

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**TECNOLÓGICO
DE MONTERREY®**

**“Manifestaciones cutáneas más frecuentes en pacientes pediátricos mexicanos
con esclerosis tuberosa”**

presentada por

Dra. Laura Isabel Sifuentes Aguilar

para obtener el grado de

Especialidad en Pediatría

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado de

Nuevo León

Director de tesis:

Dr. Adrián Carlos Patton Leal

Codirectora de tesis:

Dra. Laura Isabel Ramos Gómez

Monterrey, Nuevo León

31 de octubre de 2023

Coinvestigadores

- Autor principal: Doctora Laura Isabel Sifuentes Aguilar

Residente de cuarto año del Departamento de Pediatría, Programas Multicéntrico de Residencias Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey y la Secretaría de Salud de Nuevo León.

- Director de tesis: Doctor Adrián Carlos Patton Leal

Médico pediatra. Profesor de Pediatría de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

- Codirectora de tesis: Doctora Laura Isabel Ramos Gómez

Médico Pediatra, especialista en Dermatología Pediátrica.

- Asesor Metodológico: Licenciada Karla Alejandra Cantú,

Licenciada en Nutrición

- Co- investigadora: Doctora Zazil Ha Vilchis Zapata

Médico Genetista. Medical Advisor para TS Alliance México.

Dedicatoria

A Anya, solo tú sabes lo que nos ha costado llegar hasta aquí. Solo tú has escuchado mi corazón desde dentro de mí; solo tú has sentido lo mismo que yo; siempre seremos una misma.

A mis padres, por quienes he logrado llegar hasta este punto. Quienes han confiado en mí y han depositado en mí todo su esfuerzo durante todos estos años. Les debo todo lo que soy. Los amo y admiro de una forma que no es posible explicarla.

A Germán, mi compañero de vida, por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles; por creer en mí desde el primer momento en el que nos conocimos. Gracias por entender y empaparte de mi mundo.

A mi hermano y mi cuñada, por siempre alentarme a seguir y por apoyarme en mis proyectos, metas y sueños.

A Dios, tú sabes todo.

Agradecimientos

Inicialmente agradezco a cada uno de los pacientes que formaron parte de este estudio y a los que han formado parte de mi historia en la residencia médica. Gracias por depositar en mí sus ganas de vivir y su resiliencia; gracias por enseñarme tanto no solo de Pediatría, si no de la vida.

Gracias también a los papás de los niños, quienes depositaron en mí lo más precioso que se puede tener: sus hijos.

Agradezco a la doctora Laura Ramos quien desde hace ya varios años ha sido mi inspiración y de quien surge la idea de este estudio. Gracias por guiarme y alentarme en el camino. Así mismo, agradezco al Dr. Adrián Patton por su apoyo y al Dr. Oscar Tamez por su disposición de siempre apoyar a resolver mis dudas, tomarse el tiempo de revisar mi redacción y calmarme en los momentos de mayor estrés.

Gracias a la doctora Zazil Ha Vilchis Zapata, quien nos dio la oportunidad de tener el acercamiento con los pacientes de la asociación TS Alliance, sin quienes no hubiera sido posible realizar este estudio.

Glosario

Kg: kilogramos

Cm: centímetros

HRMI: Hospital Regional Materno Infantil

ET: esclerosis tuberosa

Tabla de contenidos

Índice de tablas y figuras _____	9
“Manifestaciones cutáneas más frecuentes en pacientes pediátricos mexicanos con esclerosis tuberosa” _____	10
Capítulo 1: Planteamiento del problema _____	11
1.1 Antecedentes _____	11
1.2 Planteamiento del problema _____	12
1.3 Objetivos _____	13
1.3.1 Objetivo General _____	13
1.3.2 Objetivos específicos _____	13
1.4 Hipótesis _____	13
1.5 Justificación _____	13
1.6 Alcance del estudio _____	14
Capítulo 2: Marco teórico _____	16
Capítulo 3: Metodología _____	25
3.1 Diseño y clasificación del estudio _____	25
3.2 Tipo de investigación _____	25
3.3 Riesgo de investigación _____	26
3.4 En relación con el tiempo _____	26
3.5 Participantes _____	26

3.6 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes _____	27
3.6.1 Criterios de Inclusión _____	27
3.6.2 Criterios de Exclusión _____	27
3.6.3 Criterios de Suspensión _____	27
3.7 Formas de consentimiento informado _____	28
3.8 Materiales _____	28
3.9 Metodología de la investigación (procedimiento) _____	29
3.10 Variables _____	29
3.11 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables ____	33
Capítulo 4: Resultados _____	34
Capítulo 5: Análisis y discusión _____	41
Capítulo 6: Conclusiones _____	44
Capítulo 7: Anexos _____	46
Anexo 1: Consentimiento Informado _____	46
Anexo 2: Cuestionario para pacientes _____	47
Curriculum Vitae _____	54

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Tabla de variables	29
Tabla 2: Información de la edad de los pacientes, edad de diagnóstico, así como número de lesiones cutáneas, extracutáneas y sus localizaciones	34
Tabla 3: Diagnóstico, tiempo para primeras manifestaciones y manifestaciones cutáneas y extracutáneas.....	36
Tabla 4: Comparación entre la edad actual, edad del diagnóstico, y de la primer manifestación de acuerdo con el tipo de manifestación inicial	38
Tabla 5: Correlaciones entre las manifestaciones cutáneas y no cutáneas con la edad actual del paciente, edad al momento del diagnóstico, y edad de primera manifestación ...	39
Tabla 6: Comparación entre los tipos y localización de las lesiones cutáneas y extracutáneas de acuerdo con la presencia de manifestaciones cutáneas iniciales	40
Figura 1: Frecuencia de diferentes manifestaciones dermatológicas de acuerdo con la edad	19
Figura 2: Parche en “hoja de fresno” en tórax de paciente con esclerosis tuberosa	21
Figura 3: Múltiples angiofibromas faciales en mejillas	22
Figura 4: Fibromas periungueales o tumores de Koenen	23
Figura 5: Parches de Shagreen	24
Figura 6: Estados de la república donde radican los pacientes incluidos en el estudio .	35
Figura 7: Lesiones cutáneas únicas y combinaciones de lesiones en los pacientes incluidos en el estudio	37

“Manifestaciones cutáneas más frecuentes en pacientes pediátricos mexicanos con esclerosis tuberosa”

Introducción: La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad neurocutánea poco común, que afecta a 1 de cada 6000 individuos, en la cual cerca del 90% presentan manifestaciones dermatológicas. Los estudios enfocados a manifestaciones dermatológicas son escasos, y en México el único reporte incluye una muestra limitada de pacientes. Nuestro objetivo es describir las manifestaciones cutáneas más frecuentes en pacientes pediátricos con ET.

Material y métodos: Estudio multicéntrico de frecuencia, transversal, descriptivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de ET pertenecientes a la asociación TS Alliance Mexico y de la consulta externa de Neurología pediátrica del HRMI. Se describieron las manifestaciones clínicas y dermatológicas de cada paciente y se analizó la frecuencia de las mismas.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes, con mediana de edad de 7 años, de los cuáles 18 (56.3%) eran hombres. Todos los pacientes presentaron alguna manifestación cutánea, siendo las máculas hipocrómicas las más frecuentes. El 53.1% de los pacientes tuvieron una dermatosis como primera manifestación de la enfermedad.

Conclusión: El presente estudio incluye el mayor tamaño de muestra de sujetos pediátricos con ET con enfoque en manifestaciones cutáneas. Reportamos una prevalencia más alta de manifestaciones cutáneas a la reportada en estudios previos. De forma interesante, la manifestación inicial de ET en más de la mitad de nuestra población estudiada fueron dermatosis. Este estudio aporta datos que apoyan a la concientización de la ET y a mantener un alto índice de sospecha de esta enfermedad en pacientes que presenten máculas hipocrómicas con el fin de lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Capítulo 1: Planteamiento del problema

1.1 Antecedentes

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neurocutánea poco común, que afecta a 1 de cada 6000 individuos en todo el mundo. La prevalencia a nivel nacional en nuestro país aún no está reportada¹⁻³. Así mismo, los estudios enfocados a manifestaciones dermatológicas son escasos y en México el único reporte incluye una muestra limitada de pacientes⁵.

Esta enfermedad se caracteriza por afectar diversos órganos, entre ellos: piel, sistema nervioso central, corazón, riñones, pulmones, entre otros⁶. En estudios internacionales se ha reportado que hasta el 80-90% - y en alguna bibliografía incluso el 100%- de los pacientes presentan manifestaciones dermatológicas, como lo son las máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, placas fibrosas cefálicas, parches de Shagreen y leuconiquia³.

Las diferentes manifestaciones cutáneas se caracterizan por presentarse en edades diferentes; por ejemplo las lesiones hipocrómicas suelen estar desde el nacimiento, mientras que los fibromas ungueales suelen manifestarse hasta la adolescencia o adultez temprana. ²⁵ Por otra parte, algunas lesiones, por ejemplo, los angiofibromas faciales, pueden evolucionar con el tiempo, aumentar su tamaño y producir desfiguraciones en la cara o en el sitio afectado. Esto se asocia a alta morbilidad, requiriendo en muchas ocasiones de procedimientos quirúrgicos o el uso de medicamentos costosos y de difícil acceso^{29, 32}. Además, puede producir problemas psicológicos y de autoestima en los pacientes.

Es por ello que es de suma importancia hacer una evaluación dermatológica completa a los pacientes, y ante un hallazgo que sugiera dicha enfermedad, referir con un médico especializado en esta patología, ya que el pronóstico de cualquier enfermedad es mejor entre más temprano se realice el diagnóstico.

1.2 Planteamiento del problema

Si bien es una patología de la cual están bien descritos sus signos y síntomas, se ha visto que en múltiples casos el diagnóstico se retrasa varios meses, incluso aunque ya se haya observado algún dato dermatológico por familiares o médicos.

Como se mencionó anteriormente, hay pocos estudios mexicanos acerca de esta patología, y aún menos, estudios enfocados en las afecciones cutáneas. El único reporte hasta el momento de epidemiología de dermatosis en ET se realizó en un centro del noroeste de México, con una cantidad limitada de sujetos participantes y de edades variables, no específicamente en población pediátrica.

Es por esto que consideramos importante determinar la frecuencia de cada una de las distintas manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de ET, con el fin de conocer qué ocurre con nuestra población y como ya se mencionó previamente, referir con el especialista de manera oportuna para mejorar el pronóstico funcional y de vida de los pacientes en caso de contar con una sospecha diagnóstica.

Buscamos promover el conocimiento entre médicos en entrenamiento, médicos generales y médicos pediatras, acerca de dichas manifestaciones y así propiciar el diagnóstico temprano y oportuno.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Determinar la frecuencia de cada una de las diversas manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de esclerosis tuberosa.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar cuál fue el primer síntoma de esclerosis tuberosa que presentan los pacientes pediátricos mexicanos.
- Determinar a qué edad se realiza el diagnóstico de esclerosis tuberosa en los pacientes pediátricos mexicanos.
- Conocer la cantidad de pacientes pediátricos mexicanos con esclerosis tuberosa que cuentan con confirmación con estudio genético.

1.4 Hipótesis

Un estudio de prevalencia es un estudio que tiene naturaleza descriptiva. Por lo tanto, no es necesario la comprobación de ninguna hipótesis.

1.5 Justificación

Si bien es cierto que está bien descrito en la literatura las múltiples manifestaciones tanto dermatológicas como no dermatológicas que pueden presentarse en pacientes con esclerosis tuberosa, no hay estudios mexicanos que evalúen la frecuencia de cada una de

ellas en nuestra población a nivel nacional. Este estudio pretende resolver dicho cuestionamiento, con el fin de crear conocimiento en médicos en entrenamiento, médicos generales y médicos pediatras, quienes al tener un paciente que presente alguna de las características descritas tenga la sospecha diagnóstica y sea capaz de referir al paciente en el momento oportuno.

Así mismo, se busca que este estudio abra las puertas a realizar más estudios que amplíen el conocimiento del comportamiento de esta enfermedad en nuestros niños mexicanos, al haber en este momento muy poca literatura relacionada al tema en nuestro país.

1.6 Alcance del estudio

1.6.1 Límites del estudio

El presente estudio se realizó con pacientes con diagnóstico previo de esclerosis tuberosa, a quienes se entrevistaron en un hospital público de tercer nivel en Nuevo León y pacientes pertenecientes a una asociación dedicada a esta enfermedad, quien cuenta con pacientes de todo México.

Es el primer estudio a nivel nacional que incluye a pacientes de más de un estado de la República Mexicana y de igual manera el estudio en el país con mayor cantidad de sujetos incluidos.

1.6.2 Limitantes del estudio

En cuanto a las limitaciones de este estudio, es pertinente destacar que la muestra de pacientes es relativamente pequeña, lo que podría introducir sesgos y limitar la generalización de los resultados a toda la población pediátrica mexicana con esclerosis tuberosa. Además, la naturaleza descriptiva de este estudio de prevalencia no permite establecer relaciones de causalidad entre las variables clínicas y las manifestaciones cutáneas. La variabilidad en la presentación de las manifestaciones y la falta de correlación con la edad al diagnóstico también podrían limitar la capacidad para realizar afirmaciones concluyentes respecto a los factores predictivos de las manifestaciones cutáneas en la esclerosis tuberosa. Por último, otra limitación es la ausencia de información genética que nos permita caracterizar mejor a nuestra población (ej., mutaciones en TSC1 y TSC2) y limita la profundidad del análisis.

Capítulo 2: Marco teórico

La esclerosis tuberosa, también llamada “complejo de esclerosis tuberosa” es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por afectar diversos órganos¹⁻³. Ocurre con una frecuencia de 1 a 5,800 a 1 a 12,300 recién nacidos y tiene una prevalencia absoluta de 6.8-12.4/100,000. No tiene predilección por género o por grupos étnicos^{4,7,8}.

Los órganos que más frecuentemente se ven afectados son: piel, sistema nervioso central, corazón, riñones, pulmones, y con menos frecuencia, retina, encía o huesos⁶. La manifestación clásica de esta enfermedad son los hamartomas benignos, y se pueden presentar en cualquiera de los órganos antes mencionados, mostrando variabilidad en cuanto a su número, distribución y tamaño. Las manifestaciones clínicas pueden variar enormemente entre individuos, incluso en miembros de la familia. Esta gran variabilidad clínica se explica por la presencia de distintas mutaciones y mosaicismos genéticos, así como una penetrancia variable⁸.

Fisiopatología

A pesar de que la esclerosis tuberosa tiene una herencia autosómica dominante, el 70% de los casos se relaciona a mutaciones esporádicas. Las mutaciones con pérdida de función en los genes TSC1 (cromosoma 9q34) o TSC2 (cromosoma 16p13) son base de la esclerosis tuberosa. Estos genes, junto con su respectivo producto proteico (Tsc1 o hamartina y Tsc2 o tuberina) son reguladores críticos de la vía de señalización mTORC1. Esta a su vez, es clave para controlar el crecimiento celular, el metabolismo y la autofagia.

El diagnóstico definitivo se presenta si se detectan mediante ensayos genéticos mutaciones en TSC1 o TSC2, independientemente de las manifestaciones clínicas^{2,9}.

Manifestaciones clínicas generales

Existen diferentes manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la esclerosis tuberosa. Estas incluyen:

- Epilepsia: se ha reportado que afecta hasta al 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Por lo general, comienza en el primer año de vida, y las convulsiones suelen ser parciales en un inicio y con el tiempo se vuelven generalizadas; a veces, los pacientes pueden desarrollar espasmos infantiles⁸. Se ha descrito que si las convulsiones aparecen en los primeros seis meses de vida, el riesgo de tener autismo, retraso psicomotor y de lenguaje es hasta del 50%^{10,12}. También, el riesgo de tener epilepsia refractaria es el doble en pacientes con esclerosis tuberosa en comparación con la población general¹³.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes: estos ocurren en el 10-15% de las personas con esclerosis tuberosa y contribuyen a gran parte de la morbilidad de esta patología. Generalmente, aparecen en las primeras dos décadas de vida, de hecho, está documentado que después dicho periodo la probabilidad de que aparezca esta lesión es muy baja. También se han reportado casos en pacientes recién nacidos^{13,14}.
- Alteraciones neuropsiquiátricas: las alteraciones cognitivas y conductuales son comunes en estos pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen algún grado de discapacidad intelectual, que puede ser grave y generalmente se ve

desde edades tempranas¹⁵. Incluso los pacientes que tienen un coeficiente intelectual normal, suelen tener algún grado de deterioro cognitivo. El 40% de los pacientes tienen un grado de trastorno del espectro autista, y del 30-60% presentan trastornos de ansiedad^{16,17}.

- Linfangioliomatomatosis: constituye la manifestación pulmonar primaria de la esclerosis tuberosa y se presenta principalmente en mujeres¹⁸⁻²¹. Esta, puede causar destrucción quística del pulmón, neumotórax y derrame pleural quiloso. Esta entidad puede cursar de manera asintomática (80% de los casos) o producir disnea, fatiga, dolor torácico, entre otras. Esta enfermedad suele progresar más rápidamente en mujeres premenopáusicas y hay reportes que mencionan aumento de la disnea durante el embarazo²².
- Angiomiolipomas: constituye la lesión renal más frecuentemente encontrada en estos pacientes. En un estudio de cohorte, se reportó que 17% de los niños tenían angiomiolipomas cuando tenían 2 años de edad y el 65% en el momento en que alcanzó los 9-14 años. En la edad adulta, hasta el 67% de los pacientes tienen angiomiolipomas identificados en la autopsia²³.
- Quistes renales: Representa una de las principales lesiones renales encontradas en pacientes con esclerosis tuberosa. Se ha reportado que hasta el 35% de los pacientes tienen múltiples quistes renales al momento del diagnóstico y es importante que se haga diferenciación con enfermedad poliquística renal, ya que esta última se presenta hasta en el 5% de los pacientes^{24,25}.

Manifestaciones dermatológicas asociadas a la esclerosis tuberosa

Las manifestaciones dermatológicas se desarrollan en casi todos los individuos con esclerosis tuberosa y se pueden presentar desde la infancia²⁶. Casi todos los pacientes con esclerosis tuberosa tienen hallazgos cutáneos o dentales³. Por ejemplo, en un estudio de cohorte realizado en España en donde incluyeron a 67 pacientes con esclerosis tuberosa, reportaron que el 100% de los pacientes tenían manifestaciones dermatológicas²⁶. Por esto, es de gran importancia realizar una evaluación dermatológica exhaustiva para detectar lesiones cutáneas y llevar a un diagnóstico temprano.

Los subtipos de lesiones cutáneas tienden a desarrollarse de manera dependiente de la edad. Muchas surgen en edad tempranas, mientras que otras suelen presentarse en la adolescencia o adultez²⁸. En la la figura 1, se muestra una línea de tiempo general que muestra la edad a la cuál es más frecuente la aparición de distintos tipos de lesiones²⁹.

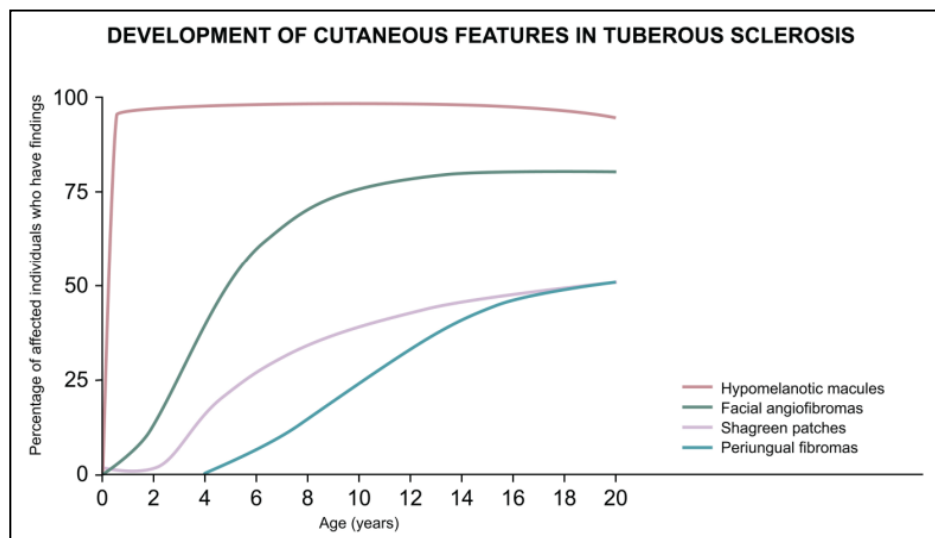


Figura 1. Frecuencia de diferentes manifestaciones dermatológicas de acuerdo con la edad ²⁸.

Las manifestaciones dermatológicas más comunes incluyen:

- **Máculas hipocrómicas:** Se observan hasta en el 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa y suelen ser el hallazgo más temprano y frecuente³. Estas lesiones se presentan como máculas hipopigmentadas y parches de diversas morfologías. La presentación más común es en forma de máculas poligonales en forma de "huella dactilar", que miden de 0.5 a 2 centímetros, tienen distribución asimétrica y suelen estar en los glúteos y tronco. La segunda presentación más frecuente la constituye los parches hipopigmentados, de 1 a 12 centímetros de diámetro, y que ocurren en más del 50% de los pacientes al nacer. Estos parches se conocen como "hoja de fresno" porque pueden parecerse a la hoja de la montaña oriental fresno, con forma de óvalo largo con un extremo redondeado y otro ahusado; estos se vuelven menos evidentes al final de la edad adulta^{3,29,30}. El término lesiones de "confeti" se utiliza si las lesiones son más pequeñas y numerosas. Las guías actuales para hacer el diagnóstico, incluyen la aparición de al menos tres máculas hipocrómicas, cada una con un diámetro de en al menos 5 milímetros, como criterio mayor. Debido a que los adultos pueden desarrollar lesiones hipopigmentadas por exposición crónica al sol, la utilidad de este hallazgo suele estar limitado a pacientes de edad pediátrica. El uso de una lámpara de Wood puede ayudar a detectar casos sutiles²⁷.



Figura 2. Parche en “hoja de fresno” en tórax de paciente con esclerosis tuberosa.²⁹

- **Angiofibromas faciales:** estas lesiones, también denominadas adenomas sebáceos ocurren en el 75% de los pacientes con esclerosis tuberosa³¹. En un estudio de cohorte de pacientes pediátricos españoles con esclerosis tuberosa, se reportó que el 89.6% presentaban angiofibromas faciales localizados principalmente en mejillas, nariz y mentón, con patrón de empedrado y generalmente bilaterales²⁶. Generalmente, estas lesiones se presentan entre los dos y cinco años y a lo largo de la adolescencia, pueden aumentar en número y tamaño y pueden causar desfiguración^{29, 32}.

Los angiofibromas faciales bilaterales son nódulos hamartomatosos de tejido vascular y conectivo, distribuidos en el área centrofacial, mostrando un patrón de mariposa en las mejillas, los pliegues nasolabiales y el mentón³³. Se requiere la presencia de al menos tres angiofibromas faciales para calificar como un criterio mayor para el diagnóstico de esclerosis tuberosa³⁴. La presencia de múltiples angiofibromas faciales en la adolescencia es casi patognomónico de esclerosis tuberosa. Sin embargo, si aparecen en la edad adulta,

debe tratarse como una criterio menor. Por lo general, son pápulas o nódulos de color rosa a marrón rojizo, con superficie lisa y brillante y generalmente se distribuyen simétricamente en la cara, a veces confundidos con el acné. Los angiofibromas comienzan siendo pequeños y aumentan gradualmente de tamaño; su crecimiento aumenta con la pubertad.



Figura 3. Múltiples angiofibromas faciales en mejillas ³³.

- **Fibromas ungueales:** estos también se llaman tumores de Koenen y pueden presentarse hasta en el 20% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Representan la manifestación dermatológica que suele manifestarse con mayor frecuencia en pacientes adolescentes o adultos³.



Figura 4. Fibromas periungueales o tumores de Koenen³.

- **Placas fibrosas cefálicas:** estas lesiones se presentan hasta en el 25% de los pacientes con esclerosis tuberosas y pueden ocurrir en la frente o en cualquier área craneofacial. Estas lesiones pueden ocurrir a cualquier edad y varían en tamaño y forma³⁵. Las placas cefálicas fibrosas representan el hallazgo dermatológico más específico de la piel e histológicamente son similares a los angiofibromas³.
- **Parches de Shagreen:** es un tipo de hamartoma de tejido conectivo. Este es un hallazgo específico que aparece hasta en el 50% de los pacientes con esclerosis tuberosa en la primera década de la vida. Por lo general se localiza en la espalda y en región lumbosacra, se presenta como placas grandes, de color amarillo-marrón, con bordes irregulares, de textura áspera, de distribución asimétrica³.



Figura 5. Parches de Shagreen³.

- **Leuconiquia:** este hallazgo se puede presentar hasta en el 30% de las uñas de los pacientes con esclerosis tuberosa, ya sea de color rojizo (*red comets*) o blanquecino. No forman parte de los criterios diagnósticos. Son hallazgos asintomáticos, no progresivos y persistentes³⁶.

Otras manifestaciones que se pueden presentar son: fibromas orales, hamartomas retinales astrocíticos, parches acrómicos retinales, desgastes en el esmalte, entre otros³⁷.

Capítulo 3: Metodología

3.1 Diseño y clasificación del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, de frecuencia, transversal, descriptivo, no comparativo. Es un estudio original ya que no hay estudios mexicanos que reporten la frecuencia de cada manifestación cutánea presente en la esclerosis tuberosa a nivel nacional en pacientes pediátricos.

Para este estudio se incluyó una muestra heterogénea de pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de esclerosis tuberosa. Se describió la frecuencia de cada una de las manifestaciones cutáneas en esta cohorte de pacientes. También se recabó información del paciente (ej. edad, género) y se buscaron correlaciones con la presencia de cada manifestación cutánea.

3.2 Tipo de investigación

El tipo de investigación es observacional, ya que se analizan los datos recabados en las historias clínicas y cuestionarios realizados a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, sin realizar intervención alguna en el curso, tratamiento o seguimiento del padecimiento.

3.3 Riesgo de investigación

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, apartado 1, este protocolo se clasifica como “Investigación sin riesgo” ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por lo que el presente estudio no presenta riesgo a los participantes.

3.4 En relación con el tiempo

Se clasifica como transversal ya que se realizó una recopilación de datos basados en el interrogatorio de pacientes con esclerosis tuberosa en un periodo de tiempo específico, sin un seguimiento posterior de los mismos y sin realizar un análisis del tiempo.

3.5 Participantes

Se incluyeron pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de esclerosis tuberosa que pertenecen a la asociación TS Alliance Mexico que desearon participar en el estudio y a pacientes de la consulta externa de Neurología Pediátrica en el Hospital Regional Materno Infantil o por telemedicina en el periodo comprendido entre julio del 2022 a junio del 2023.

La selección de los participantes se realizó a conveniencia, incluyendo a aquellos pacientes de ambas áreas previamente mencionadas que fueron valorados durante el periodo del estudio y que aceptaran participar en el mismo.

3.6 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

3.6.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes de sexo femenino y masculino entre 0-18 años.
- Pacientes mexicanos.
- Pacientes con diagnóstico previo de esclerosis tuberosa, con o sin confirmación con estudio genético.

3.6.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no terminaron de llenar el cuestionario.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

3.6.3 Criterios de Suspensión

Por ser un estudio observacional, de frecuencia, no es necesario tener criterios de suspensión del estudio.

3.7 Formas de consentimiento informado

Se realiza un consentimiento informado en el cual se les solicita a los familiares y/o tutores de los pacientes (ya que estos son menores de edad) que los firmen, en donde se especifica la naturaleza y propósito del estudio y se les informa que sus datos personales no serán revelados ni serán utilizados para otros fines. Se incluye consentimiento informado como anexo.

3.8 Materiales

Para la realización de la investigación se utilizó:

- Software X-HIS del HRMI, en donde se encuentran los expedientes electrónicos de los pacientes que pertenecen a esta institución.
- Computadora personal del investigador principal para la captura y análisis de datos. Software de Microsoft EXCEL® para la concentración de la base de datos y tabulación de resultados.
- Software de Microsoft Word® para la realización y redacción del protocolo y escrito final.
- Consentimientos informados impresos para firmas de padres y/o tutores de los participantes.
- Cuestionario realizado por investigador principal en donde se incluyen las variables que se interrogan a cada participante.
- Software SPSSStatistics v25 para el análisis estadístico.

3.9 Metodología de la investigación (procedimiento)

Se recabó una muestra de pacientes pediátricos mexicanos, de 0 a 18 años, con diagnóstico de esclerosis tuberosa y que pertenecen a la asociación TS Alliance México y pacientes con el mismo diagnóstico que hayan acudido al Hospital Regional Materno Infantil a la consulta externa de Neurología Pediátrica.

A todos los pacientes se les realizó un cuestionario en el cual se incluyen las características como edad, género, peso, talla, presencia de lesiones cutáneas, tipo de lesión cutánea, número de lesiones, localización de las lesiones, entre otras cosas. Dicho cuestionario se incluye como anexo.

Se describieron todas las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes y las manifestaciones dermatológicas, para posteriormente calcular la frecuencia de las manifestaciones cutáneas en esta cohorte de pacientes. Se recabaron además otros datos relevantes (ej. edad, género) y se reportaron, con el fin de encontrar estadística en cuanto a edad de presentación de cada manifestación, estadística de pacientes con confirmación genética, entre otras.

3.10 Variables

Con base en la descripción de los problemas y los objetivos planteados, se designaron las variables que a continuación se describen:

Tabla 1: Tabla de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE VARIABLE
Edad	Edad del paciente	Cuantitativa continua	años	1,2,3,4,...
Género	Género del paciente	Categórica	dicotómica	1=hombre 2=mujer
Edad del diagnóstico	Edad a la que se diagnosticó esclerosis tuberosa	Cuantitativa continua	Años	1,2,3,4,...
Lesión cutánea	Presencia de cualquier lesión cutánea al momento de la evaluación.	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia	0= No 1=Si
Tipo de lesión cutánea	Tipo de lesión cutánea que se encontró al momento de la evaluación.	Categórica	0= Lesión hipocrómica 1= Angiofibroma cutáneo 2= Fibroma ungueal 3= Placas fibrosas cefálicas 4= Parches de Shagreen	0= Lesión hipocrómica 1= Angiofibroma cutáneo 2= Fibroma ungueal 3= Placas fibrosas cefálicas 4= Parches de Shagreen

			5= Leuconiquia 6= otras	5= Leuconiquia 6= otras
Número de lesiones cutáneas	Cuantos diferentes tipos de lesiones cutáneas tiene el paciente	Cuantitativa nominal	Número	1,2,3,4,...
Localización de las lesiones cutáneas	Localización en el cuerpo de las lesiones cutáneas	Categórica	0= Cara 1=Tronco anterior 2=Tronco posterior 3= Extremidades superiores 4= Extremidades inferiores 5= Abdomen	0= Cara 1=Tronco anterior 2=Tronco posterior 3= Extremidades superiores 4= Extremidades inferiores 5= Abdomen
Tumores neurológicos	Presencia de Tumores neurológicos, entre ellos el astrocitoma subependimario de células gigantes.	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia

Epilepsia	Presencia de Epilepsia	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Tuberosidades cerebrales	Presencia de Tuberosidades cerebrales	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Hamartroma de retina	Presencia de Hamartroma de ojo	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Angiomiolipoma renal	Presencia de Angiomiolipoma renal.	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Quistes renales	Presencia de quistes renales.	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Poliquistosis pulmonar	Presencia de Poliquistosis pulmonar	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Linfangioleiomatosis pulmonar	Presencia de Linfangioleiomatosis pulmonar	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Autismo	Presencia de Autismo	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Tumor cardiaco	Presencia de Tumor cardiaco	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia
Trastorno del desarrollo	Presencia de Trastorno del desarrollo	Categórica dicotómica	Ausencia o presencia.	0=ausencia 1=presencia

3.11 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Se usó la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar la normalidad de las variables cuantitativas. Se describió con mediana y rango las variables cuantitativas con distribución no normal. Las variables categóricas (y la determinación de la frecuencia de cada manifestación cutánea) fueron descritas con frecuencia y porcentaje. Posteriormente, se dicotomizó la muestra en sujetos con manifestaciones cutáneas y sin ellas para comparar las características asociadas a la presencia de manifestaciones cutáneas. Si la variable a comparar es cuantitativa no normal se usó U de Mann Witney y Chi cuadrada de Pearson si es categórica. Se usaron correlaciones de Pearson o Spearman entre las variables clínicas y la presencia de lesiones cutáneas. También se construyeron tablas dos por dos y se obtuvieron los OR (IC95%) de los factores asociados a la presencia de lesiones cutáneas.

Capítulo 4: Resultados

Se incluyeron a un total de 32 pacientes de los cuáles 18 (56.3%) eran hombres, catorce (43.8%) mujeres, y tenían una mediana de 7 años de edad (rango, 0.5-17 años) (Tabla 2). Catorce pacientes (43.8%) fueron sometidos a pruebas genéticas para confirmar su diagnóstico y la mediana de meses al diagnóstico fue de 4 meses (rango, 0-24 meses). La mediana de edad para la primer manifestación de la enfermedad fue de 4 meses (rango, 0-8 meses) (Tabla 2). En ocho pacientes (25%) hubieron manifestaciones prenatales. Los pacientes representaban una muestra heterogenea de múltiples estados de México (Figura 6).

Tabla 2. Información de la edad de los pacientes, edad de diagnóstico, así como número de lesiones cutáneas, extracutáneas y sus localizaciones

	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	7	0.5	17
Edad de diagnóstico (meses)	4	0	24
Primer manifestación (Edad en meses)	4	0	8
Numero de tipos de lesiones cutáneas	3	1	4
Numero de localizaciones de las lesiones	3	1	6
Numero de manifestaciones extracutáneas	3	0	8

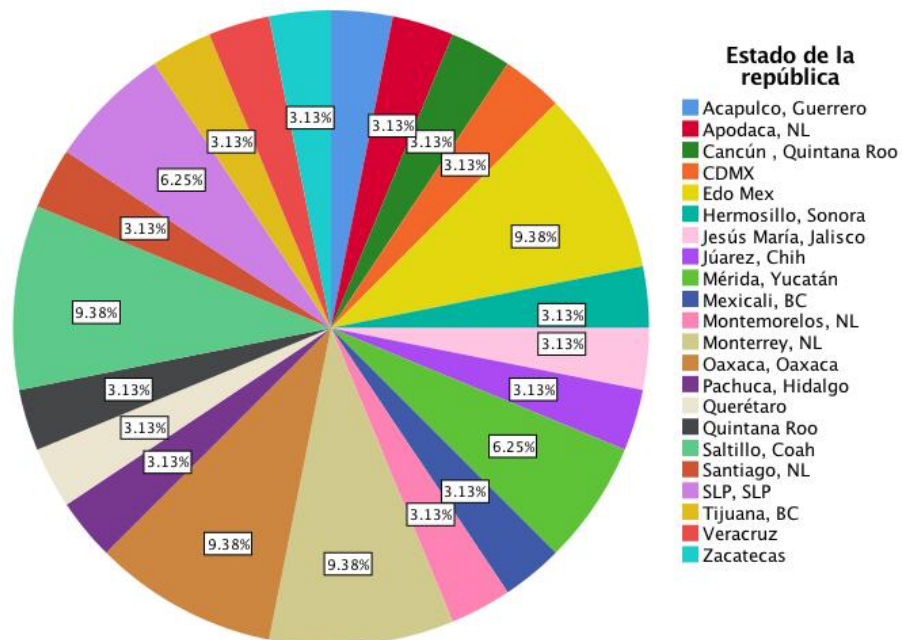


Figura 6. Estados de la república donde radican los pacientes incluidos en el estudio

Más de la mitad (17, 53.1%) de los pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas como primer manifestación de la enfermedad (Tabla 3). La prevalencia de las manifestaciones cutáneas fueron las siguientes: máculas hipocrómicas (32, 100%), angiofibromas faciales (12, 37.5%), fibromas periungueales (15, 46.9%), y parches de Shagreen (11, 34.4%) (Tabla 3). Casi un tercio de los pacientes tuvieron dos o más lesiones cutáneas simultáneamente (10, 31.3%) y la mediana de número de diferentes tipos de lesiones cutáneas fue de tres (rango, 1-4). La figura 7 muestra las principales lesiones cutáneas encontradas en los pacientes y su distribución topográfica.

Tabla 3. Diagnóstico, tiempo para primeras manifestaciones y manifestaciones cutáneas y extracutáneas

	n	%
Al diagnóstico		
Diagnóstico (si)	32	100%
Prueba genética (no/si)	14	43.8%
Tiempo de las manifestaciones		
Piel como primera manifestación	17	53.1%
Manifestación prenatal	8	25%
Manifestaciones cutáneas		
Máculas Hipocrómica	32	100%
Angiofibromas Faciales	20	62.5%
Fibromas Periunguales	3	9.4%
Placas Fibrosas Cefálicas	15	46.9%
Parches de Shagreen	11	34.4%
Primera manifestación: Máculas Hipocrómica	29	90.6%
Primera manifestación: Placas Fibrosas Cefálicas	2	6.3%
Localización de las lesiones cutáneas		
Cara	27	84.4%
TroncoAnterior	15	46.9%
TroncoPosterior	21	65.6%
Extremidades Superiores	13	40.6%
Extremidades Inferiores	23	71.9%
Abdomen	16	50%
Manifestaciones extracutáneas		
Otras manifestaciones	31	96.9%
Tumores Neurológicos	5	15.6%
Epilepsia	26	81.3%
Tuberosidades Cerebrales	20	62.5%
Hamartoma de Retina	9	28.1%
Tumores Renales	4	12.5%
Quistes Renales	9	28.1%
Enfermedad Pulmonar	2	6.3%
Tumores Cardiacos	21	65.6%
Trastornos del Desarrollo	12	37.5%

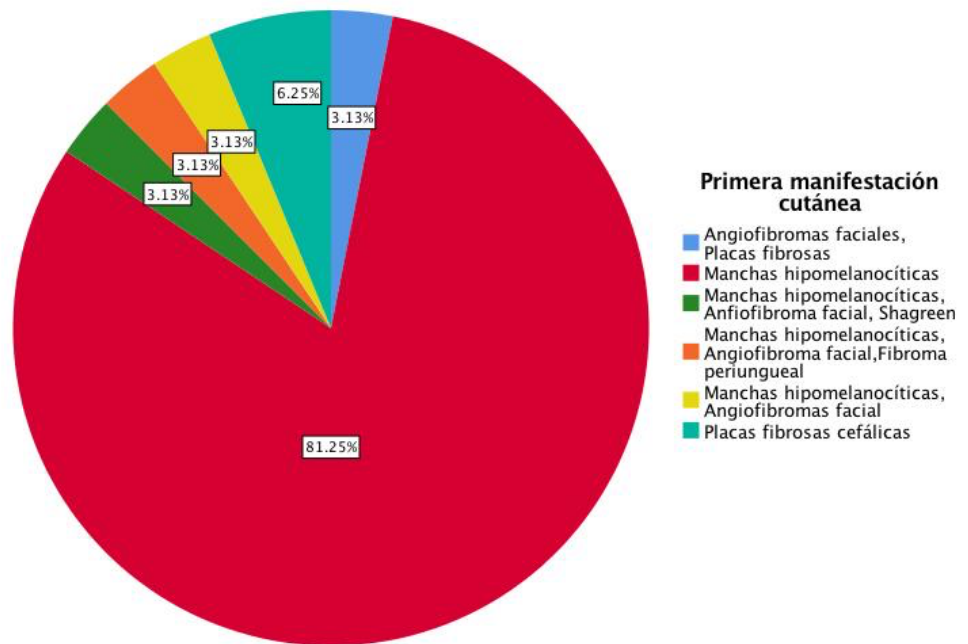


Figura 7. Lesiones cutáneas únicas y combinaciones de lesiones en los pacientes incluidos en el estudio.

Las máculas hipocrómicas fueron las lesiones cutáneas más comúnmente encontradas al inicio del diagnóstico (29, 90.6%) mientras que el 6.3% (n=2) presentó placas fibrosas cefálicas (Tabla 3). La mediana del número de segmentos del cuerpo afectados fueron tres (rango, 1-6). La cara, tronco anterior, tronco posterior, extremidades superiores, extremidades inferiores, y abdomen estaban involucrados en el 84.4% (n=27), 46.9% (n=15), 65.6% (n=21), 40.6% (n=13), 71.9% (n=23), y 50% (n=16) de los casos, respectivamente (Tabla 2).

En el grupo de pacientes que no presentó alguna manifestación cutánea inicial, las crisis convulsivas (1, 3.1%), espasmos infantiles (2, 6.3%) y rabdomiomas (9, 28.1%) fueron las formas más comunes de presentación inicial (Tabla 3).

Las manifestaciones extracutáneas de los pacientes fueron las siguientes: tumores neurológicos (5, 15.6%), epilepsia (26, 81.3%), tuberosidades cerebrales (20, 62.5%), hamartoma de retina (9, 28.1%), tumores renales (4, 12.5%), quistes renales (9, 28.1%), enfermedad pulmonar (2, 6.3%), tumores cardiacos (21, 65.6%), y trastornos del desarrollo (12, 37.5%). Muchos pacientes presentaros múltiples manifestaciones extra cutáneas simultáneamente con una mediana de tres tipos de lesiones por paciente (rango, 0-8) (Tabla 1).

La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes sin manifestación cutánea inicial fue de 1 año contra 6 meses en los pacientes con manifestaciones cutáneas iniciales ($p=0.001$) (Tabla 4). La edad mediana actual de los pacientes (7 años contra 7 años) y la edad de la primer manifestación (4 meses contra 3 meses) fue similar entre los pacientes con y sin manifestaciones cutáneas iniciales ($p>0.05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación entre la edad actual, edad del diagnóstico, y de la primer manifestación de acuerdo con el tipo de manifestación inicial

	Sin manifestación cutánea inicial (n=15)		Con manifestación cutánea inicial (n=17)		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Edad (años)	7	0.5-13	7	1-17	0.27
Edad de diagnóstico (meses)	1	0-8	6	2-24	0.001
Primer manifestación (Edad en meses)	4	0-8	3	0-8	0.66

La edad actual del paciente correlacionó de forma moderada con la presencia de angiofibromas faciales ($\rho=0.631$, $p=0.0001$), placas fibrosas cefálicas ($\rho=0.51$, $p=0.003$), lesiones en cara retina ($\rho=0.444$, $p=0.011$), hamartomas de retina ($\rho=0.344$, $p=0.05$), y también presentó una tendencia a correlacionarse con los trastornos del desarrollo ($\rho=0.33$, $p=0.06$) (Tabla 5). Por otro lado, la edad al diagnóstico no correlacionó con ninguna lesión cutánea, extracutánea, ni con alguna localización topográfica en particular de alguna de las lesiones. La edad de primera manifestación de asoció de forma moderada y positiva con los tumores cardíacos ($\rho=0.53$, $p=0.008$) (Tabla 5).

Tabla 5. Correlaciones entre las manifestaciones cutáneas y no cutáneas con la edad actual del paciente, edad al momento del diagnóstico, y edad de primera manifestación

	Edad (años)		Edad de diagnóstico (meses)		Primer manifestación (Edad)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Angiofibromas Faciales	.631*	0.000	0.181	0.32	-0.374	0.07
Fibromas Periunguales	0.285	0.113	-0.059	0.74	-0.202	0.34
Placas Fibrosas	.510*	0.003	0.134	0.46	-0.316	0.13
Parches de Shagreen	0.193	0.29	0.159	0.38	-0.289	0.17
Cara	.444*	0.011	0.175	0.33	-0.037	0.86
Tronco Anterior	-0.259	0.153	-0.151	0.40	0.006	0.97
Tronco Posterior	-0.1	0.586	0.195	0.28	0.187	0.38
Extremidades Superiores	-0.062	0.735	-0.024	0.89	0.179	0.40
Extremidades Inferiores	0.147	0.421	0.008	0.96	-0.02	0.92
Abdomen	0.017	0.927	-0.171	0.34	0.079	0.71
Tumores Neurológicos	-0.07	0.703	0.123	0.50	0.383	0.06
Epilepsia	0.17	0.353	0.29	0.10	0.193	0.36
Tuberosidades	-0.186	0.308	-0.216	0.23	-0.012	0.95
Hamartoma Retina	0.344	0.05	0.107	0.56	-0.013	0.95
Tumores Renales	0.282	0.117	0.114	0.53	0.13	0.54
Quistes Renales	0.03	0.87	-0.034	0.85	-0.174	0.41
Enfermedad Pulmonar	-0.105	0.567	-0.241	0.18	-0.274	0.19
Tumores Cardiacos	-0.282	0.117	-0.061	0.73	.530*	0.00
Trastornos del	0.33	0.06	-0.29	0.10	-0.047	0.82

*** $p<0.05$, ** $p<0.01$**

En el análisis de comparaciones entre los pacientes que tenían lesiones cutáneas de forma inicial y los que no las tenían, la presencia de angiofibromas fue la única manifestación que tuvo mayor prevalencia (40% vs 82.4%) en los pacientes con manifestaciones cutáneas iniciales ($p=0.014$) (Tabla 6). Los otros tipos de lesiones cutáneas, extracutáneas y la localización de las lesiones fueron similares entre los grupos ($p>0.05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre los tipos y localización de las lesiones cutáneas y extracutáneas de acuerdo con la presencia de manifestaciones cutáneas iniciales

	Sin manifestación cutánea inicial		Con manifestación cutánea inicial		p
	n	%	n	%	
Máculas hipocrómica	15	100%	17	100%	-
Angiofibromas Faciales	6	40%	14	82.4%	0.014
Fibromas Periunguales	0	0%	3	17.6%	0.087
Placas Fibrosas Cefálicas	5	33.3%	10	58.8%	0.149
Parches de Shagreen	4	26.7%	7	41.2%	0.74
Primera manifestación: Máculas	14	93.3%	15	88.2%	0.62
Primera manifestación: Placas	0	0%	2	11.8%	0.17
Cara	11	73.3%	16	94.1%	0.1
Tronco Anterior	8	53.3%	7	41.2%	0.49
Tronco Posterior	9	60%	12	70.6%	0.52
Extremidades Superiores	4	26.7%	9	52.9%	0.13
Extremidades Inferiores	10	66.7%	13	76.5%	0.53
Abdomen	8	53.3%	8	47.1%	0.72
Tumores Neurológicos	1	6.7%	4	23.5%	0.19
Epilepsia	11	73.3%	15	88.2%	0.28
Tuberosidades Cerebrales	11	73.3%	9	52.9%	0.23
Hamartoma Retina	2	13.3%	7	41.2%	0.08
Tumores Renales	1	6.7%	3	17.6%	0.34
Quistes Renales	4	26.7%	5	29.4%	0.86
Enfermedad Pulmonar	1	6.7%	1	5.9%	0.92
Tumores Cardiacos	12	80%	9	52.9%	0.11
Trastornos del Desarrollo	7	46.7%	5	29.4%	0.31

Capítulo 5: Análisis y discusión

Este estudio se centra en la identificación y frecuencia manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos mexicanos con esclerosis tuberosa. Existen muy pocos estudios respecto a éste tema en México, y no existe alguno que estudie a pacientes pediátricos de distintos estados de la república ni con una muestra tan amplia y heterogénea como nuestro estudio. Nuestros resultados muestran que más de la mitad de los pacientes analizados presentaron manifestaciones cutáneas como primera señal de la enfermedad, con las máculas hipocrómicas siendo las más comunes, presentes en el 100% de los casos. Otras manifestaciones cutáneas relevantes incluyeron angiofibromas faciales, fibromas periungueales, y parches de Shagreen.

En segundo lugar, el estudio también examinó las correlaciones entre diversas variables clínicas y la presencia de manifestaciones cutáneas. Se encontró que la edad del paciente correlaciona moderadamente con la presencia de algunas manifestaciones cutáneas y extracutáneas (angiofibromas faciales, placas fibrosas cefálicas, lesiones en cara retina, hantomas de retina), pero no se encontró una correlación significativa entre la edad al diagnóstico y la presencia de lesiones cutáneas específicas. Por último, se encontró que, en nuestro grupo, aquellos con manifestaciones cutáneas iniciales presentaron dicha sintomatología un mes antes que los pacientes quienes no tuvieron una manifestación cutánea inicial.

Esta investigación, por tanto, no solo contribuye al entendimiento de la prevalencia de manifestaciones cutáneas en la esclerosis tuberosa, sino que también añade una capa adicional de comprensión al vincular diferentes variables clínicas con la aparición de tales

manifestaciones, lo que podría tener implicaciones significativas en el entendimiento de ésta patología.

Como ya se mencionó, pocos estudios en México han evaluado las manifestaciones clínicas cutáneas en pacientes con esclerosis tuberosa.⁵ En nuestro estudio encontramos una prevalencia similar de máculas hipocrómicas, en pacientes con esclerosis tuberosa respecto a otro estudio con población mexicana, el cual evalúa a pacientes de un solo centro del noroeste del país.⁵ En ambas investigaciones, se evidencia que las máculas hipocrómicas se manifiestan en el 100% de los casos, subrayando su predominio en dicha condición. En contraste con nuestro estudio, otros autores han reportado prevalencias distintas en otras manifestaciones cutáneas como en los fibromas ungueales (18.2% vs 9.4%) y otras manifestaciones no cutáneas como epilepsia (36.4% vs 81.3%)⁵.

Al contrastar los estudios de esclerosis tuberosa en poblaciones pediátricas de Colombia y México, se observan convergencias y divergencias significativas en la prevalencia de manifestaciones cutáneas y extracutáneas y en la edad al diagnóstico (39). Ambos estudios reflejan una predominancia de alteraciones dermatológicas, con un 100% de los pacientes en el estudio mexicano manifestando máculas hipocrómicas y un 83% en el estudio colombiano mostrando alteraciones cognitivo-conductuales^{5,39}. Sin embargo, la edad media al diagnóstico en el estudio colombiano fue de 16 meses, considerablemente más alta que la mediana de 4 meses registrada en el estudio mexicano. Además, el estudio mexicano proporcionó un análisis detallado de diversas manifestaciones extracutáneas, incluyendo epilepsia en un 81.3% y tumores cardíacos en un 65.6%, a diferencia del colombiano, que, aunque abordó alteraciones en varios sistemas, no especificó prevalencias detalladas para cada uno. Estas diferencias podrían reflejar variaciones en los

protocolos de diagnóstico, accesibilidad a servicios de salud, y diversidad en la presentación clínica de la ET entre ambas poblaciones, subrayando la necesidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas adaptadas al contexto y características poblacionales específicas. En latinoamérica existen pocos estudios que abordan la prevalencia de la esclerosis tuberosa⁴⁰. En Polonia y Estados Unidos reportan 1 por cada 10,000 ⁴¹ mientras que en brasil 1 por cada 10,000 personas⁴².

Capítulo 6: Conclusiones

Este es el primer estudio mexicano que incluye a pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis tuberosa provenientes de distintos estados de la república mexicana. En este estudio describimos la frecuencia de manifestaciones cutáneas en dicha población, destacando que más de la mitad de los pacientes presentaron dichas manifestaciones como señal inicial de la enfermedad, siendo las máculas hipocrómicas universales. Además, correlacionamos diversas manifestaciones cutáneas y extracutáneas con la edad del paciente, revelando una asociación moderada, y se evidenció una prevalencia significativamente más elevada de angiofibromas en pacientes con manifestaciones cutáneas iniciales.

Este estudio apoya a otra literatura internacional en cuanto a la prevalencia de la afectación dermatológica en estos pacientes, e incluso reporta una prevalencia mayor a la vista en otros estudios. De igual manera, similar a otros escritos, se reportan a las máculas hipocrómicas como la manifestación cutánea más frecuente, lo cual permite concluir que en caso de presentarlas, pueden tener un valor diagnóstico importante, que amerita indagar acerca de otras características clínicas.

A pesar de la variabilidad en la presentación y la ubicación de las lesiones cutáneas, este estudio ha proporcionado *insights* valiosos respecto a las manifestaciones clínicas de la esclerosis tuberosa en la población pediátrica mexicana y ha establecido una base sólida para investigaciones futuras.

Este estudio aporta datos que apoyan a la concientización de la ET y a mantener un alto índice de sospecha de esta enfermedad en pacientes que presenten máculas hipocromicas con el fin de lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Capítulo 7: Anexos

Anexo 1: Consentimiento Informado

Al contestar el siguiente formulario, acepto que mis datos clínicos sean utilizados para la tesis para obtener el grado de “Pediatra” de la doctora Laura Isabel Sifuentes Aguilar. Mis datos personales como nombre y dirección no serán develados ni utilizados. La edad, sexo y diagnóstico, así como cada apartado del cuestionario, serán meramente utilizados con fines estadísticos y de investigación y no se divulgará ningún dato.

Acepto continuar

Sí

No

Nombre y firma de tutor o paciente

Anexo 2: Cuestionario para pacientes

1. Sexo
 - a. Femenino
 - b. Masculino
2. Cuento con diagnóstico confirmado de esclerosis tuberosa
 - a. Sí
 - b. No
3. ¿A qué edad se confirmó el diagnóstico?
4. La primera manifestación de la enfermedad fue de la piel
 - a. Sí
 - b. No
 - i. Si la respuesta es no, ¿cuál fue la primera manifestación de la enfermedad?
5. ¿A qué edad fue la primera vez que acudiste por atención médica por la primera manifestación que ocurrió?
6. De las manifestaciones de la piel, selecciona todas las que has presentado.
 - a. Manchas hipomelanóticas o en “hoja de fresno”
 - b. Angiofibromas faciales
 - c. Fibromas periungueales o tumores de Koenen
 - d. Placas fibrosas cefálicas
 - e. Parches de Shagreen
 - f. Otro
 - i. Especificar
7. De las manifestaciones cutáneas que presentaste, selecciona cuál fue la primera en aparecer.
 - a. Manchas hipomelanóticas o en “hoja de fresno”
 - b. Angiofibromas faciales
 - c. Fibromas periungueales o tumores de Koenen
 - d. Placas fibrosas cefálicas

- e. Parches de Shagreen
 - f. Otro
 - i. Especificar
8. ¿En dónde están localizadas las lesiones? (seleccione todas)
- a. Cara
 - b. Tronco anterior
 - c. Tronco posterior
 - d. Extremidades superiores
 - e. Extremidades inferiores
 - f. Abdomen
9. ¿Tienes, además de las manifestaciones cutáneas, otro tipo de manifestación?
- a. Sí
 - b. No
10. Si la respuesta a la pregunta anterior es sí, señala todas las que presentas:
- a. Tumores neurológicos
 - b. Epilepsia
 - c. Tuberosidades cerebrales
 - d. Hamartoma de retina
 - e. Tumores renales
 - f. Quistes renales
 - g. Enfermedad pulmonar
 - h. Tumores cardiacos
 - i. Trastorno del desarrollo

Referencias bibliográficas

- 1 Crino, P. B., Nathanson, K. L., & Henske, E. P. (2016). The tuberous sclerosis complex. *New England Journal of Medicine*, 355(13), 1345-1356.
- 2 Curatolo, P., & Bombardieri, R. (2007). Tuberous sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 87, 129-151.
- 3 Northrup, H., Krueger, D. A., Roberds, S., Smith, K., Sampson, J., Korf, B., ... & Frost, M. D. (2013). Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*, 49(4), 243-254.
- 4 Osborne, J. P., Fryer, A., & Webb, D. (1991). Epidemiology of tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 615(1), 125-127.
- 5 Sánchez-Meza, E., Áncer-Arellano, J., Villarreal-Villarreal, C. D., Cárdenas-de la Garza, J. A., Cuellar-Barboza, A. B., & Ocampo-Candiani, J. (2018). Clinical and epidemiological characteristics of tuberous sclerosis in a dermatological center in the northeast of Mexico. *Dermatología Revista Mexicana*, 62(6), 475-485.
- 6 Mann, L., Ebrahimi-Fakhari, D., Heinrich, B., Flotats-Bastardas, M., Gortner, L., von Gontard, A., & Meyer, S. (2016). ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 167(11-12), 271-275.
- 7 O'Callaghan, F. J., Shiell, A. W., Osborne, J. P., & Martyn, C. N. (1998). Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *The Lancet*, 351(9114), 1490.

- 8 Curatolo, P., Moavero, R., & de Vries, P. J. (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, *14*(7), 733-745.
- 9 Ebrahimi-Fakhari, D., Saffari, A., Wahlster, L., Di Nardo, A., Turner, D., Lewis Jr, T. L., ... & Sahin, M. (2016). Impaired mitochondrial dynamics and mitophagy in neuronal models of tuberous sclerosis complex. *Cell reports*, *17*(4), 1053-1070.
- 10 Holmes, G. L., Stafstrom, C. E., & Tuberous Sclerosis Study Group. (2007). Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, *48*(4), 617-630.
- 11 Józwiak, S., & Kotulska, K. (2014). Prevention of epileptogenesis—a new goal for epilepsy therapy. *Pediatric neurology*, *51*(6), 758-759.
- 12 Overwater, I. E., Bindels-de Heus, K., Rietman, A. B., Ten Hoopen, L. W., Vergouwe, Y., Moll, H. A., & de Wit, M. C. Y. (2015). Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *56*(8), 1239-1245.
- 13 Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D., & Thiele, E. A. (2010). The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, *51*(7), 1236-1241.
- 14 Kotulska, K., Borkowska, J., Mandra, M., Roszkowski, M., Jurkiewicz, E., Grajkowska, W., ... & Józwiak, S. (2014). Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Child's Nervous System*, *30*(12), 2037-2042.

- 15 Joinson, C., O'CALLAGHAN, F. J., Osborne, J. P., Martyn, C., Harris, T., & Bolton, P. F. (2003). Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological medicine*, 33(2), 335.
- 16 Numis, A. L., Major, P., Montenegro, M. A., Muzykewicz, D. A., Pulsifer, M. B., & Thiele, E. A. (2011). Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 76(11), 981-987.
- 17 De Vries, P. J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C., ... & Jansen, A. (2015). Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric neurology*, 52(1), 25-35.
- 18 Taveira-DaSilva, A. M., & Moss, J. (2015). Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clinical epidemiology*, 7, 249.
- 19 Meraj, R., Wikenheiser-Brokamp, K. A., Young, L. R., & McCormack, F. X. (2012, October). Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 33, No. 05, pp. 486-497). Thieme Medical Publishers.
- 20 Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). Lymphangioleiomyomatosis—a wolf in sheep's clothing. *The Journal of clinical investigation*, 122(11), 3807-3816.
- 21 Cudzilo, C. J., Szczesniak, R. D., Brody, A. S., Rattan, M. S., Krueger, D. A., Bissler, J. J., ... & Young, L. R. (2013). Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*, 144(2), 578-585.
- 22 McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., ... & Trapnell, B. C. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*, 364(17), 1595-1606.

- 23 Bernstein, J., & Robbins, T. O. (1991). Renal involvement in tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 615(1), 36-49.
- 24 Bissler, J. J., & Kingswood, J. C. (2004). Renal angiomyolipomata. *Kidney international*, 66(3), 924-934.
- 25 Rakowski, S. K., Winterkorn, E. B., Paul, E., Steele, D. J. R., Halpern, E. F., & Thiele, E. A. (2006). Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney international*, 70(10), 1777-1782.
- 26 Teng, J. M., Cowen, E. W., Wataya-Kaneda, M., Gosnell, E. S., Witman, P. M., Hebert, A. A., ... & Darling, T. N. (2014). Dermatologic and dental aspects of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus statements. *JAMA dermatology*, 150(10), 1095-1101.
- 27 Fernández-Guarino, M., Boixeda, P., Anaya, M. J., Belmar, P., & Jaén, P. (2009). Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 100(7), 596-601.
- 28 Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (2012). *Dermatology*. 3rd edn. Elsevier, 1-2776.
- 29 Cardis, M. A., & DeKlotz, C. M. C. (2017). Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Archives of disease in childhood*, 102(9), 858-863.
- 30 Józwiak, S., Schwartz, R. A., Janniger, C. K., & Bielicka-Cymerman, J. (2000). Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *Journal of child neurology*, 15(10), 652-659.
- 31 Fistarol, S. K., & Itin, P. H. (2010). Disorders of pigmentation. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 8(3), 187-202.

- 32 Pringle, J. J. (1890). A case of congenital adenoma sebaceum. *Br J Dermatol*, 2, 1-14.
- 33 Muzykewicz, D. A., Newberry, P., Danforth, N., Halpern, E. F., & Thiele, E. A. (2007). Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, 11(4), 506-513.
- 34 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet*; 372: 657–68.
- 35 Bansal, C., Stewart, D., Li, A., & Cockerell, C. (2015). Histologic variants of fibrous papule. *Journal of cutaneous pathology*, 32(1), 75-75.
- 36 Schwartz, R. A., Fernández, G., Kotulska, K., & Józwiak, S. (2017). Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(2), 189-202.
- 37 Nguyen, Q. B. D., DarConte, M. D., & Hebert, A. A. (2018, September). The cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 178, No. 3, pp. 321-325). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc..
- 38 Henske, E. P., Józwiak, S., Kingswood, J. C., Sampson, J. R., & Thiele, E. A. (2016). Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-18.
- 39 Mendoza, E. E., Pérez, E. B., Aguilar, J. H., Hernández, M., & Legido, S. (2010). Correlación entre el número de tuberomas y trastornos de conducta y lenguaje en el complejo esclerosis tuberosa. Serie de casos. *CONSEJO EDITORIAL 2009-2010*, 78(4), 188.
- 40 Cerdas, M. T. G., & Morales, J. A. V. (2019). Esclerosis tuberosa. *Revista Medica Sinergia*, 4(3), 21-37.

- 41 Ulate-Campos A, Benavides-Lara A, Hernández L. Caracterización de la población pediátrica costarricense con esclerosis tuberosa y descripción del comportamiento de la epilepsia asociada. . Revista de neurología. 2013 Diciembre 1;57(11):489-494.
- 42 Núñez E, Bonilla Y, Varela D. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Revista Mexicana de Neurociencia. 2016 Julio - agosto;17(4):86-95.
- 43 Reyna-Fabián, M. E., Hernández-Martínez, N. L., Alcántara-Ortigoza, M. A., Ayala-Summano, J. T., Enríquez-Flores, S., Velázquez-Aragón, J. A., Varela-Echavarría, A., Todd-Quñones, C. G., & González-Del Angel, A. (2020). First comprehensive TSC1/TSC2 mutational analysis in Mexican patients with Tuberous Sclerosis Complex reveals numerous novel pathogenic variants. Scientific reports, 10(1), 6589. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62759-5>

Curriculum Vitae

CVU Conacyt: 1043798

Formación académica:

- Especialidad en Pediatría: Marzo 2020- a la fecha. Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas Tec Salud- Secretaría de Salud de Nuevo León.

- Médico Pasante del Servicio Social: Plaza de vinculación académica, plaza universitaria en el Instituto de Pediatría en Hospital Zambrano Hellion, San Pedro Garza García, Nuevo León.
- Médico Cirujano, Agosto 2012-agosto 2018. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey. Generación: 35
- Lugar de realización del Internado de pregrado:
 - Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda, San Nicolás, Nuevo León.
 - Hospital Regional Materno Infantil, Guadalupe, Nuevo León.
 - Hospital San José, Tec Salud, Monterrey, Nuevo León
 - Hospital Zambrano Hellion, San Pedro, Nuevo León
 - Hospital Ángeles Chihuahua, Chihuahua
 - Hospital ABC Observatorio, CDMX
 - Hospital General de México, CDMX
 - Sección 50 ISSSTE, Monterrey, Nuevo León

Experiencia académica en la docencia y la investigación:

Instructora de Histología de estudiantes de primer semestre, periodo escolar 2015-2016 en Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey.

Trabajos desempeñados o publicados:

- Valle CA, Sifuentes-Aguilar L, Vargas-Duarte GM. Nebulizations: are they a safe practice? ¿Son las nebulizaciones una práctica segura?. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(2):135-136. doi:10.24875/BMHIM.21000200
- Galindo-Hayashi JM, Sifuentes-Aguilar LI, Chavez PM, Ortiz CA, Villarreal-Treviño AV. A confirmed case of macrophage activation syndrome secondary to spotted fever rickettsiosis: Response to immunomodulation in a pediatric patient in northeastern, Mexico. Indian J Case Reports. 2023;9(4):109- 112.

Redacción de capítulos de libro:

- PREM de Medicina Interna: capacitación para el ENARM, edición 2019

ISBN: 19786075015880

Capítulos:

- 6.26, Poliomiелitis
- 6.27, Encefalitis
- 6.28, Meningitis bacteriana
- 6.29, Rabia

Participación en congresos:

- VI Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Nuevo León. Presentación oral de trabajo titulado: Conocimiento, actitudes y creencias de los padres ante la fiebre en niños
- XLV Congreso de la Academia Nacional de Medicina. Presentación con póster de trabajo titulado: Conocimiento, actitudes y creencias de los padres ante la fiebre en niños
- 2021 Academy of Breastfeeding Medicine's Annual Meeting. Presentación oral de trabajo titulado: Raynaud phenomenon in a 35-year-old female with history of surgical intervention of the breast

Dominio de lenguas extranjeras:**Inglés.**

Escritura 90%

Lectura 90%

Conversación 90%

Alemán.

Escritura 30%

Lectura 30%

Conversación 30%