



Enfermedad de Darier

Darier's disease



¹ **Dra. Francis Victoria Orozco Peña**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3311-1949>

² **Dra. María José Arrieta Sanabria**

Clínica de Salud Integral Los Cipreses - UACA, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-1003-9561>

³ **Dra. Melanny Daniela Yechivi Valverde**

Hospital Enrique Baltodano Briceño, Guanacaste, Costa Rica

 <https://orcid.org/0009-0003-0214-8105>

Recibido
05/04/2023

Corregido
14/05/2023

Aceptado
20/05/2023

RESUMEN

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante, producida por la mutación en el gen ATP2A2, que codifica para una bomba de calcio ATPasa del retículo endoplásmico denominada SERCA2b, encargada de vías de señalización intracelular que facilitan el ensamblaje de proteínas desmosómicas. La alteración en el transporte de estas moléculas reduce la adhesión de los desmosomas a los filamentos de queratina, generando acantólisis epidérmica y apoptosis celular.

Clínicamente, suele manifestarse entre la segunda y tercera décadas de vida como pápulas y placas queratósicas y escamosas de predominio en zonas seboreicas, que son susceptibles de sobreinfección por virus, bacterias y hongos. Puede cursar con afectación palmo-plantar, ungueal y mucosa, así como manifestaciones extracutáneas neuropsiquiátricas, renales y oculares. Los subtipos clínicos incluyen las variantes: hemorrágica acral, vesículo-ampollosa, comedoniana y localizada.

El diagnóstico se basa en una historia clínica exhaustiva y se confirma con una biopsia cutánea, siendo rara la realización de pruebas genéticas. El manejo y el tratamiento actual son sintomáticos, evitando factores agravantes de la patología (luz ultravioleta, calor, sudor, humedad, infecciones locales y uso de litio) y utilizando fármacos tópicos que permitan reducir la inflamación cutánea o que tengan un efecto queratolítico, tales como los corticoides, el ácido salicílico y los retinoides. El tratamiento sistémico con retinoides suele reservarse para casos severos. Otras modalidades terapéuticas incluyen la escisión quirúrgica, la electrocirugía, la ablación con láser o la dermoabrasión para casos refractarios. El uso de fármacos antitranspirantes y aloinjertos cutáneos aún se encuentra en estudio.

Se presenta una revisión de la enfermedad de Darier con la finalidad de profundizar los conocimientos generales sobre esta patología, destacando la etiopatogenia, las



manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento actual, para lograr establecer un diagnóstico diferencial adecuado de las enfermedades acantolíticas.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Darier; genodermatosis; disqueratosis; acantólisis.

ABSTRACT

Darier's disease is an autosomal dominant genodermatosis, caused by a mutation in the ATP2A2 gene that codes for an ATPase calcium pump of the endoplasmic reticulum called SERCA2b, responsible for intracellular signaling pathways that facilitate the assembly of desmosomal proteins. The alteration in the transport of these molecules reduces the adhesion of the desmosomes to the keratin filaments, generating epidermal acantholysis and cell apoptosis.

Clinically, it usually manifests between the second and third decades of life as keratotic and scaly papules and plaques, predominantly in seborrheic areas, which are susceptible to superinfection by viruses, bacteria, and fungi. It can present with palmar-plantar, nail and mucosal involvement, as well as extracutaneous neuropsychiatric, renal and ocular manifestations. Clinical subtypes include the variants: acral hemorrhagic, vesicular-bullous, comedonal, and localized.

Diagnosis is based on a thorough medical history and confirmed with a skin biopsy, genetic testing being rare. Management and current treatment are symptomatic, avoiding aggravating factors of the pathology (ultraviolet light, heat, sweat, humidity, local infections and the use of lithium) and using topical drugs that reduce skin inflammation or have a keratolytic effect, such as corticosteroids, salicylic acid and retinoids. Systemic treatment with retinoids is usually reserved for severe cases. Other therapeutic modalities include surgical excision, electrosurgery, laser ablation, or dermabrasion for refractory cases. The use of antiperspirant drugs and skin allografts is still under study.

A review of Darier's disease is presented to deepen the general knowledge about this pathology, highlighting the etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and current treatment, in order to establish an adequate differential diagnosis of acantholytic diseases.

KEYWORDS: Darier's disease; genodermatosis; dyskeratosis; acantholysis.

¹ Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: [MED17744](#). Correo: francis.vop@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: [MED17143](#). Correo: maria_as26@hotmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: [MED17192](#). Correo: m.yechivi@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier, también conocida como queratosis folicular o disqueratosis folicular, es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente, de curso crónico, descrita en 1889 por los dermatólogos Jean Darier y James White (1-3).

Se caracteriza por la pérdida de adhesión entre las células epidérmicas (acantólisis),

así como una queratinización anómala, evidenciándose clínicamente con la aparición de pápulas y placas queratósicas y escamosas de predominio en zonas seborreicas, con afectación palmo-plantar, ungueal y mucosa (3-7).

El objetivo del presente documento es ampliar los conocimientos generales sobre la enfermedad de Darier, con especial énfasis en la etiopatogenia, las

manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el actual manejo terapéutico, con el fin de reconocer esta patología como diagnóstico diferencial importante de las enfermedades acantolíticas.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura mediante la búsqueda en las herramientas PubMed, SciELO, ScienceDirect, Elsevier y Google Académico, como fuentes principales para la información digital. Se seleccionaron publicaciones relacionadas a la enfermedad de Darier empleando las palabras clave: “enfermedad de Darier”, “queratosis folicular”, “disqueratosis” y “genodermatosis”.

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: publicaciones entre 2017-2023, no se definieron restricciones de idioma en ningún artículo seleccionado, documentación en humanos, relacionados con ciencias de la salud; de departamentos de medicina interna, dermatología y anatomía patológica.

Finalmente, se seleccionó un total de quince artículos para revisar, analizar y estructurar la información obtenida para la composición de este documento.

EPIDEMIOLOGÍA

- La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia completa y retardada, de expresividad variable. Sin embargo, puede haber casos esporádicos (3).
- La prevalencia exacta es desconocida, se estima entre 1:50 000 y 1:100 000 habitantes (8).
- Existe un antecedente de familiares con enfermedad de Darier hasta en un 50% de los pacientes afectados (7).

- Las manifestaciones clásicas suelen aparecer entre la segunda y tercera décadas de vida. La edad promedio de aparición es de los 12-20 años (1,7,8).
- No hay diferencias reconocidas entre sexos (7-9).
- Aparición suele ser en verano: el calor y el sudor agravan la enfermedad, dos condiciones que son más frecuentes en esta época del año (9,10).

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad de Darier se debe a una mutación en el gen ATP2A2 ubicado en el cromosoma 12q23-24.1, que codifica para una bomba de calcio ATPasa del retículo endoplásmico denominada SERCA2b (7,8).

En condiciones normales, SERCA2b se encarga de mantener una concentración baja de calcio en el citosol en respuesta a señales extracelulares, activando el transporte de este ion desde el citosol hasta el lumen del retículo endoplásmico, lo cual modifica el procesamiento, plegamiento y secreción de proteínas. Dicho proceso facilita la diferenciación celular y el ensamblaje de los desmosomas, encargados de las conexiones intracelulares (8,11).

La mutación del gen ATP2A2 y la consecuente alteración de SERCA2b producen una alteración en el transporte de la proteína desmosómica hacia la superficie celular, como la proteína transmembrana desmoplauquina. Esto, a su vez, reduce la adhesión de los desmosomas a los filamentos de queratina, dando como resultado queratinización prematura, pérdida de adhesión entre los queratinocitos epidérmicos (acantólisis) y apoptosis celular (8,9,11).

En general, la carencia de la proteína SERCA2b de un alelo alterado es compensada por la piel mediante un aumento en la expresión del alelo normal, o a través de otros mecanismos, como la vía secretora mediante la isoforma 1 de la ATPasa $\text{Ca}^{+2}/\text{Mn}^{+2}$ (SPCA1) en el aparato de Golgi. Sin embargo, factores externos (como la radiación UVB, la fricción-traumatismo, el calor, el sudor, la humedad, las infecciones locales y el uso de litio) pueden alterar el equilibrio, reduciendo los niveles de SERCA2b a niveles críticos, y favoreciendo la aparición de lesiones (4,8,12,13).

Por otro lado, evidencia reciente ha demostrado que las áreas acantolíticas y disqueratóticas tienen una inmunidad innata debilitada, así como una reducción en la cantidad de células dendríticas involucradas en la presentación antigénica, disminuyendo la respuesta inmunitaria local (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Darier se caracteriza clínicamente por presentar pápulas queratóticas, no foliculares, oleosas, de color amarillento o marrón, que tienden a confluír formando grandes placas de superficie verrucosa (ver figura 1). Las lesiones pueden ser pruriginosas, malolientes y dolorosas, y en algunos casos pueden mezclarse con máculas hipocrómicas, hallazgo conocido como leucodermia guttata (ver figura 2) (5,7,8).

El patrón de distribución suele ser en:

- **Zonas seboreicas:** cuero cabelludo, cara, pabellón auricular, tórax anterior y posterior, espalda media (1).
- **Zonas flexoras** (5).
- **Acral:** incluye depresiones puntiformes en las fosas palmoplantares y lesiones similares a verrugas en el dorso de las manos y los pies (3,5).

- **Mucosas:** las lesiones más predominantes son pápulas blanquecinas con una depresión central localizadas en paladar duro, con una apariencia granular fina. También se puede observar hipertrofia gingival y sialoadenitis obstructiva (1,5,14).
- **Uñas:** la afectación ungueal es muy común, con hallazgos característicos como bandas longitudinales rojas o blancas (uñas de bastón de caramelo), muescas en forma de V en el borde libre de la uña, crestas longitudinales y restos hiperqueratóticos subungueales (1,3,8,12).

Los pacientes que tienen un inicio de la enfermedad en edades tempranas suelen tener manifestaciones clínicas más severas. A su vez, los individuos con enfermedad severa tienen mayor probabilidad de presentar lesiones orales y genitales (3). El fenómeno de Koebner, una respuesta isomórfica, también puede ocurrir en la enfermedad de Darier (4).

Figura 1. Fotografía de manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Darier



Comentario. Pápulas queratóticas, oleosas, de color marrón que confluyen formando placas verrucosas en la región de la espalda.

Fuente. Patel TS, Herrera-Martínez M. Darier Disease. Mayo Clin Proc. 2021.

Figura 2. Fotografía de leucodermia guttata



Comentario. Máculas hipocrómicas en la piel de la región tibial anterior, asociada a pequeña pápula queratósica.

Fuente. Zhang XL, Zhang W, Liu Y, Hou W. Darier disease restricted to the buttocks. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021.

Es importante mencionar que las zonas afectadas por esta patología pueden ser erosionadas fácilmente y ser susceptibles de infecciones virales, bacterianas y fúngicas, siendo los agentes etiológicos más comunes el *Staphylococcus aureus* y el herpes simple (8,11).

Subtipos clínicos

Se han descrito múltiples formas de presentación clínica de la enfermedad de Darier. Se destacan las siguientes variantes (ver figura 3):

- **Hemorrágica acral:** se caracteriza por la presencia de máculas, pápulas o vesículas hemorrágicas en zonas acrales, que pueden formar ampollas en casos más severos. Se produce por una hemorragia dentro de las vesículas acantolíticas, y se ha asociado a la mutación p.N767S en el gen ATP2A2. Afecta predominantemente mujeres (7,13).
- **Vesículo-ampollosa:** se manifiesta con vesículas y ampollas entremezcladas con pápulas queratósicas como lesiones

primarias. Es importante descartar siempre una sobreinfección vírica (7).

- **Comedoniana:** cuadro de comedones y lesiones quísticas junto a las pápulas queratósicas. Tiene una importante afectación folicular, por lo que las lesiones se suelen distribuir en cara y cuero cabelludo (7,15).
- **Localizada o lineal:** las lesiones tienen un patrón de distribución limitado a las líneas de Blaschko, con lesiones unilaterales rodeadas de piel absolutamente normal. Se instaura en edades más tardías y la zona más frecuentemente afectada es el tronco. Se cree que esta variante es por un mosaico genético de la enfermedad de Darier generalizada, causada por la migración lineal de líneas celulares divergentes durante la embriogénesis (5,7,9).

Otras variantes que se pueden observar con menor frecuencia son: hipertrófica, verrucosa, erosiva y con vegetaciones similares a queloides (3).

Manifestaciones extracutáneas

La enfermedad de Darier también se ha asociado a:

- **Trastornos neuropsiquiátricos:** como epilepsia, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos ansioso-depresivos y del estado de ánimo (8,12).
- **Poliquistosis renal** (8).
- **Compromiso ocular:** los pacientes pueden cursar lesiones cutáneas en párpados, blefaritis, hiperemia conjuntival, neovascularización corneal y presión intraocular anormal (6).

Se ha propuesto que estas manifestaciones extracutáneas son causadas por el efecto pleiotrópico que tienen las mutaciones del gen ATP2A2 en otras células (7,12).

Figura 3. Subtipos clínicos de la enfermedad de Darier



Comentario. **A,** Variante hemorrágica acral: máculas color rojo en el dorso de las manos. **B,** Variante vesículo-ampollosa: vesículas y ampollas entremezcladas con pápulas queratósicas. **C,** Variante comedoniana: comedones y quistes junto a pápulas queratósicas. **D,** Variante localizada: afectación limitada a las líneas de Blaschko en el flanco izquierdo.

Fuente. Sánchez EM, Moneva LM, Gegúndez H, Mateu P. Enfermedad de Darier: serie de 20 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2021.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante:

- **Historia clínica con anamnesis y examen físico detallados:** es importante sospechar esta patología si hay antecedentes heredofamiliares de enfermedad de Darier.
- **Biopsia cutánea:** permite confirmar sospecha diagnóstica al evidenciar los hallazgos histopatológicos clásicos, que incluyen: células disqueratósicas, acantólisis suprabasal, hiperqueratosis y paraqueratosis focal, resultando en la formación de cuerpos redondos y granos. En la variante hemorrágica destaca la presencia de hematíes dentro de vesículas intraepidérmicas (ver figura 4) (5,8,9,13,15).
- **Pruebas genéticas:** suelen realizarse únicamente en casos seleccionados (1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

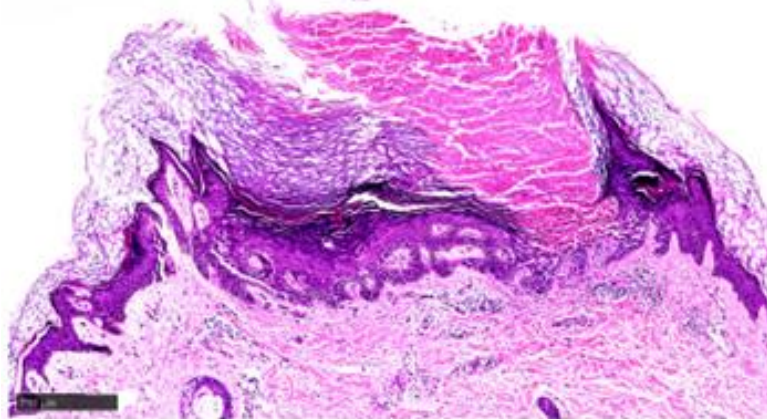
El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Darier clásica incluye la acroqueratosis

verruciforme de Hopf, la dermatitis seborreica, la enfermedad de Grover, la enfermedad de Hailey-Hailey, el nevus disqueratósico epidérmico, el liquen estriado y los disqueratomas verrucosos (7,9,13,14). La variante comedoniana puede ser similar al acné vulgar, los disqueratomas verrucosos, los comedones disqueratósicos familiares, el nevo comedoniano y la enfermedad de Favre-Racouchot (7,15). La variante hemorrágica debe distinguirse de las vasculitis cutáneas, las lesiones acrales de endocarditis bacterianas, la sepsis por gonococo, la infección por parvovirus y las lesiones petequiales-purpúricas de la dermatitis herpetiforme (13).

TRATAMIENTO

En la actualidad no se conoce ningún tratamiento curativo, por lo que el manejo consiste en:

Figura 4. Hallazgos histopatológicos de la enfermedad de Darier



Comentario. Se observan células disqueratóticas y acantólisis suprabasal, con hiperqueratosis y paraqueratosis focal.

Fuente. Yeshurun A, Ziv M, Cohen-Barak E, Vered S, Rozenman D, et al. An Update on the Cutaneous Manifestations of Darier Disease. *J Cutan Med Surg.* 2021.

- **Evitar factores desencadenantes** como la luz ultravioleta, el calor, la fricción y el uso de litio. Se recomienda el uso de bloqueador solar y ropa de algodón (1,2,8).
 - **Corticoides tópicos:** pueden ayudar a reducir la inflamación cutánea, pero no alteran el curso de la enfermedad (1,8,12).
 - **Ácido salicílico tópico:** función queratolítica (9).
 - **Retinoides tópicos:** la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno permiten reducir la hiperqueratosis (8).
 - **Retinoides sistémicos:** fármacos como la isotretinoína, acitretina, etretinato y alitretinoína controlan la hiperqueratosis. Sin embargo, requieren control de efectos adversos como xerostomía, xeroftalmia, fotosensibilidad y alteración de las pruebas de función hepática. La acitretina se utiliza en dosis inicial de 10-25 mg/día, pudiendo aumentarse gradualmente hasta 60 mg/día en dos meses si no hay efectos adversos. A su vez, la isotretinoína administrada en dosis de 16 mg/día también suele ser efectiva. Si las lesiones persisten, la alitretinoína en dosis de 30 mg/día permite lograr la remisión. Teplyuk *et al.* indican que la combinación de 20 sesiones de fototerapia PUVA con isotretinoína en dosis de 10 mg/día tienen alta eficacia terapéutica para los pacientes con enfermedad de Darier (1,2,8).
 - **Vigilancia, prevención y tratamiento de infecciones cutáneas virales o bacterianas.** El uso de limpiadores antimicrobianos puede ayudar a disminuir la carga bacteriana y el riesgo de infección sobreimpuesta. Se debe sospechar sobreinfección en casos de aumento del dolor, exudados en las lesiones o aparición de vesículas (1,8,12).
- El manejo debe ser según la severidad de la enfermedad:
- **Casos leves/moderados:** tratamiento tópico con tretinoína, ácido salicílico y corticoides (9,10).
 - **Casos severos:** tratamiento tópico y uso retinoides sistémicos (10).
 - **Casos refractarios:** pueden requerir escisión quirúrgica, electrocirugía, ablación con láser o dermoabrasión (1,8).

Debido a que la enfermedad de Darier se exagera por el sudor, se han desarrollado diversos estudios para evaluar tratamientos antitranspirantes que disminuyan la actividad de las glándulas sudoríparas, como el uso de toxina botulínica tipo A y glicopirrolato. Según Stravodimou *et al.*, el glicopirrolato es un fármaco anticolinérgico que permite obtener resultados efectivos al aplicarse tópicamente como crema bromuro de glicopirronio al 2% en pacientes con esta patología (9).

Otras modalidades terapéuticas novedosas incluyen el uso de aloinjertos cutáneos, tomando en cuenta que la enfermedad de Darier crea grandes zonas con pérdida epitelial. Según D'Acunto *et al.*, la piel del aloinjerto promueve la reepitelización, reduce la fuga de electrolitos y proteínas, mejora la termorregulación y la hemostasia, reduce el dolor y facilita la fisioterapia. Sin embargo, se requieren más estudios (11).

CONCLUSIONES

La enfermedad de Darier es una patología acantolítica que debe sospecharse en todo paciente que presente pápulas y placas queratósicas, oleosas, de color amarillo o marrón asociadas a un antecedente heredofamiliar positivo para este padecimiento. No obstante, la existencia de diversos subtipos clínicos y su prevalencia desconocida hacen que su diagnóstico sea complicado para el médico. Por este motivo, el reconocimiento de las lesiones típicas y las variantes hemorrágica acral, vesículo-ampollosa, comedoniana y localizada permiten la realización de un diagnóstico temprano confirmado con biopsia, así como el establecimiento de diagnósticos diferenciales acordes a la manifestación clínica que posea el individuo.

Es de gran relevancia resaltar que las placas queratósicas tienen una inmunidad local

disminuida, con un riesgo elevado de sobreinfección por múltiples microorganismos, por lo que la vigilancia y la prevención de infecciones son factores fundamentales en el manejo de esta patología.

La elección del tratamiento adecuado se realiza según la severidad de las manifestaciones clínicas. La evasión de factores agravantes de esta enfermedad (luz ultravioleta, calor, sudor, humedad, infecciones locales y uso de litio) y el uso de fármacos queratolíticos o controladores de la hiperqueratosis son la base terapéutica.

En la actualidad, se están realizando estudios relacionados al uso de fármacos antitranspirantes y aloinjertos cutáneos, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de estos pacientes al reducir factores desencadenantes y favorecer la reepitelización, respectivamente. Sin embargo, es necesario promover el desarrollo de más investigaciones relacionadas al manejo de esta enfermedad, para estandarizar el tratamiento sintomático actual y tal vez descubrir fármacos curativos, cuyo mecanismo de acción sea relacionado con la normalización del funcionamiento de la bomba de calcio ATPasa del retículo endoplásmico SERCA2b.

REFERENCIAS

1. Admasu FT, Melese BD, Amare TJ, Zewude EA, Denku CY, Dejenie TA. The magnitude of neonatal asphyxia and its associated factors among newborns in public hospitals of North Gondar Zone, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. PLoS One [Internet]. 2022 [citado el 07 marzo 2023];17(3):e0264816. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245309/>
2. Hill MG, Reed KL, Brown RN, Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint. Semin Fetal Neonatal

- Med [Internet]. 2021 [citado el 07 marzo 2023];26(4):101259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2021.101259>
3. Miranda MAR, Latamblé NTL, Bouly TB. Asfixia al nacer: factores de riesgo materno y su repercusión en la mortalidad neonatal. *Revista Información Científica* [Internet]. 2018 [citado el 23 de febrero 2023];97(5):1020–30. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/articulo/view/2157/3913>
 4. Nadeem G, Rehman A, Bashir H. Risk factors associated with birth asphyxia in term newborns at a tertiary care hospital of Multan, Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado el 11 marzo 2023];13(10):e18759. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34796056/>
 5. Bayih WA, Yitbarek GY, Aynalem YA, Abate BB, Tesfaw A, Ayalew MY, et al. Prevalence and associated factors of birth asphyxia among live births at Debre Tabor General Hospital, North Central Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 [citado el 13 marzo 2023];20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03348-2>
 6. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Mortalidad Infantil y Evolución Reciente 2022. I semestre, datos preliminares. [Internet]. Agosto 2022 [citado el 10 marzo 2023]. Disponible en: https://admin.inec.cr/sites/default/files/media/replacerv-tmii01-2022_0.pdf
 7. Locci E, Bazzano G, Demontis R, Chighine A, Fanos V, d'Aloja E. Exploring perinatal asphyxia by metabolomics. *Metabolites* [Internet]. 2020 [citado el 12 marzo 2023];10(4):141. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo10040141>
 8. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Fallo multiorgánico neonatal tras asfixia perinatal. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2022 [citado el 12 de marzo 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.08.006>
 9. Moral Sánchez Y, Robertson NJ, Goñi de Cerio F, Alonso Alconada D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado el 12 de marzo, 2023];68(01):23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6801.2018255>
 10. Heuser CC. Physiology of fetal heart rate monitoring. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [citado el 07 marzo 2023];63(3):607–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000553>
 11. Sandoval A, Mercimek-Andrews S, Mohammad K, Molloy E, Chang T, Chau V, et al. Neonatal encephalopathy: Etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. [Internet]. 04 agosto 2021 [citado el 10 marzo 2023];26(5):1–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417137/>
 12. Fay AJ. Neuromuscular diseases of the newborn. *Seminars in Pediatric Neurology*. [Internet]. Sep 05, 2019 [citado el 10 marzo 2023];32:1–19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071909119300786?via%3Dihub>
 13. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal encephalopathy: Need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Frontiers in Pediatrics*. [Internet]. 16 Abril 2019 [citado el 10 marzo 2023];7(142):1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31058120/>
 14. Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal encephalopathy: Beyond hypoxic-ischemic encephalopathy. *NeoReviews*. [Internet]. 22 marzo 2021 [citado el 09 marzo 2023];22(3):148–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649088/>
 15. Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM. A global view of neonatal asphyxia and resuscitation. *Frontiers in Pediatrics*. [Internet]. 26 noviembre 2019 [citado el 04 marzo 2023];7:1–5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00489/full>
 16. Bruckner M, Lista G, Saugstad OD, Schmölzer GM. Delivery room management of asphyxiated term and near-term infants. *Neonatology*. [Internet]. 21 mayo 2021 [citado

- el 04 marzo 2023];118(4):487–99. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023837/>
17. Moreno Zaconeta C, Trindade J, Beleza T. 37 segundos (2020). La asfixia neonatal, el minuto de oro en la reanimación y la hipotermia terapéutica desde el prisma del cine. *Revista de Medicina y Cine* [Internet]. 30 de mayo 2022 [citado el 04 marzo, 2023];17(3):179–84. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-52102021000300002
18. Escobedo MB, Aziz K, Kapadia VS, Lee HC, Niermeyer S, Schmölzer GM, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on neonatal resuscitation: An update to the American Heart Association guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* [Internet]. 14 noviembre 2019 [citado el 06 marzo 2023];140(24):e922–30. Disponible en:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000729>
19. Wu Y. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy UpToDate [Internet]. 2023 [citado el 06 marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>
20. Zewdie R, Getachew L, Dubele G, Oluma A, Israel G, Dese K, et al. Treatment device for neonatal birth asphyxia related hypoxic ischemic encephalopathy. *BMC Pediatrics* [Internet]. 03 noviembre 2021 [citado el 06 marzo 2023];21(1):1–9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732165/>
21. Dallera G, Skopec M, Battersby C, Barlow J, Harris M. Review of a frugal cooling mattress to induce therapeutic hypothermia for treatment of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the UK NHS. *Globalization and Health*. [Internet]. 21 abril 2022 [citado el 06 marzo 2023];18(1):1–10. Disponible en:
<https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-022-00833-5>
22. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. [Internet]. 09 abril 2022 [citado el 06 marzo 2023];12:1–17. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444799/>