Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.969

Medicina de precisión en Endocrinología Pediátrica

Precision Medicine in Pediatric Endocrinology

Jesús Argente

Departamentos de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y Universidad Autónoma de Madrid
CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid
Instituto IMDEA. Madrid

Sobre la aproximación terminológica

En medicina, en general y, en pediatría, en particular, surgen constantemente términos y expresiones que logran fortuna en la bibliografía médica. Es este el caso de la 'medicina de precisión'. Con el paso del tiempo, todos creemos entender su significado, aunque con frecuencia es menester explicar con rigor científico el contenido de lo que se expresa.

Desde que en el año 2015 el presidente estadounidense Barack Obama anunciara en el *State of the Union Address* una 'Iniciativa de Medicina de Precisión' *(Precision Medicine Initiative)* con el objetivo de revolucionar el modo de mejorar la salud y la investigación en el tratamiento de la enfermedad y, muy en particular, del cáncer y la diabetes, 'proporcionando el acceso a una información personalizada para mantener la salud de todos y conseguir una nueva era de la medicina', se han ido generando amplios progresos, que pueden y deben repercutir en toda la humanidad.

La 'medicina de precisión', en ocasiones denominada 'medicina personalizada' o 'medicina individualizada', se aplica a la prevención y el tratamiento de enfermedades que muestran diferencias en genes, ambiente y estilos de vida. Estos términos emplean información sobre el genoma del individuo, su ambiente y estilo de vida, que conducen a la toma de decisiones médicas. El objetivo final de la medicina de precisión radica en proporcionar una aproximación rigurosa para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades[1]. Hoy podemos afirmar que la medicina de precisión es medicina personalizada.

En la actualidad, ya disponemos de medicina de precisión para el tratamiento de algunos cánceres y enfermedades genéticas raras, con una investigación intensa en algunas enfermedades crónicas, focalizándose de forma precisa en dianas personalizadas con el empleo de *big data*, cuyo objetivo final es la realización de un diagnóstico específico, la aplicación de tratamientos selectivos y la prevención personalizada, proactiva, predictiva y precisa.

La medicina de precisión nos proporciona innovaciones en disciplinas como la genómica, la metabolómica, las ciencias biomédicas y las ciencias medioambientales, empleando tecnologías como la salud móvil, la imagen, los *big data,* la inteligencia artificial y las redes de relaciones sociales, constituyendo la intersección entre las personas, su ambiente, cambios en marcadores de salud y enfermedad, y factores sociales y de conducta en el tiempo. Junto con ello, la medicina de precisión analiza con detalle cambios en factores individuales y poblacionales, y su interacción en el tiempo.

La Universidad de California Davis ha desarrollado un modelo de precisión con varios elementos de enorme relevancia para las personas, que incluyen los que siguen: a) personas: representan a los pacientes y a la población, analizando elementos como sexo, edad, datos demográficos y datos electrónicos de salud; b) marcadores: focalizados en datos de salud y enfermedad, incluyendo genética, genómica, metabolómica, farmacogenómica y otras plataformas disciplinas ómicas; c) exposoma: analiza las exposiciones o influencias ambientales sobre las personas y las poblaciones, como el microbioma, la interacción intestino-cerebro y factores ambientales externos (socioeconómicos, agricultura, calidad de los alimentos y dieta)[2,3]; y d) salud conductual: está conformada por elementos como el ejercicio, la adicción, la ansiedad y diferentes tipos de opciones de vida.

Ziegelstein[4] ha propuesto un nuevo término 'ómico' denominado *'personomics'* para añadirlo a la lista de medicina de precisión. Representa el enlace perdido en la evolución de la medicina de precisión, que debería ser realmente personalizada, e indica que *'personomics'* reconoce que los sujetos se distinguen no solo por su variabilidad biológica, sino también por sus características personales, elementos de salud, apoyos sociales, recursos financieros y otras circunstancias únicas vitales que tienen efectos importantes sobre cómo y cuándo una alteración de su salud podrá manifestarse y cómo responderá al tratamiento.

En la actualidad, se considera que es muy relevante desarrollar una medicina personalizada sobre una visión más amplia de la salud, dado que existe una evidencia considerable de la influencia de varios factores externos sobre el funcionamiento biológico de los diferentes niveles 'ómicos' tanto en animales como en el ser humano, incluyendo la expresión génica a través de los cambios epigenéticos.

Más recientemente, los exosomas, las microvesículas y los micro-ARN[5] representan aspectos de enorme interés en la medicina, con un gran potencial para transformar el diagnóstico y el tratamiento de diversas enfermedades, desempeñando una función relevante en la medicina personalizada y sus aspectos terapéuticos[6].

En conclusión, los términos de medicina de precisión y medicina personalizada están teniendo una enorme fortuna en la bibliografía médica y se consolidan paulatinamente, si bien sobre la definición actual aún deben concretarse de forma eficaz todos los elementos que confluyen en el modelo completo de salud y sus factores individualizados.

Sobre la medicina de precisión en endocrinología pediátrica

La pediatría y sus especialidades están ganando solidez y respeto internacional en su participación en el campo de la medicina de precisión, debido, fundamentalmente, a sus aportaciones en el terreno genético y en las diferentes aportaciones 'ómicas'.

En estas últimas décadas, la endocrinología pediátrica, en particular, está experimentando un desarrollo espectacular en diferentes enfermedades en la medicina de precisión[7], con extraordinarias aportaciones diagnóstico-terapéuticas, que se describirán con detalle en esta conferencia extraordinaria.

Valga precisar, como ejemplos, algunas de las que se describen a continuación:

- Es menester indicar los avances efectuados en el terreno del hipocrecimiento, ya armónico, ya disarmónico, en los últimos años. En efecto, la sólida descripción de cuadros clínicos con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (GH) *(GH1, GHRHR, BTK, RNPC3)* o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (*POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1*)[8-11], la descripción de enfermedades debidas a alteraciones genéticas periféricas en el eje de la GH-factor de crecimiento insulínico (IGF) (*GHR, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, PAPP-A2*)[12], las entidades con talla baja y micocefalia (*RNU4ATAC, PCNT, ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6, GMNN, CDC45L, MCM5, PLK4, Seckel Syndrome Spectrum Disorders,* incluyendo las recientes variantes en *SLF2* y *SMC5*)[13] y los avances en la comprensión de los cuadros clínicos de talla baja disarmónica debida a osteocrondrodisplasias (*SHOX, NPR2, NPPC, ACAN, IHH, FGFR3, COL2A1*, entre otros), con específicos procederes terapéuticos[14,15].

- Los avances diagnóstico-terapéuticos en los pacientes con obesidades, fundamentalmente monogénicas (*LEP, LEPR, POMC, PCSK1, SH2B2, NCOA1, MC4R*, entre otros), sindrómicas (*ALMS1, MAGEL2, PHIP, TBX3*, genes asociados a *BBS*) o poligénicas, están siendo de extraordinaria relevancia en la práctica clínica[16-19].

- De gran relevancia son, asimismo, los avances efectuados en la aproximación genética a los pacientes con pubertad precoz central *(KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1, MECP2),* pubertad precoz periférica *(GNAS1, LHR, NR0B1),* pubertad precoz retrasada o hipogonadismo hipogonadotrópico (*ANOS1*, *FGFR1*, *FGF17*, *FGF8*, *IL17RD*, *PROK2, PROKR2*, *HS6ST1*, *FEZF1, DCC, NTN1*, *NDNF*, *SOX10*, *DUSP6*, *FLRT3*, *SPRY4*, *KLB*, *WDR11*, *CHD7, TAC3,TACR3, GNRH1*, *GNRHR, FSHB, LHB*, entre otros)[20-25].

- De enorme importancia han sido los avances en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus neonatal, transitoria o permanente (*PLAGL1/HYMAI, ZFP57, PDX1, PTF1A, HNF1B, RFX6, GATA6, GATA4, GLIS3, NEUROG3,NEUROD1, PAX6, MNX1,NKX2, KCNJ11, ABCC8, INS, GCK, SLC2A2, SLC19A2, EIF2AK3, FOXP3,* entre otros), los subtipos de diabetes de tipo MODY *(GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B)* y entidades sindrómicas con resistencia a la insulina[26-29].

En las enfermedades arriba descritas pueden aplicarse tratamientos específicos[30-36], completando las diferentes fases de la medicina de precisión.

- Los avances en el conocimiento de los mecanismos reguladores del metabolismo fosfocálcico han permitido el desarrollo de tratamientos específicos, bien etiológicos/sustitutivos, como en el caso de la hipofosfatasia (deficiencia de la fosfatasa alcalina no específica de tejido, debida a mutaciones en el gen ALPL), para la que dis-

ponemos actualmente tratamiento de reemplazo enzimático, bien mecanísticos, como en el caso del raquitismo hipofosfatémico ligado a X, en el que el tratamiento con burosumab ha permitido optimizar los resultados terapéuticos, limitados con el tradicional tratamiento sustitutivo[37-40].

- El empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos en función de las bases fisiopatológicas de las patologías constituye un claro exponente de medicina y terapia de precisión y está experimentando una importante eclosión en todos los ámbitos de la medicina. En el campo de la endocrinología pediátrica, además del mencionado burosumab, la aprobación del tratamiento con evinacumab[41] para los casos de hipercolesterolemia familiar homocigota y el desarrollo, entre otros, del teplizumab[42] para su empleo en las fases preclínicas de la diabetes mellitus de tipo 1 constituyen buenos ejemplos.

En conclusión, la era de la medicina de precisión está entre nosotros. El incremento de nuestros conocimientos y los mejores recursos diagnóstico-terapéuticos harán de ella una mejor medicina, y comportará un mejor diagnóstico y una más adecuada terapia de las enfermedades de nuestros pacientes.

La aplicación de tecnologías digitales a corto y largo plazo en las enfermedades endocrinológicas y metabólicas está teniendo un amplio empleo y desarrollo internacionalmente y, muy especialmente, en el control de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y trastornos del crecimiento, con especial atención a nuevas vías de educación y comunicación, y al desarrollo que puedan aportar los robots interactivos y la inteligencia artificial en el presente y el futuro.

Los pacientes y los facultativos deberán valorar de forma rigurosa las necesidades y la eficacia de las herramientas de salud digital que puedan requerirse para una adecuada medicina de precisión y personalizada.

Nuestro sistema de salud debe asumir los nuevos retos que plantea la medicina de precisión, tanto en personal como en infraestructuras, que son y serán imprescindibles para poder aplicar nuestros conocimientos y ofertar a nuestros pacientes nuestros mejores recursos.

Bibliografía

1. Delpierre C, Lefèvre T. Precision and personalized medicine: What their current definition says and silences about the model of health they promote. Implication for the development of personalized health. Front Sociol 2023; 8: 1112159.

2. Senier L, Brown P, Shostak S, Hanna B. The socio-exposome: advancing exposure science and environmental justice in a post-genomic era. Environ Sociol 2017; 3: 107-121.

3. Vineis P, Barouki R. The exposome as the science of social-to-biological transitions. Environ Int 2022; 165. 107312.

4. Ziegelstein RC. Personomics: the missing link in the evolution from precision medicine to personalized medicine. J Pers Med 2017; 7: 11.

5. Lorite P, Domínguez JN, Palomeque T, Torres MI. Extracellular vesicles: advanced tools for disease diagnosis, monitoring, and therapies. Int J Mol Sci 2025; 26: 189.

6. Yang PC, Jeng MT, Yarov-Yarovoy V, Santana LF, Vorobyov I, Clancy CE. Toward digital twin technology for precision medicine. JACC Clin Electrophysiol 2024; 10: 359-64.

7. Fernandez-Luque L, Al Herbish A, Al Shammari R, Argente J, Bin-Abbas B, Deeb A, et al. Digital health for supporting precision medicine in paediatric endocrinology disorders: opportunities for improved patient care. Front Pediatr 2021; 9: 715705.

8. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of growth disorders-wchich patients require genetic testing? Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 602.

9. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 499-522.

10. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. EMBO Mol Med 2014; 6: 299-306.

11. Akin L, Rizzoti K, Gregory LC, Corredor B, Le Quesne Stabej P, Williams H, et al. Pathogenic variants in RNPC3 are associated with hypopituitarism and primary ovarian insufficiency. Genet Med 2022; 24: 384-397.

12. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. EMBO Mol Med 2016; 8: 363-74.

13. Grange LJ, Reynolds JJ, Ullah F, Isidor B, Shearer RF, Latypova X, , et al. Pathogenic variants in SLF2 and SMC5 cause segmented chromosomes and mosaic variegated hyperploidy. Nat Commun 2022; 13: 6664.

14. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology and genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet A 2023; 191: 1164-209.

15. Benito-Sanz S, Gorbenko del Blanco D, Huber C, Thomas NS, Aza-Carmona M, Bunyan D, et al. Characterization of SHOX deletions in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) reveals genetic heterogeneity and no recombination hotspots. Am J Hum Genet 2006; 79: 409-14.

16. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. The complex web of obesity: from genetics to precision medicine. Expert Rev Endocrinol Metab 2024; 19: 403-18.

17. Kühnen P, Argente J, Clément K, Dollfus H, Dubern B, Farooqi S, et al. IMPROVE 2022 International Meeting on Pathway-Related Obesity: vision of excellence. Clin Obes 2024; 14: e12659.

18. Argente J, Tena-Sempere M. Clinical and molecular features of patients with leptin and leptin receptor deficiency: lessons of 25 years of research. J Clin Endocrinol Metab 2023; 109: e424-5.

19. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, et al. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 57-68.

20. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 203-216.

21. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. Endocr Rev 2023; 44: 193-221.

22. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by *MKRN3* Mutations. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 1041-50.

23. Montenegro L, Labarta JI, Piovesan M, Canton APM, Corripio R, Soriano-Guillén L, et al. Novel genetic and biochemical findings of DLK1 in children with central precocious puberty: a Brazilian-Spanish study. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa461.

24. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101262.

25. Canton APM, Tinano FR, Guasti L, Montenegro LR, Ryan F, Shears D, et al. Rare variants in the MECP2 gene in girls with central precocious puberty: a translational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 545-54.

26. McCullough ME, Letourneau-Freiberg LR, Naylor RN, Greeley SAW, Broome DT, Tosur M, et al. Advancing monogenic diabetes research and clinical care by creating a data commons: The Precision Diabetes Consortium (PREDICT). J Diabetes Sci Technol 2025; [Online ahead of print].

27. O CK, Fan YN, Fan B, Lim C, Lau ESH, Tsoi STF, et al. Precision medicine to redefine insulin secretion and monogenic diabetes-randomized controlled trial (PRISM-RCT) in Chinese patients with ypung-onset diabetes: design, methods and baseline characteristics. BMJ Open Diabetes Res Care 2024; 12: e004120.

28. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2022: the diagnosis and management of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022; 23: 1188-211.

29. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, stating, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr 2024; 11: 1-30.

30. Martos-Moreno GÁ, Travieso-Suárez L, Pozo-Román J, Muñoz-Calvo MT, Chowen JA, Frilander MJ, et al. Response to growth hormone in patients with RNPC3 mutations. EMBO Mol Med 2020; 12: e13132.

31. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, Chowen JA, Martos-Moreno GÁ, Hawkins F, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor-1 improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3879-83.

32. Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol 2025; [Online ahead of print].

33. Tillman EM, Mertami S. Precision medicine to identify, prevent, and treat pediatric obesity. Pharmacotherapy 2024; 44: 939-47.

34. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and sa-

fety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 960-970.

35. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 859-68.

36. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 29-37.

37. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. An Pediatr (Engl Ed) 2018; 88: 356.e1-11.

38. Tenorio J, Álvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, Martos-Moreno GÁ, Mandrile G, de la Flor Crespo M, et al. Molecular and clinical análisis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. Am J Med Genet A 2017; 173: 601-610.

39. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int 2024; 35: 431-8.

40. Ali DS, Mirza RD, Hussein S, Alsarraf F, Alexander RT, Abu Alrob H, et al. Systematic review: efficacy of medical therapy on outcomes important to pediatric patients with X-linked hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2025; [Online ahead of print].

41. Blom DJ, Marais AD, Raal FJ. Homozygous familial hypercholesterolemia treatment: new developments. Curr Atheroscler Rep 2025; 27: 22.

42. Ajmal N, Bogart MC, Khan P, Max-Harry IM, Healy AM, Nunemaker CS. Identifying promising immunomodulators for type 1 diabetes (T1D) and islet transplantation. J Diabetes Res 2024; 2024: 5151171.