

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Progeria de Hutchinson-Gilford como ventana al envejecimiento humano: perspectivas genéticas, celulares y terapéuticas

Fecha de recepción:  
14 de noviembre de 2024.  
Fecha de aprobación:  
8 de julio de 2025.

Hutchinson-Gilford Progeria as a Window into Human Aging: Genetic, Cellular, and Therapeutic Perspectives / Progeria de Hutchinson-Gilford como una Janela para o Envelhecimento Humano: Perspectivas Genéticas, Celulares e Terapêuticas

María Elena Arana Baquero<sup>1</sup>, Camilo Andrés Yidi de Vivo<sup>2,3</sup>,  
Isabella Santodomingo Vásquez<sup>4</sup>.

## RESUMEN

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad genética rara y devastadora caracterizada por el envejecimiento prematuro. Este trastorno es causado por una mutación autosómica dominante en el gen *LMNA*, que produce la proteína defectuosa progerina, responsable de los cambios celulares que inducen el envejecimiento acelerado. Los primeros signos de HGPS suelen aparecer entre los 6 y 12 meses de vida, con manifestaciones clínicas como retraso en el crecimiento, pérdida de grasa corporal, alopecia y anomalías óseas. A medida que progresa, se desarrollan problemas cardiovasculares graves, principalmente, aterosclerosis y fibrosis, que llevan a la muerte por insuficiencia cardíaca o infarto en promedio a los 14,5 años de edad. El diagnóstico se confirma mediante secuenciación genética para la mutación c.1824C>T en *LMNA*. Aunque no existe cura, el inhibidor de la farnesilación lonafarnib ha mostrado mejorar la calidad de vida y extender la supervivencia. El estudio de HGPS proporciona una ventana única para entender el envejecimiento, pues comparte mecanismos moleculares con la senescencia natural, como la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. La investigación en HGPS no solo profundiza en el conocimiento de esta enfermedad, sino que también abre nuevas vías terapéuticas potenciales para afecciones relacionadas con el envejecimiento.

**Palabras clave:** Progeria; Envejecimiento prematuro; Envejecimiento; Senescencia celular; Laminopatías.

## ABSTRACT

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) is a rare and devastating genetic disorder characterized by premature aging. This condition is caused by an autosomal dominant mutation in the *LMNA* gene, which leads to the production of the defective protein progerin, responsible for cellular changes that induce accelerated aging. The first signs of HGPS usually appear between 6 and 12 months of age, with clinical manifestations such as growth delay, loss of body fat, alopecia, and bone abnormalities. As the disease progresses, severe cardiovascular problems develop, primarily atherosclerosis and fibrosis, leading to death from heart failure or myocardial infarction at an average age of 14.5 years. Diagnosis is confirmed by genetic sequencing for the c.1824C>T mutation in *LMNA*. Although there is no cure, the farnesylation inhibitor lonafarnib has been shown to improve quality of life and extend survival. The study of HGPS provides a unique window into understanding aging, as it shares molecular mechanisms with natural senescence, such as mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Research on HGPS not only deepens our knowledge of this disease but also opens new therapeutic pathways for age-related conditions.

**Key words:** Progeria; Aging, Premature; Aging; Cellular Senescence; Laminopathies.

Forma de citar este artículo:  
Arana Baquero ME, Yidi de Vivo CA, Santodomingo Vásquez I. Progeria de Hutchinson-Gilford como ventana al envejecimiento humano: perspectivas genéticas, celulares y terapéuticas. Med UPB. 2026;45(1):49-59  
DOI:10.18566/medupb.v45n1.a07

<sup>1</sup> Médica investigadora independiente. Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup> Asociación Colombiana de Genética Humana (ACGH). Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> CienSalud IPS Camino Universitario Adelita de Char. Barranquilla, Colombia.

<sup>4</sup> Coordinación de remisiones, práctica médica privada (consultorio del Dr. Morteza). Nueva York, Estados Unidos.

Dirección de correspondencia:  
María Elena Arana Baquero.  
Correo electrónico:  
mearana@uninorte.edu.co

## RESUMO

A síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) é uma doença genética rara e devastadora caracterizada por envelhecimento precoce. Essa doença é causada por uma mutação autossômica dominante no gene LMNA, que produz a proteína progerina defeituosa, responsável pelas alterações celulares que induzem o envelhecimento acelerado. Os primeiros sinais de HGPS geralmente aparecem entre 6 e 12 meses de idade, com manifestações clínicas como retardo do crescimento, perda de gordura corporal, alopecia e anormalidades ósseas. À medida que a doença progride, desenvolvem-se problemas cardiovasculares graves, principalmente aterosclerose e fibrose, levando à morte por insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio em uma idade média de 14,5 anos. O diagnóstico é confirmado pelo sequenciamento genético para a mutação c.1824C>T no gene LMNA. Embora não haja cura, o inibidor da farnesilação Lonafarnib demonstrou melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. O estudo da HGPS proporciona uma perspectiva única para a compreensão do envelhecimento, uma vez que compartilha mecanismos moleculares com a senescência natural, como disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. A pesquisa em HGPS não apenas aprofunda nossa compreensão dessa doença, mas também abre novas vias terapêuticas potenciais para condições relacionadas à idade.

**Palavras-chave:** Progeria; Envelhecimento precoce; Envelhecimento; Senescência celular; Laminopatias.

## INTRODUCCIÓN

La progeria, o Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS, por sus siglas en inglés), es una enfermedad genética extremadamente rara y letal que provoca un envejecimiento prematuro y acelerado<sup>1</sup>. Fue descrita por primera vez en 1886 por el Dr. Jonathan Hutchinson y, luego, en 1897, por Hastings Gilford, quien acuñó el término “progeria” a partir de las raíces griegas *pro* (temprano) y *geras* (vejez) para reflejar la naturaleza de la enfermedad<sup>2,3</sup>.

Los signos de envejecimiento en la progeria comienzan a manifestarse entre los 18 y 24 meses de edad, aunque en algunos casos pueden observarse tan temprano como entre los 6 y 12 meses<sup>2,4</sup>. Los pacientes tienen un desarrollo fetal normal y nacen con un aspecto saludable, pero rápidamente comienzan a presentar características físicas de envejecimiento acelerado, el cual es 5-10 veces más rápido que el envejecimiento normal<sup>2,4,5</sup>. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen crecimiento limitado y pérdida progresiva de grasa corporal y cabello<sup>4,5</sup>. Con el avance de la enfermedad, surgen cambios en la piel (esclerodermia), rigidez articular, dislocación de caderas, osteopenia y contracturas<sup>4,6</sup>. También son comunes el retraso en la erupción de los dientes primarios, distrofia ungueal, coxa valga, pérdida auditiva de baja frecuencia y apiñamiento dental<sup>6</sup>. Se suele observar además una “facie ornítica” debido al adelgazamiento de los huesos faciales<sup>7</sup>.

A medida que los niños crecen, el envejecimiento vascular acelerado se vuelve evidente, lo que lleva al desarrollo temprano y generalizado de aterosclerosis,

hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares graves<sup>7</sup>. Estos cambios en la vasculatura cardíaca suelen ser la principal causa de muerte en los pacientes con HGPS. Generalmente, fallecen debido a falla cardíaca o infarto agudo de miocardio y, en menor proporción, por accidentes cerebrovasculares, con una edad promedio de 14,5 años (rango de 6 a 20 años) en aquellos que no reciben tratamiento específico<sup>6,8</sup>. Con terapia a base de lonafarnib, la expectativa de vida puede extenderse hasta, aproximadamente, los 17-19,5 años<sup>6</sup>. A pesar de las significativas manifestaciones físicas, los pacientes con HGPS suelen presentar un desarrollo motor y mental normal, lo que resalta el carácter específico del envejecimiento prematuro en los tejidos afectados<sup>6</sup>.

Genéticamente, el HGPS es causado por una mutación autosómica dominante esporádica en el gen *LMNA*, localizado en el cromosoma 1q22<sup>2,9</sup>. Este gen codifica para las proteínas lámina A y C, que son componentes estructurales clave de la membrana nuclear interna<sup>10</sup>. La mutación puntual en el exón 11 (en la versión clásica) o en el intrón 11 del gen *LMNA* produce una versión truncada de la proteína lámina A, conocida como progerina<sup>4,8</sup>. La acumulación de progerina en las células provoca inestabilidad nuclear, lo que lleva al fenotipo de envejecimiento prematuro característico de la enfermedad<sup>7</sup>. El mecanismo de esta mutación en el HGPS se clasifica como “dominante negativo”; es decir, la enfermedad no se debe a una simple reducción en la cantidad de lámina A funcional, sino al efecto perjudicial de la progerina acumulada<sup>11</sup>. A medida que el niño crece, esta acumulación se intensifica, acelerando

el proceso de envejecimiento<sup>9</sup>. El HGPS es considerado una laminopatía progeroide, parte de un grupo más amplio de enfermedades causadas por alteraciones en *LMNA*, que incluyen distrofias musculares, lipodistrofias y miocardiopatías<sup>10</sup>. Asimismo, existen otros síndromes progeroides<sup>6,12</sup> no relacionados con *LMNA*, como el síndrome de Cockayne<sup>13</sup> o el síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch<sup>14</sup>, que también exhiben envejecimiento acelerado mediante mecanismos genéticos distintos.

Estas diferencias moleculares y clínicas hacen necesario un enfoque específico para cada entidad; por ello, este artículo se centrará exclusivamente en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) como modelo primario de enfermedad progeroide. A lo largo del texto se analizarán sus bases moleculares, fisiopatología, manifestaciones clínicas, estrategias diagnósticas y abordajes terapéuticos actuales. Además, se explorarán las implicaciones del HGPS como herramienta para el estudio del envejecimiento fisiológico y su potencial para inspirar terapias anti-envejecimiento dirigidas a la población general.

## EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 30 de septiembre de 2024 se registraron 206 personas viviendo con progeria y laminopatías progeroides. De estos, 151 presentan progeria de Hutchinson-Gilford, mientras que los otros 55 corresponden a laminopatías progeroides. La cantidad de casos identificados ha aumentado de modo considerable: pasó de 86 en 2012 a 151 en 2024<sup>15</sup>, lo cual refleja un avance en la detección gracias a los progresos en el diagnóstico. La progeria no presenta predisposición de género, etnia o región<sup>16</sup>. La prevalencia global estimada es de 1 por cada 20 millones de personas<sup>15</sup>, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 4 millones de nacimientos<sup>16</sup>. Con esta prevalencia, se estima que actualmente entre 350 y 450 niños viven con progeria en todo el mundo<sup>15</sup>. Se han identificado casos en 52 países; y en América Latina, se han reportado en Brasil, Perú, México, Colombia y Argentina. En Brasil se han contabilizado 9 casos<sup>15</sup>. En Colombia, entre 2016 y 2018, se documentaron 3 casos de progeria<sup>17</sup>, algunos reportados en literatura médica<sup>18</sup>. Esta dispersión geográfica subraya el alcance mundial de esta rara enfermedad.

## FISIOPATOLOGÍA

El HGPS es causado por una variante patogénica en el gen *LMNA*, ubicado en el cromosoma 1q22, que da lugar a la producción anormal de la lámina A. Esta proteína forma parte de la familia de las láminas

nucleares, altamente conservadas a lo largo de la evolución, y desempeña un papel fundamental como componente arquitectónico del núcleo celular<sup>19</sup>. Las láminas forman la lámina nuclear, una estructura bidimensional compuesta por varios péptidos que se sitúan cerca de la membrana nuclear interna en la mayoría de las células de los organismos multicelulares<sup>19-21</sup>. La lámina nuclear está involucrada en funciones celulares clave, como la organización genómica, la estructura de la cromatina y la regulación de la expresión génica, al interactuar con factores de transcripción que quedan retenidos en la envoltura nuclear<sup>19</sup>.

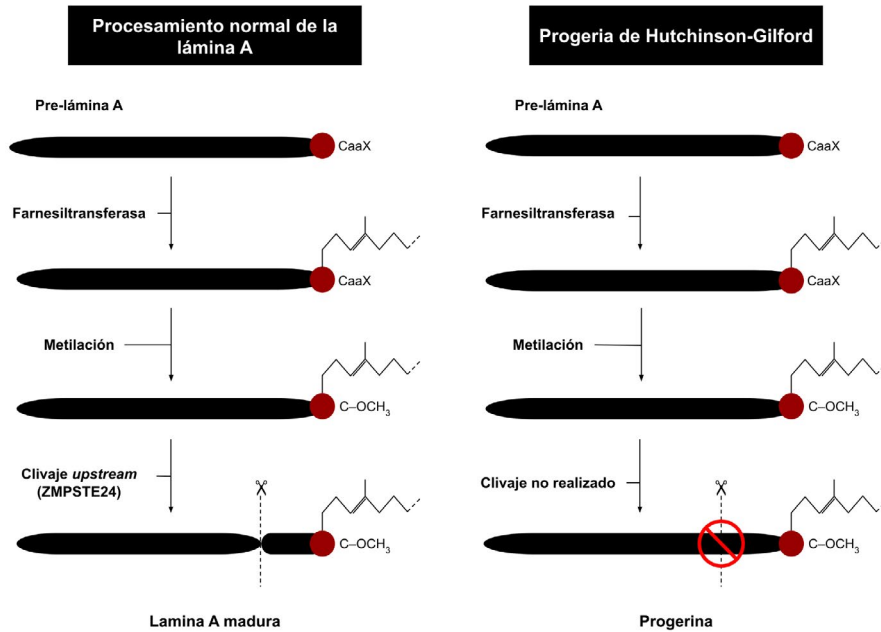
La variante genética más asociada con el síndrome de Hutchinson-Gilford clásico es una mutación *de novo* en el gen *LMNA*, específicamente la mutación puntual c.1824C>T (p.G608G). Esta variante está presente en el 100 % de los casos de HGPS clásico y en el 90 % de todos los casos de HGPS<sup>6</sup>. En los casos no clásicos de HGPS se han identificado otras variantes patogénicas en diferentes regiones del gen *LMNA*, como en el sitio de empalme del exón 1 o en el intrón 11, que afectan al 10 % restante de los pacientes<sup>20,21</sup>. La mutación c.1824C>T (p.G608G) es una mutación silenciosa que altera el sitio de empalme, impidiendo que la lámina A se procese adecuadamente y dando lugar a la formación de progerina<sup>22-24</sup>.

Para que la lámina A alcance su forma madura debe procesarse a partir de su precursor, la pre-lámina A. Un paso clave en este proceso es la farnesilación, que ocurre cuando la enzima farnesiltransferasa reconoce una secuencia específica en la región C-terminal de la pre-lámina A, conocida como caja CaaX. En esta secuencia, la "C" representa la cisteína, la "A" corresponde a un aminoácido alifático (como leucina o isoleucina), y la "X" es cualquier aminoácido que determina el tipo de isoprenoide que se unirá a la cadena<sup>25-27</sup>. Una vez farnesilada, la pre-lámina A se desplaza desde el retículo endoplasmático y se ancla en la membrana nuclear interna. En condiciones normales, la metaloproteínasa de zinc ZMPSTE24 realiza un corte que elimina los últimos 18 aminoácidos de la región C-terminal, incluida la cisteína farnesilada, transformando así la pre-lámina A en lámina A madura<sup>25</sup> (Figura 1).

Sin embargo, en el contexto del HGPS, la mutación en el sitio de empalme impide que la pre-lámina A (ahora llamada progerina) presente el sitio de reconocimiento adecuado para ser procesada por ZMPSTE24. Como resultado, aunque la progerina es farnesilada, no puede ser clivada y permanece anclada de forma aberrante a la envoltura nuclear<sup>28</sup>. Esta acumulación de progerina en el núcleo tiene efectos catastróficos para la estructura y el funcionamiento celular.

La acumulación de progerina en las células afectadas por HGPS provoca alteraciones en la envoltura nuclear, que incluyen cambios progresivos en la morfología

**Figura 1.** Comparación entre el procesamiento normal de la lámina A y el procesamiento de esta dentro del contexto del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). Debido a la mutación puntual c.1824C>T (p.G608G) en el gen *LMNA* en el cromosoma 1q22, se pierde el sitio de reconocimiento adecuado para la metaloproteínasa ZMPSTE24. Esta falta de clivaje en la proteína causa que la pre-lámina A, ahora llamada progerina, quede adherida de manera aberrante a la envoltura nuclear y de esa manera, ocasiona defectos nucleares que terminan manifestándose como los síntomas clásicos del HGPS<sup>6</sup>.



Fuente: elaboración propia.

nuclear, desorganización de la lámina y de los poros nucleares, y pérdida de heterocromatina. Estas afectaciones estructurales interfieren con el procesamiento de la lámina A, afectando negativamente la replicación del ADN y la función nuclear general<sup>29</sup>. Los cambios morfológicos del núcleo, como ampollas, hernias e invaginaciones, son signos de envejecimiento y senescencia celular que se presentan de forma exacerbada en las células con HGPS. Estas células, además, muestran una menor capacidad para reparar el daño al ADN, lo que agrava aún más las alteraciones celulares<sup>23</sup>.

Entre las manifestaciones de HGPS que afectan la función celular se encuentra la disfunción mitocondrial. Las mitocondrias son esenciales para la producción de energía y el mantenimiento de la homeostasis celular, así como para la regulación de procesos como la senescencia. En las células con HGPS se observan alteraciones en la morfología y funcionalidad mitocondrial, lo que reduce la respiración celular, disminuye los niveles de ATP y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual genera estrés oxidativo<sup>30</sup>. Además, en los

fibroblastos afectados, se ha evidenciado un aumento de la mitofagia como intento de compensar la disfunción mitocondrial, lo que indica una alteración en la dinámica mitocondrial<sup>2</sup>.

Además de la disfunción mitocondrial, otro de los impactos de la acumulación de progerina en las células con HGPS es el acortamiento acelerado de los telómeros. Estas regiones repetitivas de nucleótidos protegen los extremos de los cromosomas y previenen que los sistemas de reparación del ADN los identifiquen como rupturas de doble hebra. En las células afectadas, la progerina acelera el desgaste telomérico, lo que promoviendo el envejecimiento celular prematuro<sup>31</sup>. La interferencia de la progerina en la replicación del ADN, que afecta proteínas clave como el PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) y otras reparadoras como XPA (proteína de la Xerodermia Pigmentosa del Grupo A), junto con el estrés oxidativo generado, aumenta la susceptibilidad de los telómeros al daño y esto contribuye aún más a la senescencia celular<sup>2</sup>.

## HERENCIA

La mayoría de las personas con síndrome de Hutchinson-Gilford presentan la variante genética causante debido a una mutación *de novo* con un patrón de herencia autosómica dominante. Aunque el riesgo de recurrencia en los hermanos de un probando es bajo, sigue siendo ligeramente mayor que en la población general, ya que existe la posibilidad de mosaicismos en la línea germinal de los padres<sup>20</sup>.

## EL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y SU RELACIÓN CON LA PROGERIA

La progeria es un síndrome de envejecimiento prematuro “segmental” que no replica completamente el envejecimiento natural. A diferencia de los adultos mayores, los niños con progeria no desarrollan Alzheimer, cataratas ni cánceres típicos del envejecimiento. Inversamente, ciertos cambios óseos y patrones de alopecia característicos de la progeria no se presentan en el envejecimiento común<sup>9</sup>. Además, órganos como el hígado, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, la médula ósea y el cerebro permanecen sin afectación en estos pacientes<sup>32</sup>.

Sin embargo, el estudio del HGPS, un trastorno que simula muchas características del envejecimiento natural, ha permitido descubrir aspectos fundamentales del proceso de envejecimiento. Las enfermedades raras como la progeria sirven como modelos biológicos para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y brindar una perspectiva única sobre los mecanismos celulares y fisiológicos en el contexto del envejecimiento y la enfermedad cardiovascular<sup>5,10</sup>. Tanto en el HGPS como en el envejecimiento natural se observan similitudes moleculares que se manifiestan en los síntomas, desde el deterioro físico progresivo hasta una mayor vulnerabilidad a enfermedades, lo cual disminuye la capacidad funcional y aumenta la mortalidad<sup>2,5</sup>.

Los “sellos” del envejecimiento en general se resumen en procesos como la inestabilidad genómica por daño al ADN, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la pérdida de proteostasis, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, el agotamiento de células madre y las alteraciones en la comunicación intercelular<sup>33</sup>. El estudio de estos sellos en el HGPS ha permitido una comprensión más profunda del envejecimiento y ofrece nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias antienvjecimiento y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

Uno de los mecanismos celulares clave en el envejecimiento es el estrés oxidativo, resultado de la acumulación

de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por procesos metabólicos normales. En niveles elevados, las ROS afectan las proteínas, los lípidos y el ADN, y comprometen la función celular y promueven la senescencia. Este fenómeno es marcado en el HGPS, en donde se han encontrado altos niveles de proteínas modificadas oxidativamente en fibroblastos de pacientes, en comparación con individuos sanos de la misma edad<sup>34</sup>. Esta producción sostenida de ROS está vinculada a la disfunción mitocondrial, otro de los factores principales en el envejecimiento. En las células de HGPS, las mitocondrias presentan una morfología anormal, menor movilidad y deterioro en la respiración celular, lo cual reduce los niveles de ATP e intensifica la acumulación de ROS<sup>5</sup>.

Además, el envejecimiento y el HGPS comparten alteraciones en la estructura y funcionalidad de la membrana nuclear. En el envejecimiento natural, los núcleos celulares pueden presentar una forma anormal debido a defectos estructurales previos a la apoptosis o senescencia. En el HGPS, esta anomalía nuclear, conocida como “*blebbing*”, es más pronunciada y es una característica distintiva en las células afectadas. Estas alteraciones nucleares, causadas por la acumulación de progerina, afectan la estabilidad nuclear y el tráfico de proteínas entre el núcleo y el citoplasma, lo cual altera la homeostasis celular y contribuye a la patogénesis de la enfermedad<sup>5</sup>.

Algunos estudios recientes sugieren que las láminas, incluidas la progerina y la pre-lámina A, desempeñan un papel en el envejecimiento fisiológico. Un análisis de 150 biopsias de piel de individuos sanos con edades entre recién nacidos y 97 años mostró una acumulación de progerina sin cambios en los niveles de ARNm, lo cual indica que esta proteína se acumula de manera progresiva con la edad y podría contribuir a disfunciones vasculares inducidas por el envejecimiento<sup>34</sup>. Además, se ha observado que la progerina se expresa en las arterias de personas sin HGPS y que su acumulación en los vasos sanguíneos aumenta con la edad, y esto sugiere un rol en el deterioro vascular asociado al envejecimiento normal<sup>35</sup>.

En estudios de fibroblastos normales, el sitio de corte crítico en el gen *LMNA*, responsable de la producción de progerina, se utiliza aproximadamente 50 veces menos que en las células de HGPS. Sin embargo, la progerina se acumula con el tiempo tanto en biopsias de piel como en cultivos celulares, lo cual sugiere que su influencia en la salud general podría intensificarse con el envejecimiento. Este fenómeno es respaldado por el caso clínico de un hombre de 45 años con laminopatía progeroide, quien presentó una mutación que producía una anomalía en el sitio de corte del gen *LMNA* que redujo su uso en un 80 % en comparación con el HGPS clásico. Su fenotipo era similar al de HGPS, aunque de menor gravedad, lo

que indica que una reducción moderada en los niveles de progerina podría mitigar los efectos de la enfermedad<sup>5</sup>. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la acumulación de progerina y pre-lámina A en personas sanas podría estar relacionada con el envejecimiento fisiológico y una predisposición genética a enfermedades cardiovasculares, en particular la aterosclerosis<sup>10,36</sup>.

Las placas ateroscleróticas en pacientes con progeria son similares a las encontradas en individuos envejecidos, pero en ausencia de factores de riesgo tradicionales como hipercolesterolemia, niveles elevados de proteína C reactiva, hipertensión en etapas tempranas y tabaquismo. Esto convierte al HGPS en un modelo valioso para descubrir nuevos elementos relacionados con las enfermedades vasculares asociadas al envejecimiento<sup>10</sup>. A diferencia de la enfermedad cardiovascular en la población general, el grosor íntima-media de la arteria carótida en HGPS suele ser normal, al igual que los niveles de colesterol, LDL y proteína C reactiva de alta sensibilidad. No obstante, el fenotipo vascular de la progeria se asemeja más a una arteriosclerosis, caracterizada por un endurecimiento de los vasos de tamaño mediano y grande, rigidez global, tortuosidad y pérdida de células musculares lisas en la media. A nivel bioquímico, la progerina y la pre-lámina A actúan como biomarcadores de envejecimiento de células musculares lisas vasculares y se acumulan en las capas vasculares y las placas tanto en el HGPS como en el envejecimiento fisiológico, lo cual contribuye a la senescencia vascular y a la disfunción<sup>5,37</sup>. En el HGPS, los niveles de HDL y adiponectina disminuyen progresivamente con la edad y la resistencia a la insulina es común. La reducción de estos niveles de HDL y adiponectina también se ha observado en otros síndromes lipodistróficos y en la diabetes tipo 2, y se ha propuesto que la adiponectina puede ser un factor de riesgo independiente en enfermedades cardiovasculares al regular la función endotelial<sup>5</sup>.

Aunque el HGPS es solo una representación parcial y acelerada del proceso multifactorial del envejecimiento normal, sus similitudes y diferencias brindan una valiosa oportunidad para explorar los mecanismos subyacentes al envejecimiento humano. Lejos de considerar estas discrepancias como limitaciones, el análisis detallado de las intersecciones y distinciones entre el HGPS y el envejecimiento natural puede enriquecer nuestra comprensión de ambos procesos y conducir al desarrollo de enfoques terapéuticos más precisos<sup>10</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La sospecha de HGPS debe considerarse al observar el fenotipo característico, con signos que suelen ser evidentes a partir del primer año de vida<sup>3</sup>. Entre las

primeras manifestaciones se encuentran el retraso severo en el crecimiento, definido como una talla por debajo de dos desviaciones estándar para la edad<sup>9</sup>, osteólisis, dismorfismo craneofacial, alopecia parcial o total en los primeros dos años, venas craneales prominentes, ojos prominentes, pérdida de grasa subcutánea, nariz ganchuda y micrognatia<sup>3</sup>. Otros hallazgos incluyen esclerodermia, retraso en la erupción de los dientes primarios y un desarrollo intelectual normal para la edad pediátrica<sup>6</sup>. En algunos casos, una vena prominente en el puente nasal puede ser uno de los primeros signos fenotípicos (Figura 2).

En cuanto al crecimiento, el retraso es postnatal, ya que durante el embarazo no se observan anomalías. En el primer año, la velocidad de crecimiento se reduce a la mitad, y al segundo año, el crecimiento se ralentiza significativamente. La altura máxima documentada es de 115 centímetros, y no se observa un pico de crecimiento durante la pubertad<sup>38</sup>. El peso también se ve afectado, con una ganancia anual promedio de sólo 0,52 kg<sup>39</sup>. Al final, alcanzan un peso promedio de 14,54 kg, sin cambios significativos en pacientes mayores de 12 años<sup>38</sup>.

La osteólisis es otra característica de HGPS; aunque la densidad ósea es baja, las tasas de fractura son normales. El principal problema radica en la geometría ósea anormal en lugar de la pérdida de masa ósea, con desmineralización focal, predominantemente en la metáfisis, en lugar de la diáfisis cortical, que es más típica del envejecimiento normal<sup>39</sup>. El metabolismo óseo en niños con HGPS difiere del de la osteoporosis senil, ya que los índices séricos de remodelación ósea permanecen en el rango pediátrico normal y no hay evidencia de homeostasis de calcio disfuncional, lo que indica que la pérdida ósea en HGPS no es consecuencia de desnutrición o cambios en el recambio óseo asociados al envejecimiento<sup>39</sup>. Entre otros hallazgos óseos característicos están la reabsorción clavicular, coxa valga y acroosteólisis<sup>40</sup>.

Los cambios dermatológicos incluyen esclerodermia con pigmentación moteada, áreas de hipo e hiperpigmentación y piel tensa que limita el movimiento. La alopecia progresiva comienza alrededor del primer año de vida, con cabello fino, frágil y de color marrón que evoluciona hacia una alopecia total. También es común observar una vasculatura craneal prominente, marcada por venas visibles y cianosis peribucal<sup>41</sup>.

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en HGPS. Las primeras manifestaciones vasculares suelen aparecer entre los 5 y 8 años de vida, y están relacionadas con la acumulación de progerina en las células endoteliales. Esta acumulación provoca disfunción en el citoesqueleto y afecta la señalización de MRTF-A (factor de transcripción relacionado con la miocardina-A) y eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial)<sup>42</sup>. Estas alteraciones coinciden en gran medida

con el envejecimiento fisiológico, y se caracteriza por la acumulación acelerada de placas ateroscleróticas, pérdida significativa de células musculares lisas vasculares, rigidez vascular, calcificación, fibrosis, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y anomalías en la repolarización cardíaca. En consecuencia, la insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio representan aproximadamente el 90 % de las muertes en estos pacientes, generalmente entre los 6 y 20 años de edad<sup>41,43</sup>.

En el ámbito neurológico, las manifestaciones iniciales suelen ser leves o asintomáticas, y se presentan como enfermedad cerebrovascular transitoria. Sin embargo, pueden progresar a una enfermedad cerebrovascular más avanzada, que representa aproximadamente el 10 % de la mortalidad. Las áreas afectadas incluyen la sustancia blanca, los infartos lacunares y los infartos cerebrales en zonas limítrofes, sin involucrar el cerebelo ni la médula espinal. Además, es común observar estenosis intracraneales en las arterias carótidas anterior y media, sobre todo en las zonas precavernosa y supraclinoidea<sup>41</sup>. Como respuesta a estas oclusiones, se desarrolla un sistema de vasos colaterales para irrigar las áreas afectadas, incluyendo regiones supraselares, subfrontales y periesplénicas, lo que refleja un patrón adaptativo único en estos pacientes. A diferencia de los pacientes de edad avanzada con aterosclerosis, quienes presentan mayor oclusión en los vasos cervicales, los pacientes con mutación en *LMNA* muestran una oclusión predominante en los vasos intracraneales, sin disección arterial, aneurismas o enfermedad cerebrovascular hemorrágica<sup>44,45</sup>.

**Figura 2.** Fenotipo característico de paciente con HGPS. El rostro muestra piel facial fina con pliegues pronunciados en la frente y mejillas, ojos con apariencia de pseudo-protrusión, puente nasal fino y punta nasal colapsada, aplanada y ancha. La piel del cuero cabelludo es fina, con venas visibles y frecuentemente distendidas, alopecia casi total, y se conserva solo un poco de vello fino y suave.



Fuente: imagen adaptada de la referencia<sup>45</sup>.

## Evaluación integral

La evaluación integral del HGPS es esencial para monitorear la progresión de la enfermedad y adaptar el manejo a las necesidades específicas y cambiantes de cada paciente. Las evaluaciones recomendadas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Evaluación integral y monitoreo clínico en pacientes con síndrome de progeria Hutchinson-Gilford

Evaluación	Descripción
Control del crecimiento	Medir el peso y la altura, y registrarlos en tablas de crecimiento estándar <sup>40</sup> .
Evaluación cardiovascular	Realizar un electrocardiograma y un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca <sup>40</sup> .
Evaluación neurovascular	Realizar exploraciones dúplex de la arteria carótida con el fin de evaluar el tamaño de la luz y el grosor de la túnica íntima para establecer el estado vascular basal. Resonancia magnética del cerebro y el cuello para evaluar la salud neurológica y la estructura vascular <sup>40</sup> .
Evaluación de la salud ósea	Radiografía de imagen para hallar acroosteólisis, reabsorción clavicilar, coxa valga y calcificaciones de tejidos blandos extra esqueléticos <sup>40</sup> . Realizar una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para medir la densidad mineral ósea <sup>39</sup> .
Fisioterapia y terapia ocupacional	Realizar una prueba de caminata de 6 minutos y evaluar la capacidad para realizar actividades de la vida diaria <sup>6</sup> .
Asesoramiento genético	Consultar con un genetista clínico o un asesor genético para obtener una comprensión integral de los aspectos genéticos del HGPS <sup>6</sup> .

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Dado que la variante responsable del HGPS es ampliamente conocida y específica, el método diagnóstico genético más utilizado y eficaz es el secuenciamiento dirigido de la variante patogénica c.1824C>T en el gen *LMNA*. Si esta variante no se encuentra en el individuo, pero la sospecha diagnóstica es fuerte, puede ser adecuado realizar un panel de genes que incluya *LMNA*, *ZMPSTE24* y otros genes de interés (que se discutirán más adelante en la sección de diagnóstico diferencial). En los casos en que no se detecte una variante patogénica mediante estos métodos, el secuenciamiento de exoma completo podría ser útil<sup>20</sup>. En la Tabla 2, se resumen algunas de las variantes patogénicas asociadas al gen *LMNA*<sup>46</sup>. Cabe destacar que algunas variantes del gen

*LMNA* se han asociado con la aparición de múltiples síndromes. Por ejemplo, se han documentado variantes que pueden ocasionar displasia mandibuloacral sumada a lipodistrofia tipo A. No obstante, dado que este no es el foco del presente artículo, dichas asociaciones no se abordan en detalle en esta sección.

**Tabla 2.** Variantes patogénicas asociadas al gen LMNA

Evaluación	Patología asociada
p. Gly608Gly	Progeria de Hutchinson-Gilford
p. Arg60Gly p. Leu85Arg p. Asn195Lys p. Glu203Gly p. Arg571Ser	Miocardiopatía dilatada tipo 1A
p. Arg298Cys	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal
p. Arg527Cys	Displasia mandibuloacral con lipodistrofia tipo A
p. Arg335Trp	Síndrome corazón-mano tipo esloveno
p. Asp230Asn p. Arg399Cys	Lipodistrofia familiar parcial tipo 2

Fuente: información tomada de las referencias<sup>46</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante considerar que existen otros síndromes que pueden presentar fenotipos similares al de la progeria, por lo que resulta fundamental incluir un diagnóstico diferencial y mencionar aquellos que comparten ciertas características clínicas.

### Síndrome progeroide neonatal (síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch)

Se caracteriza por un crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y un crecimiento postnatal deficiente. Los pacientes presentan un rostro peculiar con frente prominente, alopecia y piel arrugada, junto con algún grado de retraso en el desarrollo cognitivo. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *POLR3A*, que codifica una subunidad de la RNA polimerasa III, esencial para la transcripción del ADN y la síntesis de ARN<sup>14</sup>.

### Síndrome progeroide de Petty-Laxova-Weidemann

Esta afección se caracteriza por envejecimiento prematuro, retraso en el crecimiento, dismorfia facial, anoma-

lias esqueléticas, retraso en el desarrollo y contracturas articulares. La etiología genética se asocia a mutaciones en el gen *PRKAR1A*, que codifica una subunidad del complejo de la proteína quinasa A<sup>47</sup>.

### Síndrome de Cockayne

Se presenta con retraso en el crecimiento, fotosensibilidad, pérdida de audición y anomalías neurológicas<sup>13</sup>. También es característico el envejecimiento prematuro, con baja estatura, encanecimiento temprano del cabello y piel arrugada. Este síndrome es causado por mutaciones en los genes *ERCC6* (CSB) o *ERCC8* (CSA), involucrados en la reparación por escisión de nucleótidos del ADN dañado. Los defectos en la reparación del ADN provocan neurodegeneración y fotosensibilidad<sup>48</sup>.

### Otros síndromes relacionados

Existen otros trastornos con fenotipos similares que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Entre ellos se encuentran el síndrome de Néstor-Guillermo (OMIM 614008), síndrome de Penttinen, síndrome de Hallermann-Streiff (OMIM 234100), gerodermia osteodisplásica (OMIM 231070), lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip y displasia mandibuloacral (OMIM 248370)<sup>6</sup>.

## TRATAMIENTO

Actualmente, no existe una cura para el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS); sin embargo, se han desarrollado tratamientos que pueden extender la esperanza de vida y mejorar algunos síntomas en los pacientes<sup>49</sup>.

Dado que la persistente farnesilación de la progerina es uno de los factores principales en la progresión de la enfermedad, las terapias se han dirigido a inhibir este proceso. Un inhibidor de la farnesilación, conocido como lonafarnib ha mostrado resultados positivos en estudios *in vitro*. Este inhibidor actúa uniéndose de forma reversible al dominio CaaX de la progerina, lo cual evita que se agregue el grupo farnesilo<sup>50</sup>. En estudios *in vitro*, los fibroblastos tratados con lonafarnib mostraron una mejoría en la morfología celular, rigidez nuclear, vida media celular y expresión génica en un período de 36 horas<sup>49,50</sup>. Sin embargo, este tratamiento requiere ser prolongado y continuo, ya que la suspensión del inhibidor provoca el retorno de la morfología anormal en las células.

El primer ensayo clínico prospectivo con lonafarnib, que incluyó 20 pacientes con HGPS, demostró una mejoría en la tasa de aumento de peso<sup>49</sup>. Además, se observaron beneficios secundarios en el sistema cardio-

vascular, evaluados mediante la disminución de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral (PWVcf) y la ecodensidad de la arteria carótida<sup>49</sup>. Asimismo, se reportaron mejoras en la fuerza y geometría ósea, lo que redujo el riesgo de fracturas<sup>11</sup>, y se observó una disminución en la frecuencia de cefaleas y eventos cerebrovasculares transitorios.

No obstante, otros síntomas de la enfermedad, como la lipodistrofia y la esclerodermia, no se vieron significativamente afectados. Esto podría deberse a la inhibición incompleta de la farnesiltransferasa, los posibles efectos de la progerina no farnesilada o la irreversibilidad de ciertos aspectos de la enfermedad después de un tiempo crítico<sup>11</sup>. En general, la monoterapia con lonafarnib aumentó la supervivencia media en 1,6 años y atenuó algunos síntomas de la progeria, como la densidad ósea y las alteraciones cardíacas<sup>51</sup>.

Tras los resultados favorables, se realizó un segundo ensayo clínico en el que se utilizó una combinación de tres fármacos: lonafarnib (inhibidor de la farnesilación), ácido zoledrónico (bifosfonato) y pravastatina (estatina). Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol y de precursores de isoprenoides, lo cual disminuye la maduración de la lámina A, mientras que los bifosfonatos inhiben la farnesil pirofosfato sintasa y reducen la síntesis de grupos farnesilo y geranilgeranilo<sup>52</sup>. Sin embargo, los resultados de la triple terapia no fueron alentadores. A diferencia de la monoterapia con lonafarnib, no se observaron mejoras significativas en la distensibilidad vascular, ecodensidad ni presión arterial. Además, hubo un aumento en la tasa de formación de placas ateroscleróticas en las arterias femorales y carótidas<sup>11</sup>. En cuanto al sistema óseo, la triple terapia tampoco superó los resultados de la monoterapia en términos de geometría ósea, estructura y resistencia a las fracturas, lo que plantea una posible interacción negativa entre los tres fármacos<sup>11</sup>.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, la terapia física y ocupacional es esencial para los pacientes con HGPS. Se recomienda realizar sesiones de terapia de 2 a 3 veces por semana para preservar el rango de movimiento, que se ve afectado progresivamente. Las anomalías articulares, como la coxa valga progresiva en la cadera y la restricción de movilidad en el hombro debido

a la reabsorción clavicular, son comunes, así como las limitaciones en las articulaciones de las rodillas, tobillos y pies<sup>53</sup>.

## CONCLUSIONES

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) ofrece una perspectiva única sobre el proceso de envejecimiento al replicar de manera acelerada muchos de los mecanismos y manifestaciones del envejecimiento fisiológico. Aunque no replica completamente todos los aspectos del envejecimiento fisiológico, su expresión clínica ha permitido identificar las rutas celulares y moleculares críticas, como la disfunción mitocondrial, el acortamiento telomérico, la inestabilidad nuclear y el aumento del estrés oxidativo. El estudio del HGPS trasciende su rareza clínica, ofrece un punto de entrada único hacia la comprensión de los procesos degenerativos asociados al envejecimiento, con potenciales aplicaciones en enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y trastornos metabólicos.

La progeria se ha consolidado como un modelo valioso para desarrollar enfoques terapéuticos que podrían beneficiar tanto a los pacientes afectados como a la población general. El avance en los tratamientos actuales, aunque ha mejorado la calidad de vida y la esperanza de vida en estos pacientes, es sólo el comienzo. Es imperativo continuar realizando investigaciones que no solo profundicen en la fisiopatología del HGPS, sino que también exploren terapias combinadas y enfoques innovadores que mitiguen los efectos de la enfermedad. En última instancia, el estudio de enfermedades raras como HGPS puede abrir nuevas puertas en la ciencia médica, y esto brindaría conocimientos fundamentales que impulsen avances en la lucha contra el envejecimiento y en la mejora de la salud humana a lo largo de la vida.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. National Human Genome Research Institute. Progeria [Internet]. [consultado el 9 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Progeria>
2. Cisneros B, García-Aguirre I, De Ita M, Arrieta-Cruz I, Rosas-Vargas H. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: cellular mechanisms and therapeutic perspectives. Arch Med Res. 2023;54(5):102837.
3. Zambrano RM, Baquero Rodríguez R, Martínez Ariza L. Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford como causa de talla baja. An Pediatr (Engl Ed). 2009;71(3):273-275.

4. Bar DZ, Arlt MF, Brazier JF. A novel somatic mutation achieves partial rescue in a child with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Genet.* 2017;54(3):212-216.
5. Gordon LB. The premature aging syndrome: Hutchinson-Gilford progeria syndrome—insights into normal aging. En: Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. 8ª ed. Elsevier; 2017. p. 53-60.
6. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. 2003 Dec 12 [Updated 2025 Mar 13]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
7. Dulcey Sarmiento LA, Parra Rincón CA, Wadniper Gutierrez AL. Progeria y su asociación con enfermedad cerebrovascular: primer reporte de un caso en la literatura nacional de Colombia. *Ciencia Latina Rev Cient Multidiscip.* 2023;7(5):6565-6574.
8. Díez-Díez M, Amorós-Pérez M, de la Barrera J. Clonal hematopoiesis is not prevalent in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Geroscience.* 2023;45(2):1231-1236.
9. The Progeria Research Foundation. El manual sobre progeria: una guía para familias y proveedores de atención médica de niños con progeria. Gordon LB, editor. Estados Unidos: The Progeria Research Foundation; 2010.
10. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014;156(3):400-407.
11. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB, *et al.* Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation.* 2014;130(1):27-34.
12. DuBose AJ, Lichtenstein ST, Petrash NM, Erdos MR, Gordon LB, Collins FS. Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):4206-4211.
13. Arenas Sordo M de la L, Hernández Zamora E, Montoya Pérez LA, Aldape Barrios BC. Síndrome de Cockayne: informe de un caso. Revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(3): E236-8.
14. Wambach JA, Wegner DJ, Patni N. Bi-allelic POLR3A loss-of-function variants cause autosomal-recessive Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *Am J Hum Genet.* 2018;103(6):968-975.
15. The Progeria Research Foundation. PRF by the numbers [Internet]. 2024 [consultado el 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.progeriaresearch.org/prf-by-the-numbers/>
16. Gordon LB, Shappell H, Massaro J, *et al.* Association of lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA.* 2018;319(16):1687-1695.
17. Instituto Nacional de Salud (Colombia). Informe del evento de enfermedades huérfanas-raras, Colombia 2018 [Internet]. Bogotá: INS; 2019 [consultado el 9 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HU%C3%89RFANAS-RARAS\\_2019.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HU%C3%89RFANAS-RARAS_2019.pdf)
18. Pachajoa H, Claros-Hulbert A, García-Quintero X, Perafan L, Ramírez A, Zea-Vera AF. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical and molecular characterization. *Appl Clin Genet.* 2020;13:159-164.
19. Dittmer TA, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biol.* 2011;12(5):222.
20. National Center for Biotechnology Information (NCBI). LMNA lamin A/C [Internet]. [consultado el 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/4000/>
21. Gruenbaum Y, Goldman RD, Meyuhas R. The nuclear lamina and its functions in the nucleus. In: *International Review of Cytology.* Vol. 226. San Diego: Academic Press; 2003. p. 1-62.
22. Meta M, Yang SH, Bergo MO, Fong LG, Young SG. Protein farnesyltransferase inhibitors and progeria. *Trends Mol Med.* 2006;12(10):480-487.
23. Noda A, Mishima S, Hirai Y, *et al.* Progerin, the protein responsible for the Hutchinson-Gilford progeria syndrome, increases the unrepaired DNA damages following exposure to ionizing radiation. *Genes Environ.* 2015;37:13.
24. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003;300(5628):2055.
25. Casey PJ, Seabra MC. Protein prenyltransferases. *J Biol Chem.* 1996;271(10):5289-5292.
26. Gao J, Liao J, Yang GY. CAAX-box protein, prenylation process and carcinogenesis. *Am J Transl Res.* 2009;1(3):312-325.
27. Palsuledesai CC, Distefano MD. Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications. *ACS Chem Biol.* 2015;10(1):51-62.
28. Casasola A, Scalzo D, Nandakumar V. Prelamin A processing, accumulation and distribution in normal cells and laminopathy disorders. *Nucleus.* 2016;7(1):84-102.
29. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, *et al.* Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(24):8963-8968.
30. Chaudhary MK, Singh S, Rizvi SI. Redox imbalance in a model of rat mimicking Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;491(2):361-367.
31. Dreesen O. Towards delineating the chain of events that cause premature senescence in the accelerated aging syndrome Hutchinson-Gilford progeria (HGPS). *Biochem Soc Trans.* 2020;48(3):981-991.

32. González Morán MG. Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford. Causas, investigación y tratamientos farmacológicos. *Educaciónquímica*. 2014;24(4):432-439.
33. Sinclair DA, LaPlante MD. *Lifespan: why we age and why we don't have to*. Nueva York: Atria Books; 2019.
34. Trigueros-Motos L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome, cardiovascular disease and oxidative stress. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;S3(1):1285.
35. Olive M, Harten I, Mitchell R. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2301-2309.
36. Rivera-Torres J, Calvo CJ, Llach A. Cardiac electrical defects in progeroid mice and Hutchinson-Gilford progeria syndrome patients with nuclear lamina alterations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(46):E7250-E7259.
37. Ragnauth CD, Warren DT, Liu Y. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation*. 2010;121(20):2200-2210.
38. Hennekam RCM. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(23):2603-2624.
39. Gordon CM, Gordon LB, Snyder BD, et al. Hutchinson-Gilford progeria is a skeletal dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1670-1679.
40. Cleveland RH, Gordon LB, Kleinman ME, et al. A prospective study of radiographic manifestations in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1089-1098.
41. Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In: Martini L, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 132. *Pediatric Neurology Part I*. Amsterdam: Elsevier; 2015:249-264.
42. Xu S, Jin ZG. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: cardiovascular pathologies and potential therapies. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(7):561-564.
43. Lian J, Du L, Li Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: cardiovascular manifestations and treatment. *Mech Ageing Dev*. 2023;216:111879.
44. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, Campbell SE, Machan JT, Ullrich NJ. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1091-1097.
45. Scaffidi P, Gordon L, Misteli T. The cell nucleus and aging: Tantalizing clues and hopeful promises. *PLoS Biology* Vol. 3/11/2005, e395.
46. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). LMNA: variantes alélicas. Johns Hopkins University; 2024. Disponible en: <https://www.omim.org/allelicVariants/150330>
47. Delgado-Luengo WN, Petty EM, Solís-Añez E. Petty-Laxova-Wiedemann progeroid syndrome: further phenotypical delineation and confirmation of a rare syndrome of premature aging. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(10):2200-2205.
48. Laugel V. Cockayne Syndrome. 2000 Dec 28 [Updated 2024 Aug 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/>
49. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(41):16666-16671.
50. Kieran MW, Gordon L, Kleinman M. New approaches to progeria. *Pediatrics*. 2007;120(4):834-841.
51. Chen X, Yao H, Andrés V, Bergo MO, Kashif M. Status of treatment strategies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome with a focus on prelamin: a posttranslational modification. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(4):217-223.
52. Gonzalez JM. A-type lamins and Hutchinson-Gilford progeria syndrome: pathogenesis and therapy. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;S3(1):1133.
53. Gordon LB, MacDonnell L. Physical therapy and occupational therapy in progeria [Internet]. Peabody (MA): The Progeria Research Foundation; 2004 [citado 1 jul 2025]. Disponible en: <http://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/Physical%20Therapy%2807-04%29.pdf>