que el abordaje de los pacientes con esta asociación sea de manera multidisciplinaria y aquellos sin episodios frecuentes de enterocolitis son buenos candidatos para tratamiento conservador.

**Palabras clave:** Enfermedad de Hirschsprung. Síndrome de Mowat-Wilson. ZEB2.

## Introduction

Hirschsprung's disease (HSCR) is characterized by the congenital absence of enteric ganglion cells, at the Meissner's plexus (submucosa) and Auerbach's plexus (muscularis) of the terminal rectum that extends in a variable distance proximally<sup>1-3</sup>, with the rectosigmoid segment being the most frequent. The estimated incidence rate is 1 in 4,417 live births, and approximately 5% of the cases show syndromic associations such as Mowat-Wilson syndrome (MWS)<sup>3</sup>.

The MWS is an autosomal dominant genetic disease with an incidence of 1:50,000-1:70,000, resulting from a variant in the ZEB2 gene (ZFHX1B), OMIM #235730, located on 2q22-q23 chromosome. ZFHX1B is a transcription factor with a critical role in the migration and maturation of the vagal crest cells during the embryonic period<sup>4</sup> and involves severe clinical manifestations such as ocular hypertelorism, intellectual disability, congenital heart defects, epilepsy, and HSCR. More than 300 individuals with MWS have been reported in the literature, with approximately 280 variants in the gene ZEB2 (ZFHX1B), OMIM #235730<sup>2,5</sup>.

One of the most classical components in the constellation of features found in children with MWS is the association with HSCR. This clinical association is present in 45-50% of patients<sup>1,4,6,7</sup> and is considered a severe condition. The phenotype also includes stereotypical movements and various congenital malformations, heart defects, corpus callosum agenesis, genitourinary system anomalies, and eye abnormalities<sup>8</sup>. The only genotype-phenotype correlation is based on differences in the clinical course of disease in patients with a point mutation in the ZEB2.

Post-operative outcomes for patients with HSCR and MWS are unpredictable, and many issues regarding motility disorders have been reported. This study aims to analyze the management and outcome of patients with HSCR and MWS association.

## Methods

We conducted a descriptive study of a series of cases. We included all patients with MWS who were treated at our institution between January 2011 and January 2024. We reviewed the patient's medical records to collect demographic, molecular, and clinical data.

We categorized the population into two groups: patients with MWS and HSCR and those without MWS and HSCR. Finally, we divided the patients into two subgroups: those who underwent surgical correction and those who received medical treatment. A detailed analysis was performed to determine postoperative complications (anastomosis leak or stenosis, small bowel obstruction, and the need for a reoperation) and long-term outcomes (recurrent enterocolitis, soiling, chronic motility disorder, and the need for a stoma diversion).

In our institution, the surgical technique used for HSCR is the transanal pull-through Swenson (TPTS) procedure. The protocol for recurrent enterocolitis after the pull-through procedure involves initiating rectal irrigations as the first step. In addition, a digital rectal exam is performed to exclude stenosis of the anastomosis, a contrast enema is performed to rule out twisting of the neorectum, and a histopathological review of the proximal margin of the resected colon is performed to exclude a histological

**Table 1.** Demographic data, molecular variant, and Mowat-Wilson syndrome characteristics

Patient	Gender	Age (years)	Gene mutation	Zygoty	OMIM	Variant in <i>ZEB2</i> gene	MWS characteristics	Rectal biopsy	HSCR type
1	Female	6	<i>ZEB2</i>	Heterozygous	16053902	<i>c.2761C&gt;T</i> (P.Arg921)	Cardiac defect: ASD + PDA Brain defect: ID + DD + microcephaly Others: facial dysmorphic features, asplenia	Positive for HSCR	Rectosigmoid
2	Female	6	<i>ZEB2</i>	Heterozygous	16053902	<i>c.2761C&gt;T</i> (P.Arg921)	Cardiac defect: PDA + ASD + PLVC. Brain defect: ID + DD + microcephaly Others: myopia, facial dysmorphic features.	Positive for HSCR	Short (according to contrast enema)
3	Male	12	<i>ZEB2</i>	Heterozygous	16053902	<i>c.425C&gt;G</i> (p.Ser142)	Cardiac defect: Dextrocardia. Brain defect: ID + DD + ACC, Epilepsy Others: hypospadias, pyloric stenosis, facial dysmorphic features	Positive for HSCR	Rectosigmoid
4	Male	6	<i>ZEB2</i>	Heterozygous	235730	<i>c.808-2A&gt;G</i> (p.?)	Cardiac defect: PDA + AS Brain defect: ID + DD + microcephaly, Epilepsy Genito-urinary: hypospadias, cryptorchidism Others: facial dysmorphic features, hypopigmentation of the skin, asplenia	No	No

ACC: agenesis of the corpus callosum; AS: aortic stenosis; ASD: atrial septal defect; DD: developmental delay; HSCR: Hirschsprung's disease; ID: intellectual disability; PDA: patent ductus arteriosus; PLVC: persistent left vena cava.

transition zone. In the scenario where all the mentioned studies are negative, we proceed to inject botulinum toxin into the anal sphincter, and we keep the patient on rectal irrigations and metronidazole for 3 months.

## Results

Four patients diagnosed with MWS were included in the study. All had a pathogenic variant of the *ZEB2* gene (*ZFH1B*), OMIM #235730. Three (75%) exhibited HSCR; two identical twins were among the four analyzed patients. The distribution included two males (50%) and two females (50%). Two males were full-term neonates, whereas the two females were premature. Furthermore, the two females were identical twins (Table 1).

### MWS characteristics

All patients exhibited typical clinical manifestations, including facial dysmorphism (square-shaped face, large eyes), cardiac defects, moderate intellectual

disability, and brain abnormalities. Further characteristics are detailed in table 1.

### HSCR characteristics and surgical outcomes

Of the three patients with HSCR, two experienced the onset of symptoms during the neonatal period, marked by neonatal enterocolitis. The remaining patient exhibited constipation at the age of 5 years, and the diagnosis was suspected due to the presence of the association in his identical twin, along with the pathogenic variant of the *ZEB2* gene (*ZFH1B*), OMIM #235730.

The rectal biopsy confirmed the diagnosis in all three patients. During the TPTS, the histopathological study identified a rectosigmoid variant in two cases (66%) that underwent surgical correction. The remaining patient has not had surgery, so the affected segment of the colon was estimated based on the contrast enema, which showed a short-segment variant.

**Table 2. Hirschsprung's disease and surgical outcomes**

Patient	Onset of symptoms	HSCR type	TPTS	Age at TPTS	Surgical complication	Number of enterocolitis events after TPTS	Second rectal biopsy	Redo TPTP	Surgical complication after redo TPTP	Others colorectal surgical procedures	Current management
1	1 month (neonatal enterocolitis)	Rectosigmoid	Yes	2 months	No	13	Transition zone	2-year after TPTS	Anastomosis leak	4 botulism toxin application	Metronidazole + rectal irrigations
2	1 month (neonatal enterocolitis)	Short-segment	No	No	-	-	No	-	-	No	Senna (senosidos)
3	6 months (chronic constipation)	Rectosigmoid	Yes	2 months	Small bowel obstruction. Stoma creation	9	Transition zone	2-year after TPTS	No	Colostomy closure with anastomosis leak. Permanent stoma	Permanent colostomy

HSCR: Hirschsprung's disease; TPTS: transanal pull-through Swenson.

The clinical details for each patient are outlined [table 2](#).

### **PATIENT ONE**

At 2 weeks of age, an episode of neonatal enterocolitis was recorded. A rectal biopsy confirmed HSCR. A TPTS was performed at 2 months of age, and multiple episodes of enterocolitis and repeated hospitalizations were documented. Two years later, a second rectal biopsy showed a transition zone. The patient underwent a redo pull-through TPTS, complicated by an anastomosis leak that was treated with conservative management, but the episodes of enterocolitis persisted. She has received four injections of botulinum toxin and is undergoing rectal irrigations every 12 h, along with metronidazole.

### **PATIENT TWO**

Started constipation at 6 months, and at 5 years of age, was seen for the 1<sup>st</sup> time in our institution due to fecal impaction. At the physical examination, the clinical findings of MWS were documented. This is due to family history (identical twin with the association), including the pathogenic *ZEB2* gene (*ZFHX1B*) variant, OMIM #235730. We decided to take a rectal biopsy to confirm an HSCR. A contrast enema was performed, which suggests a short-segment variant; however, the patient has never experienced an enterocolitis event and is doing well with the senna. The sister (patient one) had a poor outcome after the surgical correction, so we discussed the scenario with the family, and the decision for conservative management was made.

### **PATIENT THREE**

At 1 week of age, the patient experienced a neonatal enterocolitis event, and a rectal biopsy was performed, confirming HSCR. At 2 months of age, the patient underwent a pull-through surgery (TPTS). Four days later, the first post-procedure enterocolitis event occurred, necessitating management in the neonatal intensive care unit and treatment with broad-spectrum antibiotics. Recurrent episodes of enterocolitis continued. Two months later, the patient developed a small bowel obstruction, leading to an exploratory laparotomy and colostomy creation. A second rectal biopsy was conducted, which indicated a transition zone pull-through. Two years later, a redo pull-through was performed. One year afterward, the patient was taken to

the operating room for colostomy closure; however, 6 days later, an anastomosis leak was noted. After discussing the case with the family, they opted for a permanent colostomy. The patient is currently doing well.

## **Discussion**

MWS is a rare genetic syndrome characterized by various symptoms, some of which are specific, including seizures and congenital heart defects<sup>8</sup>. We present a case series of patients with MWS and their association with HSCR. Our study included identical twins, both of whom had a heterozygous variant with the same genetic alteration, clinically manifesting across the broad spectrum of the disease. It is well known that the outcome of HSCR in patients with MWS is unpredictable, presenting numerous challenges<sup>1,4,6,7</sup>. Bonnard et al. reported on five patients with this association, and only one achieved a satisfactory outcome<sup>7</sup>.

To the best of our knowledge, this is the first report from Mexico regarding patients with HSCR and MWS. In this study, 75% of patients with MWS presented with an associated HSCR, a higher rate than reported in the literature, which indicates a 45-50% association. Regarding the type of HSCR, 66% of our patients had a rectosigmoid variant, while 33% had a short-segment variant. This differs from Dagorno et al., who reported that 50% of their patients had the long variant, 30% had the total variant, and 20% had the rectosigmoid variant.

A retrospective study conducted by Dagorno et al.<sup>4</sup> found that over 15 years, 43% of patients had the association. HSCR was suspected in the neonatal period in 80% of cases, while it was identified later in life as chronic constipation in 20% of cases. All patients underwent surgical correction, and 80% required a second surgery due to complications (28% of patients underwent a redo pull-through). The complications included: 10% with abdominal wall necrotizing cellulitis, 10% with intestinal perforation, 10% with anal margin abscess, 10% with intra-abdominal abscess secondary to rectal stump leakage after the Duhamel procedure, 10% with anastomotic stenosis, 10% with intra-abdominal bleeding, 10% with septic shock and cardiac failure due to septic shock from enterocolitis, 10% with adhesive small bowel obstruction, 10% with sphincter hypertonia, and 10% with rectovaginal fistula. In addition, 50% of patients experienced symptoms of sub-occlusion, and one patient died from enterocolitis 1 month after the pull-through.

About 50% of the patients had a long variant, 30% patients had a total variant, and 20% had a

rectosigmoid variant of HSCR. In our study, all patients required a second surgery due to an anastomotic leak (colorectal anastomosis from TPTS and colo-colonic anastomosis from colostomy closure). It is essential to note that both patients in the present study were in the “Transitional zone,” which could be a factor in the failure of the first procedure. However, Torre et al.<sup>9</sup> suggested that receiving a final report indicating a transitional zone creates a dilemma. In his retrospective study, he does not recommend performing a reoperation in the transitional zone; instead, he suggests a wait-and-see approach regarding the patient’s progress before considering a new pull-through. A biopsy of the neorectum is applicable only to diagnose or confirm a ganglionic rectum.

The literature frequently reports this complication in patients with this association, leading us to speculate, as Dagorno<sup>4</sup> suggested, that the musculoskeletal anomalies associated with MWS may be connected to soft-tissue anomalies and impaired healing. However, further studies and molecular analyses are needed to support this conclusion.

Similarly, Coyle et al.<sup>1</sup> reported that 46% of patients with the association had a long-term colostomy or ileostomy. In this study, 33% of the cases required a permanent colostomy due to recurrent enterocolitis and surgical complications. In some cases, patients may also experience a severe chronic motility disorder, which could lead to the need for a stoma diversion<sup>1,7,8</sup>.

Bonnard et al.<sup>7</sup> analyzed their retrospective study of five patients and concluded that this association (MWS and HSCR) is a serious condition leading to a poor quality of life, mainly due to prolonged parenteral nutrition and stoma diversion. Therefore, parents should be aware of this potential progression, and the surgical team should be fully involved in managing HSCR and related disorders, which require high levels of expertise in pathological examination and specific management.

Patients with MWS exhibit various clinical features with differing phenotypic penetrance<sup>10</sup>. As Birkhoff described, there is a haploinsufficiency in *ZEB2* that causes this new and rare, well-defined, monogenic syndrome<sup>10</sup>. In this study, we observed identical twins with the same heterozygous mutation and pathogenic variant in the *ZEB2* gene (*ZFHX1B*), OMIM #235730. However, they displayed different clinical manifestations of the disease. One of the twins (patient one) was diagnosed with HSCR in the neonatal period. In contrast, the other twin was diagnosed later due to a high suspicion index and current episodes of constipation (patient two). Further studies are necessary to

understand the manifestations of the syndrome and the correlations between phenotype and genotype.

The *ZEB2* gene comprises ten exons of varying lengths and encodes six protein domains of different sizes and functions, as described by St Peter et al.<sup>11</sup>. They found that exon 8 encodes at least three of the six protein domains of the *ZEB2* gene and accounts for 66% (198/298) of the variants identified. One of the most common variants, *c.2083C>T*, OMIM #235730, in exon 8, contrary to two of our female patients, presents a *ZEB2* gene variant at exon 8, *c.2761C>T*, OMIM #16053902. In contrast to the two males identified in our study, patient three had a variant located in exon 5, which is not present in population databases. Finally, patient four had an unknown inheritance of a variant located in exon 7, *c.808-2A>G*, OMIM #235730. In this case, a segregation analysis was recommended.

The prevailing notion in clinical and surgical fields is that HSCR has a polygenic or multifactorial etiology. Consequently, genetic evaluation is not routinely pursued when a patient is diagnosed with this condition. However, this is not true for all patients, as various monogenic disorders, such as megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, can present a ganglionic colon as one of their features<sup>8</sup>. This requires physicians caring for patients with chronic constipation to consider rare diseases whenever they encounter one of these children, as specific treatments or protocols may need to be implemented.

As massive parallel sequencing technologies become more available, even in low- and middle-income countries, the only genotype-phenotype correlation is based on differences in clinical courses of disease in patients with point mutations in the *ZEB2* gene and patients with *ZFHX1B* deletions, OMIM #235730. However, still, not all mutations tend to develop aganglionosis affecting longer segments<sup>12</sup>, which is expressed in most human tissues and is essential for the development and migration of neural crest cells<sup>5</sup>.

The active pursuit of genetic diagnosis in every patient with HSCR should be considered, as improved care could be achieved with knowledge of the genetic etiology. MWS is a rare genetic syndrome characterized by various symptoms, and a distinctive facial appearance in patients with developmental delays or intellectual disabilities should prompt consideration of this syndrome<sup>5,8,13</sup>.

The association between HSCR and MWS is a severe condition with unpredictable outcomes after surgery. Numerous studies, including this one, report a high rate of surgical complications and poor long-term outcomes following the pull-through procedure<sup>1,7,8</sup>. Currently, there are no established guidelines for performing rectal biopsies on these patients. However, considering the literature

and the results presented in this study regarding long-term outcomes and surgical complications experienced by these patients, we recommend conducting a rectal biopsy for every patient with MWS. Patients without clinical complications, such as severe episodes of abdominal distention, recurrent enterocolitis, or failure to thrive, must be assessed to determine if they are suitable candidates for conservative management. Conversely, consulting with an interdisciplinary and specialized colorectal team is crucial for patients who require surgery. Effectively communicating potential outcomes to the family is vital.

## Conclusions

The association between MWS and HSCR is a serious condition with high morbidity. The outcome following the pull-through procedure is unpredictable. Based on the existing literature and our findings, we recommend that these patients be assessed through a multidisciplinary consensus. Those without recurrent enterocolitis or chronic motility disorders are suitable candidates for conservative management. Further studies are needed to determine surgical and long-term outcomes and to identify the most effective approach to treating and managing these patients.

## Acknowledgment

The authors would like to thank the colorectal surgery department at the *Hospital Infantil de México Federico Gómez* for promoting research and the pursuit of medical excellence.

## Funding

The authors declare that they have not received funding.

## 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 no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

## References

1. Coyle D, Puri P. Hirschsprung's disease in children with Mowat-Wilson syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:711-7.
2. Montalva L, Cheng LS, Kapur R, Langer JC, Berrebi D, Kyrklund K, et al. Hirschsprung disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9:54.
3. Peña A, Bischoff A. Surgical treatment of colorectal problems in children. In: *Hirschsprung's Disease.* Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2017. p. 397-434.
4. Dagorno C, Pio L, Capri Y, Ali L, Giurgea I, Qoshe L, et al. Mowat Wilson syndrome and Hirschsprung disease: a retrospective study on functional outcomes. *Pediatr Surg Int.* 2020;36:1309-15.
5. Fu Y, Xu W, Wang Q, Lin Y, He P, Liu Y, et al. Three novel *de novo* ZEB2 variants identified in three unrelated chinese patients with Mowat-Wilson syndrome and a systematic review. *Front Genet.* 2022;13:853183.
6. Long J, Zhang J, Wan Z, Wei Y, Dong Q. Mowat-Wilson syndrome associated with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2022;85:102399.
7. Bonnard A, Zeidan S, Degas V, Viala J, Baumann C, Berrebi D, et al. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg.* 2009;44:587-91.
8. Jakubiak A, Szczałuba K, Badura-Stronka M, Kutkowska-Kaźmierczak A, Jakubiak-Tomaszuk A, Chilarska T, et al. Clinical characteristics of polish patients with molecularly confirmed Mowat-Wilson syndrome. *J Appl Genet.* 2021;62:477-85.
9. Torre LD, Dominguez A, Arnold M, Lovell M, Martínez D, Bischoff A, et al. Histological transitional zone pull-through in Hirschsprung disease. Postoperative functional results and current recommendations. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2023;80:331-8.
10. Birkhoff JC, Huylebroeck D, Conidi A. ZEB2, the Mowat-Wilson syndrome transcription factor: confirmations, novel functions, and continuing surprises. *Genes (Basel).* 2021;12:1037.
11. St Peter C, Hossain WA, Lovell S, Rafi SK, Butler MG. Mowat-Wilson syndrome: case report and review of ZEB2 Gene variant types, protein defects and molecular interactions. *Int J Mol Sci.* 2024;25:2838.
12. Ishihara N, Shimada A, Kato J, Niimi N, Tanaka S, Miura K, et al. Variations in aganglionic segment length of the enteric neural plexus in Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1411-9.
13. Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, Behrens R, Beese M, Gillissen-Kaesbach G, et al. "Mowat-Wilson" syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet.* 2002;108:177-81.

## Factores asociados al desarrollo motor en pacientes con síndrome de Down

Alan A. Pérez-Arzola<sup>1</sup> , Israel E. Crisanto-López<sup>1</sup> , Yazmin Hernández-Castañeda<sup>1</sup> ,  
Áurea Vera-Loaiza<sup>1</sup> , Wilbert Salazar-Bonilla<sup>2</sup> , María J. Muñoz-Pérez<sup>1</sup>  y Daniela Juárez-Melchor<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Hospital General de Zona No. 20, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28, IMSS, Tehuacán. Puebla, México

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Down (SD) se caracteriza por dismorfias, retraso psicomotor y afectaciones sistémicas. Su prevalencia es de 1:700 nacidos vivos. Aproximadamente el 80% de los recién nacidos con SD presentan hipotonía, que es la principal causa de retraso motor grueso. El desarrollo motor se considera atípico, dado que se retrasa en comparación con niños de la población general. El objetivo de este trabajo es describir los factores asociados al desarrollo motor en pacientes con SD. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y ambispectivo en el Servicio de Genética Médica del Hospital General de Zona No. 20, Puebla. Se analizaron: edad, sexo, mecanismo citogenético, prematuridad, lactancia materna, nivel socioeconómico, cardiopatía congénita, función tiroidea y rehabilitación para el desarrollo motor. Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial (chi cuadrada) para identificar las variables asociadas al desarrollo motor de pacientes con SD. **Resultados:** Se analizaron 40 pacientes con SD, 22 (55%) de sexo masculino y 18 (45%) femenino; la mediana de edad fue 32.5 meses; 22 individuos (55%) presentaron trisomía 21 libre y 18 (45%) en mosaico; en 37 individuos (92.5%) se retrasó el desarrollo motor y solo 3 (7.5%) alcanzaron los hitos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el presentar o no hipotiroidismo y el logro de los hitos ( $p = 0.046$ ). **Conclusiones:** En este estudio se comprobó que los pacientes con SD presentan retraso del desarrollo motor y que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el hipotiroidismo y los hitos motores, destacando que el hipotiroidismo no limitó el desarrollo motor en los pacientes con SD que alcanzaron sus hitos motores.

**Palabras clave:** Síndrome de Down. Aberraciones cromosómicas. Trastornos del neurodesarrollo. Discapacidades del desarrollo.

### Factors associated to motor development in Down syndrome patients

#### Abstract

**Background:** Down syndrome (DS) is characterized by dysmorphia, psychomotor delay, and systemic conditions, with a prevalence of 1:700 live births. Around 80% of newborns with DS exhibit hypotonia, which is the main cause of gross motor delay. In these children, motor milestones are considered atypical because it is delayed compared to children in the general population. The aim is to describe factors associated to motor development in patients with DS. **Methods:** An observational, analytical, cross-sectional, and ambispective study was conducted at the Medical Genetics Service of the General Hospital of Zone No. 20, Puebla. Age, sex, cytogenetic mechanism, prematurity, breastfeeding, socioeconomic level, congenital heart

#### \*Correspondencia:

Daniela Juárez-Melchor  
E-mail: aleinad\_juarez@hotmail.com  
1665-1146/© 2025 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/).

Fecha de recepción: 04-02-2025  
Fecha de aceptación: 04-12-2025  
DOI: 10.24875/BMHIM.25000020

Disponible en internet: 08-05-2026  
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):94-101  
www.bmhim.com

disease, thyroid function, and rehabilitation for motor development were analyzed. Descriptive and inferential statistical analysis was performed with the chi square test to identify variables associated with the motor development of patients with DS. **Results:** Forty patients were analyzed, 22 (55%) male and 18 (45%) female, a median age of 32.5 months; 22 individuals (55%) had regular trisomy 21 and 18 (45%) mosaicism; 37 individuals (92.5%) presented developmental motor delay and 3 (7.5%) reached the milestones. A statistically significant difference was found between having or not having hypothyroidism and milestone achievement ( $p = 0.046$ ). **Conclusions:** This study found that patients with DS have delayed motor development and that there is a statistically significant difference between hypothyroidism and motor milestones, highlighting that hypothyroidism did not limit motor development in patients with DS who reached their motor milestones.

**Keywords:** Down syndrome. Chromosome aberrations. Neurodevelopmental disorders. Developmental disabilities.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) es causado por la presencia de un cromosoma extra en el par 21<sup>1</sup>. La prevalencia del SD se estima en aproximadamente una de cada 700 personas al nacer y aumenta con la edad materna avanzada debido a la falta de separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis I, proceso conocido como no disyunción<sup>2</sup>. El 95% de los mecanismos citogenéticos que ocasionan la trisomía 21 se debe a la no disyunción, el 3% se debe a translocación robertsoniana y el 2% es debido a un proceso llamado mosaicismo<sup>3</sup>. Otro mecanismo, aunque menos frecuente, es debido solo a la duplicación de la región crítica 21q22.3<sup>4</sup>.

Una de las principales características clínicas de los pacientes con SD es la hipotonía (se ha reportado que el 80% de los pacientes la presentan), que es la principal causa de retraso motor grueso<sup>5</sup>. Además, las anomalías y disfunciones motoras orofaríngeas debido a la hipotonía pueden tener consecuencias directas e indirectas sobre la alimentación y el estado nutricional en pacientes con SD<sup>6</sup>. El desarrollo motor de los niños con SD ha sido el foco de diferentes estudios que buscan evaluar el impacto de las intervenciones terapéuticas.

La adecuada identificación de los problemas motores es fundamental para el establecimiento de programas de intervención<sup>7,8</sup>. Los hitos motores en pacientes con SD se alcanzan en una edad más avanzada en comparación con niños de la población general, la sedestación se logra en una media de 10 meses en comparación a los 6 meses en un neurodesarrollo esperado para la población general, gatear se logra a los 25 meses en comparación de los 5 meses y la marcha se logra en una media de 26 meses en comparación de los 12 meses<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que en los pacientes con SD el funcionamiento motor facilita el desarrollo en otros dominios neurológicos como la cognición y el lenguaje,

lograr caminar podría facilitar el desarrollo cognitivo y del lenguaje posterior en niños con SD<sup>10</sup>. Las deficiencias motoras relacionadas con el SD pueden provocar altos niveles de sedentarismo y disminución de la condición física, caracterizada por una menor capacidad aeróbica en los adultos en comparación con sujetos sanos, lo que condiciona daño a la salud en estos pacientes<sup>11</sup>.

En la actualidad no se cuenta con información epidemiológica acerca de los factores implicados en el desarrollo motor en la población mexicana con SD. Además, la evidencia sobre los factores implicados en el logro de los hitos del desarrollo no es muy claro para las personas con SD. De este modo, es importante identificar los factores asociados a un desarrollo motor adecuado, determinar la utilidad de la estimulación temprana para el neurodesarrollo y disminuir la carga económica excesiva para los cuidadores y los servicios de salud. Así, el objetivo de este estudio es describir factores asociados al desarrollo motor en pacientes con SD.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y ambispectivo en la Unidad Médica de Atención Ambulatoria del Hospital General de Zona No. 20 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Puebla. El protocolo se sometió a revisión por el comité de ética local y comité de investigación para la autorización y obtención de número de registro (2022-2108-092).

Se identificaron los pacientes de la consulta externa del servicio de genética médica que contaban con diagnóstico de SD y estudio de cariotipo. Posteriormente se les explicó a los pacientes y tutores en qué consistía el protocolo y se les invitó a participar en dicho estudio. Aquellos tutores de los pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado por escrito y se respondieron sus dudas. De la misma manera, se

proporcionó carta de asentimiento para los pacientes menores de edad de 5 a 17 años.

El tamaño de la muestra fue de  $n = 40$  y se recolectaron datos del expediente electrónico o físico de las variables a determinar, como sexo, lactancia materna y estimulación con rehabilitación. Para la variable mecanismo citogenético se obtuvo el resultado del cariotipo en sangre periférica, el cual se realizó por diferentes laboratorios, por lo que el número de meta-fases analizadas fue de entre 20 y 30.

Se registraron también las siguiente variables

- Prematurez. Nacidos a término (37 semanas de gestación), prematuros moderados tardíos (32 a < 37 semanas de gestación), muy prematuros (28 a < 32 semanas de gestación), prematuro extremo (< 28 semanas de gestación).
- Nivel socioeconómico bajo. Carencias de servicios básicos de vivienda y uno de los siguientes: alimentación o salud o servicios básicos o educación), medio (servicios básicos de vivienda y alimentación cubierta) y alto (hogares con ingresos altos, educación superior y confort material).
- Cardiopatía congénita. Toda alteración estructural o funcional del corazón o de los grandes vasos que persiste después del parto, clasificada como cianógena o acianógena.
- Función tiroidea sin hipotiroidismo (hormonas tiroideas sin alteración), hipotiroidismo congénito (al nacimiento con hormona estimulante de tiroides elevada con hormona T4 disminuida), hipotiroidismo subclínico (hormona estimulante de tiroides elevada con niveles normales de hormona T4), hipotiroidismo adquirido (hormona estimulante de tiroides elevada con hormona T4 disminuida con reporte normal al nacimiento o reporte de tamiz metabólico de hipotiroidismo sin alteraciones).

Se aplicó la escala para la evaluación del desarrollo motor GMFM-88 a pacientes de 5 meses a 16 años. La escala de medición GMFM-88 se validó inicialmente para evaluar la función motora gruesa en niños con parálisis cerebral infantil y se encuentra validada para niños son SD.

Actualmente la escala GMFM-88 es el método de referencia para evaluar la función motora gruesa en patología neurológica pediátrica, consta de 88 ítems divididos en cinco dimensiones (A) decúbito y giro, (B) sentado, (C) gateo y arrodillarse, (D) de pie, (E) caminar correr y saltar, la escala GMFM-88 cuenta con una validez interna con un alfa de Cronbach del 81%. El puntaje de la escala se divide en: 0, no inicia; 1, inicia; 2, completa parcialmente; 3, realiza exitosamente los

hitos, la puntuación bruta se realiza en porcentaje y basado en el promedio de las cinco dimensiones. Se tomó la edad en meses esperada de logro por hito motor del neurodesarrollo, y basado en la puntuación de GMFM-88 se clasificó como: logra los hitos para la edad (no retraso en el neurodesarrollo) y no logra los hitos para la edad (retraso en el neurodesarrollo).

## Análisis estadístico

Se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, estadística descriptiva con media y desviación estándar para los datos normalmente distribuidos, mediana y rango intercuartil (RIC) para los datos con distribución libre. Para las variables cualitativas se obtuvo frecuencia y porcentaje. Se realizó estadística inferencial con prueba  $\chi^2$  para identificar las variables asociadas al desarrollo motor de los pacientes con SD con intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia de 0.05. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 25.

## Resultados

Se recolectaron los datos de 40 pacientes, 22 (55 %) de sexo masculino y 18 (45 %) femenino; la mediana de edad fue de 32.5 meses (RIC: 18.5-44 meses). El mecanismo citogenético predominante que provocó el SD fue la trisomía 21 libre en 22 (55%) pacientes, seguido por el mosaicismo en 18 (45%) pacientes, y ninguno presentó translocación robertsoniana. Veintisiete (67.5 %) nacieron a término, 10 (25%) fueron prematuros moderados tardíos y 3 (7.5%) muy prematuros. La lactancia materna fue recibida durante 3 a 5 meses en 14 pacientes (35.0 %), durante 6 a 11 meses en 7 (17.5%) pacientes, durante 12 o más meses en 7 (17.5 %) pacientes y 12 pacientes no recibieron lactancia materna (30.0 %). Las principales características sociodemográficas se reportan en la [tabla 1](#).

Se identificaron a 18 (45%) pacientes afectados con hipotiroidismo, de los cuales 12 (66.6%) fueron diagnosticados con hipotiroidismo congénito, 3 (16.6%) con hipotiroidismo subclínico y 3 (16.6%) con hipotiroidismo adquirido. Por otro lado, 35 (87.5%) pacientes estudiados presentaron alguna cardiopatía congénita, en todos los casos acianótica, siendo la más frecuente la persistencia del conducto arterioso en 10 (25%) pacientes, seguida de la comunicación interventricular en 4 (10%) pacientes, y la combinación de persistencia del conducto arterioso con comunicación interauricular en

**Tabla 1.** Principales datos sociodemográficos de los participantes

Variable	Mediana n (40)	RIC
Edad	32.5 meses	18.5-44 meses
Sexo	n (40)	%
Masculino	22	55
Femenino	18	45
Nivel socioeconómico	n (40)	%
Bajo	29	72.5
Medio	11	27.5
Ocupación	n (40)	%
Hogar	31	77.5
Estudiante	9	22.5
Escolaridad	n (40)	%
Ninguna	31	77.5
Guardería	1	2.5
Preescolar	3	7.5
Primaria	4	10
Preparatoria	1	2.5

RIC: rango intercuartil.

**Tabla 2.** Trastornos encontrados en los pacientes del estudio

Hipotiroidismo	n (40)	%
Sin hipotiroidismo	22	55
Congénito	12	30
Subclínico	3	7.5
Adquirido	3	7.5
Cardiopatía	n (40)	%
Sí	35	85
No	5	15
Clasificación de la cardiopatía	n (35)	%
Cianótica	0	0
Acianótica	35	100
Tipo de cardiopatía	n (40)	%
Sin cardiopatía	5	0
Canal AV completo	1	2.5
CIV	4	10
PCA	10	25
FOP	2	5
HAP	1	2.5
Canal AV incompleto	1	2.5
PCA e HAP	2	5
PCA + valvulopatía + FOP	1	2.5
CIV + arteria subclavia aberrante + insuficiencia valvular tricúspide y mitral	1	2.5
CIA + CIV + HAP	2	5
CIV IAo	1	2.5
CIA + ITRI + HAP	1	2.5
CIA + PCA	4	10
CIA + CIV + OS	1	2.5
CIA + CIV	1	2.5
CIA + CIV + FOP	1	2.5
FOP + PCA	1	2.5

AV: canal auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; FOP: foramen oval permeable; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IAo: insuficiencia aórtica; ITRI: insuficiencia tricúspide; OS: *ostium secundum*; PCA: persistencia del conducto arterioso.

4 (10%) pacientes. Las características completas se describen en la [tabla 2](#).

Respecto a la estimulación con rehabilitación, esta había sido recibida por 34 (85%) pacientes. La estimulación más recibida fue la rehabilitación física en 24 (70.5%), seguida de la combinación de rehabilitación física y de lenguaje en 4 (11.7 %) y la combinación de rehabilitación física, ocupacional, de lenguaje y multisensorial en 4 (11.7%) pacientes. Por otro lado, uno (2.5%) recibió terapia ocupacional y del lenguaje y uno (2.5%) recibió terapia física y multisensorial. Las características completas se describen en la [tabla 3](#).

En los meses en los que se alcanzaron los hitos del desarrollo, el sostén cefálico tuvo una mediana de 6.5 meses (RIC: 5.25-8.0), la sedestación fue a los 9.0 meses (RIC: 6.2-12.0), ningún paciente reportó haber logrado el gateo, la bipedestación con ayuda fue a los 19.0 meses (RIC: 0-23.0) y la deambulación fue a los 14.5 meses (RIC: 0-24-0) ([Fig. 1](#)). De esta manera se reportó que 3 (7.5%) individuos lograron alcanzar los hitos del desarrollo. Posteriormente, se comparó el alcance de los hitos del desarrollo con respecto al mecanismo citogenético, sexo, prematuridad, lactancia materna, nivel socioeconómico, presencia de cardiopatía, presencia de hipotiroidismo y si tuvieron terapia de rehabilitación, las cuales se describen en la [tabla 4](#). Cabe destacar que el hipotiroidismo no limitó que se alcanzaran los hitos del desarrollo ( $p = 0.046$ ).

## Discusión

En el presente estudio encontramos que el tiempo de logro de los hitos motores del neurodesarrollo se retrasa como lo reportado por otros autores en pacientes con SD y diferente de la población en general ([Fig. 1](#))<sup>9,12,13</sup>. Los principales hitos motores reportados son sedestación, gateo y deambulación, así como afectación en el equilibrio postural<sup>14</sup>. El equilibrio es el dominio más gravemente afectado en niños y adolescentes con SD<sup>15</sup>.

En pacientes con SD, tanto en niños como en adultos, la afectación en las habilidades motoras puede atribuirse a la disminución del tamaño del cuerpo caloso, el cerebelo, la reducción del giro temporal superior y la reducción del volumen del tronco encefálico, las principales afectaciones se manifiestan sobre la hipotonía, el control axial, los trastornos de la coordinación, el equilibrio corporal y la fluidez del movimiento<sup>16</sup>. Los déficits en el tono y la fuerza muscular afectan de manera significativa y desfavorable el logro de los hitos del desarrollo en edades tempranas de la

**Tabla 3.** Características de la rehabilitación recibida por los pacientes estudiados

Rehabilitación	n (40)	%
Sí	34	85
No	6	15
Tipo de rehabilitación	n (40)	%
Ninguna	6	15
Física	24	60
Ocupacional y de lenguaje	1	2.5
Física y multisensorial	1	2.5
Física y de lenguaje	4	10
Física, ocupacional, de lenguaje y multisensorial	4	10

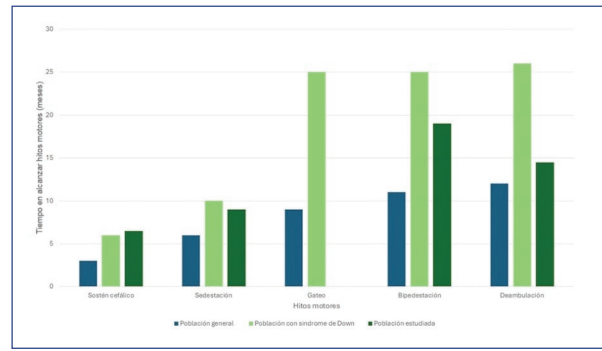
**Tabla 4.** Logro de hitos para la edad por variable

Variable	Sí		No		$\chi^2$
Mecanismo citogenético	n	%	n	%	p
Trisomía libre	3	100	19	51.4	0.103
Mosaico	0	0	18	48.6	
Sexo	n	%	n	%	p
Masculino	1	33.4	21	56.7	0.433
Femenino	2	66.6	16	43.3	
Prematurez	n	%	n	%	p
Término	1	33.33	26	70.3	0.171
Muy prematuro	1	33.33	2	5.4	
Prematuro moderado tardío	1	33.33	9	24.3	
Lactancia materna	n	%	n	%	p
No recibió	1	33.3	11	29.7	0.103
3 a 5 meses	0	0	14	37.8	
6 a 11 meses	0	0	7	18.9	
12 meses o más	2	66.7	5	13.5	
Nivel socioeconómico	n	%	n	%	p
Bajo	1	33.3	28	75.7	0.114
Medio	2	66.7	9	24.3	
Cardiopatía	n	%	n	%	p
Sí	2	66.7	33	89.2	0.257
No	1	33.3	4	10.8	
Hipotiroidismo	n	%	n	%	p
Sí	3	100	15	40.5	0.046*
No	0	0	22	59.5	
Rehabilitación	n	%	n	%	p
Sí	3	100	31	83.8	0.449
No	0	0	6	12.2	

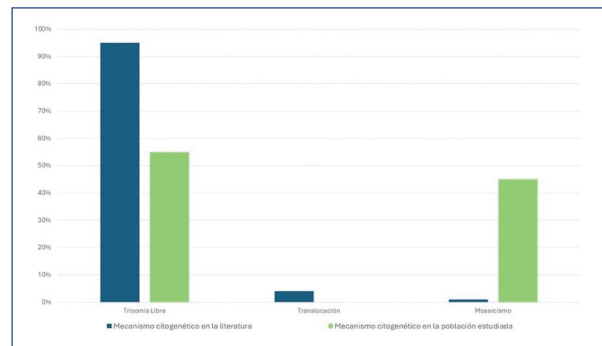
\*Significación estadística:  $p < 0.05$ .

vida; resultando en incapacidades para caminar sin apoyo o insuficiencias en la realización de las actividades de la vida diaria<sup>17</sup>.

El mecanismo citogenético no se asoció al retraso motor en nuestro estudio. Sin embargo, contrario a lo reportado por la literatura, el mosaicismo fue más frecuente en nuestra población que la translocación robertsoniana (Fig. 2)<sup>18,19</sup>. Dado que la trisomía 21



**Figura 1.** Comparación de tiempo esperado para los hitos motores en la población general, en pacientes con síndrome de Down y en la población estudiada (adaptada de Lauteslager et al.<sup>9</sup>, Rota Čeprija et al.<sup>12</sup> y Kim et al.<sup>13</sup>).



**Figura 2.** Porcentaje de tipo de mecanismo citogenético reportado en la literatura vs. porcentaje de tipo de mecanismo en la población estudiada (adaptada de Sánchez-Pavón et al.<sup>18</sup> y Yu et al.<sup>19</sup>).

altera la expresión genética en todas las células del cuerpo, da como resultado rasgos faciales característicos, hipotiroidismo, anomalías auditivas y visuales, malformaciones cardíacas y gástricas, así como retraso en el desarrollo cerebral y cognitivo, lo que implica que el neurodesarrollo en pacientes con SD sea atípico y extremadamente variable<sup>20,21</sup>.

En particular, algunos genes como *DYRK1A*, que se encuentra en el locus 21q22.3, también conocido como la región crítica del SD (DSCR, por sus siglas en inglés), desempeñan funciones vitales para el neurodesarrollo. Se han descrito funciones biológicas de señalización, en procesos de corte y empalme (*splicing*) del ARNm, transcripción de cromatina, reparación de daño del ADN, supervivencia y control del ciclo celular, así como plasticidad sináptica. La sobreexpresión de 1.5 veces de *DYRK1A* es la causa de varios

síntomas observados en pacientes con SD, esto probablemente se deba al papel crítico de este gen en el desarrollo neuronal y el momento de la diferenciación de las células progenitoras neuronales<sup>22</sup>. Otro gen que pudiera estar implicado en el fenotipo motor de los pacientes con SD es *CCR3*, que codifica para el receptor de quimiocinas C-C3, el cual está implicado en la migración neuronal, la proliferación celular, la actividad sináptica y la mediación de la neuroinflamación<sup>23</sup>. También, el gen *APP*, que codifica la proteína precursora de amiloide, el cual interviene en la acumulación de péptidos amiloides y condiciona a estrés oxidativo neuronal<sup>22,24</sup>.

Contrario a la creencia del fenotipo atenuado por mosaicismos, se ha reportado que la aneuploidía en mosaico puede conducir a la pérdida neuronal mediante apoptosis y afectaciones cognitivas en el desarrollo neurológico, los individuos que solo tienen entre 1 y 10% de células trisómicas del cromosoma 21 y no muestran características del SD también desarrollan demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, lo que sugiere que incluso niveles bajos de mosaicismos por trisomía 21 pueden conducir a este tipo de demencia. En este sentido, los mecanismos y vías por las que el mosaicismo neuronal produce alteración del neurodesarrollo y condiciones neurodegenerativas son complejos; afecta procesos de reparación de del ADN, respuesta al estrés de transcripción, dinámica de microtúbulos del citoesqueleto, mitosis e inflamación que confluyen en degeneración y apoptosis neuronal<sup>24</sup>.

La prematuridad se ha descrito como factor de riesgo para alteraciones del neurodesarrollo, en especial del desarrollo motor, en comparación con los nacidos a término o posttérmino; sin embargo, en nuestra población no encontramos relación con el alcance de los hitos del neurodesarrollo<sup>25,26</sup>. Es probable que la prematuridad tenga efectos negativos en el desarrollo neurológico; estudios han demostrado que los bebés prematuros muestran un peor desarrollo motor grueso en el primer año de vida en comparación con los bebés a término<sup>27</sup>.

Los prematuros tienen un mayor riesgo de déficits de desarrollo incluso en ausencia de cualquier lesión cerebral detectable. Si bien la asociación entre la prematuridad y los resultados del desarrollo está bien establecida, los mecanismos que impulsan la asociación siguen sin estar claros. Una posibilidad son las alteraciones en el desarrollo cerebral que surgen de la exposición al entorno extrauterino antes de lo habitual<sup>28</sup>.

Se ha descrito que las disfunciones neurológicas menores tienen una alta incidencia en niños prematuros. Este término se utiliza para describir «alteraciones neurológicas en niños que no desarrollan parálisis cerebral, pero tienen alguna alteración neuromotora», como dificultad en la postura, regulación del tono muscular, equilibrio, coordinación o presencia de reflejos anormales<sup>29</sup>. Múltiples condiciones pueden alterar la hemodinámica de los prematuros, lo que resulta en una reducción de oxígeno, aumentando el riesgo de lesión cerebral. Incluso la asfixia aguda en el momento del nacimiento es un contribuyente importante al daño cerebral en los bebés prematuros<sup>25,30</sup>.

En este sentido, existe mayor riesgo de lesión cerebral en recién nacidos con alguna cardiopatía congénita compleja dado por una circulación deficiente, una capacidad reducida de oxígeno en sangre al cerebro fetal y un crecimiento cerebral deficiente en el útero en comparación con los neonatos sin esta alteración<sup>31</sup>. El retraso del desarrollo motor es el primer dominio en el que la cardiopatía congénita se hace evidente como una adquisición tardía de los hitos asociados con una hipotonía muscular generalizada<sup>32</sup>.

Los niños con cardiopatía congénita compleja tienen tasas más altas de retraso en el desarrollo. Se cree que la falta de maduración cerebral secundaria a la neurogénesis cortical deteriorada es la base de estos déficits neurocognitivos y de desarrollo observados en pacientes con esta afección. Múltiples estudios han demostrado que, además de las lesiones estructurales de la sustancia blanca, se puede observar una reducción focal y general del volumen cerebral<sup>33</sup>.

En la población estudiada, la cardiopatía más frecuente en pacientes con SD fue la persistencia del conducto arterioso, este dato contrasta a lo reportado en la literatura donde la cardiopatía más frecuente en México fueron defectos de tabicación<sup>34</sup>. Los mecanismos patológicos de las cardiopatías en pacientes con SD describen alteración en la interacción de los productos de *DYRK1A* con las proteínas de la familia de la ciclina D, incrementando su fosforilación y degradación proteosómica, lo que desregula y compromete la proliferación de los cardiomiocitos, así como de procesos de remodelado mal adaptativo, independientemente del mecanismo citogenético de SD<sup>22</sup>. Así, abre pauta a continuar estudiando estrechamente las anomalías cardíacas como un proceso dinámico y que puede estar relacionado con otros factores medioambientales en México. Incluso otros autores han reportado la persistencia del conducto arterioso como principal cardiopatía en pacientes con SD en México<sup>35</sup>.

Por otro lado, la frecuencia de hipotiroidismo fue similar a lo reportado en la literatura en desórdenes endocrinológicos en SD que afecta del 13 al 63% de los casos<sup>36</sup>. Además, se pudo identificar un comportamiento interesante entre los resultados encontrados en pacientes con hipotiroidismo y terapia de rehabilitación. Así, los niños con SD que presentaron hipotiroidismo alcanzaron los hitos del neurodesarrollo antes que los niños sin hipotiroidismo; esto es contrario a lo esperado, dado que el hipotiroidismo por sí solo puede causar grave déficit en el neurodesarrollo<sup>37</sup>. Así mismo, se encontró que estos niños (con SD e hipotiroidismo) recibieron más terapias de rehabilitación, dos o tres tipos de rehabilitación, en comparación con los niños sin hipotiroidismo que recibían solo terapia física, lo cual puede condicionar sesgo en los resultados y ser la causa real de la mejoría en el logro de los hitos del neurodesarrollo. Posiblemente la coexistencia de dos afecciones ligadas al retraso del neurodesarrollo condiciona mayor requerimiento de rehabilitación multidisciplinaria y, al mismo tiempo, mayor compromiso por parte de los familiares en llevar a cabo las terapias con todo el esfuerzo que esto implica.

La evidencia científica muestra que la rehabilitación motora temprana, antes de los 6 meses, puede ser eficaz para reducir el retraso motor en los niños con SD<sup>38</sup>. En un estudio realizado por Razón-Hernández et al., los pacientes con hipotiroidismo congénito de 4 a 6 años que recibieron tratamiento con levotiroxina mostraron una mejoría en sus funciones motoras<sup>39</sup>. Esto nos plantea la pregunta de si la levotiroxina posee un efecto potenciador sobre el logro de los hitos del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo.

Para entender mejor la relación entre el hipotiroidismo y su relación con el logro de los hitos del neurodesarrollo se requieren más estudios controlados con mayor muestra que puedan evaluar el neurodesarrollo con la administración de levotiroxina para confirmar dicho efecto potenciador, así como el tipo de rehabilitación y el tiempo invertido en esta.

Por otro lado, se identificó una frecuencia inesperada en el mecanismo citogenético de mosaicismo en los pacientes con SD, reconocemos que este estudio posee limitantes para dar explicación a este hallazgo. La proporción elevada de mosaicismo podría reflejar particularidades de la dinámica poblacional local, sin embargo son necesarios más estudios con una cohorte más amplia para explorar posibles factores que la expliquen.

## Conclusiones

En el presente estudio se comprobó que el SD se relaciona con el retraso del desarrollo motor; sin embargo, este último no mostró una diferencia estadísticamente significativa con el sexo, la edad, la prematuridad, lactancia materna, nivel socioeconómico, cardiopatía, mecanismo citogenético o rehabilitación. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el hipotiroidismo y los hitos motores, por lo que son necesarias futuras investigaciones para profundizar en el papel que tiene el hipotiroidismo, su tratamiento y control en el logro de los hitos del desarrollo. Cabe mencionar que los pacientes que lograron los hitos recibieron una rehabilitación más diversa, lo que sugiere que un enfoque multidimensional es más efectivo que solo la rehabilitación física.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes que participaron en el estudio, a las autoridades de educación e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, a la Universidad de Guadalajara y a La Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI).

## 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 su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.**

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

**Referencias**

- Blanco-Montaño A, Ramos-Arenas M, Yerena-Echevarría BA, Miranda-Santizo LD, Ríos-Celis AL, Dorantes-Gómez AT, et al. Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(5):638-44. doi:10.5281/zenodo.8316459
- Parizot E, Dard R, Janel N, Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1063-7. doi:10.1007/s10815-019-01457-2
- Abukhaled Y, Hatab K, Awadhalla M, Hamdan H. Understanding the genetic mechanisms and cognitive impairments in Down syndrome: towards a holistic approach. *J Neurol.* 2024;271(1):87-104. doi:10.1007/s00415-023-11890-0
- Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(5):289-96.
- Gomez A, Sirigu A. Developmental coordination disorder: core sensori-motor deficits, neurobiology and etiology. *Neuropsychologia.* 2015;79(Pt B):272-87. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.032
- Anil MA, Shabnam S, Narayanan S. Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2019;63(8):992-1014. doi:10.1111/jir.12617
- Huanca-Payehuana DJ, Esquiagola-Apaza BG, Huanca-Esquiagola SM. Hitos del desarrollo psicomotor. *Rev Med Rebagliati.* 2020;3(1):24-32.
- García-Del Pino-Ramos S, Romero-Galisteo RP, Piñero-Pinto E, Lirio-Romero C, Palomo-Carrion R. Eficacia de la marcha en cinta rodante sobre el desarrollo motor de niños con parálisis cerebral y síndrome de Down. *Medicina (B Aires).* 2021;81(3):367-74.
- Lauteslager PEM, Volman MCMJ, Lauteslager T, van den Heuvel ME, Jongerling J, Klugkist IG. Basic motor skills of children with Down syndrome: creating a motor growth curve. *Pediatr Phys Ther.* 2020;32(4):375-80. doi:10.1097/PEP.0000000000000743
- Yamauchi Y, Aoki S, Koike J, Hanzawa N, Hashimoto K. Motor and cognitive development of children with Down syndrome: the effect of acquisition of walking skills on their cognitive and language abilities. *Brain Dev.* 2019;41(4):320-6. doi:10.1016/j.braindev.2018.11.008
- Covain S, Baillieu S, Nguyen TD, Guinot M, Doutreleau S, Bricot VA. Gender differences, motor skills and physical fitness heterogeneity in adults with Down's syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(4):1367. doi:10.3390/jcm12041367
- Rota Čepriņa A, Pranić SM, Šunjić M, Kozina T, Božić J, Kozina S. Impact of neonatal body (dis)proportionality determined by the cephalization index on gross motor development in children with Down syndrome: a prospective cohort study. *Children (Basel).* 2022;10(1):13. doi:10.3390/children10010013
- Kim HI, Kim SW, Kim J, Jeon HR, Jung DW. Motor and cognitive developmental profiles in children with Down syndrome. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(1):97-103. doi:10.5535/arm.2017.41.1.97
- Moriyama CH, Massetti T, Crocetta TB, Silva TDD, Mustacchi Z, Guarneri R, et al. Systematic review of the main motor scales for clinical assessment of individuals with Down syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2020;23(1):39-49. doi:10.1080/17518423.2019.1687598
- Jain PD, Nayak A, Karnad SD, Doctor KN. Gross motor dysfunction and balance impairments in children and adolescents with Down syndrome: a systematic review. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(3):142-9. doi:10.3345/cep.2021.00479
- Alesi M, Giustino V, Gentile A, Gómez-López M, Battaglia G. Motor coordination and global development in subjects with Down syndrome: the influence of physical activity. *J Clin Med.* 2022;11(17):5031. doi:10.3390/jcm11175031
- Büyükcavcı R, Büyükcavcı MA, Aktürk S, Arslan FN, Doğan D, Canaloğlu SK. The relationship between motor performance and femoral cartilage thickness in children with Down syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(2):351-5. doi:10.1007/s13760-019-01105-7
- Sánchez-Pavón E, Mendoza H, García-Ferreira J. Trisomy 21 and assisted reproductive technologies: a review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(1):129-41. doi:10.5935/1518-0557.20210047
- Yu YE, Xing Z, Do C, Pao A, Lee EJ, Krinsky-McHale S, et al. Genetic and epigenetic pathways in Down syndrome: insights to the brain and immune system from humans and mouse models. *Prog Brain Res.* 2020;251:1-28. doi:10.1016/bs.pbr.2019.09.002
- Ponroy Bally B, Murai KK. Astrocytes in Down syndrome across the lifespan. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:702685. doi:10.3389/fncel.2021.702685
- Xing Z, Li Y, Cortes-Gomez E, Jiang X, Gao S, Pao A, et al. Dissection of a Down syndrome-associated trisomy to separate the gene dosage-dependent and -independent effects of an extra chromosome. *Hum Mol Genet.* 2023;32(13):2205-18. doi:10.1093/hmg/ddad056
- Deboever E, Fistrovich A, Hulme C, Dunckley T. The omnipresence of DYRK1A in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9355. doi:10.3390/ijms23169355
- Salemi M, Cannarella R, Marchese G, Salluzzo MG, Ravo M, Barone C, et al. CCR3 gene overexpression in patients with Down syndrome. *Mol Biol Rep.* 2021;48(6):5335-8. doi:10.1007/s11033-021-06503-w
- Potter H, Chial HJ, Caneus J, Elos M, Elder N, Borysov S, et al. Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Front Genet.* 2019;10:1092. doi:10.3389/fgene.2019.01092
- Martini S, Savini S, Sansavini A, Corvaglia L. Predischarge cerebral oxygenation and psychomotor outcome in very preterm infants: is there an association? *Eur J Pediatr.* 2022;181(10):3711-4. doi:10.1007/s00431-022-04578-6
- Montoya JC, Soto J, Satizábal JM, Sánchez A, García F. Genomic study of the critical region of chromosome 21 associated to Down syndrome. *Colomb Med.* 2011;42(1):26-38. doi:10.25100/cm.v42i1.748
- Zhou L, Zhong W, Liu L. Investigation and influence analysis of motor development in preterm infants. *Am J Transl Res.* 2023;15(1):273-80.
- Cook KM, De Asis-Cruz J, Kim JH, Basu SK, Andescavage N, Murnick J, et al. Experience of early-life pain in premature infants is associated with atypical cerebellar development and later neurodevelopmental deficits. *BMC Med.* 2023;21(1):435. doi:10.1186/s12916-023-03141-w
- Cuesta-Gómez A, Fernández-González P, Carratalá-Tejada M, Aguilar-Bejines I. Differences in motor development between preterm infants and full-term preschool children. *Children (Basel).* 2024;11(2):252. doi:10.3390/children11020252
- Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. Preventing brain injury in the preterm infant-current controversies and potential therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1671. doi:10.3390/ijms22041671
- Huisenga D, la Bastide-van Gemert S, van Bergen AH, Sweeney JK, Hadders-Algra M. Motor development in infants with complex congenital heart disease: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(1):17-25. doi:10.1111/dmcn.15287
- Kaeslin R, Latal B, Mitteregger E. A systematic review of early motor interventions for infants with congenital heart disease and open-heart surgery. *Syst Rev.* 2023;12(1):149. doi:10.1186/s13643-023-02320-3
- Sahel A, Ceschin R, Badaly D, Lewis M, Lee VK, Wallace J, et al. Increased cerebello-prefrontal connectivity predicts poor executive function in congenital heart disease. *J Clin Med.* 2023;12(16):5264. doi:10.3390/jcm12165264
- de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(9):894-9. doi:10.1016/S0300-8932(03)76978-4
- Arias-Lobo R, Lupinta-Paredes E, Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, García-Montes JA, Patiño-Bahena EJ, et al. Abordaje terapéutico de cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Arch Cardiol Mex.* 2023;93(3):294-9. doi:10.24875/ACM.22000053
- Al Qassimi AM, Al Marzooq RA, Alfaraj LH, Al Radhwan NM, Al-Askari ZA, Alkhalifah AS. Prevalence and impact of endocrinopathies on growth in pediatric Down syndrome patients: a retrospective analysis. *Saudi Med J.* 2025;46(4):364-71. doi:10.15537/smj.2025.46.4.20241117
- LaFranchi SH. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:666207. doi:10.3389/fendo.2021.666207
- Okada S, Uejo T, Hirano R, Nishi H, Matsuno I, Muramatsu T, et al. Assessing the efficacy of very early motor rehabilitation in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2019;213:227-31.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.038
- Razón-Hernández KC, Osnaya-Brizuela N, Valenzuela-Peraza A, Ontiveros-Mendoza E, Rodríguez-Serrano LM, Pacheco-Rosado J, et al. Neuropsychological alterations in patients with congenital hypothyroidism treated with levothyroxine: linked factors and thyroid hormone hyposenitivity. *J Clin Med.* 2022;11(12):3427. doi:10.3390/jcm11123427

# Obesidad y dislipidemia en pacientes con craneofaringioma antes y un año después de la resección quirúrgica

Aleida Rivera-Hernández<sup>1</sup>, Adriana de J. Gaspar-Rodríguez<sup>1</sup> y Jessie N. Zurita-Cruz<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología Pediátrica, Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>3</sup>Unidad Periférica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** El craneofaringioma se caracteriza por manifestaciones clínicas derivadas de la compresión de estructuras del sistema nervioso central, deficiencias hormonales hipofisarias, así como obesidad. El objetivo fue identificar la frecuencia de obesidad y dislipidemia y sus factores de riesgo en pacientes pediátricos con craneofaringioma antes y después de la resección quirúrgica. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo del año 2014 al 2023 en pacientes pediátricos craneofaringiomas evaluados antes de la cirugía y a los 12 meses posteriores. Se recopilaron datos antropométricos, perfil de lípidos y estudios. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas como mediana. Se usaron pruebas estadísticas según el tipo de variable y regresiones logística y lineal para identificar factores asociados y cambios en el incremento ( $\Delta$ ) del índice de masa corporal estandarizado (zIMC, Z score del IMC). **Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes, mediana de edad 6 años, el 61.7% de sexo masculino. Al diagnóstico, el 27.7% tenía obesidad y el 10.6% sobrepeso. El diámetro tumoral fue de 3 cm. El zIMC aumentó significativamente (0.46 vs. 1.70;  $p < 0.001$ ), con incremento de obesidad al 68.1%. La dislipidemia aumentó del 12.7 al 32.6%, principalmente la hipertrigliceridemia (25.5%). Inicialmente, el 66% no tenía deficiencias hormonales, pero a los 12 meses posquirúrgico el 95.7% ya tenían alguna deficiencia. El sexo masculino y presentar obesidad al inicio del seguimiento fueron los factores relacionados a presentar obesidad a los 12 meses posquirúrgico. **Conclusiones:** La obesidad y dislipidemia aumentaron significativamente tras la cirugía, acompañadas de un incremento en las disfunciones hormonales.

**Palabras clave:** Obesidad. Craneofaringioma. Dislipidemia. Adolescentes.

## Obesity and dyslipidemia in patients with craniopharyngioma before and one year after surgical resection

### Abstract

**Background:** Craniopharyngioma is characterized by clinical manifestations resulting from the compression of central nervous system structures, pituitary hormonal deficiencies, and obesity. The aim was to identify the frequency of obesity and dyslipidemia and their risk factors in pediatric patients with craniopharyngioma before and after surgical resection.

#### \*Correspondencia:

Jessie N. Zurita-Cruz  
E-mail: zuritajn@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-04-2025

Fecha de aceptación: 04-12-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.25000042

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):102-112

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 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/>).

**Methods:** This was a retrospective cohort study conducted from 2014 to 2024 in pediatric patients with craniopharyngioma, evaluated before surgery and 12 months postoperatively. Anthropometric data, lipid profiles, and laboratory studies were collected. The Wilcoxon test was used for quantitative variables and the McNemar test for qualitative variables.

**Results:** A total of 47 patients were included, with a median age of 6 years; 61.7% were male. At diagnosis, 27.7% had obesity and 10.6% were overweight. The median tumor diameter was 3 cm. The body mass index Z score increased significantly (0.46 vs. 1.70;  $p < 0.001$ ), with obesity rising to 68.1%. Dyslipidemia increased from 12.7 to 32.6%, mainly due to hypertriglyceridemia (25.5%). Initially, 66% had no hormonal deficiencies, but by 12 months post-surgery, 95.7% had developed at least one. Male sex and the presence of obesity at the beginning of follow-up were associated with obesity at 12 months post-surgery. **Conclusions:** Obesity and dyslipidemia significantly increased after surgery, accompanied by a rise in hormonal dysfunctions.

**Keywords:** Obesity. Liver enzymes. Metabolic syndrome. Adolescent.

## Introducción

El craneofaringioma es un tumor intracraneal benigno, que se localiza en la región hipotálamo-hipofisaria y representa entre el 6 y el 10% de los tumores cerebrales pediátricos<sup>1,2</sup>. Se considera el tumor intracraneal más común en esta región, con una incidencia bimodal que presenta un primer pico en niños entre los 5 y 15 años, y un segundo en la quinta década de la vida<sup>3</sup>. Su impacto clínico se debe principalmente a la compresión de estructuras del sistema nervioso central y a las deficiencias hormonales derivadas del daño hipotalámico e hipofisario.

A pesar de su naturaleza benigna, el craneofaringioma conlleva una elevada morbilidad debido a sus secuelas endocrinas, metabólicas y neurocognitivas, que afectan la calidad de vida de los pacientes a largo plazo<sup>4,5</sup>. La supervivencia a 5 años oscila entre el 83 y el 96%, mientras que a 20 años disminuye hasta el 62%<sup>2</sup>. La mortalidad de estos pacientes es de 3 a 6 veces mayor en comparación con la población general, principalmente por complicaciones cardiovasculares y metabólicas asociadas a la obesidad hipotalámica (OH)<sup>6,7</sup>.

El cuadro clínico del craneofaringioma es insidioso y la realización del diagnóstico puede variar desde semanas hasta varios años<sup>8</sup>. Sus manifestaciones derivan de la compresión del quiasma óptico, el hipotálamo y la hipófisis, lo que provoca síntomas visuales en el 64-84% de los casos<sup>3,8</sup>, además de deficiencias hormonales presentes al diagnóstico en hasta en el 90% de los pacientes<sup>9</sup>. La diabetes insípida, la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) y el hipocortisolismo son comunes en esta población<sup>10</sup>.

Un hallazgo relevante en niños con craneofaringioma es la OH, la cual se ha identificado desde el diagnóstico en el 5-19% de los casos<sup>2,11</sup>. Se ha propuesto que esta condición se debe a la disrupción del circuito de retroalimentación negativa de la leptina, una adipocitocina

que regula la saciedad a nivel hipotalámico<sup>12</sup>. Además, tras la cirugía, hasta el 61% de los pacientes presentan obesidad grave<sup>12,13</sup>, lo que aumenta el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>. La literatura reporta que la dislipidemia se incrementa significativamente después del tratamiento, afectando a entre el 12.7 y el 32.6% de los pacientes, con predominio de hipertrigliceridemia (25.5%)<sup>11</sup>.

El tratamiento estándar del craneofaringioma es la cirugía, aunque en tumores de gran extensión o adheridos a estructuras críticas se emplean terapias complementarias como radioterapia o quimioterapia intraquística<sup>2,14</sup>. Sin embargo, el daño hipotalámico posquirúrgico es un factor determinante en la alta morbilidad de estos pacientes, con disfunción hipotalámica reportada en hasta el 80% después de la cirugía<sup>12,15</sup>.

Dado que el craneofaringioma afecta a áreas clave para la regulación del metabolismo y la homeostasis, es fundamental evaluar su impacto en el desarrollo de obesidad y dislipidemia, tanto antes como después del tratamiento quirúrgico. En nuestra población pediátrica es crucial identificar las deficiencias hormonales preexistentes para optimizar la terapia de reemplazo antes de la cirugía, así como monitorear las alteraciones metabólicas y endocrinas que surgen tras la intervención.

El conocimiento de la frecuencia de obesidad y dislipidemia en estos pacientes permitirá implementar estrategias preventivas y terapéuticas oportunas. La identificación de estos trastornos metabólicos podría mejorar el seguimiento clínico y la calidad de vida de los pacientes, reduciendo la morbimortalidad a mediano y largo plazo.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo comparar la frecuencia de obesidad y dislipidemia en pacientes pediátricos con craneofaringioma antes y un año después de la resección quirúrgica, con el fin de generar información relevante para el manejo integral de esta población.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio cohorte retrospectivo entre enero de 2014 y agosto de 2023 en un centro hospitalario pediátrico de tercer nivel de atención en México. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de craneofaringioma a los cuales no se les hubiera realizado resección quirúrgica antes de la valoración por el departamento de endocrinología. El criterio de exclusión fue que el expediente estuviera incompleto. Se recabaron datos de las siguientes variables al diagnóstico y un año posterior al tratamiento quirúrgico: datos antropométricos y la valoración endocrinológica, en donde se registró la presencia hipopituitarismo, que incluyó el perfil de tiroides, cortisol, examen general de orina, electrolitos séricos y urinarios, somatomedina C (o factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1]), hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH), testosterona o estrógenos de acuerdo con el sexo y perfil de lípidos (que incluye colesterol total, colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], triglicéridos [TGL] y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL]). Como parte del abordaje endocrinológico de estos pacientes en nuestro hospital, previo a la cirugía se les realiza una evaluación completa que incluye antropometría, perfil de lípidos y estudios hormonales para identificar hipopituitarismo; la evaluación endocrinológica se repite en el posquirúrgico inmediato, mediato, al mes, y a los 3, 6, 9 y 12 meses posquirúrgico. Esto incluye la antropometría y el perfil de lípidos a los 6 y 12 meses posquirúrgicos. En relación con el tumor, se documentó el diámetro máximo observado en la resonancia magnética (RM), el resultado del estudio histopatológico y el porcentaje de resección tumoral reportado en la hoja quirúrgica.

### Antropometría

Un nutricionista o médico certificado registra en forma sistemática los indicadores antropométricos de cada sujeto en el expediente clínico. La estatura se midió utilizando el estadiómetro SECA modelo 769. La medición del peso se realizó mediante el método de bioimpedancia (Tanita BC-568 Segmental Body Composition Monitor, Tokio, Japón) con el paciente descalzo y usando solo ropa interior, como se describe en otro lugar.

## Definiciones

Se consideró hipopituitarismo cuando presentaba deficiencia de uno o más ejes hipofisarios. Para realizar el diagnóstico de las deficiencias de cada eje hipofisario se consideraron los siguientes criterios diagnósticos: falla gonadal debida a hipogonadismo hipogonadotrófico: disminución de testosterona (TT) con valores anormales disminuidos de FSH y de LH, o inapropiadamente normales para el nivel de testosterona en pacientes masculinos adolescentes; mientras que en niñas o mujeres adolescentes por disminución de estradiol (E2) aunado a nivel de FSH y LH disminuidos o inapropiadamente normales para el nivel de estradiol<sup>16</sup>. Disminución de la función del eje de la GH: reducción del IGF-1 de acuerdo con el sexo y edad<sup>17,18</sup>. Hipotiroidismo central: disminución de tiroxina (T4) libre acompañada de tirotrópina (u hormona estimulante de la tiroides [TSH]) normal o reducida<sup>19</sup>. Disfunción adrenocortical central: cuando el cortisol (COR) en la mañana es  $< 3 \mu\text{g/dl}$ , el antecedente del tumor en área hipotálamo-hipofisaria y del procedimiento quirúrgico<sup>20</sup>. Diabetes insípida (DI): se define por la presencia concomitante de poliuria hipotónica inapropiada (diuresis  $> 4\text{-}5 \text{ ml/kg/h}$  o  $> 3 \text{ l/24 h}$  y osmolaridad urinaria  $< 300 \text{ mOsm/kg}$ ) junto con niveles séricos de sodio elevados o normales<sup>21</sup>.

La dislipidemia se definió con la presencia de elevación de LDL (niveles séricos de LDL  $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ) o hipertrigliceridemia (niños  $< 10$  años, TGL  $\geq$  percentil 90 para la edad y sexo; niños  $> 10$  años, TGL  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ) o c-HDL reducido (niños  $< 10$  años, c-HDL  $<$  percentil 10 para la edad y sexo; niños  $> 10$  años, c-HDL  $< 40 \text{ mg/dl}$  en hombres y  $< 50 \text{ mg/dl}$  en mujeres)<sup>22,23</sup>.

La obesidad se definió como un índice de masa corporal (IMC)  $\geq$  percentil 95 y el sobrepeso como un IMC  $\geq$  percentil 85 para la edad y el sexo, de acuerdo con las tablas de crecimiento de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del año 2000<sup>22,24</sup>.

### Tratamiento en caso de hipopituitarismo, obesidad y dislipidemia

Se dio suplementación hormonal específica para cada deficiencia.

En las pacientes con hipogonadismo, el tratamiento se inicia con estrógenos conjugados en comprimidos de 0.625 mg, administrando una dosis inicial de 0.156 mg al día. A los 6 meses, la dosis se incrementa a 0.312 mg diarios; transcurridos otros 6 meses, se

aumenta a 0.468 mg diarios, y posteriormente, por un periodo adicional de 6 meses, se administra la dosis completa de 0.625 mg diarios. Una vez alcanzada la dosis plena, se inician ciclos combinados con medroxi-progesterona. El esquema consiste en estrógenos conjugados 0.625 mg (1 comprimido cada 24 horas) desde el día 1 hasta el día 25 de cada mes calendario, agregando medroxiprogesterona 10 mg diarios del día 16 al 25. Este esquema se repite mensualmente y se acompaña de un registro del calendario menstrual para el seguimiento clínico.

En los pacientes con deficiencia de GH no se inició tratamiento sustitutivo, ya que este requiere haber completado al menos dos años de seguimiento sin evidencia de recidiva tumoral o ausencia de imagen sugestiva de remanente tumoral en la RM.

En casos de hipotiroidismo central, se administró levotiroxina a dosis ajustadas según peso y edad pediátrica (3 a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), con modificaciones posteriores basadas en los resultados del perfil tiroideo, con el objetivo de mantener las concentraciones de T4 libre y T4 total en el tercio superior del rango de referencia del ensayo.

Para el hipocortisolismo, se prescribió prednisona en tabletas de 5 mg, a una dosis de 6  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de superficie corporal/día, dividida en dos tomas (8:00 y 20:00 horas) y durante la evolución se vigila si el paciente desarrolla datos clínicos de hipercortisolismo (fenotipo cushingoide). La dosificación se calculó con base en la superficie corporal ajustada al peso ideal, no al peso real en pacientes con obesidad, con el fin de evitar una sobreestimación.

En la diabetes insípida, se utilizó acetato de desmopresina en tabletas de 0.2 mg (equivalente a 0.178 mg de desmopresina por vía oral), en un rango de 0.1 a 1.2 mg al día, fraccionado cada 8 o 12 horas, acompañado de un estricto control de la ingesta de líquidos en el hogar<sup>15</sup>.

Los pacientes en quienes se detectó sobrepeso, obesidad o dislipidemia fueron referidos a la nutrióloga y a la educadora en diabetes del servicio de endocrinología, para implementar un plan de alimentación individualizado, recomendaciones de actividad física (iniciando con 30 minutos diarios y progresando hasta 60 minutos), así como estrategias de manejo cognitivo-conductual.

### **Medición del perfil cardiometabólico y perfil hormonal**

Los niveles de TGL, c-HDL y colesterol total se determinaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos

(Bayer Diagnostics, Puteaux, Francia). Se consideraron aceptables coeficientes de variación intra- e interensayo < 7%. También se generó una curva estándar para cada ensayo.

Los niveles de LH, FSH, testosterona, estrógenos, IGF-1, TSH, T4 total y T4 libre se determinaron mediante un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (ECLIA). Todas las pruebas de ECLIA se realizaron por duplicado utilizando el equipo COBAS 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianapolis, IN, EE. UU.), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para el cálculo del c-LDL se utilizó la fórmula de Friedewald modificada por DeLong.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas tuvieron una distribución no paramétrica y se presentaron como mediana, y rangos intercuartiles (RIQ). Se calculó el incremento ( $\Delta$ ) del Z score del IMC (zIMC) al calcular la diferencia entre zIMC final e inicial. Para comparar la proporción de las deficiencias hormonales antes y 12 meses después de la cirugía se utilizó la prueba de McNemar y para comparar el Z score y perfil de lípidos se utilizó Wilcoxon de medidas repetidas. Para comparar las variables cualitativas y cuantitativas entre los pacientes con obesidad y peso adecuado al final del seguimiento se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba  $\chi^2$  o exacta de Fisher, respectivamente. Para comparar el  $\Delta$  del zIMC entre los pacientes que tenían obesidad y no la presentaban al inicio del seguimiento se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se realizaron análisis de regresión múltiple para identificar las variables que se asociaron con la presencia de obesidad y dislipidemia al final del seguimiento (regresión logística) y con la modificación en el  $\Delta$  del zIMC (regresión lineal).

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Para los análisis estadísticos se utilizó el *software* STATA (Stata Corp, College Station, TX, EE. UU.), versión 14.0.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Ética en Investigación y Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (número de registro R-2024-3603-011).

### **Resultados**

Se identificaron un total de 106 pacientes de la base de datos del departamento de endocrinología y

neurocirugía pediátrica, de enero del 2014 a agosto del 2023, con diagnóstico de panhipopituitarismo, DI o craneofaringioma; de estos pacientes, 59 tenían diagnóstico de craneofaringioma, sin embargo cuatro iniciaron seguimiento en otro hospital y no cumplían con los criterios de inclusión, también se descartaron ocho pacientes que durante el seguimiento cumplieron la mayoría de edad (18 años), por lo que no se contaba con el expediente en físico en el archivo del hospital. Al final se incluyeron 47 pacientes.

### Descripción de los pacientes al inicio del seguimiento

De los 47 pacientes incluidos, la mediana de edad fue de 6 años, con predominio del sexo masculino ( $n = 29$ , 61.7%). Respecto al estado nutricional, el 61.7% de los pacientes ( $n = 29$ ) se encontraban con un peso adecuado, el 27.7% ( $n = 13$ ) con obesidad y el 10.6% de los casos ( $n = 5$ ) con sobrepeso (Tabla 1). El 12.7% de los pacientes ( $n = 6$ ) presentaron dislipidemia, un paciente con elevación de c-LDL, dos pacientes con disminución del c-HDL, un paciente con hipertrigliceridemia y dos pacientes con hipertrigliceridemia y disminución en el c-HDL.

Al momento del diagnóstico, el hipocortisolismo (12.8%) y el hipotiroidismo central (12.8%) fue la deficiencia hormonal más frecuente (Tabla 2). En relación con la estatura, se identificó que siete pacientes presentaban valores  $\leq -2$  DE (desviaciones estándar) respecto a la media; de ellos, tres tenían deficiencia de GH y dos cumplían con el criterio de talla baja familiar.

El reporte del procedimiento quirúrgico fue resección total en todos los pacientes, con una mediana en el diámetro del tamaño del craneofaringioma de 3.0 cm (RIQ: 2.0-3.8 cm).

### Seguimiento de los pacientes con craneofaringioma

Durante el seguimiento a los 12 meses del tratamiento, lo relacionado con el zIMC, los pacientes tuvieron un incremento con diferencia estadísticamente significativa (0.46 vs. 1.70;  $p < 0.001$ ), el  $\Delta$  del zIMC tuvo una mediana de 1.0 (RIQ: 0.21-1.68) y la proporción de obesidad a los 12 meses de seguimiento también tuvo un incremento con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2).

De los 13 pacientes que iniciaron con obesidad, estos continuaron con el mismo estado de

**Tabla 1.** Características al inicio del seguimiento de pacientes pediátricos con craneofaringioma incluidos en el estudio

Características	Total (n = 47)
Edad (años) Mediana (RIQ)	6 (5-11)
Sexo Femenino, n (%) Masculino, n (%)	18 (38.3) 29 (61.7)
Antropometría y presión arterial, mediana (RIQ)	
Peso, kg	24.5 (19.0-33.2)
Z score del peso	0.25 (-0.85 a 1.55)
Estatura, cm	121.0 (1.09-1.36)
Z score de la estatura	-0.53 (-1.56-0.26)
Z score del índice de masa corporal	0.46 (-0.38-1.32)
Presión arterial sistólica, mmHg	94.0 (91.0-104.0)
Percentil de la presión sistólica	55.0 (53.0-61.0)
Presión arterial diastólica, mmHg	50 (50-50)
Percentil de la presión diastólica	50 (50-50)
Estado nutricional, n (%)	
Normal (25-84 percentil)	29 (61.7)
Sobrepeso (85-94 percentil)	5 (10.6)
Obesidad ( $\geq 95$ percentil)	13 (27.7)
Tamaño del tumor, diámetro mayor, cm Mediana (RIQ)	3.0 (2.0-3.8)
Tipo histológico del craneofaringioma, n (%)	
Adamantinomatoso	43 (91.5)
Papilar	4 (8.5)

RIQ: rango intercuartil.

nutrición, y al comparar el zIMC, se identificó un incremento, estadísticamente significativo (zIMC prequirúrgico 1.76 [RIQ: 1.42-2.02] vs. zIMC a los 12 meses 2.34 [RIQ: 1.87-2.83];  $p = 0.049$ ). De los pacientes que iniciaron con peso normal ( $n = 26$ ), dos pacientes (6.9%) finalizaron con sobrepeso y hasta el 53.8% ( $n = 14$ ) con obesidad (zIMC prequirúrgico -0.07 [RIQ: -0.42 a 0.43] vs. zIMC a los 12 meses 1.28 [RIQ: 0.42-1.91];  $p = 0.001$ ). De los cinco pacientes que iniciaron con sobrepeso, cuatro finalizaron con obesidad, mientras que los pacientes que iniciaron con obesidad ( $n = 13$ ) se mantuvieron en el mismo estado de nutrición al final del seguimiento (Fig. 1).

En general, independientemente del estado de nutrición al inicio del seguimiento, los pacientes tuvieron incremento en el zIMC. Sin embargo, al comparar el  $\Delta$  zIMC de los pacientes que iniciaron con peso adecuado entre los que iniciaron con sobrepeso y obesidad, se identificó que fue mayor en los pacientes con peso

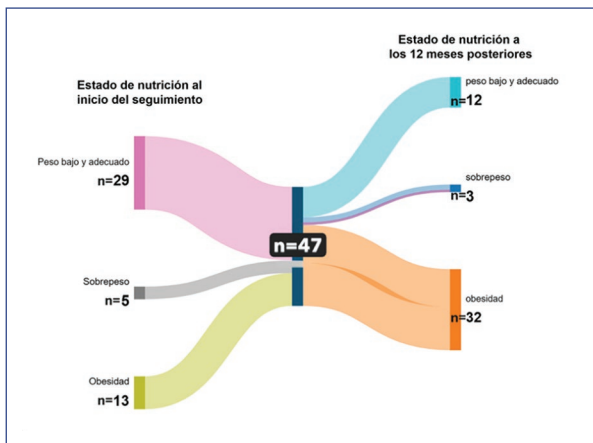
**Tabla 2.** Alteraciones nutricionales y hormonales antes y 12 meses después de la resección quirúrgica (n = 47)

Características	Prequirúrgico	12 meses de seguimiento	p
Antropometría, mediana (RIQ)*			
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	17.5 (15.3, 19.5)	21.9 (18.2, 25.3)	< 0.001
Índice de masa corporal Z score	0.46 (-0.38, 1.32)	1.70 (0.85, 2.20)	< 0.001
Obesidad y dislipidemia, n (%) <sup>†</sup>			
Obesidad (≥ 95 percentil)	13 (27.7)	32 (68.1)	< 0.001
Dislipidemia	6 (12.6)	15 (32.6)	0.012
c-HDL bajo	4 (8.5)	8 (17.0)	0.289
c-LDL alto	1 (2.1)	3 (6.4)	0.625
Hipertrigliceridemia	3 (6.4)	12 (25.5)	0.011
Número de deficiencias hormonales, n (%) <sup>†</sup>			< 0.001
0	31 (66.0)	2 (4.3)	
1	11 (23.4)	6 (12.8)	
2	3 (6.4)	6 (12.8)	
≥ 3	2 (4.2)	33 (70.2)	
Deficiencias hormonales, tipo; n (%) <sup>†</sup>			< 0.001
Diabetes insípida	5 (10.6)	18 (38.3)	< 0.001
Hormona de crecimiento	5 (10.6)	38 (80.8)	< 0.001
Hipocortisolismo	6 (12.8)	36 (76.6)	< 0.001
Hipotiroidismo central	6 (12.8)	6 (12.8)	0.157
Hipogonadismo	4 (8.5)		

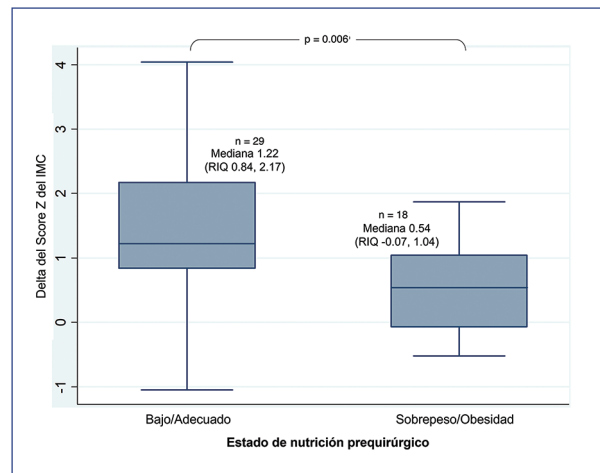
\*Se utilizó Wilcoxon de medidas repetidas.

<sup>†</sup>Se aplicó la prueba de McNemar.

c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; RIQ: rango intercuartil.



**Figura 1.** Modificación del estado de nutrición de pacientes con craneofaringioma 12 meses después de la resección quirúrgica (n = 47).



**Figura 2.** Comparación del incremento del índice de masa corporal normalizado (o estandarizado) de acuerdo con el estado de nutrición al inicio del seguimiento.

adecuado en comparación a los que tenían sobrepeso y obesidad (1.22 vs. 0.54; p = 0.006) (Fig. 2).

En el análisis lineal para identificar los factores relacionados con el incremento en el  $\Delta$  zIMC, se identificó que los pacientes que iniciaban con sobrepeso u obesidad tenían descenso del zIMC al final del seguimiento (coeficiente: -1.04; IC 95%: -1.69 a -0.40; p = 0.011),

ajustado por la edad, sexo, número de deficiencias hipofisarias y tamaño del tumor.

El número de pacientes con dislipidemia se incrementó del 12.7% al momento del diagnóstico al 32.6% al año de seguimiento, destacando un aumento notable en la frecuencia de hipertrigliceridemia, que pasó del 6.4 al 25.5% (Tabla 2).

Durante el seguimiento, 33 pacientes presentaron diabetes insípida dentro de la primera semana posquirúrgica, finalizando con un 80.8% (n = 38) de los pacientes con esta deficiencia. La deficiencia de GH posterior a la cirugía se presentó en 13 pacientes, con una mediana de 8 meses posquirúrgico. El hipocortisolismo se presentó en 32 pacientes posterior a la cirugía, de los cuales hasta el 62.5% (n = 20) fue en el posquirúrgico inmediato, y un 31.2% (n = 10) en el posquirúrgico mediato (dentro de los primeros 30 días posquirúrgico) y un paciente se detectó a los 4 meses y otro a los 8 meses posteriores a la cirugía; posterior a la sustitución de cortisol a dosis fisiológica (6 mg/m<sup>2</sup>SC/día), ningún paciente presentó fenotipo cushinoide que nos hiciera sospechar un hipercortisolismo iatrogénico. El hipotiroidismo central se presentó en 30 pacientes después de la cirugía, con una mediana en el tiempo de presentación de 4 meses. Con respecto al hipogonadismo, este se presentó en dos pacientes tras la cirugía y se identificó a los 11 y 12 meses de seguimiento, respectivamente (Tabla 2). Es importante mencionar que durante el seguimiento de los primeros 12 meses posquirúrgicos, ninguno presentó recidiva ni requirió radioterapia.

Al comparar las características generales y hormonales entre los pacientes con y sin obesidad al final del seguimiento, no hubo diferencias en las deficiencias hormonales, ni en el tamaño del tumor; solo se identificó que el sexo y la presencia de obesidad al inicio del seguimiento tuvieron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 3).

En los análisis de regresión logística para identificar la asociación de la edad, el sexo, número de deficiencias hipofisario, tamaño del tumor, la obesidad y dislipidemia al inicio del seguimiento con la presencia de obesidad y dislipidemia a los 12 meses de seguimiento, no se identificó asociación con significancia estadística de ningún factor. Se realizó un modelo en donde solo se incluyeron los pacientes sin hipopituitarismo al inicio del seguimiento (n = 31), en donde tampoco se identificó asociación con significancia estadística de ningún factor.

## Discusión

La obesidad es una de las principales secuelas metabólicas en pacientes con craneofaringioma, y su relación con la disfunción hipotalámica ha sido ampliamente discutida. En nuestro estudio, la obesidad se presentó en el 27.7% de los pacientes al diagnóstico y aumentó al 68.1% al año de seguimiento, lo que coincide con reportes previos que describen un incremento

progresivo del IMC tras la cirugía<sup>25</sup>. Este hallazgo resalta la necesidad de una intervención temprana para prevenir la progresión de la obesidad y sus complicaciones metabólicas.

La relación entre la obesidad y la disfunción hipotalámica sigue siendo controversial. Algunos estudios han reportado una correlación directa entre el grado de daño hipotalámico y la gravedad de la obesidad<sup>25</sup>, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas en el IMC en función de la afección hipotalámica<sup>26,27</sup>. Factores como el tamaño tumoral, la invasión de la región supraselar e hipotalámica, la dosis de radioterapia y el número de procedimientos quirúrgicos también pueden influir en el desarrollo de la obesidad<sup>28,29</sup>.

Estudios previos han reportado una prevalencia de obesidad al diagnóstico que varía entre el 12 y el 19% de los casos<sup>30,31</sup>, mientras que en el estudio de Kuah et al., el 29% de los pacientes presentaban obesidad al momento del diagnóstico, con un aumento del 33% al año de seguimiento<sup>32</sup>. Otro estudio reportó que el 21% de los pacientes presentaban obesidad al diagnóstico, y que después de 3.2 años de seguimiento, la obesidad aumentó al 57.9%<sup>28</sup>. Gucev et al. encontraron que ningún niño tenía obesidad al diagnóstico, pero al final del seguimiento, el 30.7% presentó sobrepeso u obesidad<sup>33</sup>.

Después del tratamiento, la prevalencia de obesidad puede alcanzar hasta el 55%<sup>25</sup>, con un incremento del 40% a los seis meses de seguimiento<sup>30</sup>. Estos resultados refuerzan la importancia de estrategias de control del peso desde las etapas iniciales del diagnóstico y tratamiento, ya que el aumento del IMC está directamente relacionado con el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular<sup>34</sup>.

Mecanismos fisiopatológicos recientemente descritos sugieren que la OH no solo se debe a la pérdida de la regulación simpática del tejido adiposo, sino también a una disrupción en la inervación parasimpática encargada de la lipogénesis, regulada por núcleos hipotalámicos como el periventricular y el supraquiasmático<sup>31</sup>. Adicionalmente, el daño hipotalámico puede impedir la respuesta adecuada a señales de saciedad como la leptina<sup>35</sup>, lo que contribuye a la hiperfagia y el aumento de peso.

En México, la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición (ENSANUT) 2020-2023 reportó una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad del 36.5 y 40.4% en escolares (5-11 años) y adolescentes (12-19 años), respectivamente<sup>36</sup>. Con respecto a los pacientes con craneofaringioma incluidos en nuestro estudio, la

**Tabla 3.** Comparación de las características generales y hormonales entre los pacientes con peso normal y obesidad a los 12 meses de seguimiento (n = 44)

Características	Peso normal (n = 12)	Obesidad (n = 32)	p
Edad al diagnóstico (años)*			
Mediana (RIQ)	8.5 (5-12)	6 (5-11)	0.409
Sexo <sup>†</sup>			0.019
Femenino, n (%)	8 (66.7)	9 (28.1)	
Masculino, n (%)	4 (33.2)	23 (71.9)	
Estado nutricional al diagnóstico, n (%) <sup>‡</sup>			0.003
Peso normal (25-84 percentil)	12 (100)	15 (46.9)	
Sobrepeso (85-94 percentil)	0 (0.0)	4 (12.5)	
Obesidad (≥ 95 percentil)	0 (0.0)	13 (40.6)	
Tamaño del tumor, diámetro mayor; cm*			
Mediana (RIQ)	3.3 (2.6-4.5)	2.4 (1.8-3.8)	0.158
Deficiencias hormonales a los 12 meses posquirúrgico, n (%) <sup>‡</sup>			
Diabetes insípida	10 (83.3)	26 (81.2)	0.625
Hormona de crecimiento	7 (58.3)	12 (37.5)	0.184
Hipocortisolismo	12 (100)	24 (75.0)	0.084
Hipotiroidismo central	10 (83.3)	24 (75.0)	0.441
Hipogonadismo	3 (25.0)	3 (9.4)	0.193
Ninguna	0 (0.0)	1 (3.1)	0.428
≥ 3 deficiencias hormonales	10 (83.3)	21 (65.6)	0.223

\*Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

<sup>†</sup>Prueba  $\chi^2$ .<sup>‡</sup>Prueba exacta de Fisher.

RIQ: rango intercuartil.

presencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 38.3%, semejante a lo reportado por ENSANUT, y esto apoya a que era poco probable que los pacientes presentaran OH. Si bien no se identificaron factores relacionados con la presencia de obesidad o dislipidemia a los 12 meses después de la cirugía, sí se observó que los pacientes presentan incremento en el zIMC, pero los pacientes que iniciaban con peso adecuado tuvieron mayor incremento del zIMC. Esto probablemente se debió a que en los pacientes que iniciaban con sobrepeso y obesidad se dio mayor énfasis en el plan de alimentación y ejercicio, a diferencia de los pacientes que iniciaban con peso adecuado.

Con respecto a la sustitución hormonal, los pacientes con hipocortisolismo clínicamente no tuvieron fenotipo cushinoide, datos que sustentan que la dislipidemia no está asociada a hipercortisolismo iatrogénico. Adicionalmente, observamos que la proporción de hipocortisolismo fue mayor en pacientes con peso normal respecto a los que tenían obesidad. Este hallazgo, aunque no estadísticamente significativo, podría tener relevancia clínica y enfatiza la importancia de

considerar la dosificación de glucocorticoides ajustada al peso ideal.

Otro de los factores que parecen estar relacionados con la obesidad es el hipopituitarismo. En este estudio, al inicio del seguimiento, el 34% de los pacientes presentaban alguna deficiencia hormonal, aumentando al 95.8% al final del seguimiento, lo cual es semejante a lo reportado<sup>28</sup>. Sin embargo, nosotros no identificamos que la obesidad a los 12 meses de seguimiento estuviera relacionada con la gravedad del hipopituitarismo o con algún tipo de deficiencia hormonal específica, como deficiencia de GH.

El tratamiento de la OH es especialmente difícil, ya que no responde bien a la dieta, el ejercicio ni a la mayoría de los tratamientos farmacológicos convencionales<sup>5</sup>. Algunos estudios han sugerido que la corrección temprana de las deficiencias hormonales puede mejorar el estado metabólico y posiblemente reducir el grado de obesidad. Se ha reportado que la administración de GH recombinante disminuye la grasa corporal total y el tejido adiposo visceral<sup>28</sup>, aunque otros estudios sugieren que las deficiencias endocrinas y su

tratamiento sustitutivo no tienen un impacto significativo en la obesidad<sup>13</sup>.

La actividad física es un componente esencial en el manejo del peso en pacientes con OH. Sin embargo, en niños con craneofaringioma se ha documentado una reducción en la fuerza muscular y limitaciones físicas que dificultan la adherencia a programas de ejercicio<sup>34</sup>.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, se han evaluado alternativas dirigidas a áreas del cerebro responsables del control de la saciedad y el peso corporal. Se ha investigado el uso de fentermina, un estimulante central de la saciedad, y su combinación con topiramato, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la obesidad en mayores de 12 años. Aunque no ha sido específicamente evaluada en OH, su combinación de efectos simpaticomiméticos y gabaérgicos podría ser prometedora en pacientes con tono simpático reducido<sup>34,35,37</sup>. Estudios recientes, como el de Hsia et al., han mostrado que esta combinación es segura y efectiva para lograr una pérdida de peso significativa en adolescentes con obesidad, aunque no ha sido probada específicamente en pacientes con craneofaringioma<sup>38</sup>.

La OH se caracteriza por una alteración en la vía de la saciedad que limita la respuesta a señales fisiológicas como el péptido similar al glucagón tipo 1 endógeno (GLP-1). Sin embargo, la liraglutida podría ser eficaz gracias a mecanismos que no dependen exclusivamente de esta ruta. Los agonistas del receptor de GLP-1 actúan también sobre dianas fuera del hipotálamo lesionado, modulando el tono autonómico y áreas cerebrales relacionadas con el apetito y la recompensa (ínsula, amígdala, corteza orbitofrontal y putamen)<sup>39,40</sup>. Además, la liraglutida puede alcanzar el hipotálamo mediobasal a través de tanicitos con receptores GLP-1 y activar directamente neuronas del núcleo arcuato (incluidas proopiomelanocortina y NPY/AgRP [*neuropeptide Y/agouti-related peptide*]), incluso en presencia de daño hipotalámico<sup>41,42</sup>.

Estos fármacos, aprobados para su uso en niños mayores de 10 años, han mostrado en un metaanálisis una reducción significativa de peso en el 85.7% de los pacientes, con mejoría del control glucémico en casos con diabetes *mellitus* coexistente. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y vómitos, sin reportarse eventos graves de seguridad, lo que respalda su potencial como herramienta terapéutica en el manejo de la OH<sup>43,44</sup>.

En nuestra cohorte, las intervenciones en hábitos de vida se aplicaron principalmente a pacientes que

desarrollaron sobrepeso, obesidad o dislipidemia durante el seguimiento. Aquellos con peso adecuado al diagnóstico no recibieron recomendaciones preventivas de forma sistemática, lo que podría haber favorecido la ganancia ponderal en algunos casos. Este hallazgo resalta la necesidad de implementar, desde el diagnóstico de craneofaringioma, estrategias universales de educación nutricional y promoción de la actividad física, independientemente del estado nutricional inicial, para reducir el riesgo de alteraciones metabólicas a lo largo del seguimiento.

Asimismo, los resultados obtenidos enfatizan la relevancia de un seguimiento endocrinológico prolongado, con terapia hormonal sustitutiva ajustada periódicamente según los niveles hormonales y la respuesta clínica. Con base en ello, se sugiere realizar controles endocrinológicos y metabólicos trimestrales tras la cirugía, incorporando evaluación del perfil lipídico e IMC. Ante un aumento significativo del zIMC, debe considerarse la posibilidad de disfunción hipotalámica y reforzar las intervenciones en estilo de vida; si estas no resultan eficaces, podría valorarse la terapia farmacológica para control del apetito y del peso.

El diagnóstico oportuno de deficiencias hormonales resulta fundamental para optimizar el manejo postoperatorio y disminuir la morbimortalidad, por lo que se recomienda la evaluación prequirúrgica integral de los ejes hipotálamo-hipofisarios. Dado el impacto que esta enfermedad tiene sobre la calidad de vida, se requieren estrategias de intervención multidisciplinarias que integren endocrinología, nutrición, psicología y rehabilitación física, con el fin de mejorar el pronóstico funcional y global de los pacientes con craneofaringioma.

## Conclusiones

En esta cohorte de pacientes con craneofaringioma, al momento del diagnóstico, el 27.7% presentaba obesidad y el 10.6% dislipidemia. Un año después de la resección quirúrgica, estas prevalencias aumentaron al 68.1 y 55.3%, respectivamente, sin identificarse factores de riesgo asociados a su desarrollo al final del seguimiento. Con base en estos hallazgos, se recomienda implementar desde el diagnóstico un seguimiento endocrinológico y metabólico sistemático, acompañado de intervenciones preventivas en hábitos de vida para todos los pacientes, independientemente de su estado nutricional inicial, con el fin de reducir el riesgo de complicaciones metabólicas a largo plazo.

## 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 (o animal, según corresponda), 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 obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y **anonimizados**. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se han seguido las recomendaciones éticas pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- Mende KC, Pantel TF, Flitsch J. Revived attention for adult craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(3):172-7.
- Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):75.
- Piloni M, Gagliardi F, Bailo M, Losa M, Boari N, Spina A, et al. Craniopharyngioma in pediatrics and adults. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1405:299-329. doi:10.1007/978-3-031-23705-8\_11
- Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1-2):19-26.
- Papy M, Jacobs S, Rochtus A. Endocrine sequelae after pediatric craniopharyngioma treatment: a single-center retrospective cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2024;37(11):954-61.
- Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):197-204.
- Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. Pituitary. 2013;16(1):46-55.
- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006;27(4):371-97.
- Castle-Kirsbaum M, Shi MDY, Goldschlager T. Quality of life in craniopharyngioma: a systematic review. *World Neurosurg*. 2022;164:424-435.e2.
- Alboqami MN, Khalid S, Albaiah A, Bukhari BH, Alkhaibary A, Alharbi A, et al. Craniopharyngioma: a comprehensive review of the clinical presentation, radiological findings, management, and future perspective. *Heliyon*. 2024;10(11):e32112.
- Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005;21(8-9):640-8.
- Müller HL. Childhood craniopharyngioma. Pituitary. 2013;16(1):56-67.
- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3298-305.
- Rangel-Castilla L, Russin JJ, Spetzler RF. Surgical management of skull base tumors. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016;21(4):325-35.
- Müller HL. The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):753-66.
- Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):907-13.
- Ho KK; GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):695-700.
- Cook DM, Yuen KCJ, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and transition patients-2009 update. *Endocr Pract*. 2009;15(Suppl 2):1-29.
- Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89.
- Fenske WK, Allolio B. Clinical review: current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3426-37.
- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
- Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.
- Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):81-9.
- Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Postoperative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):17-24.
- Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropathological status after childhood-onset craniopharyngioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):1029-38.
- Tosta-Hernandez PDC, Siviero-Miachon AA, da Silva NS, Cappellano A, Pinheiro MM, Spinola-Castro AM. Childhood craniopharyngioma: a 22-year follow-up in a single center. *Horm Metab Res*. 2018;50(9):675-82.
- Rovani S, Butler V, Samara-Boustani D, Pinto G, Gonzalez-Briceno L, Nguyen Quoc A, et al. Long-term weight gain in children with craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(5):363-73.
- Magerman C, Boros E, Preziosi M, Lhoir S, Gillis N, De Witte O, et al. Childhood craniopharyngioma: a retrospective study in Brussels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1297132.
- Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):81.
- Kuah XYC, Lucas-Herald AK, McCarrison S, Boyle R, Adey C, Amato-Watkins A, et al. Presentation and outcomes of paediatric craniopharyngioma in the west of Scotland: a 25-year experience. *J Neurooncol*. 2024;166(1):51-7.
- Gucev ZS, Danilovski D, Tasic V, Ugrinovski J, Nastova V, Jancevska A, et al. Childhood craniopharyngioma in Macedonia: incidence and outcome after subtotal resection and cranial irradiation. *World J Pediatr*. 2011;7(1):74-8.
- Roth CL, McCormack SE. Acquired hypothalamic obesity: a clinical overview and update. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 2):34-45.
- Roth CL, Zenno A. Treatment of hypothalamic obesity in people with hypothalamic injury: new drugs are on the horizon. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1256514.
- Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Valenzuela-Bravo DG, Morales-Ruan C, Rodríguez-Ramírez S, et al. Sobre peso y obesidad en población escolar y adolescente. *Salud Publica Mex*. 2024;66(4):404-13.
- Shoemaker AH, Tamaroff J. Approach to the patient with hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(5):1236-48.
- Hsia DS, Gosselin NH, Williams J, Farhat N, Marier JF, Shih W, et al. Phentermine/topiramate in adolescents with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):480-91.

39. van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4186-96.
40. Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, et al. Effects of liraglutide on heart rate and heart rate variability. *Diabetes Care*. 2017;40(1):117-24.
41. Brierley DI, Holt MK, Singh A. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab* et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab*. 2021;3(2):258-73.
42. Imbernon M, Saponaro C, Cederberg Helms HC, Duquenne M, Fernando D, Deligia E, et al. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions. *Cell Metab*. 2022;34(7):1054-63.e7.
43. Dimitri P, Roth CL. Treatment of hypothalamic obesity with GLP-1 analogs. *J Endocr Soc*. 2024;9(1):bvae200.
44. Ng VWW, Gerard G, Koh JJK, Loke KY, Lee YS, Ng NBH. GLP-1 receptor agonists for weight control in acquired hypothalamic obesity: a systematic review. *Clin Obes*. 2024;14(3):e12642.

## Incidencia de *delirium* en niños hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda fuera de cuidados intensivos

Cecilia Echeverría-Puig<sup>1\*</sup>, Romina Bustos<sup>1</sup>, Maximiliano Carballedas<sup>1</sup>, Mónica Pujadas<sup>1</sup>  
y Sebastián González-Dambrauskas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Académica Pediatría A, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República; <sup>2</sup>Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network). Montevideo, Uruguay

### Resumen

**Introducción:** La incidencia de *delirium* fuera de unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) es desconocida. Esta investigación buscó determinar la incidencia de *delirium* en niños con insuficiencia respiratoria aguda admitidos en salas de sostén respiratorio no invasivo (SRNI) fuera de UCIP. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo en menores de 5 años hospitalizados y que requirieron SRNI fuera de UCIP. Se pesquisó *delirium* con la Escala de Cornell aplicada periódicamente durante los primeros cinco días de admisión. **Resultados:** Cincuenta y cinco niños se incluyeron en el análisis final, de los cuales el 34% ( $n = 19$ ) desarrollaron *delirium* durante la internación. El fenotipo hipoactivo fue el más prevalente (10/55; 52.63%). **Conclusiones:** Uno de cada tres niños admitidos por insuficiencia respiratoria aguda y tratados con SRNI fuera de UCIP desarrollaron *delirium*, siendo el fenotipo hipoactivo el más frecuente.

**Palabras clave:** *Delirium*. Pediatría. Insuficiencia respiratoria aguda. Soporte respiratorio no invasivo.

### Incidence of *delirium* in children hospitalized with acute respiratory failure outside the intensive care unit

### Abstract

**Background:** The incidence of *delirium* outside pediatric intensive care units (PICUs) is unknown. This research aimed to determine the incidence of *delirium* in children with acute respiratory failure (ARF) admitted to non-invasive respiratory support (NIRS) wards outside of PICUs. **Methods:** A prospective observational study was conducted on children under the age of five, who were hospitalized and required NIRS outside of PICUs. *Delirium* was screened using the Cornell Scale, applied periodically during the first five days since admission. **Results:** Fifty-five children met inclusion criteria, from which 34% ( $n = 19$ ) developed *delirium* during hospital admission. The hypoactive phenotype was the most prevalent (10/55; 52.63%). **Conclusions:** One in three children admitted for ARF and supported with NIRS outside of PICUs developed *delirium*, the hypoactive phenotype was the most frequent.

**Keywords:** *Delirium*. Pediatrics. Acute respiratory failure. Non-invasive respiratory support.

### \*Correspondencia:

Cecilia Echeverría-Puig  
E-mail: echeverriap.cecilia@gmail.com

Fecha de recepción: 16-04-2025  
Fecha de aceptación: 12-12-2025  
DOI: 10.24875/BMHIM.25000046

Disponible en internet: 08-05-2026  
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):113-119  
www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 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/>).

## Introducción

El *delirium* es un tipo de disfunción encefálica aguda multifactorial, adquirida en el hospital y que se asocia con mayor morbilidad nosocomial<sup>1-3</sup>. Suele ser una complicación frecuente en cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Los estudios internacionales de prevalencia de *delirium* pediátrico<sup>3</sup> reportaron una prevalencia global del 25%, que aumenta según factores de riesgo, asociando de forma independiente un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, de los costos asistenciales y también de la mortalidad<sup>3,4</sup>. En el contexto de UCIP su epidemiología y factores de riesgo han sido bien caracterizados. Muchos de estos son modificables (entre ellos el uso de medicaciones y factores ambientales durante la hospitalización), por ende, prevenibles<sup>3-7</sup>. Así, en un metaanálisis reciente que incluyó 32 estudios y más de 11,000 pacientes internados en UCIP se identificaron diversos factores asociados de forma significativa con la aparición de *delirium*. Se destacan entre estos la presencia de retraso del desarrollo o discapacidad cognitiva previa, la cual incrementó el riesgo más de dos veces (*odds ratio* [OR]: 2.54; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.82-3.54). El factor farmacológico con mayor impacto fue la exposición a benzodiazepinas, que cuadruplicó el riesgo (OR: 4.42; IC 95%: 2.88-6.78) y también el uso de opioides mostró una asociación significativa (OR; 2.24; IC 95%: 1.55-3.24), especialmente cuando se combinaban con benzodiazepinas<sup>3</sup>.

Al momento de realizar nuestra investigación, la epidemiología del *delirium* reportada en salas de pediatría general es muy limitada. Hasta donde sabemos, el único estudio disponible fuera de UCIP fue recientemente publicado por Simma et al., quienes reportaron que el *delirium* y la abstinencia son frecuentes en niños con cardiopatías admitidos al hospital<sup>7</sup>. Sin embargo, estas son poblaciones muy específicas y diferentes de la mayoría de los niños admitidos y cuidados por pediatras generales fuera de cuidados intensivos. A su vez, muchos de los factores de riesgo descritos para el desarrollo del *delirium*, como la insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación con presión positiva, factores ambientales y algunos fármacos comúnmente utilizados, se encuentran presentes también fuera del contexto de UCIP. Es probable que muchos niños admitidos en salas generales con insuficiencia respiratoria aguda desarrollen *delirium* y que este sea infradiagnosticado. El hallazgo de Christian et al. de que niños con insuficiencia respiratoria aguda admitidos a UCIP y expuestos a soporte respiratorio no invasivo (SRNI) desarrollan

*delirium* frecuentemente dirige el interés a estudiarlo también fuera del contexto cerrado de cuidados intensivos, donde muchos niños reciben SRNI<sup>5</sup>. Nuestra hipótesis de trabajo es que el *delirium* es una complicación frecuente en niños hospitalizados fuera de la UCIP, en salas de insuficiencia respiratoria aguda y tratados con SRNI.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de *delirium* en niños admitidos por insuficiencia respiratoria aguda que requirieron SRNI durante la hospitalización, describir sus fenotipos clínicos y la presencia de factores de riesgo conocidos asociados.

## Métodos

### Población

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y prospectivo. El tamaño de muestra se calculó con base en la estimación de una proporción simple, considerando una prevalencia esperada de *delirium* del 67.4%, reportada por Christian et al. (2022) en una cohorte de pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria manejados con ventilación no invasiva<sup>5</sup>. Tomando esta prevalencia esperada ( $p = 0.67$ ), un nivel de confianza del 95% ( $Z = 1.96$ ) y un poder estadístico del 80%, se estimó que una muestra de alrededor de 50 niños permitiría una precisión aproximada de  $\pm 12-15\%$  en la estimación de la prevalencia. Dado el número limitado de casos disponibles históricamente en el centro, este tamaño se consideró el máximo factible para lograr un equilibrio entre rigor estadístico y viabilidad operativa.

El estudio se desarrolló en salas de pediatría general preparadas durante el invierno para ofrecer SRNI (denominada localmente Unidad de Cuidados Respiratorios Especiales Agudos o CREA) a niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR). El HP-CHPR es un hospital pediátrico público localizado en la ciudad de Montevideo (Uruguay) que cuenta con 152 camas de internación pediátrica general y una UCIP con 20 camas de cuidados intensivos e intermedios. La CREA dispone de un total de 21 cupos preparadas durante el invierno para brindar distintas modalidades de SRNI. Para el presente trabajo se utilizaron ocho camas de las salas de CREA. El personal médico encargado de la asistencia en estas salas son cuatro médicos de turno (pediatras generales titulados o estudiantes avanzados de posgrado). La dotación de enfermería fue de una enfermera profesional y un auxiliar de

enfermería por cada tres pacientes. Las salas de SRNI internan niños con enfermedad exclusivamente respiratoria aguda de vínculo infeccioso, usualmente infecciones respiratorias agudas bajas de etiología viral (IRAB). En nuestro hospital la decisión de derivación a sala de SRNI viene dictaminada por el criterio clínico del pediatra general de turno en sala y el pediatra de turno en el sector CREA. Los criterios de inicio y selección del método de SRNI, así como las variables de fracaso de las diferentes técnicas extraídas, fueron aquellos determinados por los médicos de turno de sala de SRNI. De similar forma, la derivación a UCIP quedó a criterio del equipo médico de turno. Los investigadores no participaron de la asistencia terapéutica en forma directa en los casos donde se diagnosticó *delirium* durante el cribado, este diagnóstico fue inmediatamente comunicado a pediatras tratantes.

Para el presente trabajo se incluyeron pacientes mayores de 1 mes y menores de 5 años, que ingresaron a la CREA por insuficiencia respiratoria aguda y que fueron expuestos a algún tipo de SRNI durante el periodo de estudio.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad neurológica preexistente grave, traqueostomizados o con asistencia ventilatoria crónica previa, aquellos derivados desde UCIP a dichas salas, los niños menores de un mes o con peso menor a 3.5 kg, así como niños en cuidados paliativos y con orden de no reanimar o con limitación al esfuerzo terapéutico.

El periodo de estudio y recolección de datos se extendió desde el 8 de julio al 5 de agosto de 2024.

### **Variables y desenlaces primarios**

Obtuvimos datos demográficos básicos, presencia de comorbilidades, afección que determinó el ingreso hospitalario, tipo de SRNI administrado, terapias farmacológicas recibidas y no farmacológicas, y presencia de cuidadores junto a la cama del niño. Como variables evolutivas: días de estancia hospitalaria, duración de SRNI, derivación a UCIP y fallecimiento.

En cuanto a las definiciones de las comorbilidades, se consideró prematuridad como aquellos niños con antecedentes perinatales de nacimiento anterior a las 34 semanas de edad gestacional. Se consideró cardiopatía congénita aquellas cardiopatías hemodinámicamente significativas que ameritaba tratamiento farmacológico previas a la enfermedad actual. Se consideró enfermedad de vía aérea a aquellas afecciones de la vía aérea clínicamente significativas como malformaciones anatómicas de la vía aérea y funcionales

previas a la enfermedad actual. Se consideró displasia broncopulmonar si tenía antecedentes de diagnóstico previo de enfermedad broncopulmonar.

### **Pesquisa de delirium**

La herramienta seleccionada para la pesquisa de *delirium* fue la Escala de Cornell<sup>8,9</sup>. Esta es la escala referente y utilizada por la mayoría de los investigadores en este campo para el cribado de *delirium* en niños de todas las edades. Fue diseñada para ser aplicada por personal de salud al lado de la cama, es rápida y se trata de una herramienta precisa que cuenta con puntos de referencia para su aplicación a lactantes para mejor interpretación. Presenta fortalezas psicométricas, confiabilidad interobservador, consistencia interna, además de una sensibilidad global del 94.1% y una especificidad de 79.2%. No requiere equipamiento especial<sup>8</sup> y se encuentra validada en español<sup>9</sup>.

El trabajo de campo (pesquisa de *delirium*) fue realizado por estudiantes avanzados de pregrado de la Facultad de Medicina. Previo a este se realizó una capacitación previa a los estudiantes por parte de pediatras docentes de pediatría y pediatría intensiva (autores CE y SGD) para homogeneizar el conocimiento de las herramientas de pesquisa y lograr una correcta aplicación de la escala utilizada a nivel clínico. Se realizaron reuniones semanales para coordinación y seguimiento de la investigación.

Una vez captado un caso y obtenido el consentimiento, un investigador evaluó el estado cognitivo del paciente para descartar sobresedación utilizando la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS)<sup>10</sup>. Se excluyeron de etapas posteriores pacientes con RASS mayores o igual a 4 (paciente sedado). En aquellos pacientes a los que se les descartó sedación, se les aplicó la escala Cornell en su versión validada al español para diagnosticar *delirium*. Se consideró diagnóstico de *delirium* aquellos que obtuvieron puntaje de Cornell mayor o igual a 9<sup>8,9</sup>. La forma clínica de *delirium* (fenotipo) se clasificó en tres grupos clásicamente descritos en la bibliografía consultada: hipoactivo, hiperactivo o mixto<sup>11</sup>.

Las mediciones se realizaron en dos oportunidades diarias, turno matutino (día) y vespertino (noche) durante los primeros cinco días de ingreso hospitalario. Las medidas de Cornell 1 y 2 correspondían a aquellas medidas obtenidas el primer día de internación; la primera durante el día (Cornell 1 matutino) y la segunda en la noche (Cornell 2 vespertino), respectivamente.

Las medidas 3 y 4 al segundo día, y así sucesivamente hasta obtener 10 mediciones en los primeros cinco días de internación del paciente.

### Fuente de información y gestión de datos

Los datos se extrajeron de registros clínicos electrónicos hospitalarios (Programa Geosalud). Fueron anonimizados, desidentificados y gestionados posteriormente exclusivamente por los investigadores mediante una planilla de Google Docs una vez obtenido el consentimiento. El procesamiento posterior se realizó con el programa de *software* libre, JASP (JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.3).

### Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de frecuencia para variables cualitativas, y medidas de resumen central y dispersión para variables cuantitativas según correspondía.

### Resultados

Como se observa en la [figura 1](#), durante el periodo de estudio se registraron 144 ingresos en sala de SRNI, de los cuales 55 cumplieron criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis final. Las características demográficas generales y clínicas de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#). Del total de los pacientes incluidos 37 pertenecían al sexo masculino (67.27%) y 18 al sexo femenino (32.72%). En la [figura 2](#) se muestra la distribución de la edad en meses por grupos de pacientes según presentaron *delirium* o no y su respectiva mediana.

Del total de pacientes incluidos, 45 recibieron más de un tipo de SRNI (81.8%) dentro de los cuales la CPAP (presión positiva continua en las vías respiratoria) fue el método de SRNI más frecuente. Los resultados se presentan en la [figura 3](#).

Se diagnosticó *delirium* en 19 pacientes (34.54%; IC 95%: 22.2-48.6) de los incluidos en el estudio. El fenotipo de *delirium* más prevalente fue el hipoactivo con 10 pacientes (52.63%; IC 95%: 30.2-75.1%), seguido del mixto con ocho pacientes (42.1%; IC 95%: 19.9-64.3%).

En la mayoría de los casos, el *delirium* fue detectado precozmente en la internación (del Cornell número 2 al Cornell número 4), esto fue correspondiente a las 24-48 horas de internación. Como se observa en la [tabla 2](#) los fármacos más utilizados fueron los glucocorticoides, con el 74.54%, seguido de anticolinérgicos y opiáceos representando el 21.81%. Algunos de los pacientes recibieron más de una medicación a la vez.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes de la unidad de CREA (n = 55)

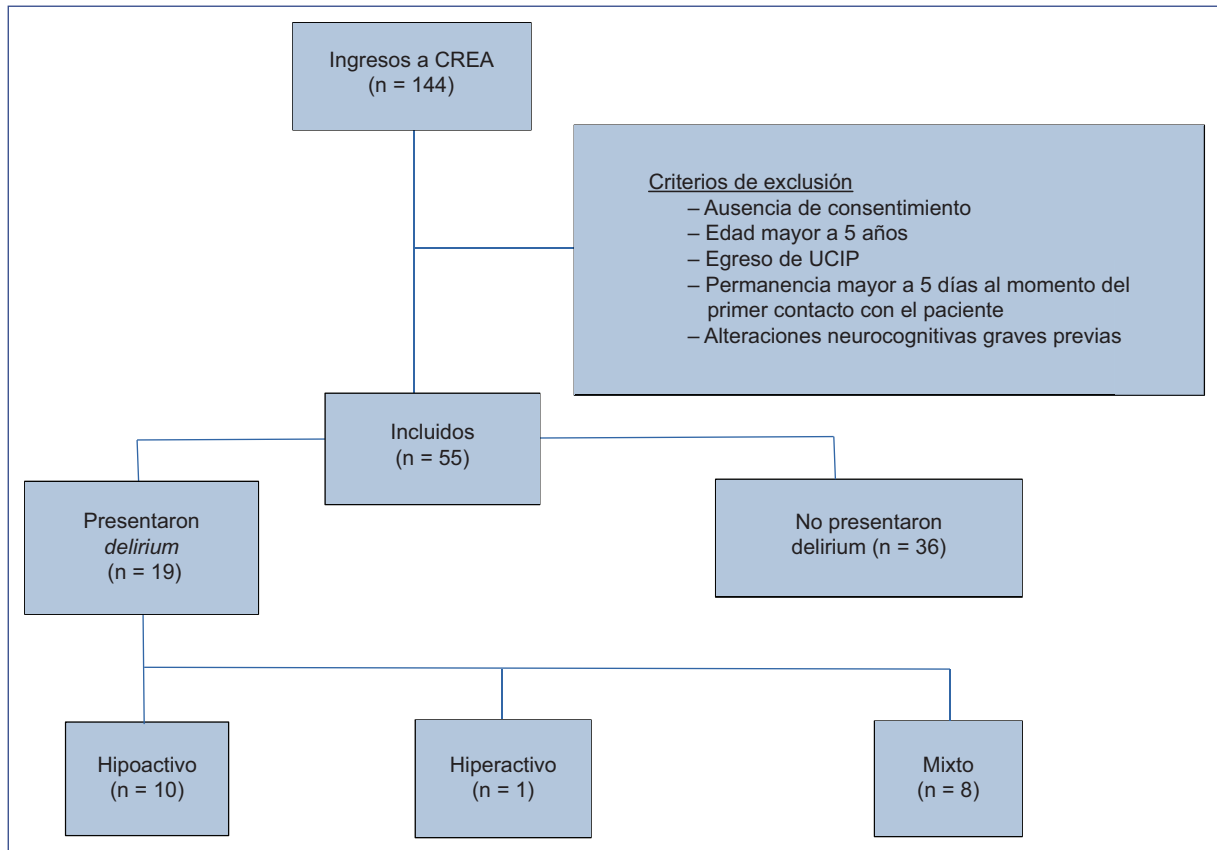
Variables	Total (n = 55)	Con <i>delirium</i> (n = 19)	Sin <i>delirium</i> (n = 36)
Sexo			
Femenino	18 (32.72%)	8 (42.10%)	10 (27.77%)
Masculino	37 (67.27%)	11 (57.89%)	26 (72.22%)
Enfermedad actual			
Bronquiolitis aguda	27 (49.09%)	19 (52.77%)	8 (42.10%)
Neumonía viral	21 (38.18%)	13 (36.11%)	8 (42.10%)
Neumonía bacteriana	2 (3.6%)	1 (2.78%)	1 (5.26%)
Crisis asmática	3 (5.45%)	2 (5.55%)	1 (5.26%)
Otros	1 (2.78%)	1 (5.26%)	2 (3.6%)
Antecedentes personales			
Sí	13 (23.63%)	4 (21.05%)	9 (25%)
Cardiopatía			
Sí	6 (10.9%)	2 (10.52%)	4 (11.11%)
Prematurez menor a 34			
Sí	4 (7.27%)	0 (0%)	4 (11.11%)
Retraso madurativo			
Sí	2 (3.6%)	2 (10.52%)	0 (0%)
Afección respiratoria preexistente			
Sí	10 (18.1%)	2 (10.5%)	8 (22.22%)
Cirugía cardíaca			
Sí	1 (1.8%)	1 (5.26%)	0 (0%)
Cirugía ORL			
Sí	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (2.77%)

CREA: cuidados respiratorios especiales agudos; ORL: otorrinolaringológico.

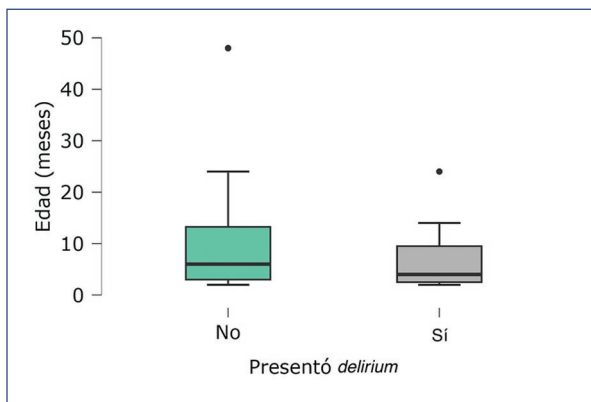
Por último, se determinó la mediana para los días de internación en el hospital y en CREA, siendo esta de 6 y 4 días respectivamente, el máximo de días de internación fue 10 días y el mínimo, 1. Los días de hospitalización tendieron a ser más prolongados en aquellos pacientes con *delirium*. En cuanto al desenlace final, el 81.81% de los pacientes fue dado de alta a sala general, y el 14.54% fue derivado a UCIP, no registrándose ningún fallecido durante el periodo de estudio.

### Discusión

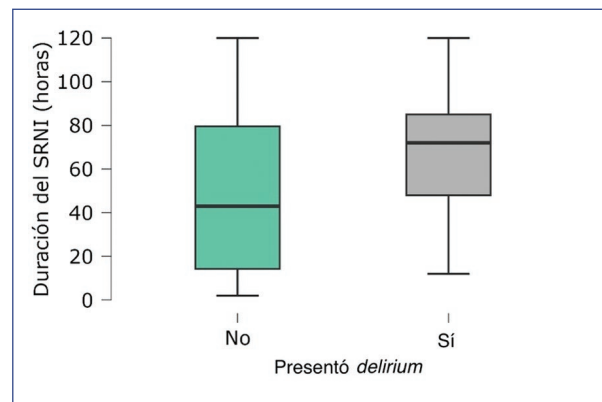
Nuestra investigación encontró que el desarrollo de *delirium* en niños menores de 5 años y admitidos en salas de SRNI por insuficiencia respiratoria aguda



**Figura 1.** Flujograma del trabajo realizado durante el periodo de investigación. CREA: cuidados respiratorios especiales agudos; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.



**Figura 2.** Distribución de la edad en meses discriminada por grupos en la población de estudio. *Delirium* positivo n = 19, *delirium* negativo n = 36. Mediana de edad para grupo sin *delirium* 6 meses, mediana de edad para grupo *delirium* positivo 4 meses.



**Figura 3.** Duración del SRNI medido en horas, la mediana para este fue de 43 horas para el grupo *delirium* negativo y 72 para el grupo *delirium* positivo. SRNI: sostén respiratorio no invasivo.

fuera de UCIP es un hecho frecuente, alcanzando una incidencia del 34.54% (uno de cada tres niños). A su

vez, pudimos detectar que el *delirium* de tipo hipoactivo fue el fenotipo más frecuente en nuestra cohorte.

**Tabla 2.** Medicaciones recibidas

Medicaciones y SRNI	Recibieron en total (n = 55)	Con delirium	Sin delirium
Benzodiazepinas	2 (3.63%)	1	1
Glucocorticoides	41 (74.54%)	13	28
Aminofilina	11 (20%)	2	9
Anticolinérgicos	12 (21.8%)	3	9
Sulfato de Mg	2 (3.63%)	0	2
Opiáceos	12 (21.81%)	2	10
Recibió más de un SRNI	45 (81.8%)	18	27

Se discrimina entre el total de pacientes, grupo con delirium y grupo sin delirium. Es importante destacar que algunos pacientes recibieron más de una medicación a la vez (n = 55).

Mg: magnesio; SRNI: soporte respiratorio no invasivo.

Diversos estudios epidemiológicos internacionales muestran que la incidencia encontrada en nuestro trabajo es similar a la reportada en el entorno de UCIP. Por ejemplo, Traube et al. mostraron que hasta la mitad de los niños admitidos en UCIP desarrollan *delirium* en alguna etapa de la internación<sup>1-3</sup>. Un estudio reciente realizado por Simma et al. detectó una incidencia del 15.8% de *delirium* en una cohorte de 596 ingresos a sala de cuidados cardiológicos fuera de UCIP, lo cual si bien se trata de una incidencia menor a la descrita por nuestro trabajo, apoya de forma clara la existencia de esta entidad fuera de UCIP. Se debe destacar que la naturaleza de la enfermedad de base en este estudio es diferente y la escala utilizada para el cribado también<sup>7</sup>. El otro estudio relevante de Christian et al. en niños con insuficiencia respiratoria aguda y expuestos a SRNI en contexto UCIP encontró una frecuencia de *delirium* mucho mayor que el nuestro (67%)<sup>5</sup>. Esto quizás pueda deberse a que estos niños pudieran tener mayor gravedad a nuestra cohorte y que a su vez estuvieron expuestos al ambiente de cuidados intensivos, que es *per se* factor de riesgo para *delirium*. De todas maneras, nuestros hallazgos confirman que niños con insuficiencia respiratoria aguda expuestos a SRNI fuera de UCIP desarrollan *delirium* en gran porcentaje, lo cual tiene implicancias importantes a la hora de investigar y actuar sobre factores de riesgos modificables en estas poblaciones.

En cuanto a los factores de riesgo para su desarrollo, encontramos que la única variable más frecuentemente encontrada en niños con *delirium* fue la preexistencia de retraso madurativo, lo que es también consistente

con la evidencia disponible<sup>3</sup>. Futuras investigaciones con mayor potencia estadística que el nuestro deberán confirmar o refutar esta señal observada. El resto de los factores de riesgo clásicamente descritos (como el uso de benzodiazepinas y otros fármacos nootrópicos) no pudieron ser asociados estadísticamente, hecho que pueda deberse al tamaño muestral y a la menor prescripción de estas drogas fuera del ámbito de UCIP. Tampoco es clara la asociación entre el desarrollo de *delirium* y peores desenlaces clínicos en nuestra cohorte. El hecho de que el subtipo de *delirium* más frecuente encontrado fuera el hipoactivo (52.63% de nuestra cohorte) también coincide con estudios previos<sup>3,6,12-14</sup>.

Nuestro estudio presenta importantes limitaciones que deben señalarse. Primero, el trabajo de campo fue realizado por estudiantes de medicina, que, aunque avanzados, no tenían aún las destrezas clínicas que brinda la experiencia. Esto pudo influir tanto en infra- como sobrediagnóstico de *delirium*. Esta limitación se intentó mitigar mediante la preparación previa y supervisión sostenida por tutores pediatras experimentados. Segundo, nuestro tamaño muestral fue reducido y la ventana de pesquisa clínica de la entidad fue corta durante la estancia hospitalaria, lo que es una limitante importante y quizás haya ocasionado infra-diagnóstico. Se debe tener en cuenta también que los estudios disponibles pesquisaron *delirium* al menos durante cada turno de enfermería (cada seis horas) y durante toda la etapa de internación, por lo que futuros estudios deberían intentar remedar esta estrategia fuera de UCIP. Tercero, nuestra cohorte fue representativa a un grupo de pacientes particular en los hospitales modernos que son los niños con insuficiencia respiratoria aguda e IRAB tratados con SRNI. Estos tienen un grado mayor de gravedad que los internados en las clásicas salas de pediatría y un grado menor que los admitidos a UCIP<sup>15</sup>. Esto es importante al momento de interpretar la incidencia encontrada de *delirium* y extrapolar los resultados a otros contextos asistenciales y poblaciones. Se destaca que la escala de Cornell utilizada en nuestro trabajo, si bien es validada al español, no cuenta con validación al español latinoamericano ni rioplatense.

A pesar de las debilidades mencionadas, nuestro trabajo tiene como principal fortaleza que es una de las primeras aproximaciones epidemiológicas al *delirium* fuera del contexto de UCIP. También pesquisó *delirium* en las etapas iniciales de internación, cuando la gravedad de la enfermedad y la incidencia de *delirium* suelen ser máximas<sup>12,13,16</sup>. Encontramos que el

*delirium* fuera de UCIP pediátrico es una complicación hospitalaria frecuente a pesquisar en contextos clínicos similares al nuestro. Futuras investigaciones podrían tomar como punto de partida nuestra experiencia y tratar activamente de buscar *delirium* en poblaciones pediátricas hospitalizadas e insistir en prevenir los factores de riesgo modificables para su desarrollo<sup>17,18</sup>. Como conclusión encontramos que el *delirium* es una complicación frecuente en niños con insuficiencia respiratoria aguda y expuestos a SRNI fuera de UCIP, siendo su fenotipo principal el hipoactivo.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el grupo profesional sanitario que trabaja en la unidad de cuidados respiratorios agudos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, a todas las familias y niños que participaron en el estudio, y a los estudiantes y tutores de metodología científica por su participación e interés en nuestro proyecto y por su participación.

## 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 su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER. El estudio fue registrado en el Ministerio de Salud Pública del Uruguay y aprobado por la Dirección Institucional y el

Comité de Ética del HP-CHPR (número 9063075). Se solicitó el consentimiento informado y escrito al familiar responsable de los niños participantes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- Castilla CY, Carrión FF. Delirium pediátrico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Asoc Esp Pediatría* [Internet]. 2020;3:35-49. [https://static.aeped.es/04\\_delirium\\_ucip\\_b3692ff56e.pdf](https://static.aeped.es/04_delirium_ucip_b3692ff56e.pdf)
- Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium\*. *Crit Care Med*. 2017;45(5):891-8.
- Ista E, Traube C, de Neef M, Schievelde J, Knoester H, Molag M, et al.; Dutch Multidisciplinary Pediatric Delirium Guideline Group. Factors associated with delirium in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(5):372-81.
- Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DSY, van der Kooij AW, Bonten MJM, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349(nov24 16):g6652-g6652.
- Christian CE, Kim SS, Tobias JD. Delirium in pediatric patients with respiratory insufficiency requiring noninvasive ventilation. *J Clin Med Res*. 2022;14(9):357-63.
- Ely E, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1892-900.
- Simma A, Haase S, Ritthaler I, Engel J, Nordmeyer J, Neunhoeffer F. Incidence of pediatric delirium and withdrawal outside the PICU: findings from a pediatric cardiology ward. *Eur J Pediatr*. 2025;184(9):569.
- Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU\*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):656-63.
- Fernández-Carrión F, González-Salas E, Silver G, Traube C. Translation and cultural adaptation of Cornell Assessment of Pediatric Delirium to Spanish. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(4):400-402.
- Kerson AG, DeMaria R, Mauer EA, Joyce C, Gerber LM, Greenwald BM, et al. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*. 2016;4:65.
- Bergus KC, Patterson K, Castellanos S, Bourgeois T, MacDonald J, Mallampalli G, et al. Characterizing delirium and associated risk factors using the Cornell Assessment of Pediatric Delirium score in pediatric burn patients. *J Burn Care Res*. 2024;45(1):8-16.
- Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in pediatric critical care. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1117-1132.
- Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, et al. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(4):303-309.
- Morosini F, Notejane Iglesias M, Machado K, Páez M, Rompani E, Taboada R, et al. Ventilación no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo en niños en salas de cuidados moderados. *Arch Pediatr Urug*. 2018;89(2):78-85.
- Michel J, Schepan E, Hofbeck M, Engel J, Simma A, Neunhoeffer F. Implementation of a delirium bundle for pediatric intensive care patients. *Front Pediatr*. 2022;10:826259.
- Eken HN, Betters KA, Fuchs DC, Smith HAB, Williams SR. Improving delirium assessments in Vanderbilt pediatric and pediatric cardiovascular intensive care units. *Pediatr Qual Saf*. 2022;7(4):e577.
- Semple D, Howlett MM, Strawbridge JD. Delirium in critically ill children: a retrospective pre- and post-implementation cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022.
- de Almeida JPC. The challenges of diagnosing, managing and preventing pediatric delirium: a contemporary review. *Children (Basel)*. 2025;12(7):918.

## Chronic pancytopenia, severe splenomegaly, and splenectomy: the importance of histopathology cases of suspected of pediatric visceral leishmaniasis

Fabricio Sevilla-Acosta<sup>1</sup>\*, Kathia Valverde-Muñoz<sup>2</sup>, Tatiana Moya-Moya<sup>3</sup>, Ana C. Valerio-Aguilar<sup>3</sup>, and Rolando Ulloa-Gutierrez<sup>4-7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital La Anexión, Caja Costarricense del Seguro Social, Nicoya, Guanacaste; <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera," Caja Costarricense del Seguro Social, San José; <sup>3</sup>Servicio de Patología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera," Caja Costarricense del Seguro Social, San José; <sup>4</sup>Servicio de Aislamiento, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera," Caja Costarricense del Seguro Social, San José; <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, San José; <sup>6</sup>Instituto de Investigación en Ciencias Médicas; San José; <sup>7</sup>Academia Nacional de Medicina de Costa Rica (UCIMED); San José, Costa Rica

Presented in part as abstract at the "XX Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE)," San José, Costa Rica, October 30<sup>th</sup> to November 2<sup>nd</sup> 2023.

### Abstract

**Background:** In Latin America, the incidence of visceral leishmaniasis (VL) in children is unknown. In addition, there are very few pediatric reports from Central America and the Caribbean. In Costa Rica, the first pediatric case was published in 1999, although the patient was diagnosed in 1995. Since then, no other cases have been published. **Clinical case:** We describe the case of a 2-year-old female who presented with prolonged fever, pancytopenia, and massive splenomegaly, and who was diagnosed with VL incidentally after splenectomy. She was successfully treated with amphotericin B for 14 days. The evolution has been favorable, with no sequelae at 5 years follow-up. These clinical presentations are very uncommon. **Conclusions:** Even in non-endemic countries, VL should be considered as a cause of massive splenomegaly in tropical countries, and should be considered within the differential diagnosis of patients presenting with fever, splenomegaly, pancytopenia, hepatomegaly, and/or lymphadenopathy.

**Keywords:** Visceral leishmaniasis. Pancytopenia. Splenomegaly. Prolonged fever. Costa Rica.

### Pancitopenia crónica, esplenomegalia grave y esplenectomía: la importancia de la histopatología en la sospecha de leishmaniasis visceral pediátrica

### Resumen

**Introducción:** En América Latina se desconoce la incidencia de leishmaniasis visceral en niños. Además existen muy pocos reportes pediátricos en Centroamérica y el Caribe. En Costa Rica, el primer reporte pediátrico se describió en 1999 de un paciente diagnosticado en 1995 y desde entonces no se han publicado otros casos. **Caso clínico:** Se describe el caso de una niña de 2 años de edad que presentó fiebre prolongada, pancitopenia y esplenomegalia masiva, y que fue diagnosticada de leishmaniasis visceral de manera incidental después de una esplenectomía. La niña fue tratada con éxito con anfotericina

#### \*Correspondence:

Fabricio Sevilla-Acosta  
E-mail: fsevilla01@msn.com

Date of reception: 25-01-2025

Date of acceptance: 18-11-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.25000017

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):120-124

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 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/>).

*B* durante 14 días. La evolución ha sido favorable, sin secuelas a los cinco años de seguimiento. Las presentaciones clínicas como esta son muy poco frecuentes. **Conclusiones:** Incluso en países no endémicos, la leishmaniasis visceral debe considerarse como causa de esplenomegalia masiva en países tropicales, y también dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan fiebre, esplenomegalia, pancitopenia, hepatomegalia y/o linfadenopatías.

**Palabras clave:** Leishmaniasis visceral. Pancitopenia. Esplenomegalia. Fiebre prolongada. Costa Rica.

## Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) is a disease caused by the protozoan *Leishmania infantum* and *Leishmania donovani*<sup>1</sup>. It is considered the second most lethal tropical and subtropical disease in many regions and is transmitted by the bite of infected flies<sup>1</sup>. VL is considered a zoonosis, where the domestic dog is the main reservoir, while foxes and other wild animals play a role in jungle transmission<sup>1</sup>.

In Latin America, it is transmitted by the bite of the nocturnal fly *Lutzomyia longipalpis* that is widely distributed throughout the region<sup>2</sup>. Clinically, it manifests as prolonged fever, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly, hypergammaglobulinemia, and pancytopenia, and is usually lethal if not treated properly<sup>2</sup>.

The epidemiology of this disease in Latin America is not completely understood, but cases have been reported in Honduras<sup>3</sup>, Venezuela<sup>4</sup>, Paraguay<sup>5</sup>, Argentina<sup>6</sup>, Chile<sup>7</sup>, Ecuador<sup>8</sup>, Bolivia<sup>9</sup>, Mexico<sup>10</sup>, French Guiana<sup>11</sup>, and Nicaragua<sup>12</sup>. While endemic in Brazil and some regions of Honduras, Colombia, and Venezuela<sup>3,4,13</sup>, in other countries of the region, cases in children are uncommon. According to the latest epidemiological report of the Pan American Health Organization in 2023, VL has been registered in 13 countries in the Americas (Argentina, Bolivia, Brazil, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Mexico, Nicaragua, Paraguay, Uruguay, and Venezuela), however 93% of cases come from Brazil<sup>13</sup>. Despite the trend in the reduction of VL cases in the region, the geographical expansion of the disease is observed<sup>13</sup>. For example, the first pediatric case published in Chile was reported in 1984, while in Argentina it was in 2006<sup>6,7</sup>.

In Central America, VL is an infrequent parasitosis with pediatric cases reported in Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, and Costa Rica. The first case reported in Nicaragua was in 1994<sup>12</sup>, and in Costa Rica only one case of VL had been reported in a 15-month-old child in 1999, although the patient was diagnosed in 1995<sup>14</sup>. Here we describe the second Costa Rican case of pediatric VL.

## Clinical case

We present the case of a 2-year-old female from the rural Pacific area of Costa Rica, with no other medical problems except anemia since she was 3 months old, presented to a peripheral clinic on multiple occasions with a history of 1-month-duration of fever and intermittent diarrhea. The initial blood count documented bicytopenia (hemoglobin [Hb]: 9.5 g/dL, leukocytes 5000/mm<sup>3</sup>, and platelets 74,000/mm<sup>3</sup>). Physical examination showed pallor and splenomegaly, but with a very good general condition. She was referred to a regional hospital of the second level of care for further workup.

On admission to the regional hospital, pancytopenia (Hb: 9.7 g/dL, leukocytes 4200/mm<sup>3</sup>, and platelets 78,000/mm<sup>3</sup>) and Grade IV splenomegaly were documented, therefore a bone marrow aspirate was requested under the clinical suspicion of hematological malignancy. The bone marrow aspirate only showed decreased cellularity. Serologies were negative for cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus, Parvovirus, and human immunodeficiency virus. Abdominal ultrasound showed homogeneous splenomegaly (12 cm × 6 cm) without focal lesions. During her hospital stay, she remained in excellent general condition, asymptomatic, and had an improvement in the blood count, so she was discharged home with outpatient pediatric control with a presumptive diagnosis of a viral pancytopenia in resolution.

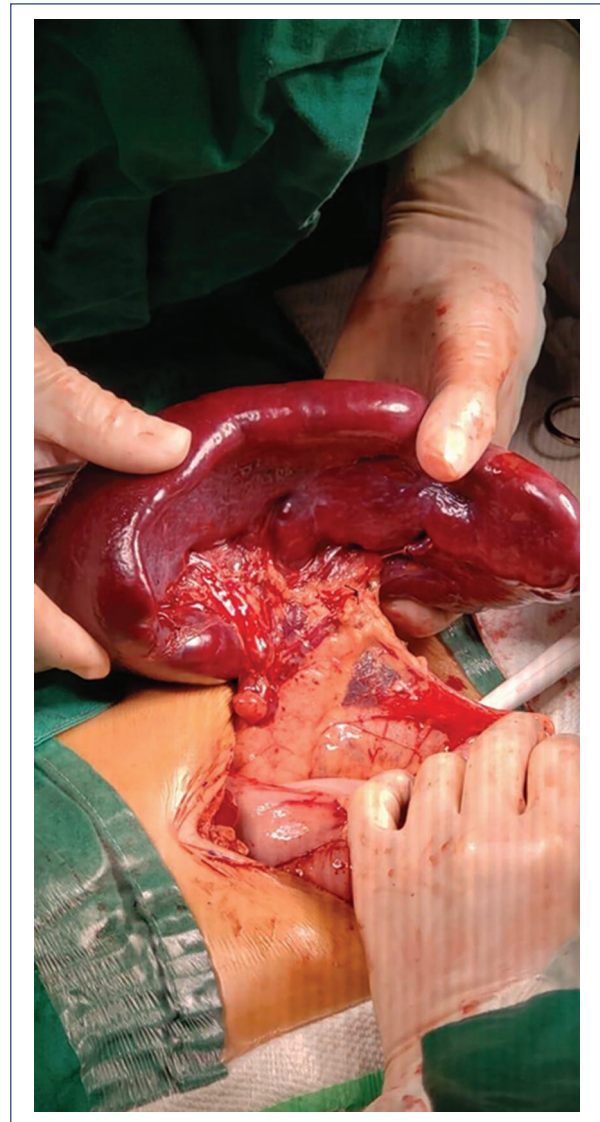
At her follow-up appointment, her splenomegaly increased (13.7 cm × 6 cm), and Hb, leukocytes, and platelets all dropped. She was readmitted and referred to a third level of care for a pediatric hematology evaluation. She was referred to the National Children's Hospital Dr. Carlos Sáenz Herrera, the only pediatric tertiary hospital in Costa Rica. During her hospitalization, a total of three bone marrow aspirates and one biopsy by the pediatric hematology team were performed, which were normal. Axial tomography (computed tomography) of the abdomen documented homogeneous splenomegaly with no other findings. She was assessed by the pediatric genetics/metabolic diseases specialists, who ruled out storage diseases, as well as by the pediatric immunologists, who ruled out primary immunodeficiency and autoimmune lymphoproliferative syndrome.

In the absence of a definitive diagnosis and a worsening splenomegaly that extended to the left iliac crest, a splenic biopsy by puncture was performed, which was reported as normal. Blood and bone marrow bacterial and fungal cultures were negative. Given the good general condition, she was discharged with outpatient follow-up by pediatric infectious diseases service, as well as pediatric care at her regional hospital.

In the infectious disease outpatient appointment, her splenomegaly was worse, as well as the pancytopenia, so a bilateral pediatric hematology and surgery division decision was agreed to perform a splenectomy (Fig. 1), after approximately 1 year since her initial clinical picture. Microscopy of the spleen showed a parenchyma with a predominance of congestive red pulp, depletion of the white pulp, and scattered clusters of macrophages with amastigotes of *Leishmania* spp. seen. The histopathological diagnosis was splenic sequestration in relation to VL. She was treated with conventional amphotericin B at 1 mg/kg/dose every 48 h for 14 days. She was discharged asymptomatic, with a normal blood count, and did not develop complications or sequelae after 5 years of follow-up at her regional hospital. Due to the available diagnostic methods, it was not possible to classify the *Leishmania* species, and after the epidemiological field study, no other case associated with an outbreak was reported, so it was considered an isolated case. The girl has remained in excellent general condition and totally asymptomatic.

## Discussion

Pediatric VL is uncommon, and in non-endemic regions, its diagnosis is overlooked. Clinically, VL is characterized by fever (> 14 days), weight loss, anemia, and splenomegaly<sup>2</sup>. In our case, the patient presented with a chronic picture of progressive splenomegaly and hematological alterations such as anemia, bicytopenia, and finally pancytopenia. *Leishmania* is an intracellular parasite that invades the reticuloendothelial system, causing progressive splenic enlargement and variable alterations in the blood count<sup>2</sup>. A similar clinical picture with splenomegaly and pancytopenia should alert the suspicion of hematological malignancies, but in Costa Rica and Central America, it is also important to consider disseminated infant histoplasmosis<sup>15,16</sup>. These infectious entities, although similar, can be clinically differentiated since children with disseminated histoplasmosis present as severely ill children with an attack on the general condition, while children with VL present



**Figure 1.** Enlarged spleen weighing 502 g and measuring 19 cm × 12.5 cm × 6.5 cm, with congestive appearance and without evident macroscopic lesions.

with a more insidious clinical picture, and often without an attack on the general condition, as in our patient<sup>16</sup>.

In Costa Rica, cutaneous leishmaniasis is relatively common in adults and children, particularly in rural areas. Until today, it is not well understood why not all people exposed to *Leishmania* spp develop the visceral form of the disease, but it seems to depend on genetic factors that influence the immune response to the parasite<sup>1</sup>. Even in endemic areas, the development of VL is more the exception than the rule after exposure to viscerotropic *Leishmania*<sup>17-20</sup>. On population-based studies of the *Leishmania* skin test, the ratio of asymptomatic versus symptomatic infection was estimated to

be more than 200:1; this means that even in areas where exposure is very high, there are few symptomatic infections, and even in the symptomatic cutaneous infection, visceral involvement is extremely rare<sup>21</sup>.

After the mosquito bite, *Leishmania* infection starts in the skin, and the regional inflammatory response to the parasite limits the infection in the cutaneous form. In VL, the parasite travels through regional lymph nodes to their final destination in the spleen, bone marrow, and liver. The immune response begins against parasitic molecules such as lipophosphoglycan, GP63, and others. Infected macrophages use toll-like receptors and other types of receptors, along with antimicrobial hydrolases, reactive oxygen species, and nitric oxide produced by these and other mononuclear cells of the innate immune system to destroy the parasite. The disease begins when parasitic molecules overpower the host response, allowing intracellular survival of *Leishmania* and T-cell anergy that allows the development of visceral disease<sup>1</sup>. Evidence suggests that host genetic background plays an important role in the fate of established infection, and there is also evidence of age-dependent susceptibility to VL, with the highest proportion of disease observed in children, as the immune system is immature in this population<sup>18,19,22-26</sup>.

Antimicrobials remain the only option for the medical treatment of VL. Currently the available drugs are limited to pentavalent antimonial compounds and amphotericin B, with increased drug resistance. There are no randomized clinical trials investigating a specific therapeutic approach in children, but there are several reports of the use of amphotericin B as a good option. Recently, the World Health Organization is updating the empirical evidence for the control and treatment of *Leishmania* with data of 98 countries and three territories, hoping this data could help to define control strategies of this parasite<sup>27,28</sup>. In our case, amphotericin B given at a dose of 1 mg/kg/dose every 48 h for 14 days, along with the splenectomy, resulted in resolution of symptoms.

This is the second pediatric case of VL reported in Costa Rica, and in Central America, there are few published cases. There are probably more cases in Costa Rica and Central America; however, due to the subtle clinical presentation and the fact that not all people develop the disease despite carrying the parasite, there is an underreporting of cases. In other cases, patients may have been clinically classified as disseminated childhood histoplasmosis with no laboratory confirmation, amphotericin B had been started, and the patient improved.

## Conclusions

There is a broad differential diagnosis in a child with pancytopenia and splenomegaly. In the presence of fever, hematological malignancies and infectious diseases should be excluded. When the bone marrow study is normal, the histological study of the spleen is necessary, and as in this case, the diagnosis can be established until a splenectomy is performed. Histological study of the spleen is considered the gold standard for VL diagnosis, with 90% sensitivity, compared to only 50-80% sensitivity for direct observation in bone marrow and much lower for lymph node aspiration<sup>28</sup>. Even in non-endemic countries, VL should be considered as a cause of massive splenomegaly in tropical countries, and also included in the differential diagnosis of patients presenting with fever, splenomegaly, pancytopenia, hepatomegaly, and/or lymphadenopathy.

## Funding

The authors declare that they have not received funding.

## 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.** The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee (CENDEISSS-AISSS-0035-2025). The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

**Declaration on the use of artificial intelligence.** The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

## References

1. Costa CH, Chang KP, Costa DL, Cunha FV. From infection to death: an overview of the pathogenesis of visceral leishmaniasis. *Pathogens*. 2023;12:969.
2. Bhattacharya SK, Choudhury TK. Visceral leishmaniasis in children. *Ann Pediatr Child Health*. 2020;8:1183.
3. Navin TR, Sierra M, Custodio R, Steurer F, Porter CH, Ruebush TK 2<sup>nd</sup>. Epidemiologic study of visceral leishmaniasis in Honduras, 1975-1983. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34:1069-75.

4. Feliciangeli MD, Delgado O, Suarez B, Chiurillo MA. The burden of the *Leishmania chagasi/infantum* infection in a closed rural focus of visceral leishmaniasis in Lara state, west-central Venezuela. *Trop Med Int Health*. 2005;10:444-9.
5. Organización Panamericana De La Salud. Informe Final De La Reunión De Expertos OPS/OMS Sobre Leishmaniasis Visceral En Las Américas. Washington, DC: Organización Panamericana De La Salud; 2006. p. 34-5.
6. Salomon O, Sinagra A, Nevot M, Barberian G, Paulin P, Estevez J, et al. First visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:109-11.
7. Osorio G, Moyano C, Caravagno C, Miranda C, Ubilla M, Maturana G, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar): 1<sup>st</sup> case observed in Chile. *Rev Med Chil*. 1984;112:261-6.
8. Hashiguchi Y, Gomez Landires EA. A review of leishmaniasis in Ecuador. *Bull Pan Am Health Organ*. 1991;25:64-76.
9. Dimier-David L, Inofuentes A, Carrasco M, David C, Vargas F, Revollo S, et al. A new case of autochthonous visceral leishmaniasis in Bolivia. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1991;71:275-8.
10. Trejo-Perez J, Miranda-Navales MG, Solorzano-Santos F, Cabrera-Munoz L, Diaz-Ponce H. Kala-azar in Mexico: report of 2 cases. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993;50:662-5.
11. Rotureau B, Ravel C, Aznar C, Carme B, Dedet JP. First report of *Leishmania infantum* in French Guiana: canine visceral leishmaniasis imported from the Old World. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1120-2.
12. Duarte Z, Munguia J, Orozco M, Gantier JC. First report of visceral leishmaniasis in Nicaragua. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:38.
13. Organización Panamericana De La Salud. Leishmaniasis: Informe Epidemiológico De Las Américas. Núm. 12, Diciembre Del 2023. Washington, DC: OPS; 2023. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>
14. Carrillo J, Chinchilla M, Valverde B, Porras O, Mora L. Visceral leishmaniasis in Costa Rica: first case report. *Clin Infect Dis*. 1999;29:678-9.
15. Sevilla-Acosta F, Jiménez-Cruz E, Álvarez-Cabalcaeta H, Ulloa-Gutierrez R. Culture-proven disseminated and meningeal histoplasmosis presenting as septic shock and autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Cureus*. 2020;12:e8945.
16. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1065-8.
17. Pampiglione S, Manson-Bahr PE, La Placa M, Borgatti MA, Musumeci S. Studies in Mediterranean leishmaniasis. 3. The leishmanin skin test in kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1975;69:60-8.
18. Badaro R, Jones TC, Lorenci R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis*. 1986;154:639-49.
19. Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa AA, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *J Infect Dis*. 1992;166:1124-32.
20. Carstens-Kass J, Paulini K, Lypaczewski P, Matlashewski G. A review of the leishmanin skin test: a neglected test for a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009531.
21. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, Araújo IB, Moura LS, Lima SS, et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop*. 2002;83:13-18.
22. Bucheton B, Argiro L, Chevillard C, Marquet S, Kheir MM, Mergani A, et al. Identification of a novel G245R polymorphism in the IL-2 receptor beta membrane proximal domain associated with human visceral leishmaniasis. *Genes Immun*. 2007;8:79-83.
23. Alonso D, Ferreira AF, Ribolla PE, De Miranda Santos IK, Do Socorro Pires E Cruz M, Aécio De Carvalho F, et al. Genotypes of the mannan-binding Lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. *J Infect Dis*. 2007;195:1212-7.
24. Frade AF, Oliveira LC, Costa DL, Costa CH, Aquino D, Van Weyenbergh J, et al. *TGFB1* and *IL8* gene polymorphisms and susceptibility to visceral leishmaniasis. *Infect Genet Evol*. 2011;11:912-6.
25. Blackwell JM, Fakiola M, Castellucci LC. Human genetics of Leishmania infections. *Hum Genet*. 2020;139:813-9.
26. Caldas AJ, Costa JM, Silva AA, Vinhas V, Barral A. Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in North-east Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:21-8.
27. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7:e35671.
28. Scarpini S, Dondi A, Totaro C, Biagi C, Melchionda F, Zama D, et al. Visceral Leishmaniasis: epidemiology, diagnosis, and treatment regimens in different geographical areas with a focus on pediatrics. *Microorganisms*. 2022;10:1887.

# Angelman syndrome with atypical presentation mimicking cerebral palsy: diagnosis and treatment challenges

Natã N.J. Graça<sup>1\*</sup>, Márcio L. Duarte<sup>2,3</sup>, and Márcia Fernández-Cascardi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Universidade do Oeste Paulista, Campus Guarujá, Guarujá; <sup>2</sup>Department of Radiology, Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá, Guarujá; <sup>3</sup>Department of Radiology, Diagnósticos da América S.A., São Paulo; <sup>4</sup>Department of Pediatric Neurology - Clínica Neurosantos, Santos. Brazil

## Abstract

**Background:** Angelman syndrome (AS) is a rare genetic disorder caused by the lack of expression of the UBE3A gene, inherited maternally, and is associated with an abnormal chromosome 15q11-q13. Affects 1 in 12,000-20,000 individuals and is more commonly diagnosed in childhood, although some cases are missed in adulthood. This condition, which affects both genders equally, often is undiagnosed due to errors or underreporting. This case involves a patient with AS, initially misdiagnosed as cerebral palsy, presenting with severe developmental delay, autistic behaviors, hypotonia, and epilepsy. **Clinical case:** We describe the case of a 3-year and 10-month-old male patient with a family history of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity presented with motor delay, severe hypotonia, brachycephaly, absence of trunk control, difficult-to-control epilepsy, and severe developmental delay (unable to walk or speak). Initial observations revealed he could not sit or crawl and had difficulty swallowing. He was prescribed risperidone and had follow-ups for ongoing issues. In 2022, he experienced a tonic-clonic seizure and was diagnosed with chronic non-progressive encephalopathy and epilepsy, leading to valproic acid treatment. Subsequent seizures led to adjustments in his medication regimen, including adding clonazepam, phenobarbital, and levetiracetam. Genetic testing confirmed a deletion in the Prader-Willi/AS critical region on chromosome 15. The patient is currently stable. **Conclusions:** AS is characterized by developmental delays, speech impairment, ataxia, and seizures, along with characteristic behaviors such as inappropriate laughter. The comorbidities associated with AS, such as seizures and ataxia, significantly increase the risk of injuries and accidents, leading to higher morbidity and mortality in patients.

**Keywords:** Angelman syndrome. Seizures. Ataxia. Epilepsy.

## Síndrome de Angelman con presentación atípica imitando parálisis cerebral: desafíos en el diagnóstico y tratamiento

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno genético raro causado por la falta de expresión del gen UBE3A, heredado de forma materna, y asociado con una anomalía en el cromosoma 15q11-q13. Su prevalencia varía en 1 de 12,000 a 20,000 individuos y es más común en la infancia, aunque algunos casos no se diagnostican incluso en la adultez. Afecta por igual al sexo femenino y al masculino, y muchos casos permanecen sin diagnóstico debido a errores o subregistro. El presente caso involucra a un paciente con SA, inicialmente diagnosticado erróneamente como parálisis cerebral, que presenta un retraso grave en el desarrollo, comportamientos autistas, hipotonía y epilepsia. **Caso clínico:** Se trata de un paciente

### \*Correspondence:

Natã N.J. Graça  
E-mail: natannascimento1601@gmail.com  
1665-1146/© 2025 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/>).

Date of reception: 28-01-2025  
Date of acceptance: 04-12-2025  
DOI: 10.24875/BMHIM.25000019

Disponível em internet: 08-05-2026  
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):125-129  
[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

de sexo masculino de 3 años y 10 meses, con antecedentes familiares de trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad que presentaba retraso motor, hipotonía grave, braquicefalia, falta de control del tronco, epilepsia de difícil control y retraso grave en el desarrollo (incapaz de caminar o hablar). Las observaciones iniciales revelaron que no podía sentarse ni gatear y presentaba dificultades para deglutir. Se le recetó risperidona y se programaron seguimientos para problemas continuos. En 2022 experimentó una convulsión tónico-clónica y se le diagnosticó encefalopatía crónica no progresiva y epilepsia, lo que llevó al tratamiento con ácido valproico. Las convulsiones posteriores provocaron ajustes en su tratamiento, incluyendo la adición de clonazepam, fenobarbital y levetiracetam. Las pruebas genéticas confirmaron una deleción en la región crítica del síndrome de Prader-Willi/Angelman en el cromosoma 15. Actualmente, el paciente se encuentra estable. **Conclusiones:** El síndrome de Angelman se caracteriza por retrasos en el desarrollo psicomotor, discapacidad del habla, ataxia y convulsiones, además de comportamientos característicos como risas inapropiadas. Las comorbilidades asociadas, como las convulsiones y la ataxia, incrementan significativamente el riesgo de lesiones y accidentes, lo que eleva la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Angelman. Convulsión. Ataxia. Epilepsia.

## Introduction

Angelman syndrome (AS) is a rare genetic disorder characterized as autosomal dominant with a phenotype defined by the lack of expression of the ubiquitin-protein ligase E3A (*UBE3A*) gene inherited maternally in the brain. It is also associated with the presence of an abnormal chromosome 15q11-q13<sup>1,2</sup>. AS has a prevalence ranging from 1 in 20,000 to 1 in 12,000 individuals. Although more common in childhood, few cases are identified in adulthood<sup>3</sup>. This condition affects males and females equally, and many cases remain undiagnosed due to diagnostic errors or underreporting<sup>4</sup>.

Due to its early onset, global developmental delay, and motor dysfunction, AS may initially mimic cerebral palsy (CP). However, certain features help distinguish AS from CP, including the absence of perinatal hypoxic-ischemic injury, the presence of paroxysmal laughter, minimal or absent speech, severe intellectual disability out of proportion to motor findings, characteristic electroencephalogram (EEG) abnormalities, and confirmation by molecular testing of chromosome 15q11-q13 deletion involving *UBE3A*.

Previous reports have also described cases of AS initially misdiagnosed as CP, underscoring how overlapping early motor and developmental findings can mask the underlying genetic condition. Lorenzo-Ruiz et al. (2023) documented adults who were labeled as having CP in childhood until molecular testing revealed deletions in chromosome 15q11-q13. Similarly, Liu et al.<sup>2</sup> (2022) and Triono et al.<sup>1</sup> (2021) reported children with hypotonia and delayed milestones who were reclassified after identification of the *UBE3A* mutation<sup>1-3</sup>. These studies highlight consistent early red flags – such as inappropriate laughter, minimal or absent speech, non-progressive hypotonia, and

characteristic EEG abnormalities – that may guide clinicians toward earlier suspicion of AS.

Recognizing these distinguishing characteristics is crucial, since misdiagnosis can delay appropriate genetic counseling and multidisciplinary management. Our case involves a patient with AS, mimicked by CP, causing severe delay, stereotypical autistic behavior, hypotonia, and difficult-to-control epilepsy.

A structured comparison between AS and CP highlights that, while both share early hypotonia and developmental delay, AS exhibits distinctive behavioral (frequent laughter, minimal speech), electrophysiological (EEG patterns), and genetic (*UBE3A* deletion) hallmarks that are absent in CP. Emphasizing these red flags can guide clinicians toward earlier suspicion and appropriate testing.

## Clinical case

We describe the case of a 3-year and 10-month-old male patient, born via normal delivery at 37 weeks, discharged with his mother. He denies allergies or prior surgeries. He has a family history of a cousin with autism spectrum disorder (ASD) and a sister with attention deficit hyperactivity disorder. He was referred to the Neurology outpatient clinic due to motor delay, presenting with severe hypotonia, brachycephaly, absence of trunk control, a history of difficult-to-control epilepsy, and severe developmental delay (he does not walk or speak).

The patient was first evaluated in early childhood for delayed motor development and generalized hypotonia. At the time, due to marked muscle weakness, absence of trunk control, and failure to reach expected motor milestones, an initial diagnosis of CP was made. This hypothesis was reinforced by the presence of developmental delay and abnormal motor patterns, although no history of perinatal asphyxia or brain injury was identified.



**Figure 1.** Clinical features of the patient with Angelman syndrome. **A:** hypotonic posture and limited trunk control. **B:** persistent smiling and laughter, demonstrating the characteristic “happy puppet” facial expression. **C:** facial hypotonia with open-mouth smiling and wide-spaced teeth, consistent with the behavioral and orofacial phenotype typical of Angelman syndrome. All identifying features were removed to preserve anonymity.

At the age of 1 year and 11 months, he could not sit up by himself, still could not crawl, and had difficulty swallowing. A videofluoroscopic swallowing study was ordered, and risperidone 0.3 mL was prescribed at night, with a follow-up in 1 month. At 2 years of age, he presented a tonic-clonic seizure with a stare that lasted for 5 min, followed by hypotonia of both upper and lower limbs in the postictal period, along with a new episode of hypotonia. The diagnostic hypothesis at that point included chronic non-progressive encephalopathy with epilepsy, and valproic acid 3 mL (20 mg/kg/day) every 12 h was introduced. In the same age, the patient developed a 3-day fever and another seizure. After 3 days, the dose of valproic acid was increased to 5 mL every 12 h, showing a positive response, although episodes of fixed staring persisted. Clonazepam 10 mg,  $\frac{1}{4}$  tablet every 12 h, was added. At 2 years and 3 months of age, the dose of valproic acid was further increased to 7 mL every 12 h, clonazepam was replaced with phenobarbital 0.9 mL every 12 h, and levetiracetam 4.5 mL every 12 h was introduced.

Despite multiple therapeutic adjustments, seizure control remained suboptimal, and developmental progress continued to lag. These atypical findings – especially the absence of spasticity, the persistence of severe hypotonia, the lack of speech development, and episodes of spontaneous laughter – prompted reconsideration of the initial CP diagnosis.

A comprehensive reevaluation was performed, including genetic testing, which revealed a deletion of the critical region for Prader-Willi/ASs (OMIM #176270/#1055830), with a copy number variation indicating a 4.7 Mb deletion in chromosome 15q11.2q13.1 in heterozygosity.

Following confirmation of AS, the antiepileptic regimen was maintained, as the combination of valproic acid, phenobarbital, and levetiracetam achieved partial control of seizures. This therapeutic profile aligns with typical management patterns for AS, where valproate and phenobarbital are among the most effective agents. After diagnosis, dosages were adjusted to optimize seizure control and minimize sedation, leading to a reduction in frequency and duration of tonic-clonic episodes. Carbamazepine and vigabatrin were avoided due to their reported potential to exacerbate seizures in AS. Clinical photographs of the patient are shown in [figure 1](#), illustrating the typical behavioral phenotype of AS, characterized by persistent laughter, hypotonia, and a happy facial expression despite developmental delay.

The genetic result confirmed AS the definitive diagnosis. The patient is currently clinically stable under a multidisciplinary follow-up program for neurodevelopmental stimulation and seizure management.

## Discussion

AS typically presents with speech impairment (absent or minimal), psychomotor developmental delay, movement

and balance disorders (ataxia), inappropriate laughing episodes accompanied by hand movements (happy puppet), and seizures. Patients with Angelman syndrome face significant complications due to associated comorbidities. Seizures and ataxia can lead to frequent injuries, while hyperactivity, exploratory behavior, and intellectual disability increase the risk of accidents. These combined factors elevate morbidity and mortality in AS patients<sup>4</sup>.

Although AS and CP may share early manifestations such as hypotonia, delayed motor milestones, and global developmental delay, several key differences help clinicians distinguish them. In AS, motor dysfunction is typically non-progressive and accompanied by disproportionate speech impairment, paroxysmal laughter, and characteristic facial features, whereas in CP the neurological findings are secondary to a defined brain injury, often with spasticity or dystonia, and no distinctive behavioral phenotype. In addition, AS demonstrates specific EEG abnormalities (high-amplitude slow waves and rhythmic theta activity) and confirmatory molecular findings involving the *UBE3A* gene at chromosome 15q11-q13, which are absent in CP.

From a diagnostic perspective, early recognition of these features is essential. A systematic diagnostic approach should include initial suspicion based on phenotype and behavioral patterns, followed by neuroimaging and electrophysiological studies, and ultimately confirmed by molecular testing. Other neurodevelopmental pathologies that may resemble AS should be excluded, including Phelan-McDermid Syndrome (22q13.3 deletion), MBD5 haploinsufficiency syndrome (22q13.1 deletion), and *KANSL1* haploinsufficiency syndrome (17q21.31 deletion). Other examples of single-gene disorders include Christianson syndrome, Mowat-Wilson syndrome, Kleefstra syndrome, and Rett syndrome<sup>4</sup>.

Neuroimaging and EEG findings play a complementary role in narrowing the differential diagnosis. MRI may show hypoplasia of the corpus callosum, enlargement of the lateral ventricles, and cortical atrophy, whereas EEG abnormalities – pseudo arrhythmias and high-amplitude slow wave bursts – are reported in almost all AS patients<sup>4,5</sup>.

Non-invasive prenatal screening (NIPS) has recently gained relevance for the early detection of microdeletions and imprinting defects associated with chromosome 15q11-q13. Although it does not replace confirmatory molecular studies, NIPS can alert clinicians and families to an elevated risk of AS during pregnancy, allowing targeted follow-up with chorionic-villus sampling or

amniocentesis. Integrating NIPS into prenatal evaluation may prevent years of diagnostic uncertainty and facilitate timely genetic counseling.

The initial evaluation of AS can be performed prenatally by examining fetuses with growth restrictions, and recent studies suggest that NIPS is highly accurate for prenatal AS diagnosis. After birth, if AS is suspected, investigation should begin with methylation tests, as the promoter region of exon 1 of *SNRPN* exhibits differential methylation, where the paternal allele is unmethylated and the maternal allele is methylated. In 80% of AS cases, including deletions, imprinting center defects, and paternal disomy, the methylated maternal allele is absent. A FISH test should be performed next to identify deletions on the maternal chromosome 15; if negative, imprinting defects or paternal disomy should be considered, confirmed by DNA marker analysis. If both tests are negative, molecular studies of the imprinting center should be pursued. If methylation tests are negative but AS is still suspected, DNA sequencing can be performed to rule out mutations in the *UBE3A* gene.

Regarding management, early intervention is essential. A tailored program should combine physical therapy, occupational therapy, orthoses, and speech therapy (verbal and non-verbal communication strategies). These improve motor function, prevent contractures, and enhance quality of life. Physical therapy, orthoses, and occupational therapy, which also assist with posture and prevent contractures, are used to improve motor activities. Speech and language therapy (verbal and non-verbal) and the use of computers help improve communication<sup>4</sup>.

Epilepsy management is another cornerstone. Phobarbital, sodium valproate, and clonazepam are the most effective drugs, while carbamazepine and vigabatrin should be avoided as they may exacerbate seizures. It is important to monitor treatment response and adjust the antiepileptic regimen according to seizure control and tolerance.

This case emphasizes the need for a systematic and multidisciplinary approach – from clinical suspicion and diagnostic work-up to genetic confirmation and individualized management – to improve early recognition and outcomes in AS.

The present case illustrates the diagnostic challenges of AS presenting as CP and emphasizes the value of a structured, multidisciplinary approach. Awareness of red-flag features – such as inappropriate laughter, minimal speech, and a characteristic EEG pattern – combined with modern genetic tools like

NIPS, can lead to earlier recognition, accurate diagnosis, and improved outcomes. Strengthening clinical vigilance and integrating molecular testing into both pediatric and prenatal practice remain key take-home lessons from this case.

## Conclusions

AS is characterized by developmental delays, speech impairment, ataxia, and seizures, along with characteristic behaviors such as inappropriate laughter. The comorbidities associated with AS, such as seizures and ataxia, significantly increase the risk of injuries and accidents, leading to higher morbidity and mortality in patients.

Here the initial misdiagnosis of CP delayed appropriate genetic testing and specific management, illustrating how early developmental and motor symptoms can obscure the recognition of AS.

This case underscores the clinical importance of differentiating AS from CP at an early stage. Unlike CP, AS typically lacks a history of perinatal asphyxia or structural brain injury and instead presents with distinctive behavioral and electrophysiological features, such as frequent laughter, minimal speech, and a characteristic EEG pattern.

Timely recognition of these clinical clues allows for earlier genetic testing, accurate diagnosis, and initiation of individualized multidisciplinary therapy that improves neurodevelopmental outcomes and family counseling. Increasing awareness of such atypical presentations is essential to prevent delayed or incorrect diagnoses and to optimize long-term care for affected children.

## Funding

The authors declare that they have not received funding.

## 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.** The authors have adhered to their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from the legal guardian of all patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed to the extent that they were applicable to the nature of the study.

**Declaration on the use of artificial intelligence.** The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

## References

1. Triono A, Iskandar K, Nugrahanto AP, Hadiyanto ML, Gunadi, Herini ES. The role of whole exome sequencing in the UBE3A point mutation of Angelman syndrome: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;73:103170.
2. Liu C, Liu RH, Sun GF, Yang L, Zheng QL, Wei SY, et al. Two siblings suffering from angelman syndrome with a novel c.1146T>G mutation in UBE3A: a case report. *Biomed Rep*. 2022;16:48.
3. Lorenzo-Ruiz M, Novo-Ponte S, Iglesias-Escalera G, Cazorla-Calleja R, Lara-Herguedas J, López-Pájaro LF, et al. Síndrome de Angelman en el adulto [Angelman syndrome in adulthood]. *Rev Neurol*. 2023;76:217-26.
4. Madaan M, Mendez MD. Angelman syndrome. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024.
5. Samanta D. Epilepsy in angelman syndrome: a scoping review. *Brain Dev*. 2021;43:32-44.

## Why is precision pediatric diagnostics is leading the global conversation?

### ¿Por qué el diagnóstico pediátrico de precisión está liderando la conversación global?

Mulavagili Vijayasimha<sup>1\*</sup>, Rajesh P. Jayaswal<sup>2</sup>, and Radhika Magotra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Laboratory Technology, University Institute of Allied Health Sciences, Chandigarh University, Mohali; <sup>2</sup>Department of Medical Laboratory Technology, University Institute of Allied Health Sciences, Chandigarh University, Mohali; <sup>3</sup>Department of Biochemistry, ESIC Hospital, Bari Brahmana, Jammu. India

Dear Editor,

Pediatric diagnostics is entering a transformative era, driven by rapid advances in genomics, metabolomics, imaging, and digital health. These technologies are reshaping clinical practice by enabling earlier detection, personalized treatment, and improved outcomes for children worldwide<sup>1</sup>.

Recent innovations in genomic sequencing have significantly reduced the diagnostic odyssey for children with rare diseases. Large-scale studies confirm that rapid whole-exome and whole-genome sequencing can identify pathogenic variants within days, guiding timely interventions<sup>2,3</sup>. Similarly, metabolomic profiling has emerged as a powerful approach for uncovering biomarkers of congenital metabolic disorders, improving accuracy beyond traditional biochemical assays<sup>4</sup>.

Equally promising are advances in non-invasive imaging and tele-diagnostics, which are narrowing the gap in access to specialized care. Point-of-care ultrasound and portable imaging tools are now being integrated into pediatric emergency and intensive care units, while tele-radiology networks extend expertise to underserved regions<sup>5,6</sup>.

In Latin America – including Mexico – where disparities in pediatric healthcare remain a persistent challenge, these technologies hold special relevance. Regional

initiatives using telemedicine and advanced imaging have already demonstrated reductions in diagnostic delays for rural populations<sup>7</sup>. By tailoring diagnostic tools to local health needs and resource settings, such innovations can bridge long-standing inequities in child health delivery.

Nevertheless, challenges persist. Ethical questions regarding genomic data, infrastructure for high-throughput technologies, and training of pediatric professionals must be addressed to ensure equitable and sustainable integration. International collaboration, particularly across low- and middle-income countries, will be critical for setting global standards and sharing best practices<sup>8</sup>.

Looking ahead, the next 5 years are poised to redefine pediatric diagnostics. The integration of genomic, metabolomic, and digital health tools into routine practice promises to shift the focus from late-stage intervention to early prevention and precision care. By fostering innovation while addressing ethical and educational concerns, pediatric medicine can lead the way in shaping the future of global child health.

### References

1. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med*. 2013;15:258-67.

#### \*Correspondence:

Mulavagili Vijayasimha

E-mail: vijaya.e19133@cumail.in

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/>).

Date of reception: 07-09-2025

Date of acceptance: 18-01-2026

DOI: 10.24875/BMHIM.25000114

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):130-131

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

2. Pandey R, Brennan NF, Trachana K, Katsandres S, Bodamer O, Belmont J, et al. A meta-analysis of diagnostic yield and clinical utility of genome and exome sequencing in pediatric rare and undiagnosed genetic diseases. *Genet Med*. 2025;27:101398.
3. Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, Radio FC, Chillemi G, Bertini ES, et al. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Arch Public Health*. 2023;81:93.
4. Lejeune S, Kaushik A, Parsons ES, Chinthrajah S, Snyder M, Desai M, et al. Untargeted metabolomic profiling in children identifies novel pathways in asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153:418-34.
5. Weber MD, Lim JK, Ginsburg S, Conlon T, Nishisaki A. Translating guidelines into practical practice: point-of-care ultrasound for pediatric critical care clinicians. *Crit Care Clin*. 2023;39:385-406.
6. Fuhrman DY, Shaik M. Point-of-care ultrasonography in pediatric intensive care units. *J Transl Crit Care Med*. 2024;6:e24-00018, December 2024. | DOI: 10.1097/JTCCM-D-24-00018
7. Trujillo LM, Cruz LK, Laguado JS, Rincón EH. Barriers to accessing pediatric healthcare in Latin America: a scoping review. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2025;12:1416-1429.
8. Eichinger J, Elger BS, Koné I, Filges I, Shaw D, Zimmermann B, et al. The full spectrum of ethical issues in pediatric genome-wide sequencing: a systematic qualitative review. *BMC Pediatr*. 2021;21:387.

## Interpretación de estudios de retraso del desarrollo infantil en servicios de referencia: consideraciones metodológicas

### *Interpretation of child development delay studies in referral services: methodological considerations*

Jerson R. Guitton-Guerrero 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión, Huacho, Perú

Estimado Editor:

Hemos leído con interés el estudio de De la Cerna-Luna et al.<sup>1</sup> sobre la evaluación del retraso del desarrollo infantil (RDI) en un servicio de rehabilitación pediátrica en Perú. La correcta interpretación de datos provenientes de centros de referencia es un desafío metodológico recurrente en la epidemiología clínica global. Si bien valoramos el aporte del estudio, consideramos esencial discutir dos aspectos metodológicos que condicionan la interpretación de sus hallazgos.

El estudio reporta una elevada frecuencia de sospecha de RDI (64.2%). Esta cifra, aunque relevante para el servicio estudiado, no debe extrapolarse como la prevalencia comunitaria de RDI. La muestra proviene exclusivamente de un centro de rehabilitación, un entorno inherentemente enriquecido con casos debido a la derivación selectiva de pacientes con preocupaciones previas sobre su desarrollo. Esto genera un sesgo de selección significativo (tipo Berkson)<sup>2</sup>, que infla artificialmente la frecuencia observada. Es crucial diferenciar esta estimación de las prevalencias considerablemente menores (usualmente < 25%) reportadas en revisiones sistemáticas recientes de estudios de base poblacional o atención primaria en Latinoamérica

que utilizan herramientas de tamizaje<sup>3,4</sup>. El valor del estudio reside en caracterizar la carga de RDI dentro de su contexto específico.

En segundo lugar, el instrumento utilizado (REBA-PED) actúa como herramienta de tamizaje (*screening*), no de diagnóstico. Su función es identificar niños en riesgo que requieren una evaluación formal posterior<sup>5</sup>. Las pruebas de tamizaje priorizan la sensibilidad, pudiendo sobreestimar la prevalencia si se confunden con diagnósticos definitivos. Aunque los autores usan el término «sospecha», reforzar esta distinción es vital. Además, la interpretación se ve limitada por la escasa evidencia publicada sobre la validación formal y las propiedades psicométricas del REBA-PED en población peruana. Considerar herramientas con validación regional robusta, como el *Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3)*<sup>6</sup>, podría fortalecer futuras evaluaciones.

Coincidimos en la importancia crítica de la detección temprana, alineada con las normativas del Ministerio de Salud<sup>7</sup>. Sin embargo, para guiar políticas de salud pública nacionales son indispensables estudios de base poblacional con muestreo probabilístico e instrumentos estandarizados y validados, que integren también el análisis de determinantes sociales clave<sup>8,9</sup>.

#### Correspondencia:

Jerson R. Guitton-Guerrero

E-mail: 0552201016@unjfsc.edu.pe

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/>).

Fecha de recepción: 23-10-2025

Fecha de aceptación: 22-01-2026

DOI: 10.24875/BMHIM.25000137

Disponible en internet: 08-05-2026

Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(2):132-133

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

Agradecemos a los autores su contribución y esperamos que estas reflexiones fomenten una interpretación metodológicamente rigurosa de estudios en poblaciones seleccionadas y promuevan el rigor en la investigación futura sobre desarrollo infantil.

## Referencias

1. De la Cerna-Luna R, Fernandez-Guzman D, Alvarado-Gamara G, Taype-Rondan A. Developmental delay assessment in children < 5 years of age attended in the Pediatric Rehabilitation Service of a reference hospital in Peru. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2023;80(3):189-201. doi:10.24875/BMHIM.23000015
2. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis.* 1979;32(1-2):51-63. doi:10.1016/0021-9681(79)90012-7
3. Rojas-Gualdrón DF, Pardo-Turriago R, Ruiz-Sternberg AM. Prevalence of suspected developmental delay in Latin American children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2022;24(1):1-11. doi:10.15446/rsap.v24n1.93043
4. Duarte CS, Bordin IA, Yazigi L, Mooney A. Factors associated with developmental delay in children from a metropolitan area of Brazil: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021;11(5):e043729. doi:10.1136/bmjopen-2020-043729
5. Glascoe FP. Collaborating with parents: using parents' evaluation of developmental status to detect and address developmental and behavioral problems. *J Pediatr.* 1999;135(4 Suppl):S17-S23. doi:10.1016/S0022-3476(99)70155-2
6. Pérez-López J, Galiana L, Aguila-Otero N, Fernández-Rego FJ, Car-tes-Velásquez R. Psychometric properties of the Ages and Stages Questionnaires (ASQ-3) in Latin America: a systematic review. *Early Hum Dev.* 2021;152:105267. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105267
7. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para el control del crecimiento y desarrollo de la niña y el niño menor de cinco años. NTS N° 137-MINSA/2017/DGIESP [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2017. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/192736-1159-2017-minsa>
8. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet.* 2017;389(10064):77-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31389-7
9. Instituto Nacional de Estadística e Informática (PE). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2023: informe principal [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2024. Disponible en: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1950/libro.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1950/libro.pdf)