



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseducacionpoliticayvalores.com/>

Año: X

Número: Edición Especial.

Artículo no.:63

Período: Diciembre 2022.

TÍTULO: Síndrome de Alström: signos clínicos y tratamiento.

AUTORES:

1. Esp. Dania Aguilar Suárez.
2. Est. Sara del Rocío de Mora Rosero.
3. Est. Nohely Gabriela Espinoza Macías.

RESUMEN: Este es un síndrome monogénico causado por mutaciones en el gen ALMS1, caracterizado por un daño multiorgánico progresivo que puede conducir a la muerte prematura. El objetivo general de esta investigación es poder indagar los distintos aspectos clínicos del síndrome de Alström y así llegar a identificar las guías de diagnóstico y sus terapias alternativas. Este trabajo se realizó mediante la metodología de estudio observacional descriptivo y se realizaron varias revisiones de datos bibliográficos a través de internet. Se pudo concluir que el síndrome de Alström no tiene un tratamiento específico, pero existen distintas alternativas que ayudan a manejar esta condición, a través de estudios moleculares, los cuales ayudan a su diagnóstico.

PALABRAS CLAVES: Estudios moleculares, alternativas, tratamiento específico, gen ALMS1.

TITLE: Alström syndrome: clinical signs and treatment.

AUTHORS:

1. Esp. Dania Aguilar Suárez.
2. Stud. Sara del Rocío de Mora Rosero.
3. Stud. Nohely Gabriela Espinoza Macías.

ABSTRACT: This is a monogenic syndrome caused by mutations in the ALMS1 gene, characterized by progressive multiorgan damage that can lead to premature death. The general objective of this research is to be able to investigate the different clinical aspects of Alström syndrome and thus identify diagnostic guidelines and alternative therapies. This work was carried out using the descriptive observational study methodology and several reviews of bibliographic data were carried out through the internet. It was concluded that Alström syndrome does not have a specific treatment, but there are different alternatives that help manage this condition, through molecular studies, which help its diagnosis.

KEY WORDS: Molecular studies, alternatives, specific treatment, ALMS1 gene.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de Alström (ALMS) fue descrito por primera vez en Suecia por Carl-Henry Alström en 1959. La incidencia exacta de este ultra raro desorden se desconoce, pero se estima una prevalencia de 1 en 10,000 a 1 en 1,000,000 (Sancan & Cruz, 2021).

Este síndrome se incluye en el grupo de Enfermedades Raras debido a la baja incidencia de casos que presenta. Según el Diccionario de la Real Academia Española (Real Academia Española, 2022), las enfermedades raras son aquellas con una prevalencia inferior a cinco casos por diez mil habitantes.

ALMS es un trastorno multisistémico caracterizado por una alta variabilidad inter e intrafamiliar, en cuanto al fenotipo presentado, la edad de aparición y la gravedad de los síntomas. Se cree que es una ciliopatía causada por mutaciones en el gen ALMS1 y se hereda con un patrón autosómico recesivo.

El gen ALMS1 abarca 23 exones, y la mayoría de las variantes de ALMS1 que causan enfermedades son mutaciones truncadas que dan como resultado una pérdida de la función de la proteína. Hasta la fecha, se han identificado 278 variantes de ALMS1 con puntos críticos mutacionales en los exones 8, 10 y 16, según la base de datos de mutaciones genéticas humanas (Lozano, 2022).

La clínica de esta patología varía según la edad del paciente e incluso puede llegar a afectar al hígado, riñones, pulmones y gónadas. Ciertas características clínicas primarias, como la disfunción visual (fotofobia y nistagmo), generalmente se desarrolla entre unas pocas semanas después del nacimiento y el primer año de vida. Los signos restantes evolucionan lentamente durante la niñez y la adolescencia, aunque las características más severas pueden detectarse antes de la primera década (Bea-Mascato et al., 2021).

DESARROLLO.

Materiales y métodos.

Para lograr los objetivos planteados en este estudio teórico, realizamos valoraciones bibliográficas en diversas bases de datos a través de una serie de palabras claves en español e inglés y así obtuvimos información útil y contrastada. A continuación, mostramos los criterios de inclusión y exclusión, que nos permiten realizar una investigación científica sobre el tema en estudio.

Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión se asientan en incluir documentos a los que se pueda acceder sin necesidad de suscripción o desembolso económico, eleccionar documentos escritos en español, inglés, francés, y portugués, y la búsqueda de información en organismos públicos, sitios web, grupos científicos y casos clínicos.

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura síndrome de Alström durante los últimos 5 años hasta agosto de 2022, utilizando Pubmed, Scielo, Google académico, MedLink, Embase, entre otros, que contienen artículos publicados relevantes, considerados importantes, por miembros de Medicina Genómica. La búsqueda inicial identifica algunos resúmenes de referencia, de los cuales resultaron ser relevantes 22 fuentes para esta investigación.

Criterios de exclusión.

Se descartaron documentos que requirieron desembolso económico o escritos en idiomas distintos al español, inglés, francés o portugués, así como prescindir de fuentes que se obtienen de sitios web u organizaciones científicas no oficiales, y se rechaza cualquier referencia bibliográfica de origen desconocido.

Resultados.***Fisiopatología.***

La ALMS está causada por mutaciones en ALMS1, un gran gen localizado en el cromosoma 2p13 con expresión ubicua, que está compuesto por 23 exones que codifican una proteína de 4169 aminoácidos.

La proteína ALMS1 se localiza en los centrosomas y en los cuerpos basales de las células ciliadas y puede desempeñar un papel en la organización microtubular y en el ensamblaje o la función de los cilios. Además, esta proteína se ha implicado en el tráfico intracelular, la regulación de las vías de señalización de los cilios y la diferenciación celular, entre otros.

Las observaciones patológicas de especímenes post-mortem revelan una extensa fibrosis en muchos órganos, incluyendo el riñón, el corazón, el hígado y el pulmón. Además, los cultivos de fibroblastos dérmicos in vitro de pacientes con ALMS muestran anomalías en el citoesqueleto, deterioro de la migración, aumento de la producción de colágenos, aumento de la duración del ciclo celular y mayor resistencia a la apoptosis (Carvalho, 2022).

El cilio primario es un orgánulo celular especializado, que está presente y se conserva en la superficie de muchas células del organismo. Actúa como una antena capaz de detectar señales y está implicado en numerosas vías de señalización. Las anomalías del cilio primario provocan defectos de funcionamiento de diferentes órganos y provocan enfermedades genéticas que se agrupan bajo el nombre de ciliopatías. Se trata de un grupo muy heterogéneo de enfermedades, desde el punto de

vista tanto clínico como genético. El cilio primario está implicado en el funcionamiento de muchos órganos; la afectación clínica puede limitarse a uno o a varios órganos (Zaloszyc et al., 2021).

Los cilios primarios están compuestos por un axonema, formado por nueve microtúbulos dobles, que está rodeado por una bicapa lipídica, continua con la membrana plasmática. Se sabe, que el segmento externo de los fotorreceptores de vertebrados es una forma altamente especializada de cilio primario, y el bloqueo del gen *ALMS1* en la retina da como resultado la acumulación anormal de vesículas unidas a la membrana celular en los segmentos internos de los fotorreceptores y errores ubicación de rodopsina en los segmentos externos; de la misma forma, 18 como las células ciliadas de los túbulos renales y los cilios presentes en el órgano de Corti en desarrollo, ayudan en la formación de haces mecánicamente sensibles de estereocilios en la superficie apical de la célula, que son vitales para la audición.

Las características patológicas observadas en el síndrome de Alström, como la degeneración retiniana, la pérdida auditiva neurosensorial y la disfunción renal, pueden estar relacionadas con el papel de la proteína *ALMS1* en la función ciliar (Carvalho, 2022).

También estos pacientes tienen cambios metabólicos progresivos, como hiperinsulinemia temprana, diabetes tipo 2 y obesidad infantil (Carvalho, 2022). *ALMS1* regula el transporte de glucosa a través del citoesqueleto de actina, que desempeña un papel importante en el transporte de GLUT4 estimulado por la insulina. Tanto la resistencia a la insulina extrema como el fallo de las células β son los dos factores determinantes responsables del desarrollo de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en la ALMS (Dassie et al., 2021).

Manifestaciones clínicas.

Las características clínicas, el momento de aparición, y la gravedad pueden variar mucho entre las familias que presentan alteraciones genéticas idénticas, e incluso dentro de ellas. La enfermedad es de naturaleza implacablemente progresiva, lo que puede provocar una muerte prematura.

Se distingue por distrofia de conos y bastones, obesidad, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva, miocardiopatía aguda de inicio infantil, resistencia a la insulina/diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y enfermedad renal progresiva crónica.

La distrofia de conos y bastones se presenta como deterioro visual progresivo, fotofobia y nistagmo que generalmente comienza entre el nacimiento y los 15 meses de edad. Muchas personas pierden toda percepción de la luz al final de la segunda década, pero una minoría conserva la capacidad de leer letras grandes hasta la tercera década.

La pérdida auditiva neurosensorial bilateral progresiva se presenta en la primera década hasta en el 70% de los individuos con síndrome de Alström; la edad media de detección de la pérdida auditiva es de siete años. La mayoría de los bebés afectados superan la prueba de detección de la pérdida auditiva en los recién nacidos. La pérdida auditiva puede detectarse a partir del año de edad. Inicialmente, en el rango de altas frecuencias, la pérdida auditiva puede progresar al rango severo o moderadamente severo (40-70 db) al final de la primera o segunda década (Marshall et al., 2007).

Más del 60% de estos pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva en algún momento de su vida como resultado de una miocardiopatía infantil, adolescente o de inicio en la edad adulta. El inicio, la progresión y el resultado clínico de la miocardiopatía pueden variar, incluso dentro de las familias. Más del 40% de los lactantes con síndrome de Alström presentan una miocardiopatía transitoria pero grave con un inicio entre las tres semanas y los cuatro meses de edad. Cabe destacar, que la proporción de aquellos que desarrollan una miocardiopatía de inicio infantil puede estar subestimada, debido a que algunos bebés pueden sucumbir antes del diagnóstico del síndrome de Alström.

La mayoría de los lactantes con miocardiopatía grave desarrollan una insuficiencia cardíaca irreversible que les lleva a la muerte en las primeras semanas o meses de vida. Los hallazgos de la autopsia de estos neonatos muestran un aumento espectacular de la actividad mitótica en los cardiomiocitos. La mayoría de los bebés que sobreviven se recuperan aparentemente por completo a los dos años de edad (Marshall et al., 2007).

Los niños con síndrome de Alström tienen un peso normal al nacer. La hiperfagia y el aumento excesivo de peso comienzan durante los primeros años, dando lugar a la obesidad infantil. En algunos individuos, el peso corporal tiende a normalizarse, disminuyendo hasta el rango de normalidad después de la adolescencia.

La resistencia grave a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT) son características del ALMS. La edad a la que se desarrolla la DMT2 varía; se ha informado de que se produce a una edad tan temprana como los cinco años. La resistencia a la insulina da lugar a la DMT2 en la mayoría de los casos en la tercera década. La resistencia a la insulina provoca los cambios cutáneos de la acantosis nigricans; es decir, manchas hiperpigmentadas aterciopeladas en zonas intertriginosas (Marshall et al., 2007).

Otros hallazgos pueden incluir anomalías endocrinas (hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres e hiperandrogenismo en mujeres), disfunción urológica/inestabilidad del detrusor, disminución progresiva de la función renal y enfermedad hepática (desde transaminasas elevadas hasta esteatohepatitis/NAFLD). Aproximadamente, el 20% de las personas afectadas tienen un retraso en los primeros hitos del desarrollo, más comúnmente en las habilidades motoras gruesas y finas. Alrededor del 30% tiene una discapacidad de aprendizaje. El deterioro cognitivo (CI <70) es muy raro (Marshall et al., 2007).

Diagnóstico.

No existe ninguna prueba bioquímica, histológica o de imagen para confirmar el diagnóstico de ALMS y el estudio de genética molecular es la única opción para confirmar el diagnóstico.

Para superar los desafíos de identificar ambas variantes patogénicas bialélicas en el gen *ALMS1*, se propusieron criterios de diagnóstico basados en características clínicas cardinales y antecedentes familiares; sin embargo, dada la superposición de las características clínicas con otras ciliopatías/retinopatías sindrómicas y el avance en el estudio genético molecular, se debe intentar identificar dos variantes patogénicas para confirmar o refutar el diagnóstico de ALMS.

El diagnóstico clínico del síndrome de Alström se basa en características clínicas fundamentales que surgen a lo largo de la infancia, la niñez y la edad adulta temprana; por lo tanto, la precisión de los criterios de diagnóstico clínico propuestos es baja en los niños antes de los cinco años.

El diagnóstico molecular del síndrome de Alström se establece en individuos de todas las edades, mediante la identificación de variantes patogénicas bialélicas en *ALMS1* en las pruebas genéticas moleculares. Los enfoques de las pruebas genéticas moleculares pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a los genes (pruebas de un solo gen, panel multigénico) y pruebas genómicas integrales (secuenciación del exoma, matriz del exoma, secuenciación del genoma) en función del fenotipo (Marshall et al., 2007).

Los fenotipos principales que se observan generalmente en niños con síndrome de Alström incluyen distrofia retiniana de conos y bastones que comienza en la infancia y conduce a la ceguera juvenil, discapacidad auditiva neurosensorial, resistencia a la insulina y obesidad. En algunos casos, los bebés presentan insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) debido a una miocardiopatía dilatada (DCM).

A medida que los pacientes llegan a la adolescencia, se desarrollan más de los principales fenotipos, incluida la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), la hipertrigliceridemia y la DCM de inicio en la adolescencia. La baja estatura, la escoliosis, la alopecia y el hipogonadismo masculino y el hiperandrogenismo en mujeres pueden estar presentes cuando las pacientes alcanzan la edad adulta. Los fenotipos pulmonar, hepático y renal son progresivos. Se ha descrito fibrosis en múltiples órganos (Marshall et al., 2007).

Es frecuente que los síndromes genéticos sean difíciles de diagnosticar, y en la mayoría de los casos, carecen de un tratamiento específico. Un alto grado de sospecha es crucial para establecer el diagnóstico correcto, lo cual no solo permite mejorar la asistencia de los pacientes, sino que es necesario para proporcionar un asesoramiento genético adecuado y orientar el estudio familiar, si estuviera indicado (Colunga et al., 2018).

Manejo terapéutico.

No existe un tratamiento para prevenir el daño orgánico progresivo en el síndrome de Alström. Las personas con síndrome de Alström requieren atención multidisciplinaria coordinada para formular intervenciones terapéuticas y de manejo. Los lentes recetados de color rojo anaranjado pueden reducir los síntomas de la fotodisforia; la planificación educativa temprana debe basarse en la certeza de la ceguera.

La obesidad y la resistencia a la insulina se controlan con una dieta saludable baja en calorías con una ingesta restringida de carbohidratos simples y ejercicio aeróbico regular. La miringotomía o audífonos es según sea necesario para la discapacidad auditiva.

La terapia estándar es para la insuficiencia cardíaca/miocardiopatía, con tratamiento estándar de la resistencia a la insulina o de DM2 como en la población general. Se consideran los derivados del ácido nicotínico para la hiperlipidemia; la consulta con un endocrinólogo si el desarrollo puberal o la menstruación son anormales; la derivación urinaria o autocateterismo en aquellos con dificultades

para vaciar; el trasplante renal ha tenido éxito en varios casos, así como la terapia adecuada para la hipertensión portal y las várices esofágicas (Marshall et al., 2007).

Vigilancia.

Es importante la evaluación de rutina de la visión y la audición, el peso, la talla y el índice de masa corporal, el corazón (incluyendo ecocardiografía y electrocardiograma en todos los individuos, y resonancia magnética en los mayores de 18 años), el péptido c posprandial y glucosa, y el HbA1C a partir de los cuatro años, el perfil lipídico, concentraciones plasmáticas de ALT, AST y GGT, y la función tiroidea. También CBC dos veces al año, electrolitos, BUN, creatinina, cistatina-C, ácido úrico, y análisis de orina. Es de interés los exámenes de ultrasonido renal y vesical cada uno o dos años si hay síntomas y/o si el análisis de orina es anormal.

Agentes/circunstancias a evitar.

Se determina cualquier sustancia contraindicada en personas con enfermedad renal, hepática y/o miocárdica. La terapia dirigida a un sistema puede tener efectos adversos en otros sistemas; por ejemplo, el uso de la terapia con glitazona en la diabetes mellitus está contraindicado en presencia de insuficiencia cardíaca.

Evaluación de familiares en riesgo.

Es apropiado aclarar el estado genético de los hermanos mayores y menores aparentemente asintomáticos en riesgo de una persona con síndrome de Alström para identificar lo antes posible a aquellos que se beneficiarían de una evaluación rápida de las manifestaciones del síndrome de Alström en inicio de tratamiento y/o vigilancia de manifestaciones relacionadas con la edad (Marshall et al., 2007).

Asesoramiento genético.

El síndrome de Alström se hereda de forma autosómica recesiva. En el momento de la concepción, cada hermano de un individuo afectado tiene un 25% de posibilidades de estar afectado, un 50% con posibilidades de ser un portador asintomático, y un 25% de posibilidades de no estar afectado y no ser portador. Cuando se han identificado las variantes patogénicas de ALMS1 en un miembro de la familia afectado, son posibles las pruebas de portador para familiares en riesgo, las pruebas prenatales para un embarazo con mayor riesgo, y las pruebas genéticas previas a la implantación (Marshall et al., 2007).

Relato de caso clínico.

Se reporta el primer caso de ALMS en Ecuador, ciudad de Guayaquil. Se trata de un preescolar masculino de tres años y siete meses de edad, el cual es producto de un primer embarazo de una pareja joven y no consanguínea; nace a término y sin complicaciones.

Por línea paterna, se reporta un caso de síndrome de Down y trastorno de déficit de atención e hiperactividad, y por parte materna, un caso de esclerosis múltiple.

En su evolución clínica, a los cuatro meses de edad, se identifica nistagmo pendular e hipotonía generalizada, y a los seis meses de edad se determina cardiopatía ventricular dilatada (CVD), interpretada como enfermedad de Kawasaki, por lo cual recibió inmunoglobulina; a los dos años y once meses se delimita un retraso global en el desarrollo psicomotor moderado, hipermetropía, astigmatismo e insomnio de conciliación y mantenimiento.

El paciente debuta con epilepsia a los tres años y dos meses con tipo de crisis: drop attacks, mirada fija, desconexión con el medio e hipertonia generalizada. Entre los diagnósticos diferenciales del síndrome genético se planteó al ALMS.

Se realizó la secuenciación del exoma completo, y en el gen ALMS1 se identificaron dos nuevas variantes en el exón 8 del gen ALMS1 y en el exón 18 del gen ALMS1. En este paciente se confirma el diagnóstico genético del ALMS (Sancan & Cruz, 2021).

Discusión.

Se consideran algunos síndromes para el diagnóstico diferencial, y se han descrito los más similares. El síndrome de Bardet-Biedl (BBS) es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, deterioro mental, distrofia de conos y bastones, polidactilia, hipogonadismo masculino y anomalías renales. Este trastorno es causado por mutaciones en BBS1-21 y también considerado como una ciliopatía, como lo es el síndrome de Alström, aunque es específicamente causado por mutaciones en ALMS1, y en algunos aspectos, es clínicamente similar al BBS (Forsythe & Beales, 2013).

En el caso clínico manifestado se cumplen los principales criterios: variante del gen ALMS1, nistagmo, distrofia de conos y bastones, astigmatismo; y en menor escala presenta miocardiopatía dilatada, obesidad y otras variables con evidencia de apoyo como retraso psicomotor global, alteración del sueño y crisis epilépticas.

Hay algunas manifestaciones semejantes al síndrome de Bardet-Biedl, aunque el signo de polidactilia e hipogonadismo ha sido ausente en este paciente y en la enfermedad como tal descrita en los resultados.

No existe un tratamiento específico para el ALMS, y el manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario y multiprofesional, enfocado en el síntoma específico de cada individuo (cardiología, oftalmología, endocrinología, neurología, ortopedista, entre otros); el objetivo es disminuir la progresión a la disfunción multiorgánica y mejorar la longevidad y calidad de vida de estos pacientes (Sancan & Cruz, 2021).

Es muy importante monitorear los déficits sensoriales en los niños para anticipar su aparición y tratarlos si es posible; por lo tanto, se recomiendan exámenes previos como fondo de ojo y agudeza visual, y de audiometría.

Se requiere que los pacientes con ALMS sigan un rastreo ecográfico y de electrocardiograma para la exploración de su función cardiaca. Es conveniente que estos pacientes realicen un control de una dieta sana acompañado de la práctica de ejercicios físicos para controlar su peso y mejorar su estado anímico y de defensa; por último, es fundamental la vigilancia de la función renal y hepática a través de los análisis de laboratorio, ya que este trastorno provoca defecto multiorgánico.

CONCLUSIONES.

El síndrome de Alström es considerada como una enfermedad rara que afecta progresivamente y de forma multiorgánica. Hoy en día se han reportado algunos casos de ALMS que mediante la clínica y estudios moleculares han sido determinantes esenciales para su diagnóstico.

En este síndrome es importante el asesoramiento genético, y especialmente cuando hay un miembro de la familia afectada. No hay un tratamiento curativo para este trastorno, pero estos pacientes necesitan apoyo con intervenciones terapéuticas y de manejo con el fin de garantizarles bienestar y una buena calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bea-Mascato, B., Solarat, C., Perea-Romero, I., Jaijo, T., Blanco-Kelly, F., Millán, J. M., & Valverde, D. (2021). Prevalent ALMS1 pathogenic variants in Spanish Alström patients. *Genes*, 12(2), 282. <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/2/282/pdf?version=1614326190>
2. Carvalho, I. (2022). Síndrome de Alström familiar: série de casos. (tesis de grado de la Universidad de Brasilia). <https://repositorio.unb.br/handle/10482/43741>

3. Colunga, S., Velasco, E., Corros, C., Martín, M., García, L., & Tassa, C. (2018). Síndrome de Alström: una rara causa de miocardiopatía. *Rev. esp. cardiol. (Ed. impr.)*, 71(4), 296-298. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893217301112>
4. Dassie, F., Favaretto, F., Bettini, S., Parolin, M., Valenti, M., Reschke, F., ... & Maffei, P. (2021). Alström syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endocrine*, 71(3), 618-625. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-021-02643-y>
5. Forsythe, E., & Beales, P. (2013). Bardet–Biedl syndrome. *European journal of human genetics*, 21(1), 8-13. <https://www.nature.com/articles/ejhg2012115.pdf>
6. Lozano, E. (2022). Resistencia a Insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 90(1), 63-70. <https://camjol.info/index.php/RMH/article/view/13824/17082>
7. Marshall, J., Beck, S., Maffei, P., & Naggert, J. (2007). Alström syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 15(12), 1193-1202. <https://www.nature.com/articles/5201933.pdf>
8. Real Academia Española. (2022). Definición de enfermedad. RAE. <https://dle.rae.es/enfermedad?m=form>
9. Sancan, B., & Cruz, D. (2021). Síndrome de Alström (OMIM 203800): Reporte del primer caso en Ecuador. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil*, 2(3), 59-62. <https://www.revistaclinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/61/44>
10. Zalozyc, A., Schaefer, E., & Nobili, F. (2021). Ciliopatías. *EMC-Pediatría*, 56(3), 1-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1245178921454843>

DATOS DE LOS AUTORES.

1. Dania Aguilar Suárez. Especialista en Medicina General Integral. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ua.daniaas68@uniandes.edu.ec

2. Sara Del Rocío De Mora Rosero. Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.saraddr65@uniandes.edu.ec

3. Nohely Gabriela Espinoza Macías. Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.nohelygem25@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 22 de septiembre del 2022.

APROBADO: 31 de octubre del 2022.