

<https://doi.org/10.18233/apm.v47i2.2928>

Acondroplasia: experiencia clínica en una cohorte de 50 pacientes pediátricos en un centro de referencia de la Ciudad de México

Achondroplasia: Clinical experience in a cohort of 50 pediatric patients at a referral center in Mexico City.

Emiy Yokoyama Rebollar, Victoria Del Castillo Ruiz, Caselly Yeraldin Muñoz Delgado, Elideth Palacios Galeana, Alejandro Sinzer Sainas, Esther Lieberman Hernández, Camilo E. Villarroel Cortés

Resumen

INTRODUCCIÓN: La acondroplasia (ACH) es causada por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *FGFR3*. Se caracteriza por talla baja desproporcionada con un fenotipo clínico y radiológico distintivo que conlleva importantes retos clínicos, funcionales y psicosociales. Pese a su relevancia, existe poca difusión sobre el tema y una carencia de estudios previos en población mexicana.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, radiológicas, moleculares y las complicaciones más frecuentes en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con ACH.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo basado en la revisión de expedientes clínicos. Se empleó la correlación de Pearson para analizar la relación entre somatometría, edad gestacional y edad a la primera consulta. La asociación entre variables clínicas se determinó mediante pruebas de chi cuadrada, t de Student o U de Mann-Whitney, según el tipo de variable y la distribución de los datos.

RESULTADOS: Se analizaron 50 pacientes atendidos entre 2010 y 2021. En la somatometría destacó la desproporción cráneo-corporal presente desde el nacimiento y persistente durante el crecimiento. Los hallazgos clínicos y radiológicos típicos de la ACH se observaron en la mayoría de los casos. Las complicaciones más frecuentes fueron xifosis toracolumbar (54%), retraso en el desarrollo motor (52%), *genu varo* (52%), estenosis del foramen magno (48%) e hipertrofia amigdalina (48%). Cabe señalar que el impacto psicosocial solo fue evaluado en 8 pacientes.

CONCLUSIÓN: Se presenta la serie más amplia de pacientes pediátricos mexicanos con ACH reportada hasta la fecha. Los resultados subrayan la desproporción cráneo-corporal y la alta prevalencia de comorbilidades esqueléticas, neurológicas y respiratorias. Se identificaron áreas de oportunidad en la sensibilización médica, enfatizando que cada paciente requiere un abordaje multidisciplinario e integral en todas las etapas de la vida.

PALABRAS CLAVE: Acondroplasia, talla baja, comorbilidades, impacto psicosocial.

Abstract

INTRODUCTION: Achondroplasia (ACH) is caused by heterozygous pathogenic variants in the *FGFR3* gene. It is characterized by disproportionate short stature with a distinct clinical and radiological phenotype, leading to significant clinical, functional, and psychosocial challenges. Despite its impact, there is limited awareness and a lack of previous studies on this condition in Mexico.

Departamento de Genética Humana;
Instituto Nacional de Pediatría, CDMX,
México.

Recibido: 19 de mayo de 2025

Aceptado: 29 de abril de 2026

Correspondencia

Emiy Yokoyama Rebollar
eyr75@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V, Muñoz-Delgado CY, Palacios-Galeana E, Sinzer-Sainas A, Lieberman-Hernández E, Villarroel-Cortés CE. Acondroplasia: experiencia clínica en una cohorte de 50 pacientes pediátricos en un centro de referencia de la Ciudad de México. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e2928.

OBJECTIVE: To describe the most frequent clinical, radiological, and molecular findings, as well as the most common complications, in a cohort of Mexican pediatric patients with ACH.

MATERIALS AND METHODS: Data were collected from medical records. Pearson's correlation was used to analyze the relationship between anthropometric measurements, gestational age, and age at first consultation. Associations between clinical variables were assessed using Chi Square, or Mann-Whitney U tests, as appropriate.

RESULTS: Fifty patients were analyzed between 2010 and 2021. Anthropometric data revealed a persistent cranio-corporeal disproportion from birth through development. Typical clinical and radiological findings of ACH were present in the majority of patients. The most frequent complications included thoracolumbar kyphosis (54%), motor delay (52%), *genu varum* (52%), foramen magnum stenosis (48%), and tonsillar hypertrophy (48%). Only eight patients were assessed regarding psychosocial impact.

CONCLUSION: This study reports the largest series of Mexican pediatric patients with ACH to date. Findings highlight cranio-corporeal disproportion and show that the most frequent comorbidities are skeletal, neurological, and respiratory. Furthermore, we identified key areas for improvement, such as increasing physician awareness and emphasizing that each patient requires multidisciplinary management throughout all stages of life.

KEYWORDS: Achondroplasia, short stature, comorbidities, psychosocial impact.

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia (ACH) es una condición genética que afecta a entre 250,000 y 385,000 individuos a nivel mundial^{1,2}. Clínicamente, se caracteriza por talla baja desproporcionada, macrocefalia y acortamiento de las extremidades, entre otras manifestaciones³. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante y es causada por variantes patogénicas (VP) en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (*FGFR3*), de las cuales el 80% ocurren *de novo*³. La variante c.1138G>A se identifica en el 98-99% de los casos, mientras que la c.1138G>C se presenta en el 1% restante. Ambas variantes poseen penetrancia completa y condicionan la sobreexpresión de la vía de señalización de *FGFR3*, lo que inhibe la proliferación y maduración de los condrocitos en la placa de crecimiento, afectando la formación del hueso endocondral^{4,5}.

El diagnóstico es primordialmente clínico y radiológico. Si bien las pruebas moleculares son fundamentales para el asesoramiento genético reproductivo⁶, en la práctica clínica suelen reservarse para casos con incertidumbre diagnóstica o en el abordaje prenatal³.

Más allá de la talla baja, la ACH es una entidad multisistémica que genera comorbilidades con importantes retos clínicos, funcionales y psicosociales. Estas afecciones pueden manifestarse en cualquier etapa de la vida, aunque la mayoría surgen durante la edad pediátrica^{2,3}. Los hallazgos esqueléticos cardinales incluyen acortamiento rizomérico de las extremidades, frontal prominente, hipoplasia mediofacial, xifosis toracolumbar, hiperlordosis lumbar e hipermovilidad articular —con limitación específica en la extensión y rotación de codos y caderas—, así como encorvamiento tibial y manos en tridente^{4,7}.

Las complicaciones clínicas derivadas de estas manifestaciones incluyen retraso en el neurodesarrollo, apnea central y obstructiva del sueño, estenosis lumbar, *genu varo* e infecciones recurrentes de las vías respiratorias. Asimismo, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es elevada⁸, impactando significativamente la calidad de vida. Existen complicaciones menos frecuentes, pero de alta gravedad, como la epilepsia, la estenosis del foramen magno y la compresión cervicomedular, las cuales reducen la esperanza de vida hasta 10 años en comparación con la población general⁹⁻¹⁰.

A pesar de su relevancia, existe una limitada difusión y sensibilización sobre estas comorbilidades, sumado a la ausencia de estudios previos en población mexicana. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es describir y analizar las características clínicas, moleculares y radiológicas, así como las complicaciones más frecuentes en una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos mexicanos con ACH. Con ello, se busca facilitar el reconocimiento oportuno y el manejo integral por parte de los especialistas y, fundamentalmente, de los médicos de primer contacto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante el periodo comprendido entre 2010 y 2021. Los sujetos se identificaron mediante la revisión de expedientes clínicos con el código diagnóstico CIE-10: Q77.4 (Acondroplasia). El diagnóstico de cada paciente fue confirmado retrospectivamente por médicos genetistas del Instituto basándose en hallazgos clínicos y radiológicos documentados en el archivo institucional.

Consideraciones éticas

El estudio se condujo bajo estrictas medidas de seguridad para garantizar la protección de la privacidad de los pacientes y la confidencialidad de la información, de acuerdo con la normativa vigente para investigación retrospectiva.

Variables y herramientas de medición

Las variables de interés se tabularon inicialmente en Microsoft Excel y posteriormente se exportaron al paquete estadístico SPSS v.21. Para el análisis de la somatometría (peso, talla y perímetro cefálico), tanto al nacimiento como en el seguimiento postnatal, se calcularon los valores Z utilizando las plataformas *Ped(z)* y *SimulConsult*, respectivamente^{11,12}. Es pertinente señalar que se emplearon los valores de referencia de la población general, ante la ausencia de curvas estandarizadas específicas para ACH.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, así como frecuencias y proporciones para las cualitativas. La distribución de la muestra se evaluó mediante pruebas de normalidad para determinar el uso de medias y desviación estándar, o medianas y rangos, según correspondiera.

Para el análisis inferencial, se aplicó la correlación de Pearson entre las variables somatométricas, la edad gestacional y la edad a la primera consulta. La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba de chi cuadrada, mientras que para las variables cuantitativas se empleó la t de Student (en caso de distribución normal) o la U de Mann-Whitney (en caso de distribución no paramétrica).

RESULTADOS

Características demográficas y epidemiológicas

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de ACH, de los cuales 20 (40%) contaron con confirmación molecular de la variante c.1138G>A. Durante el periodo de estudio, el universo total de pacientes atendidos en el instituto fue de 508,380, lo que permitió estimar una prevalencia hospitalaria ajustada de 1 por cada 10,167 pacientes. La muestra se distribuyó en 28 mujeres (56%) y 22 hombres (44%), con una edad media de 10 años (rango: 3 meses a 22 años). La edad media al momento de la primera consulta en el INP fue de 20 meses (rango: 1 mes a 171 meses). Respecto a la herencia, el 86% de los casos fueron *de novo*, mientras que el 14% (n=7) fueron familiares. La edad media materna y paterna al nacimiento fue de 29 y 36 años, respectivamente.

Análisis somatométrico

Al nacimiento, la talla media fue de 46.83 cm (percentil [pc] 12.58; puntuación Z: -1.38), el peso medio de 2.91 kg (pc 27.04; Z: -0.78) y el perímetro cefálico de 34.7 cm (pc 4.72; Z: 1.01). En la primera valoración institucional, se observó una talla media de 81.35 cm (pc 0.24; Z: -4.47), peso de 14.51 kg (pc 10.34; Z: -1.98) y perímetro cefálico de 50.96 cm (pc 59.44; Z: 1.61).

El análisis de correlación de Pearson (**Figura 1A**) mostró una asociación positiva significativa entre las semanas de gestación con el peso y talla al nacimiento tomando en cuenta las percentilas ($r = 0.576$; $p < 0.001$ y $r=0.576$; $p<0.001$, respectivamente), pero una correlación negativa con el valor Z de ambos, peso y talla ($r= -0.060$; $p=0.678$ y $r= -0.130$; $p=0.370$, respectivamente). Con relación a la edad en la primera consulta, se halló una correlación positiva con la talla absoluta ($r = 0.965$; $p < 0.001$) y el peso ($r = 0.918$; $p < 0.001$), pero una correlación negativa con

el valor Z de la talla ($r = -0.397$; $p = 0.004$), lo que indica que si se usan las percentilas no se observará la detención del crecimiento esperada en pacientes con acondroplasia. (**Figura 1B**). Al analizar la somatometría por grupos de edad (0-5, 5-10 y >10 años), el análisis mediante ANOVA confirmó diferencias estadísticamente significativas en la talla ($p < 0.001$), su valor Z ($p = 0.004$), el peso ($p < 0.001$) y el perímetro cefálico ($p < 0.001$) (**Figura 1C**).

Hallazgos clínicos y radiológicos

La totalidad de la cohorte presentó talla baja desproporcionada, acortamiento rizomélico y mano en tridente. Otros hallazgos prevalentes incluyeron frente prominente (98%), puente nasal deprimido (98%) y macrocefalia relativa (94%). Con menor frecuencia se documentó hipoplasia mediofacial (50%), desproporción craneofacial (42%), hipermovilidad articular (38%), xifosis toracolumbar (36%) e hiperlordosis lumbar (30%). En la evaluación radiológica, la mayoría de los pacientes presentaron signos clásicos de ACH (**Cuadro 1**). No obstante, se identificó una omisión importante en las series óseas: el 36% carecía de radiografías de columna completa, el 46% de comparativa de manos y el 50% de proyección lateral de cráneo.

Complicaciones e impacto psicosocial

Las complicaciones más frecuentes fueron xifosis toracolumbar (54%), retraso motor (52%), *genu varo* (52%), estenosis del foramen magno (48%), hipertrofia amigdalina (48%), retraso del lenguaje (44%) y apnea del sueño (40%) (**Cuadro 2**).

El análisis inferencial reveló una asociación significativa entre la estenosis del foramen magno y la presencia de hidrocefalia, retraso del lenguaje e hipotonía ($p < 0.05$). Asimismo, se observó una tendencia a la significancia con el retraso motor y las crisis epilépticas (**Cuadro 3**). Al comparar por grupos de edad, se hallaron diferencias signifi-

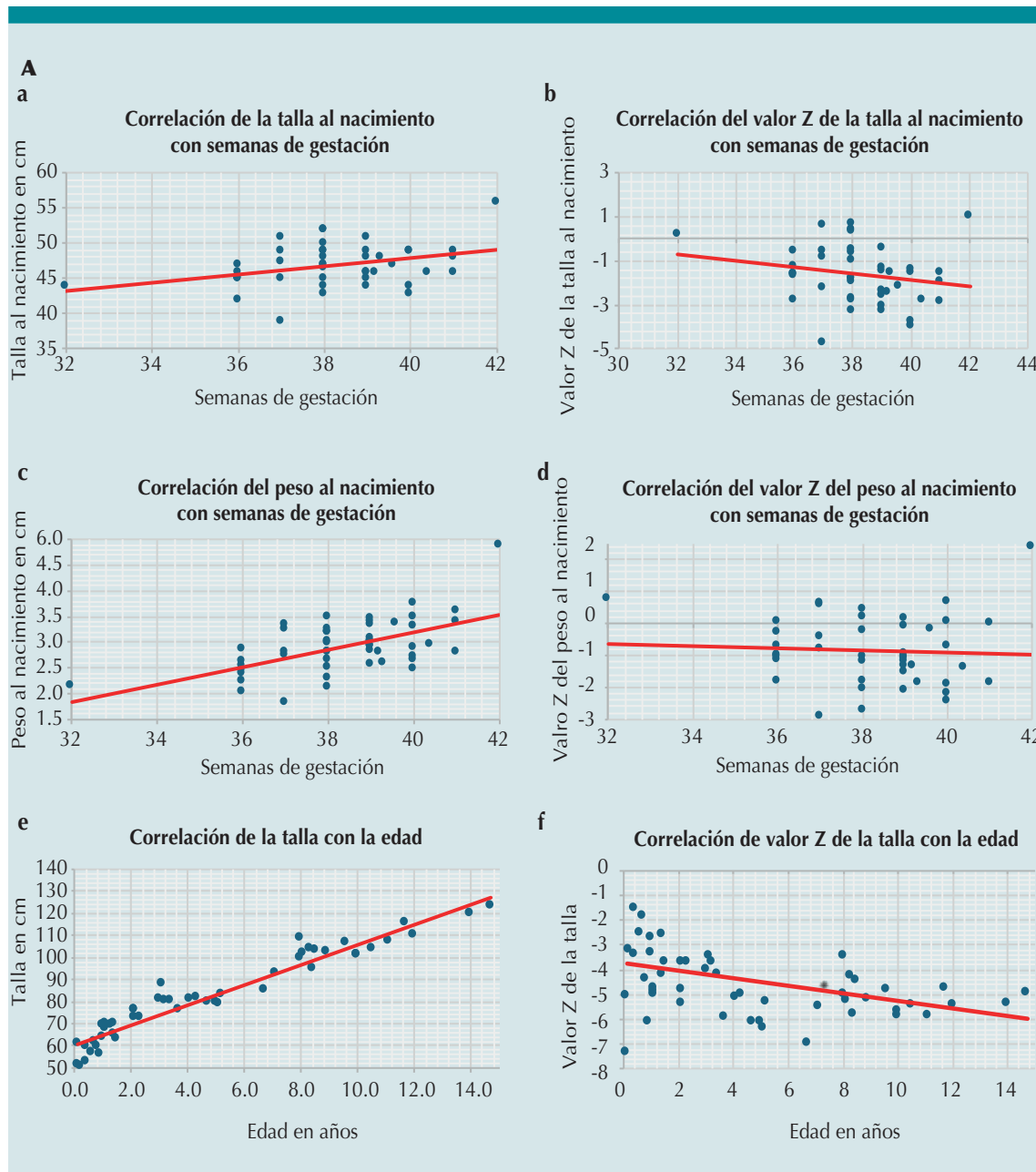


Figura 1A. Coeficiente de correlación de Pearson para las variables numéricas. a. Talla al nacimiento por semanas de gestación (SDG); b. Valor Z de la talla al nacimiento por SDG; c. Peso al nacimiento por SDG; d. Valor Z del peso al nacimiento por SDG; e. Talla con la edad; f. Valor Z de la talla con la edad; g. Peso con la edad; g. Valor Z del peso con la edad; i. Perímetro cefálico con la edad; j. Valor Z del perímetro cefálico con la edad. **1B.** Gráficas de cajas y bigotes de la somatometría por grupos de edad (GE). a. Talla en cm por GE; b. Valor Z de la talla por GE; c. Peso en kg por GE; d. Valor Z del peso por GE; e. Perímetro cefálico en cm por GE; f. Valor Z del perímetro cefálico por GE. **1C.** Tabla de datos de somatometría por grupo de edad (Análisis de ANOVA). (Continúa en la siguiente página)

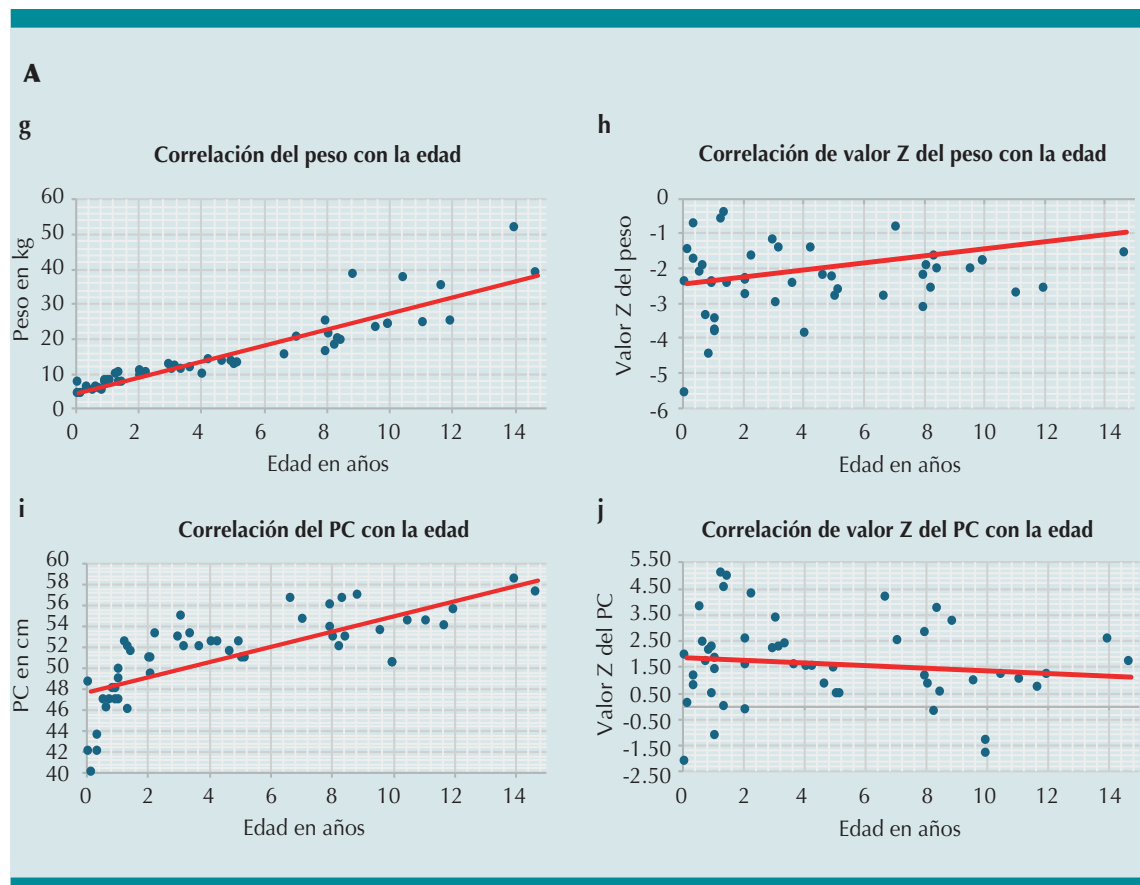


Figura 1A. Coeficiente de correlación de Pearson para las variables numéricas. a. Talla al nacimiento por semanas de gestación (SDG); b. Valor Z de la talla al nacimiento por SDG; c. Peso al nacimiento por SDG; d. Valor Z del peso al nacimiento por SDG; e. Talla con la edad; f. Valor Z de la talla con la edad; g. Peso con la edad; g. Valor Z del peso con la edad; i. Perímetro cefálico con la edad; j. Valor Z del perímetro cefálico con la edad. **1B.** Gráficas de cajas y bigotes de la somatometría por grupos de edad (GE). a. Talla en cm por GE; b. Valor Z de la talla por GE; c. Peso en kg por GE; d. Valor Z del peso por GE; e. Perímetro cefálico en cm por GE; f. Valor Z del perímetro cefálico por GE. **1C.** Tabla de datos de somatometría por grupo de edad (Análisis de ANOVA). (Continúa en la siguiente página)

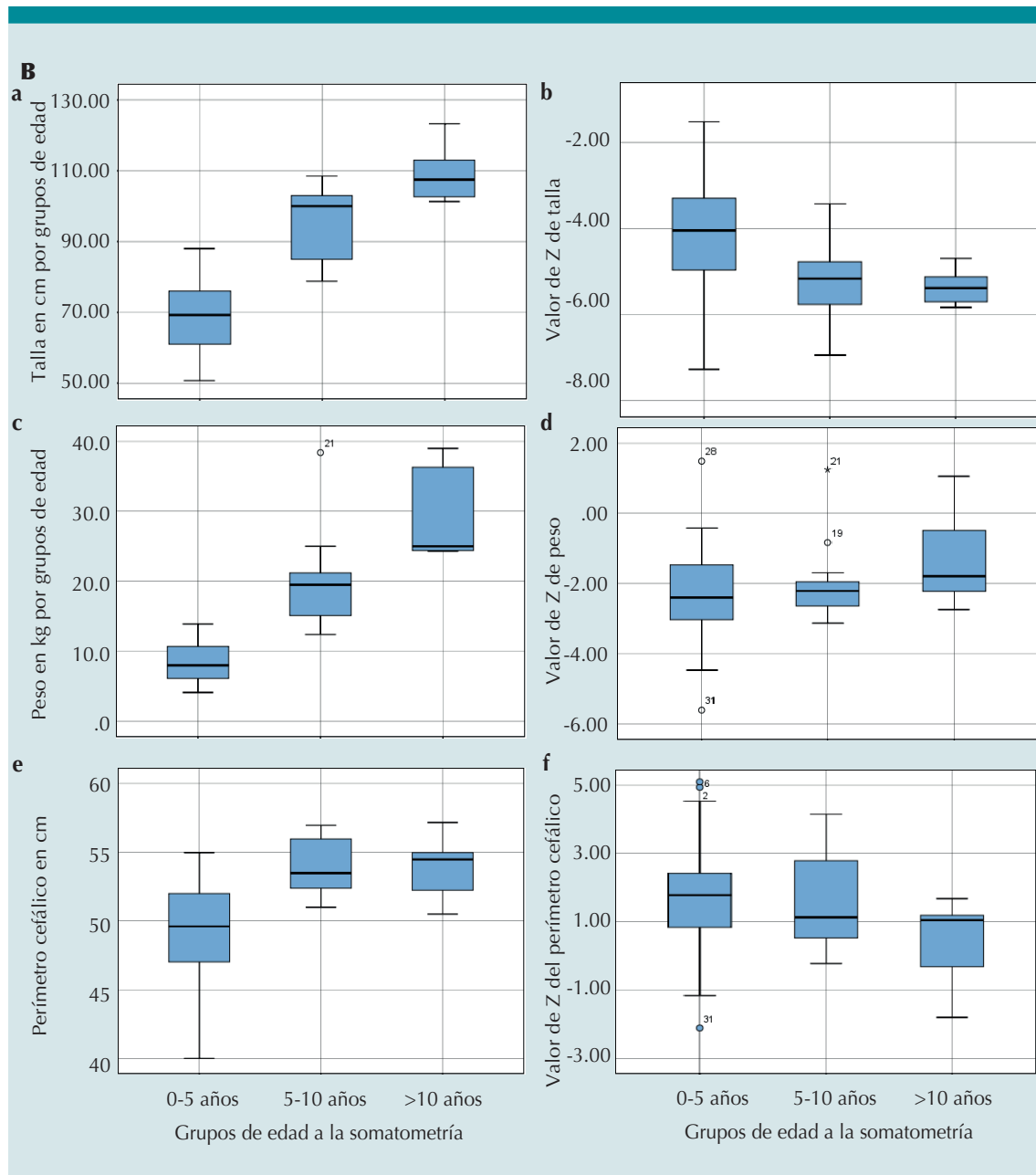


Figura 1A. Coeficiente de correlación de Pearson para las variables numéricas. a. Talla al nacimiento por semanas de gestación (SDG); b. Valor Z de la talla al nacimiento por SDG; c. Peso al nacimiento por SDG; d. Valor Z del peso al nacimiento por SDG; e. Talla con la edad; f. Valor Z de la talla con la edad; g. Peso con la edad; g. Valor Z del peso con la edad; i. Perímetro cefálico con la edad; j. Valor Z del perímetro cefálico con la edad. **1B. Gráficas de cajas y bigotes de la somatometría por grupos de edad (GE).** a. Talla en cm por GE; b. Valor Z de la talla por GE; c. Peso en kg por GE; d. Valor Z del peso por GE; e. Perímetro cefálico en cm por GE; f. Valor Z del perímetro cefálico por GE. **1C. Tabla de datos de somatometría por grupo de edad** (Análisis de ANOVA). (Continúa en la siguiente página)

| C | | | | | |
|---------------------------------|----------------|----------|-----------|-----------|------------------|
| | Grupos de edad | 0-5 Años | 5-10 Años | > 10 Años | Valor de p |
| Talla (cm) | Media | 68.73 | 95.58 | 109.06 | <0.001 |
| | Valor mínimo | 50.70 | 78.80 | 101.30 | |
| | Valor máximo | 88.00 | 108.50 | 123.30 | |
| Valor z para talla | Media | -4.09 | -5.22 | -5.37 | 0.004 |
| | Valor mínimo | -7.28 | -6.95 | -5.84 | |
| | Valor máximo | -1.52 | -3.43 | -4.70 | |
| Peso (kg) | Media | 8.67 | 19.68 | 29.96 | <0.001 |
| | Valor mínimo | 4.10 | 12.40 | 24.30 | |
| | Valor máximo | 13.90 | 38.40 | 39.00 | |
| Valor z para peso | Media | -2.31 | -1.98 | -1.27 | 0.180 |
| | Valor mínimo | -5.61 | -3.13 | -2.74 | |
| | Valor máximo | 1.49 | 1.25 | 1.06 | |
| Perímetro cefálico (cm) | Media | 49.02 | 53.89 | 53.81 | <0.001 |
| | Valor mínimo | 40.00 | 51.00 | 50.50 | |
| | Valor máximo | 55.00 | 57.00 | 57.20 | |
| Valor z para perímetro cefálico | Media | 1.83 | 1.71 | 0.38 | 0.097 |
| | Valor mínimo | -2.11 | -0.22 | -1.80 | |
| | Valor máximo | 5.10 | 4.15 | 1.68 | |

Figura 1A. Coeficiente de correlación de Pearson para las variables numéricas. a. Talla al nacimiento por semanas de gestación (SDG); b. Valor Z de la talla al nacimiento por SDG; c. Peso al nacimiento por SDG; d. Valor Z del peso al nacimiento por SDG; e. Talla con la edad; f. Valor Z de la talla con la edad; g. Peso con la edad; h. Valor Z del peso con la edad; i. Perímetro cefálico con la edad; j. Valor Z del perímetro cefálico con la edad. **1B. Gráficas de cajas y bigotes de la somatometría por grupos de edad (GE).** a. Talla en cm por GE; b. Valor Z de la talla por GE; c. Peso en kg por GE; d. Valor Z del peso por GE; e. Perímetro cefálico en cm por GE; f. Valor Z del perímetro cefálico por GE. **1C. Tabla de datos de somatometría por grupo de edad** (Análisis de ANOVA).

Cuadro 1. Datos clínicos de los 50 pacientes con acondroplasia

| Datos clínicos | Presente (%) | Ausente (%) | No se reporta (%) |
|-----------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| Talla baja desproporcionada | 50 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Acortamiento rizomérico | 50 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mano en tridente | 50 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frente prominente | 49 (98) | 1 (2) | 0 (0) |
| Puente nasal deprimido | 49 (98) | 1 (2) | 0 (0) |
| Macrocráneo | 47 (94) | 3 (6) | 0 (0) |
| Tórax estrecho | 38 (76) | 4 (8) | 8 (16) |
| Hipotonía | 31 (62) | 3 (6) | 16 (32) |
| Hiperlordosis lumbar | 29 (58) | 6 (12) | 15 (30) |
| Hipermovilidad articular | 27 (54) | 4 (8) | 19 (38) |
| Hipoplasia mediofacial | 25 (50) | 0 (0) | 25 (50) |
| Xifosis toracolumbar | 23 (46) | 9 (18) | 18 (36) |
| Desproporción craneofacial | 20 (40) | 9 (18) | 21 (42) |
| Limitación del movimiento | 17 (34) | 16 (32) | 17 (34) |

Los datos clínicos NO fueron revisados exclusivamente por un médico genetista, ya que hubo pacientes que solo se vieron en una ocasión por algún otro especialista o subespecialista.

Cuadro 2. Datos radiológicos de los 50 pacientes con diagnóstico clínico de acondroplasia

| Datos Radiológicos | Presente (%) | Ausente (%) | Sin Radiografías (%) |
|-----------------------------|--------------|-------------|----------------------|
| Acortamiento rizomérico | 35 (70) | 0 (0) | 15 (30) |
| Acetábulo horizontal | 32 (64) | 0 (0) | 18 (36) |
| Disminución distancia AP | 32 (64) | 0 (0) | 18 (36) |
| Vértebras anormales | 32 (64) | 0 (0) | 18 (36) |
| Íliacos cortos y cuadrados | 31 (62) | 1 (2) | 18 (36) |
| Radiolucidez proximal fémur | 30 (60) | 2 (4) | 18 (36) |
| Falanges cortas | 27 (54) | 0 (0) | 23 (46) |
| Frente prominente | 23 (46) | 2 (4) | 25 (50) |

Desafortunadamente la mayoría de los pacientes no fueron valorados por un médico genetista, por lo que no cuentan con una serie ósea de genética completa.

ficativas en la prevalencia de frente prominente, puente nasal deprimido y macrocefalia relativa (**Cuadro 4**).

Finalmente, la evaluación del impacto psicosocial solo se realizó en el 16% de la muestra (n=8); de estos, tres pacientes reportaron afectación emocional o social relacionada con su restricción de talla o desproporción física.

DISCUSIÓN

A pesar de ser considerada una enfermedad huérfana¹³, la acondroplasia (ACH) es la displasia ósea más común y reconocible a nivel mundial. La prevalencia internacional se estima en 4.6 casos por cada 100,000 nacimientos¹, mientras que en América Latina oscila entre 0.26 y 0.45 por cada 10,000 recién nacidos¹⁴.

Cuadro 3. Complicaciones clínicas de los 50 pacientes con diagnóstico clínico de acondroplasia

| Complicaciones | Presente (%) | Ausente (%) | No se reporta (%) |
|---------------------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| Xifosis toracolumbar | 27 (54) | 10 (20) | 13 (26) |
| Retraso motor | 26 (52) | 21 (42) | 2 (6) |
| Genu varo | 26 (52) | 13 (26) | 11 (22) |
| Foramen oval estrecho | 24 (48) | 15 (30) | 11 (22) |
| Hipertrofia amigdalina | 24 (48) | 21 (42) | 5 (10) |
| Retraso de lenguaje | 22 (44) | 26 (52) | 2 (4) |
| Apnea del sueño | 20 (40) | 23 (46) | 7 (14) |
| Otitis media | 15 (30) | 25 (50) | 10 (20) |
| Encorvamiento tibial | 9 (18) | 17 (34) | 24 (48) |
| Hipoacusia | 8 (16) | 30 (60) | 12 (24) |
| Malaoclusión dental | 8 (16) | 25 (50) | 17 (34) |
| Aumento de IMC | 8 (16) | 46 (92) | 0 (0) |
| Hidrocefalia | 6 (12) | 29 (58) | 15 (30) |
| Estenosis lumbar | 6 (12) | 23 (46) | 21 (42) |
| Inestabilidad craneocervical | 5 (10) | 18 (36) | 27 (54) |
| Crisis convulsivas | 4 (8) | 44 (88) | 2 (4) |
| Coxa vara | 2 (4) | 21 (42) | 27 (54) |
| Craneosinostosis | 2 (4) | 46 (92) | 2 (4) |
| Otros (Comunicación Interventricular) | 1 (2) | 49 (98) | 0 (0) |

Cuadro 4. Impacto en la salud mental de los 50 pacientes con diagnóstico clínico de acondroplasia

| Impacto En Salud Mental | Presente (%) | Ausente (%) | No Se Reporta (%) |
|-----------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| Por restricción de talla | 3 (6) | 5 (10) | 42 (84) |
| Por desproporción segmentos | 3 (6) | 5 (10) | 42 (84) |
| Impacto social | 2 (4) | 5 (10) | 43 (86) |

En México, aunque la ACH cuenta con reconocimiento legislativo¹⁵, existe una carencia crítica de registros epidemiológicos actualizados y literatura local sobre su prevalencia. En este contexto, nuestra serie de 50 pacientes permitió calcular una prevalencia hospitalaria ajustada en el INP de 1 por cada 10,167 pacientes, consolidándose como una de las cohortes más significativas reportadas en centros de alta especialidad en el país.

Análisis Genético

Las variantes patogénicas en *FGFR3* están bien caracterizadas, siendo el cambio c.1138G>A el más frecuente⁴, hallazgo que coincide con el 100% de nuestros casos con estudio molecular. El hecho de que solo el 40% de nuestra cohorte cuente con confirmación genética refleja tanto la alta fidelidad del diagnóstico clínico-radiológico como el acceso limitado a pruebas moleculares

en nuestro medio. Observamos que el 86% de los casos fueron *de novo*, con una edad paterna máxima de 56 años, lo que refuerza la asociación previamente descrita con la edad paterna avanzada³.

Somatometría

Desde la perspectiva somatométrica, un hallazgo relevante fue que, al nacimiento, el valor Z promedio de la talla (-1.38) no alcanzó el umbral de desviación estándar < -2 . No obstante, la marcada diferencia (> 2 desviaciones estándar) con el valor Z del perímetro cefálico (1.01) confirma una desproporción cráneo-corpórea prenatal. En la etapa postnatal, la restricción del crecimiento fue progresiva, con una desviación negativa que se acentúa significativamente a partir del primer año de vida (**Figura 1A-f**), siendo más notoria la restricción en aquellos de 5 años o mayores (**Figura 1B-b**). En cuanto al perímetro cefálico, el análisis de ANOVA fue estadísticamente significativo para los datos crudos (cm) de la medición ($p < 0.001$) pero no para el valor Z. Esto se puede interpretar como una posible estabilidad del tamaño del cráneo con la edad, aunque la desproporción corporal persista (**Figura 1B-e y f**). Es fundamental que el médico de primer contacto utilice las gráficas de crecimiento específicas para ACH^{16,17} para evitar interpretaciones erróneas basadas en curvas de población general.

Manifestaciones Clínicas y Radiológicas

Aunque la talla baja, el acortamiento rizomélico y la mano en tridente fueron universales en nuestra cohorte, otras manifestaciones como la hiperlordosis lumbar, la hipoplasia mediofacial y la limitación de la movilidad articular se reportaron con una frecuencia menor a la esperada según la literatura. Esto sugiere un área de oportunidad en la exploración física detallada, la cual debe ser exhaustiva y dirigida.

Asimismo, la ausencia de una serie ósea radiográfica completa en más del 50% de los pacientes, la cual debe incluir una proyección antero-posterior (AP) y lateral de cráneo, AP y lateral de columna cervical, torácica y lumbo-sacra, pelvis, abdomen, comparativa de extremidades superiores e inferiores, manos y pies, es un hallazgo preocupante. El estudio radiológico integral no solo es necesario para la confirmación diagnóstica en ausencia de pruebas moleculares, sino que es vital para la detección temprana de complicaciones óseas y neurológicas⁶.

Complicaciones

Las complicaciones en la ACH son multisistémicas y afectan los ámbitos esquelético, neurológico, respiratorio, dental y del neurodesarrollo, impactando significativamente las actividades de la vida diaria⁷.

Complicaciones esqueléticas y ortopédicas

La xifosis toracolumbar transitoria, asociada a hipotonía, macrocefalia relativa e hiperlaxitud ligamentaria¹⁸, fue la complicación ortopédica más prevalente en nuestra serie (54%). No obstante, destaca que en el 26% de los expedientes este dato no fue consignado, lo que sugiere una omisión en la exploración sistemática. El *genu varo* se presentó en el 52% de los pacientes; su etiología se vincula con inestabilidad lateral y un crecimiento longitudinal excesivo del peroné respecto a la tibia, lo cual puede requerir resolución quirúrgica ante dolor o inestabilidad¹⁸. Asimismo, la deformidad en flexión del codo (34%) y la hiperlordosis lumbar (58%) fueron hallazgos frecuentes, aunque omitidos en el registro clínico en más del 30% de los casos. La hiperlordosis, considerada casi universal por la inclinación pélvica anterior², se asocia a largo plazo con dolor crónico y puede preceder a la estenosis espinal. Aunque la estenosis lumbar suele manifestarse en la

cuarta década de la vida, en nuestra cohorte se identificó en el 12%, incluyendo a un paciente de apenas 4 años, lo que subraya la necesidad de vigilancia temprana.

Complicaciones neurológicas y riesgo de mortalidad

La ACH conlleva un riesgo de mortalidad incrementado, particularmente por muerte súbita en menores de 4 años asociada a compresión cervicomedular^{2,19,20}. Aunque no documentamos fallecimientos, la estenosis del foramen magno se presentó en el 48% de la muestra. El análisis bivariado reveló una asociación significativa entre esta estenosis y la presencia de hidrocefalia, retraso del lenguaje e hipotonía ($p < 0.05$). Es imperativo diferenciar la ventriculomegalia secundaria a la macrocefalia relativa de una hidrocefalia obstructiva verdadera para evitar intervenciones innecesarias¹⁸.

Trastornos respiratorios, otorrinolaringológicos y dentales

La apnea del sueño, lo cual puede dar complicaciones graves entre los 6 meses y 2 años²¹, se confirmó en el 40% de nuestros pacientes. Dada su correlación con un menor rendimiento cognitivo y disfunción respiratoria grave, la polisomnografía debe considerarse un estudio obligatorio en el abordaje integral²². Factores como la hipoplasia medifacial, la macroglosia y la hipertrofia amigdalina (presente en el 48% de nuestra serie) contribuyen a la obstrucción de la vía aérea¹⁸.

En el ámbito otológico, el crecimiento aberrante del condrocraáneo condiciona un mal funcionamiento de las trompas de Eustaquio, explicando la alta frecuencia de otitis media y el consecuente retraso en el lenguaje observado en el 44% de nuestros casos¹⁸.

Se ha propuesto que existe un crecimiento excesivo relativo de la mandíbula, aunque aún

se desconoce si el crecimiento maxilar está disminuido o es normal, lo cual se manifiesta clínicamente con maloclusión dental^{4,23,24}. En nuestra revisión encontramos 16% de los pacientes con problemas dentales.

Neurodesarrollo y esferas psicosociales

El retraso motor fue la complicación del desarrollo más común (52%), atribuible a la macrocefalia y la laxitud ligamentaria¹⁸. Además de los retos motores, los pacientes con ACH tienen barreras en actividades de autocuidado e higiene atribuido al acortamiento rizomérico; incluso, al tener dedos cortos con una fuerza de agarre y destreza reducidos, pueden tener dificultad para la apertura de contenedores y realizar fijaciones difíciles²¹.

Resulta preocupante que solo el 16% de los pacientes contara con una evaluación del impacto en salud mental. Estudios internacionales como LISA y LIAISE demuestran que las comorbilidades de la ACH deterioran severamente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y aumentan la prevalencia de dolor crónico. En la población mexicana, es una prioridad clínica transitar hacia un modelo que incluya la referencia sistemática a psicología y el uso de herramientas validadas como *PedsQL* o *QoLISSY*²⁵⁻²⁷.

Consideraciones adicionales de manejo

Nuestros hallazgos reafirman que las complicaciones en pacientes mexicanos siguen el patrón global, pero evidencian áreas de mejora en la estandarización del seguimiento. El diagnóstico oportuno y la evaluación integral no solo permiten prevenir secuelas permanentes, sino que hoy facilitan el acceso a terapias dirigidas como la **Vosoritida**. Este análogo del péptido natriurético tipo C contrarresta la señalización inhibitoria de FGFR3, mejorando el crecimiento óseo y potencialmente modificando la historia natural de las complicaciones esqueléticas²⁸⁻³².

CONCLUSIONES

El presente estudio constituye la serie clínica más extensa de pacientes pediátricos mexicanos con acondroplasia (ACH) reportada a la fecha. Nuestros hallazgos permiten estimar una prevalencia hospitalaria de 1 por cada 10,167 pacientes en un centro de tercer nivel, caracterizada por un perfil somatométrico con desproporción cráneo-corpórea identificable desde el nacimiento.

Se observó que las comorbilidades más prevalentes en esta cohorte son de origen esquelético, neurológico y respiratorio, afectando a aproximadamente la mitad de los pacientes evaluados. Estos resultados subrayan la naturaleza multisistémica de la ACH y la necesidad de una vigilancia proactiva para mitigar complicaciones graves, como la estenosis del foramen magno y la apnea del sueño.

Asimismo, se identificaron áreas de oportunidad críticas en la atención integral de estos pacientes. Es imperativo sensibilizar tanto a médicos de primer contacto como a especialistas sobre la importancia de un abordaje estandarizado. Proponemos la implementación de protocolos de seguimiento basados en listas de verificación (*checklists*) orientadas por grupo de edad, que incluyan la evaluación clínica detallada, la serie radiográfica completa y, fundamentalmente, la valoración de la salud mental y el impacto psicosocial en las actividades cotidianas.

Finalmente, reiteramos que el abordaje de la ACH representa un reto clínico que exige un manejo multidisciplinario y dinámico en cada etapa de la vida, garantizando así una mejor calidad de vida y el acceso oportuno a las nuevas alternativas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2297-316.
2. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021;146:115872.
3. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1.
5. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017;246(4):291-309.
6. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín Del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(6):423.e1-423.e11.
7. Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):129-34.
8. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(21):2502-11.
9. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):33-45.
10. Shediak R, Moshkovich O, Gerould H, Ballinger R, Williams A, Bellenger MA, et al. Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(4):e1891.
11. Gräfe D. Ped(z) – Calculadora pediátrica [Internet]. Leipzig, Alemania; 2023 [citado 5 ene 2024]. Disponible en: <https://www.peddz.de/de/pedz/main.html>
12. Segal MM, Rapin I. SimulConsult® Measurement tool [Internet]. USA: SimulConsult Inc.; 2024 [citado 5 ene 2024]. Disponible en: <https://simulconsult.com/resources/measurement.html>
13. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión (CIE-11) [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 15 may 2024]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
14. Fano V, Kim CA, Rosselli P, Dib RE, Shediak R, Magalhães T, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):4.
15. México. Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades raras incorporadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades emitida por la Organización Mundial de la Salud. *Diario Oficial de la Federación* [Internet]. 29 jun 2023 [citado 5 ene 2024]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5693770&fecha=29/06/2023
16. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):453-9.

17. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):1001-9.
18. Llerena J Jr, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):492.
19. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2359-64.
20. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with achondroplasia: revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(4):247-9.
21. Tofts LJ, Armstrong JA, Broley S, Carroll T, Ireland PJ, Koo M, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(2):229-41.
22. Hecht JT, Thompson NM, Weir T, Patchell L, Horton WA. Cognitive and motor skills in achondroplastic infants: neurologic and respiratory correlates. *Am J Med Genet*. 1991;41(2):208-11.
23. Cohen MM Jr, Walker GF, Phillips C. A morphometric analysis of the craniofacial configuration in achondroplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl*. 1985;1:139-65.
24. Cardoso R, Ajzen S, Andriolo AR, de Oliveira JX, Andriolo A. Analysis of the cephalometric pattern of Brazilian achondroplastic adult subjects. *Dent Press J Orthod*. 2012;17:118-29.
25. Llerena J Jr, Rosselli P, Aragao A, Valenzuela C, Bertola D, Mendez Y, et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. *Gen Med Open*. 2024;2:100843.
26. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, Selicorni A, Heath KE, Haeusler G, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):56.
27. Alade Y, Tunkel D, Schulze K, McGready J, Jallo G, Ain M, et al. Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. *Clin Genet*. 2013;84(3):237-43.
28. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselín C, Mugniery E, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 2012;91(6):1108-14.
29. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(1):132-49.
30. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-92.
31. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*. 2021;23(12):2443-7.
32. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J 3rd, Polgreen LE, Tofts L, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(1):40-50.