

Deficiencia de surfactante por mutación en el gen ABCA3: causa genética de neumopatía intersticial en pacientes pediátricos, a propósito de tres casos

Surfactant deficiency due to ABCA3 gene mutation: a genetic cause of interstitial lung disease in pediatric patients, based on three case reports

Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde", Universidad de Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas
Correo:
carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 01 de octubre, 2025.

Aceptado: 09 de octubre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ, Márquez-González DJ, García-Hernández JE, Robles-Loera DM, Álvarez-Dávalos CM, García-Gómez A, Sánchez-Peña B, Martínez-Hernández RE. Deficiencia de surfactante por mutación en el gen ABCA3: causa genética de neumopatía intersticial en pacientes pediátricos, a propósito de tres casos. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 121-129.

Carlos Domínguez-Vargas ¹, Samantha Jonnue Ramírez-Flores ¹, Dante Joel Márquez-González ¹, Jesús Eduardo García-Hernández ¹, Diana Margarita Robles-Loera ¹, Carina Mariel Álvarez-Dávalos ¹, Aurora García-Gómez ¹, Barbarita Sánchez-Peña ², Ramsés Emiliano Martínez-Hernández ³

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. ¹

Licenciatura en Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia. ²

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia. ³

Resumen

Las deficiencias congénitas de surfactante son enfermedades raras, ocasionadas por mutaciones en genes como *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1* y *ABCA3*. Estas alteraciones producen falla en la síntesis, procesamiento o transporte del surfactante pulmonar, con manifestaciones que van desde síndrome de dificultad respiratoria neonatal hasta enfermedad pulmonar intersticial crónica. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir la presentación clínica, hallazgos imagenológicos, diagnóstico genético y evolución de tres pacientes pediátricos con deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3*.

Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de tres casos clínicos pediátricos atendidos en instituciones de referencia. Se recopilieron datos de historia clínica, estudios de imagen y análisis genéticos confirmatorios mediante secuenciación dirigida de genes del surfactante (*ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*). Asimismo, la información fue contrastada con la literatura publicada sobre fenotipos asociados a mutaciones en *ABCA3*.

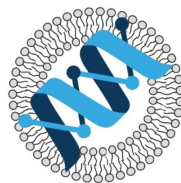
El Caso 1 presentó enfermedad intersticial difusa con mutaciones p.Gly1421Arg y p.Arg280Cys, con sobrevida bajo oxigenoterapia y manejo antiinflamatorio. El Caso 2 mostró distrés respiratorio neonatal grave, sin respuesta a surfactante exógeno, con variantes missense y delección intrónica en trans, falleciendo al cuarto día. Por su parte, el Caso 3 presentó hipoxemia crónica, TAC con vidrio esmerilado y mutaciones p.Glu292Val y p.Met1647fs, sobreviviendo más allá del primer año con soporte y fármacos inmunomoduladores.

En conclusión, la deficiencia de surfactante por mutaciones en *ABCA3* tiene una amplia variabilidad fenotípica. El diagnóstico genético temprano permite orientar el manejo, ofrecer consejería familiar y considerar trasplante pulmonar en casos graves. Estos casos resaltan la necesidad de avanzar hacia medicina de precisión en neumopatías pediátricas raras.

Palabras clave: Deficiencia de surfactante pulmonar; Proteínas transportadoras ABC; Mutación genética; Neumopatías intersticiales; Pediatría; Caso clínico

Introducción

Las deficiencias congénitas de surfactante constituyen un grupo poco frecuente pero clínicamente grave de enfermedades pulmonares hereditarias de inicio neonatal o



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Congenital surfactant deficiencies are rare disorders caused by mutations in genes such as *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*, and *ABCA3*. These alterations impair the synthesis, processing, or transport of pulmonary surfactant, leading to clinical manifestations ranging from neonatal respiratory distress syndrome to chronic interstitial lung disease. In this context, the objective of the present study was to describe the clinical presentation, imaging findings, genetic diagnosis, and outcomes of three pediatric patients with surfactant deficiency associated with *ABCA3* mutations.

To achieve this, a retrospective analysis was performed on three pediatric clinical cases attended at referral institutions. Data were collected from medical records, imaging studies, and confirmatory genetic testing by targeted sequencing of surfactant-related genes (*ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*). In addition, the findings were compared with the literature on phenotypes associated with *ABCA3* mutations.

Case 1, a 2-year-old girl, presented diffuse interstitial lung disease with ground-glass opacities and two trans variants (p.Gly1421Arg and p.Arg280Cys), surviving with home oxygen and anti-inflammatory treatment. Case 2, a male neonate, developed severe respiratory distress at birth, with a “white lung” radiographic pattern and lethal outcome; genetic testing revealed a missense variant and an intronic deletion in trans. Meanwhile, Case 3, a male infant, showed chronic hypoxemia from birth, CT with diffuse ground-glass opacities, and variants p.Glu292Val and p.Met1647fs; he survived beyond the first year with supportive care and immunomodulatory therapy.

In conclusion, surfactant deficiency due to *ABCA3* mutations presents wide phenotypic variability, from lethal neonatal forms to chronic, partially manageable disease. Early genetic diagnosis is essential to guide management, provide family counseling, and consider lung transplantation in severe cases. These findings highlight the need for progress toward precision medicine in rare pediatric lung diseases.

Keywords: Pulmonary Surfactant Deficiency; ATP-Binding Cassette Transporters; Genetic Mutation; Interstitial Lung Diseases; Pediatrics; Case Reports

infantil. La prevalencia estimada de los trastornos del surfactante es de aproximadamente 1 por cada 100,000 nacidos vivos, aunque se considera una subestimación debido al subdiagnóstico y a la limitada disponibilidad de pruebas genéticas en muchos países [1, 2]. Dentro de estas entidades, las mutaciones en *ABCA3* representan hasta el 30–50% de los casos de enfermedad pulmonar intersticial infantil y son actualmente la causa monogénica más frecuente de disfunción del surfactante [3].

Los genes *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1* y *ABCA3* participan en la síntesis, empaquetamiento y secreción del surfactante pulmonar. El gen *ABCA3* codifica un transportador de membrana presente en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II y es esencial para el transporte de fosfolípidos hacia el surfactante. Las variantes patogénicas en *ABCA3*

ocasionan fenotipos que oscilan desde síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave y refractario al surfactante exógeno hasta formas crónicas de neumopatía intersticial infantil que permiten cierta sobrevida [3–6].

La caracterización fenotípica y genotípica de estos pacientes es fundamental para establecer el diagnóstico, orientar el manejo clínico y proporcionar consejería genética familiar. Asimismo, la correlación entre tipo de variante y gravedad clínica constituye un área de creciente investigación en medicina de precisión.

El presente trabajo describe tres casos pediátricos con deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3*, enfatizando su presentación clínica, hallazgos imagenológicos, variantes genéticas y evolución, así como su relación con lo

publicado en la literatura especializada.

Desarrollo

La deficiencia congénita de surfactante es un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes que comprometen la función pulmonar desde el nacimiento o la infancia [1]. Se caracteriza por la incapacidad de producir o utilizar adecuadamente el surfactante pulmonar, una mezcla de fosfolípidos y proteínas secretada por los neumocitos tipo II cuya función principal es reducir la tensión superficial alveolar y evitar el colapso pulmonar al final de la espiración [2]. Entre los genes implicados, *ABCA3* (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 3) codifica un transportador de membrana localizado en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II, esencial para incorporar fosfolípidos al surfactante y para el adecuado empaquetamiento y secreción de este complejo [3, 4]. Las mutaciones en *ABCA3* se asocian a un espectro clínico que incluye tanto cuadros graves de síndrome de dificultad respiratoria neonatal como formas crónicas de enfermedad pulmonar intersticial infantil [4–6]. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se define como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda manifestado por taquipnea, retracciones torácicas y cianosis, secundario a la incapacidad de los alvéolos para mantener la estabilidad por déficit o disfunción del surfactante [2, 6]. En neonatos prematuros suele deberse a inmadurez pulmonar, pero en recién nacidos de término o lactantes con enfermedad genética debe sospecharse una deficiencia congénita de surfactante [1, 6]. En este contexto, la identificación de mutaciones en trans (es decir, variantes patogénicas distintas heredadas de cada progenitor en un patrón autosómico recesivo) es determinante para confirmar el diagnóstico [3, 4]. Esta caracterización genética permite no solo explicar el fenotipo clínico, sino también orientar el pronóstico y considerar alternativas terapéuticas como el trasplante pulmonar en casos graves [1, 5].

Caso 1

Datos generales y antecedentes

Paciente femenina de 2 años 7 meses, previamente sana. Presentó dos episodios respiratorios anteriores: infección de vías respiratorias bajas a los 10 meses y un cuadro de neumonía intersticial a los

25 meses, ambos manejados de manera ambulatoria o con oxigenoterapia sin ventilación mecánica. Sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar.

Cuadro clínico

Acudió por dificultad respiratoria progresiva de dos días de evolución, acompañada de fiebre (38.5 °C) y tos persistente. A la valoración inicial presentó polipnea (50 rpm), retracciones subcostales, hipoxemia (SatO₂ 82–84% en aire ambiente, con mejoría a 97% con oxígeno a 4 L/min por cánula nasal), palidez cutánea, acropaquias y murmullo vesicular con timbre bronquial bilateral. El examen neurológico fue normal (Glasgow 15/15).

Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax mostró opacidades bilaterales difusas, mientras que la tomografía computada de alta resolución evidenció opacidades en vidrio esmerilado sin bronquiectasias ni atrapamiento aéreo. Se descartaron causas infecciosas (cultivos negativos), fibrosis quística, inmunodeficiencias primarias y enfermedades reumatológicas. Por la evolución desfavorable y la imagenología compatible con neumopatía intersticial, se sospechó un trastorno del surfactante.

Hallazgos genéticos

El panel multigénico para trastornos del surfactante identificó dos variantes en *ABCA3*, como se explica en la tabla 1: c.4261G>A (p.Gly1421Arg), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, localizada en el dominio NBD2, y c.838C>T (p.Arg280Cys), variante con cambio de sentido (missense) probablemente patogénica, situada en una hélice transmembrana conservada.

El estudio de segregación confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

Tratamiento

Requirió ventilación mecánica en modalidad control de presión (PIP 20 cmH₂O, PEEP 6 cmH₂O, FiO₂ 100%). Se administraron antibióticos de amplio espectro, corticosteroides sistémicos, azitromicina

Tabla 1. Caracterización estructural y funcional de las variantes c.4261G>A (p.Gly1421Arg) y c.838C>T (p.Arg280Cys) en ABCA3 (Caso 1)

c.4261G>A / p.Gly1421Arg	c.838C>T / p.Arg280Cys
Variante missense: cambio genético de guanina [G] sustituida por adenina [A] en el nucleótido 4261 del ADN codificante.	Variante missense: cambio genético de citosina [C] sustituida por timina [T] en el nucleótido 838.
Consecuencia a nivel proteico por reemplazo de glicina [Gly] por arginina [Arg] en la posición 1421 de la proteína ABCA3.	Cambio en la proteína por sustitución de arginina [Arg] por cisteína [Cys] en la posición 280.
Se encuentra en el dominio ABC2 de transporte, específicamente en el sitio de unión a ATP 2 de 1416–1423; causa disfunción en el transporte de fosfolípidos al fallar en la hidrólisis de ATP por disfunción de afinidad, llevando a una acumulación anormal de lípidos y causando deficiencia de surfactante pulmonar (SMDP3).	Se encuentra dentro de una hélice transmembrana TM2 (261–283). Al cambiar la arginina (carga positiva) por cisteína (sin carga polar y un grupo tiol de la cisteína), afecta la estructura local de la hélice transmembrana al perder interacciones electrostáticas y estructura de estabilización con la bicapa lipídica, lo que puede comprometer la estabilidad de la proteína en la membrana.

(10 mg/kg/dosis, tres veces por semana) e hidroxicloquina. Tras estabilización, se continuó oxigenoterapia de bajo flujo y terapia inhalada con fluticasona.

Evolución

Tras 14 días de soporte ventilatorio fue extubada y egresada con oxigenoterapia domiciliaria. Al seguimiento, mantiene saturaciones de 85–88% en aire ambiente y continúa tratamiento antiinflamatorio inhalado y azitromicina como terapia de mantenimiento.

Caso 2

Datos generales y antecedentes

Recién nacido masculino de término, producto de embarazo normoevolutivo y parto vaginal eutócico. Peso al nacer 3.63 kg. Puntuaciones APGAR de 7 al minuto, 8 a los 5 minutos y 9 a los 10 minutos. Sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar ni factores de riesgo perinatales.

Cuadro clínico

Presentó dificultad respiratoria desde los primeros minutos de vida, caracterizada por taquipnea, aleteo nasal, retracciones intercostales, cianosis central y llanto débil. Fue trasladado a una unidad neonatal de tercer nivel, donde ingresó bajo ventilación mecánica invasiva con parámetros iniciales SIMV, FiO₂ 60%, PIP 22 cmH₂O y PEEP 5 cmH₂O. A la

auscultación se documentaron estertores bilaterales. La gasometría inicial mostró alcalosis respiratoria transitoria (pH 7.47, PaCO₂ 35 mmHg, PaO₂ 100 mmHg).

Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax reveló opacidades difusas y un patrón homogéneo tipo “pulmón blanco”, sugestivo de enfermedad pulmonar difusa grave. Se administró surfactante exógeno en varias dosis, con respuesta inicial mínima y recaída posterior. Durante la evolución presentó datos de compromiso cardiorrespiratorio con acidosis respiratoria progresiva (pH 7.31, PaCO₂ 57.9 mmHg, PaO₂ 61 mmHg) y saturación persistente <90% a pesar de ventilación óptima. Asimismo, se identificaron marcadores de daño miocárdico (CK-MB 118 U/L, LDH 1156 U/L), alteraciones electrocardiográficas y persistencia del conducto arterioso en el ecocardiograma.

Hallazgos genéticos

El análisis molecular identificó dos variantes bialélicas en *ABCA3*: c.4561C>T (p.Arg1521Cys), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, localizada en el dominio *ABC2* involucrado en la hidrólisis de ATP, y c.1896+2_1896+17del, variante que afecta el sitio de empalme (splice-site), produciendo alteración del procesamiento del ARN y favoreciendo proteínas truncadas o no funcionales; las cuales se muestran

Tabla 2. Variantes patogénicas de ABCA3 identificadas en el Caso 2 y su impacto funcional

c.4561C>T / p.Arg1521Cys	c.1896+2_1896+17del
Variante missense, cambio de arginina por cisteína. Afecta la posición 1521 de la proteína ABCA3, dentro del dominio del transportador ABC2 entre 1381-1614.	Variante splice-site (intrónica): delección intrónica que afecta el sitio de empalme justo después del exón que termina en el nucleótido 1896.
Falla en la hidrólisis del ATP, afectando la función en la capacidad de transporte de fosfolípidos.	Afecta la posición 632, que pertenece al dominio del transportador ABC1 de 530-763.

en la tabla 2.

La segregación familiar confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

Tratamiento

Se administraron antibióticos empíricos (ampicilina y gentamicina), ventilación mecánica avanzada y varias dosis de surfactante exógeno. No se obtuvo mejoría sostenida, persistiendo insuficiencia respiratoria refractaria.

Evolución

A pesar del soporte respiratorio máximo y manejo multidisciplinario, la condición clínica evolucionó hacia insuficiencia respiratoria progresiva, con pronóstico considerado letal. Tras discusión con la familia y el equipo tratante, se limitaron maniobras invasivas de rescate. El paciente falleció en el periodo neonatal.

Caso 3

Datos generales y antecedentes

Recién Lactante masculino, nacido a las 37 semanas de gestación por parto vaginal eutócico. Peso al nacer 2.438 kg. Embarazo normoevolutivo, sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar. Presentó dificultad respiratoria e hipoxemia inmediata tras el nacimiento.

Cuadro clínico

Durante las primeras horas de vida mostró taquipnea persistente, retracciones subcostales, quejido espiratorio y cianosis peribucal. Requirió oxígeno suplementario desde el nacimiento. Posteriormente presentó falla de medro pese a

fórmula hipercalórica y múltiples hospitalizaciones por hipoxemia progresiva. A los 2 meses ingresó nuevamente por disnea grave, retracciones profundas y saturación <80% en aire ambiente, requiriendo oxígeno a 4 L/min por cánula nasal. Otros hallazgos incluyeron eosinofilia periférica (1310 células/mm³).

Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax inicial mostró un patrón difuso en vidrio esmerilado bilateral. La tomografía computada de alta resolución confirmó opacidades difusas en vidrio esmerilado sin consolidaciones ni engrosamiento septal. Se descartaron etiologías infecciosas mediante PCR para virus respiratorios, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Ecocardiograma, perfil tiroideo y videofluoroscopia fueron normales. La evolución clínica y los hallazgos radiológicos sugirieron enfermedad pulmonar intersticial infantil.

Hallazgos genéticos

El análisis molecular identificó dos variantes en *ABCA3*, mostradas en la tabla 3: c.875A>T (p.Glu292Val), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, ubicada en la región que conecta las hélices transmembrana TM2 y TM3, asociada a alteración del transporte de fosfolípidos, y c.4938delC (p.Met1647fs), variante de cambio de marco de lectura (frameshift), que provoca truncación del extremo C-terminal y pérdida funcional significativa del transportador. La evaluación de segregación familiar confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

Tratamiento

Recibió antibióticos empíricos (ampicilina y

Tabla 3. Caracterización estructural y funcional de las variantes p.Glu292Val y p.Met1647fs en ABCA3 (Caso 3)

p.Glu292Val (E292V)	p.Met1647fs
Variante missense que cambia un glutamato por una valina en el residuo 292. Se encuentra en la región de la conexión de la hélice transmembrana TM2 (261–283) con la TM3 (307–327). Al cambiar E (negativo, polar) por V (hidrofóbico, neutro), se altera la estructura local de la hélice y/o su inserción en la membrana, comprometiendo la función de transporte de los fosfolípidos y afecta la formación de cuerpos lamelares	Frameshift en el extremo C-terminal de la proteína, que introduce un nuevo marco de lectura desde el residuo 1647, generando un codón de parada prematuro. Ocurre en una región conservada crítica, justo después del dominio ABC2 (1381–1614). Un frameshift altera completamente el marco de lectura; cambia todos los aminoácidos desde el residuo 1647 en adelante. Puede causar la pérdida del extremo C-terminal y activar la decadencia mediada por codón de terminación prematuro (NMD).

gentamicina) durante los primeros episodios, sin mejoría clínica sostenida. Dada la evolución crónica, se instauró tratamiento con azitromicina (10 mg/kg/dosis, tres veces por semana) e hidroxyclorequina (50 mg/día). Fue colocado gastrostomía para rehabilitación nutricional y optimización del crecimiento. Los corticosteroides sistémicos no mostraron beneficio clínico y fueron suspendidos.

Evolución

A los 12 meses, el paciente presentó mejoría parcial, con reducción del requerimiento de oxígeno suplementario de 4 a 3 L/min y un patrón radiológico menos intenso en la radiografía de tórax. Persistió hipoxemia con el esfuerzo y dependió de oxígeno domiciliario, pero mostró mejoría ponderal tras la intervención nutricional.

Discusión

Los tres casos presentados ilustran el amplio espectro fenotípico asociado a las mutaciones del gen ABCA3, lo cual coincide con lo reportado previamente en la literatura sobre trastornos genéticos del surfactante [7, 11]. La expresión clínica puede variar desde formas neonatales letales hasta cuadros crónicos compatibles con sobrevida prolongada, dependiendo del tipo de variante y de la región funcional afectada dentro de la proteína [9, 11]. En particular, las variantes que afectan el sitio de empalme o las mutaciones truncantes suelen asociarse a fenotipos graves con desenlace neonatal fatal, debido a la producción de proteínas no funcionales o inestables, como se observó en el caso 2 [9]. Por otro lado, las variantes con cambio de sentido (missense) localizadas en dominios

críticos pueden conservar cierto grado de actividad residual del transportador ABCA3, lo que se traduce en enfermedad intersticial crónica con posibilidad de supervivencia más prolongada [7, 11].

La correlación genotipo–fenotipo descrita en estos casos respalda la evidencia de que la localización de la variante en los dominios NBD o transmembrana influye en la severidad clínica, modulando la capacidad de transporte de fosfolípidos y la formación de cuerpos lamelares funcionales [7, 11]. Asimismo, estas observaciones refuerzan la importancia de considerar un trastorno del surfactante cuando existe dificultad respiratoria refractaria al surfactante exógeno o cuando la imagenología muestra patrones persistentes en vidrio esmerilado sin etiología infecciosa demostrable [7, 8].

El diagnóstico genético oportuno permite no solo confirmar la etiología, sino también guiar decisiones terapéuticas y pronósticas, incluyendo la consideración del trasplante pulmonar en casos de evolución progresiva [9, 10]. Además, contribuye a la consejería genética familiar y abre la puerta a potenciales intervenciones basadas en medicina de precisión, cuyo desarrollo reciente ha mostrado avances prometedores en enfermedades pulmonares intersticiales de origen genético [10].

Diagnóstico

La deficiencia congénita del surfactante, al constituir una causa infrecuente pero potencialmente grave de insuficiencia respiratoria neonatal o infantil, requiere un alto índice de sospecha clínica para su diagnóstico [7]. El reconocimiento temprano es fundamental, pues permite establecer un pronóstico

más preciso, orientar el manejo y brindar asesoramiento genético familiar.

Desde el punto de vista clínico, debe considerarse en pacientes con dificultad respiratoria grave desde el periodo neonatal, hipoxemia persistente, opacidades pulmonares difusas en la radiografía y respuesta transitoria o nula al surfactante exógeno [7, 8]. En formas subagudas o crónicas, puede presentarse como enfermedad pulmonar intersticial infantil (ILD), con taquipnea persistente, retracciones, hipoxemia prolongada, pobre ganancia ponderal y requerimiento sostenido de oxígeno suplementario. Las herramientas imagenológicas, en particular la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución (TACAR), permiten identificar patrones típicos como opacidades en vidrio esmerilado difusas, sin atrapamiento aéreo ni consolidaciones focales [8]. La persistencia de estas alteraciones, junto con la exclusión de etiologías infecciosas o estructurales, justifica avanzar hacia estudios moleculares.

El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis genético dirigido, utilizando paneles multigénicos que incluyen los genes *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* y *NKX2-1*. La identificación de variantes patogénicas en trans confirma el patrón autosómico recesivo característico de estos trastornos [9,10]. La correlación genotipo-fenotipo es variable: mutaciones truncantes o que afectan el sitio de empalme suelen asociarse a fenotipos neonatales letales, mientras que las variantes con cambio de sentido (missense) en dominios funcionales pueden conservar actividad parcial de la proteína, generando formas crónicas compatibles con sobrevida [9–11]. En casos seleccionados, cuando el estudio molecular no es concluyente o no se dispone de panel genético, pueden emplearse biopsia pulmonar, inmunohistoquímica o análisis ultraestructural, útiles para distinguir trastornos del surfactante de otros diagnósticos diferenciales como displasia alveolar, proteinosis alveolar, inmunodeficiencias o fibrosis quística [9].

Tratamiento

El tratamiento de las deficiencias congénitas del surfactante es principalmente de soporte y depende de la severidad clínica y del gen afectado. En formas neonatales graves, el soporte respiratorio intensivo resulta indispensable, incluyendo ventilación

mecánica con parámetros protectores, oxigenoterapia de alto flujo y, en casos críticos, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de rescate [1, 6].

La administración de surfactante exógeno puede proporcionar mejoría transitoria, aunque su efectividad es limitada en mutaciones que alteran directamente la síntesis o el transporte del surfactante, como en *SFTPB* y *ABCA3*. La falta de respuesta constituye un indicador clínico relevante para sospechar origen genético. En cuadros más crónicos, se han empleado inmunomoduladores como corticosteroides sistémicos e hidroxiclороquina, además de azitromicina por sus efectos antiinflamatorios, con resultados variables.

El manejo integral incluye el tratamiento de comorbilidades asociadas (reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar) y una estrategia nutricional intensiva. En pacientes con enfermedad progresiva e insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante pulmonar constituye la única opción curativa, si bien su implementación está limitada por la escasez de donantes, la complejidad del procedimiento y la elevada morbilidad [4].

Actualmente, terapias emergentes como la terapia génica, la edición genética (CRISPR-Cas9) y moduladores moleculares personalizados han mostrado resultados prometedores en modelos experimentales, aunque permanecen en fase preclínica y no se encuentran disponibles para la práctica habitual [9–11]. En este contexto, se enfatiza la necesidad de avanzar hacia un enfoque de medicina de precisión, en el cual las decisiones terapéuticas se guíen por el perfil genético de cada paciente, optimizando la efectividad y el pronóstico a largo plazo.

Conclusión

La deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3* constituye una causa genética relevante de enfermedad pulmonar intersticial en la infancia, con un espectro clínico que abarca desde formas neonatales letales hasta cuadros crónicos parcialmente controlables. El diagnóstico genético temprano es fundamental para orientar el manejo clínico, evitar intervenciones innecesarias, establecer el pronóstico y proporcionar consejería familiar adecuada. La identificación de variantes en trans permite confirmar el patrón autosómico recesivo

característico y facilita la implementación de estrategias de seguimiento individualizado. Asimismo, estos hallazgos refuerzan la importancia de considerar el tamizaje genético preconcepcional en familias con antecedentes o en poblaciones de riesgo, como herramienta preventiva dentro de un enfoque de salud reproductiva.

Aunque el tratamiento actual se basa principalmente en medidas de soporte y, en casos seleccionados, en el trasplante pulmonar, el avance en biología molecular y en el entendimiento de la correlación genotipo–fenotipo abre la posibilidad de desarrollar terapias dirigidas y aproximaciones de medicina de precisión. El fortalecimiento de estas líneas de investigación será clave para mejorar los desenlaces y la calidad de vida de los pacientes afectados por estos trastornos poco frecuentes

Consideraciones éticas

Dado que se trata de un análisis retrospectivo de casos clínicos previamente documentados en la literatura y revisados con fines académicos, no fue necesario solicitar consentimiento informado adicional. La información presentada fue anonimizada y se manejó conforme a los principios éticos de confidencialidad y respeto a la privacidad de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Wendy Yareni Campos Pérez, quien con su orientación y estímulo motivó la preparación y envío de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionados con la realización o publicación de este trabajo.

Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento ni apoyo económico de ninguna institución pública o privada.

Bibliografía

1. Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL, McCray PB. Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Front Genome Ed* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2025 Jul 21];3:785829. Available from: www.frontiersin.org
2. Gjeta I, Sala D, Bakalli I, Celaj E, Kola E. Surfactant Deficiency Causing Severe Pneumonia in a Child. *Curr Health Sci J* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 19];49(1):134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10541074/>
3. ABCA3 - Phospholipid-transporting ATPase ABCA3 - Homo sapiens (Human) | Feature viewer | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q99758/feature-viewer?loadFeatures=true>
4. Lei C, Wan C, Liu C. ABCA3 mutation-induced congenital pulmonary surfactant deficiency: A case report. *Medicine (United States)* [Internet]. 2024 Mar 29 [cited 2025 Jul 19];103(13):E37622. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38552044/>
5. Akil N, Fischer AJ. Surfactant deficiency syndrome in an infant with a C-terminal frame shift in ABCA3: A case report. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jul 19];53(5):E12–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566461/>
6. Hamvas A, Nogee LM, DeMello DE, Cole S. Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Neonatology* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 21];67:18–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7647155/>
7. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 21];28(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38040584/>
8. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Tan R, Kumar P, Benitz W, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jul 21];133(1):156–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379227/>

9. Khalsi F, Chaabene M, Romdhane M Ben, Trabelsi I, Hamouda S, de Becdelièvre A, et al. Congenital surfactant protein B (SP-B) deficiency: a case report. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 21];44:158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455866/>
10. Lugogo NL, Sterba SK, Montoya KA, Kropski JA, Ware LB, Blackwell TS, et al. Precision medicine in interstitial lung disease: Genomic and biologic predictors of disease progression and treatment response. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 21];204(4):486–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988883/>
11. Nathan N. Maladies interstitielles pulmonaires de l'enfant d'origine génétique [Interstitial lung diseases in children of genetic origin]. *Rev Mal Respir*. 2023 Jan;40(1):38-46. French. doi: 10.1016/j.rmr.2022.11.003. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36564324.