



Sumario

Diciembre 2022, VOLUMEN 13 (2)

Editorial

- Hormona de crecimiento de larga acción: una nueva alternativa terapéutica, ¿y ahora qué hacemos?..... 1
Long-acting growth hormone: a new therapeutic alternative, and what do we do now?

Originales

- Estudio epidemiológico de diabetes mellitus tipo 1 en población pediátrica de la Comunidad Valenciana.. 5
Epidemiological study of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population in the Valencian Community
- Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 tratados con múltiples dosis de insulina 16
Characterisation and metabolic control of paediatric patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple doses of insulin
- Singularities of the Endocrine Causes of Hypoglycemia in the Pediatric Age 27
Singularidades de las causas endocrinas de hipoglucemia en la edad pediátrica
- Utilidad del aclaramiento renal de agua libre de electrolitos en el diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética..... 36
Utility of renal clearance of electrolyte-free water in the diagnosis of the syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone
- Menores en situación de transexualidad: ¿existen diferencias en función del sexo? Aspectos epidemiológicos y de metabolismo fosfocálcico..... 41
Transgender children – are there any differences according to sex? An epidemiological, demographic and basal phosphocalcic metabolism description

Revisiones

- Actualización del tratamiento médico del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil 51
Update on the medical treatment of overweight and obesity in children and adolescents

Casos clínicos

- Hipocalcemia grave secundaria a pseudohipoparatiroidismo en niña con antecedente de obesidad precoz y macrosomía 64
Severe hypocalcemia due to pseudohypoparathyroidism in a girl with a history of early obesity and macrosomia
- Displasia geofísica de tipo 2 asociada a una variante patogénica en *FBN1*..... 73
Geophysic dysplasia type 2 associated with FBN1 pathogenic variant
- Hipoaldosteronismo como forma de presentación de hipoplasia suprarrenal congénita por mutación en *NROB1 (DAX-1)* 79
Hypoaldosteronism as a form of presentation of congenital adrenal hypoplasia due to mutation in NROB1 (DAX-1)

In memoriam

- Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. *In memoriam* 84
Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. In memoriam

Premios

- Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2023 85
FSEEP Awards 2023



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

José M^a Gómez Vida

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7^a Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

Directores asociados

Laura Audí Parera

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego de Sotto Esteban

Pediatría Clínica Rotger Palma

Universidad Islas Baleares

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario. Basurto. Vizcaya

José M^a Gómez Vida

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario "San Cecilio"

de Granada

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.




PULSO
ediciones

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto

soporte.revista@seep.es

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Número 2

EDITORIAL

- Hormona de crecimiento de larga acción: una nueva alternativa terapéutica, ¿y ahora qué hacemos? 1
Long-acting growth hormone: a new therapeutic alternative, and what do we do now?
José Ignacio Labarta Aizpún

ORIGINALES

- Estudio epidemiológico de diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica de la Comunidad Valenciana.. 5
Epidemiological study of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population in the Valencian Community
Cristina del Castillo Villaescusa, Natividad Pons Fernández, Elena Gastaldo Simeón, Nuria Espinosa Seguí,
Pilar Valverde Viu, Ana Pilar Nso Roca, Julia Sánchez Zahonero, Inés Costa Alcácer
- Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1
tratados con múltiples dosis de insulina..... 16
*Characterisation and metabolic control of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus treated
with multiple doses of insulin*
María Vázquez Sánchez, Esther Pitarch Roca, Verónica Gimeno-Hernández Garza, Irene Antoñanzas Torres, Marta
Ferrer Lozano, Antonio de Arriba Muñoz
- Singularities of the Endocrine Causes of Hypoglycemia in the Pediatric Age 27
Singularidades de las causas endocrinas de hipoglucemia en la edad pediátrica
Inês Vieira, Laura Correia, Isabel Dinis, Rita Cardoso, Joana Caetano, Dírcea Rodrigues, Isabel Paiva, Alice Mirante
- Utilidad del aclaramiento renal de agua libre de electrolitos en el diagnóstico del síndrome de
secreción inadecuada de hormona antidiurética 36
*Utility of renal clearance of electrolyte-free water in the diagnosis of the syndrome of inadequate secretion
of antidiuretic hormone*
Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Unai Hernandez Dorronsoro
- Menores en situación de transexualidad: ¿existen diferencias en función del sexo?
Aspectos epidemiológicos y de metabolismo fosfocálcico 41
*Transgender children – are there any differences according to sex? An epidemiological, demographic and basal
phosphocalcic metabolism description*
Paula Díaz Fernández, Gema Grau Bolado, Amaia Vela Desojo, Itxaso Rica Echevarría

REVISIONES

- Actualización del tratamiento médico del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil..... 51
Update on the medical treatment of overweight and obesity in children and adolescents
María José Rivero-Martín, María Cristina Azcona-Sanjulian, María Pilar Bahillo Curieses, Judit Bassols, María Rosaura
Leis Trabazo, Ana Pilar Nso-Roca, María Ruíz Del Campo, Consuelo Sánchez-Garre, Marta Ramon-Krauel

CASOS CLÍNICOS

- Hipocalcemia grave secundaria a pseudohipoparatiroidismo en niña con antecedente
de obesidad precoz y macrosomía 64
Severe hypocalcemia due to pseudohypoparathyroidism in a girl with a history of early obesity and macrosomia
Cristina Armero-Bujaldón, Estefanía Moratalla Jareño, Alejandro Ramírez Arredondo, Diego de Sotto-Esteban, María
Caimari Jaume, Guiomar Pérez de Nanclares, Arrate Pereda
- Displasia geofísica de tipo 2 asociada a una variante patogénica en *FBN1* 73
Geleophysic dysplasia type 2 associated with FBN1 pathogenic variant
Iris González Cabaleiro, M. Carmen Lourdes Rey Cordo, José Luis Chamorro Martín, María Nieves Balado Insunza,
Ana Concheiro Guisán
- Hipoaldosteronismo como forma de presentación de hipoplasia suprarrenal congénita por
mutación en *NROB1 (DAX-1)* 79
Hypoaldosteronism as a form of presentation of congenital adrenal hypoplasia due to mutation in NROB1 (DAX-1)
Vanessa Cancela Muñoz, Elena Artola Aizalde, Miren Alicia Apilanez Urquiola, Itziar Sota Busselo

IN MEMORIAM

- Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. *In memoriam*..... 84
Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. In memoriam
Dr. Ángel Ferrández Longás

PREMIOS

- Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2023 85
FSEEP Awards 2023

Hormona de crecimiento de larga acción: una nueva alternativa terapéutica, ¿y ahora qué hacemos?

Long-acting growth hormone: a new therapeutic alternative, and what do we do now?

José Ignacio Labarta Aizpún

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) tiene más de 40 años de historia desde su producción en 1981 y posterior indicación en 1985 para el déficit de la hormona de crecimiento (GH) en la infancia. Inicialmente se administraba tres veces a la semana, pero, con el deseo de remedar la fisiología de la secreción endógena de GH y potenciar el efecto promotor del crecimiento, pasó a ser de administración diaria subcutánea antes de acostarse. Su eficacia y seguridad han sido bien estudiadas a lo largo de estos años, y ello ha permitido ampliar sus indicaciones a otras condiciones de talla baja patológica y a situaciones en las que el objetivo es mejorar la composición corporal y el perfil metabólico. A pesar de la experiencia acumulada, el tratamiento con rhGH plantea hoy en día diferentes lagunas o cuestiones sin resolver. Entre estas 'lagunas' se podrían nombrar: la variabilidad en la respuesta, la dificultad para identificar pacientes respondedores con ganancia significativa de talla y pacientes no respondedores, y la necesidad de mejorar la adherencia y aliviar el impacto que un tratamiento crónico de inyección diaria, la denominada carga de la enfermedad, tiene sobre el niño y su familia. Estudios recientes indican que solamente

un 30% de los pacientes muestra una buena adherencia, definida como la pérdida de menos de una dosis semanal, y que hasta un 52% de los pacientes interrumpe el tratamiento antes de lo recomendado. Es en este contexto en el que se ha pensado que la aparición de la hormona de crecimiento de larga acción (GHLA) podría llenar algunas de estas lagunas y mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, los beneficios potenciales de la GHLA son menor frecuencia de inyecciones, potencial mejora de los resultados clínicos al mejorar la adherencia, menor carga de la enfermedad sobre el paciente, la familia y los cuidadores, y mejor tolerabilidad y aceptación del tratamiento, todo lo cual redundaría en una mejora de la calidad de vida para el paciente y su entorno.

La historia de la GHLA no es reciente y el primer intento de una formulación de larga acción fue una GH depot en una solución de gelatina al 15% en 1979, pero no logró conseguir concentraciones de GH satisfactorias y se abandonó. No fue hasta 1999 cuando se aprobó y comercializó la primera GHLA de administración bisemanal en Estados Unidos con objeto de mejorar la adherencia y el cumplimiento. Sin embargo, no fue una experiencia exitosa, ya que se retiró del mercado en 2004 por problemas de producción y por una menor eficacia en los estudios de seguimiento. Tras esta primera experiencia se reconsideraron los objetivos, de modo que la GHLA no solamente debía facilitar el cumplimiento y mejorar la adherencia, sino que también tenía que demostrar una no inferioridad en términos de eficacia y seguridad en relación con la rhGH de

Correspondencia:

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Jefe de Servicio
Profesor Titular de Pediatría
Unidad de Endocrinología.
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza 50009
jilabarta@salud.aragon.es

administración diaria. Desde entonces hasta la actualidad se han desarrollado hasta 20 moléculas con propiedades y mecanismos diferentes, de administración semanal, bisemanal y mensual. Los mecanismos desarrollados para prolongar la vida media de la GH han sido variados, buscando procedimientos que retrasaran su aclaramiento renal o métodos que produjeran una liberación prolongada. No todas han tenido la misma progresión en su desarrollo y, a pesar de que diferentes moléculas han mostrado un efecto promotor del crecimiento, muchas de ellas no han sido aprobadas por las agencias internacionales. En la actualidad, las tres moléculas de GHLA que han mostrado un efecto no inferior a la rhGH diaria en ensayos en fase II y en fase III en el déficit de GH en la infancia son somatrogón⁽¹⁾, lonapegsomatropina⁽²⁾ y somapacitán⁽³⁾. En la [Tabla 1](#) se presentan sus características y su eficacia tras un año de tratamiento en comparación con la rhGH diaria.

Estas tres moléculas de GHLA han mostrado un incremento de la velocidad de crecimiento y ganancia de talla tras un año de tratamiento no inferior a la rhGH diaria, sin efectos adversos y con buena tolerancia. Los estudios de extensión de los ensayos clínicos han mostrado un efecto sostenido y mantenido en el tiempo, con una progresiva normalización de la talla tras 3-5 años de tratamiento, de manera que el paciente alcanza una talla normal para la población y se sitúa en su rango genético. Los estudios demuestran un claro efecto beneficioso en

las variables que miden la carga de la enfermedad y la experiencia del tratamiento, tanto a nivel del paciente como de la familia y los cuidadores. La incidencia de efectos adversos es similar en ambos grupos y únicamente cabría destacar un mayor porcentaje de reacción local de tipo eritema o prurito en la zona de inyección de carácter leve y transitorio en el grupo que recibió la GHLA. La progresión de la edad ósea y los cambios en el metabolismo glucídico son similares a los encontrados con la rhGH diaria. Los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) se incrementan de una manera dependiente de la dosis, al igual que los niveles de la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina, con una normalización a lo largo del tratamiento y manteniéndose dentro de los niveles de normalidad sin superar las dos desviaciones estándar. Al ser moléculas no idénticas a la GH humana, ya que han sido modificadas para prolongar su vida media, una cuestión que ha suscitado mucho interés ha sido su inmunogenicidad y el desarrollo de anticuerpos. El estudio de seguimiento de Deal et al⁽¹⁾ muestra que los pacientes tratados con GHLA tienen una positividad de anticuerpos en un porcentaje significativamente mayor a los pacientes tratados con rhGH diaria. Si bien esta diferencia es significativa, ello no se traduce en una diferencia de eficacia, ni de niveles de IGF-I ni de efectos adversos, por lo que se considera que estos anticuerpos no son neutralizantes y no tendrían consecuencias sobre la eficacia y la seguridad. Por ello, sobre la base de los estudios publicados, se

Tabla 1. Características de las moléculas de GHLA aprobadas por las agencias internacionales y su efecto tras un año de tratamiento.

	Somatrogón	Somapacitán	Lonapegsomatropina
Mecanismo de acción	Fusión de la GH con el extremo-CTP de la hCG	Unión reversible no covalente GH-albúmina	Conjugación transitoria de la GH con metoxipolietilenglicol
Peso molecular (kDa)	41	23,3	22
Dosis (mg/kg/semana)	0,66	0,16	0,24
Velocidad de crecimiento (cm/año), rhGHLA	10,1	11,2	11,2
Velocidad de crecimiento (cm/año), rhGHD	9,8	11,7	10,3
Diferencia estimada (95% de IC)	+0,3 (-0.2;0.9)	-0,5 (-1.1;0.2)	+0,9 (0.2;1.5)
IGF-I, DE, rhGHLA	+0,65	+0,28	+0,72
IGF-I, DE, rhGHD	-0,69	+0,1	-0,02
Aprobación	Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón	Estados Unidos, Unión Europea, Japón ^a	Estados Unidos, Unión Europea

DE: desviación estándar; GH: hormona de crecimiento; hCH: gonadotropina coriónica humana; IGF-I: factor de crecimiento pseudoinsulínico I; rhGHLA: hormona de crecimiento recombinante humana de larga acción; rhGHD: hormona de crecimiento recombinante humana diaria. ^a Aprobado para adultos con déficit de GH y pendiente de aprobación para el déficit de GH en la infancia.

puede afirmar que la GHLA muestra una eficacia y un perfil de seguridad no inferior a la rhGH diaria en niños con déficit de GH, motivo por el cual las agencias internacionales han aprobado su indicación en el déficit de la GH en la infancia.

En relación con el uso de la GHLA desde un punto de vista fisiológico, es necesario realizar algunas consideraciones. Ante un déficit hormonal, y como concepto general, el objetivo terapéutico que se debe conseguir es realizar un tratamiento sustitutivo que simule, en la medida de lo posible, la fisiología normal y sitúe al paciente en la máxima normalidad. El ejemplo que mejor ilustra este objetivo es el hipotiroidismo primario congénito, en el que el tratamiento precoz y sustitutivo con tiroxina normaliza la evolución del paciente. No cabe duda de que el tratamiento con GHLA no simula la fisiología de la secreción de GH endógena y tampoco se parece al mecanismo de acción de la rhGH diaria, que, si bien no remeda al completo la fisiología normal, sí se conoce su perfil de seguridad y eficacia gracias a los estudios de farmacovigilancia y seguimiento. Aunque los estudios en animales de experimentación han demostrado que la administración pulsátil de la GH se asocia con un mejor crecimiento y una mayor producción de IGF-I, los estudios en humanos no han conseguido demostrar diferencias en los efectos metabólicos y de generación de IGF-I entre la infusión continua y la administración de GH a pulsos. Mucho se ha especulado sobre los mecanismos de acción de la GHLA. Dado que la GHLA es una molécula grande y de mayor peso molecular, se especula sobre su limitado acceso a los tejidos diana, y es razonable pensar que su biodisponibilidad tisular sea diferente a la rhGH diaria.

La farmacocinética y la farmacodinamia de la GHLA es muy diferente a las de la rhGH diaria. La vida media estimada de la GHLA es 5-10 veces superior a la rhGH diaria y la administración semanal de GHLA conlleva elevaciones suprafisiológicas de GH. Tras la administración de GHLA semanal se produce un incremento de los niveles de IGF-I, que alcanzan su nivel pico al segundo día, al cuarto día alcanzan su nivel medio y posteriormente disminuyen hasta alcanzar los niveles basales pretratamiento. Este patrón de comportamiento de los niveles de IGF-I es diferente al que se encuentra con la administración de rhGH diaria, donde los niveles de IGF-I alcanzan un nivel determinado tras varias semanas de tratamiento y se mantienen estables a lo largo del tiempo. A partir de los datos obtenidos de los estudios en fase II y en fase III, se han desarrollado modelos farmacodinámicos que permiten predecir el nivel medio estimado de IGF-I que el paciente presenta tras la administración de la GHLA a partir de una única determinación sérica, ya que los niveles varían a lo largo de los siete días, independientemente del día en que se haya realizado la ex-

tracción. Es lógico pensar que la eficacia de la GHLA va a estar en relación con los niveles medios de IGF-I alcanzados. Si bien los niveles medios de IGF-I se mantienen dentro de la normalidad, en un 17% de pacientes se alcanzan niveles pico de IGF-I a las 48-72 horas superiores a los valores normales. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles de IGF-I y el riesgo de presentar una neoplasia, pero no se ha establecido el nivel de corte de IGF-I (*cut-off*) a partir del cual se produce un riesgo clínicamente significativo. El impacto que estas elevaciones transitorias de IGF-I tengan a largo plazo se tendrá que conocer y dilucidar en estudios de seguimiento.

Quedan, pues, muchos temas por responder en relación con la GHLA que en el futuro iremos conociendo. Cabe preguntarse por la eficacia de estas moléculas en otras condiciones de talla baja patológica. Se conoce la dosis óptima, pero no se ha establecido cómo debe establecerse la monitorización de estos pacientes ni en qué momento debe hacerse la monitorización de los niveles de IGF-I y qué criterios utilizar para modificar la dosis, teniendo como objetivo mantener los niveles de IGF-I dentro de la normalidad. La monitorización de los niveles de IGF-I debe tener en consideración los días de intervalo tras la administración de la GHLA, e, igualmente, cada molécula de GHLA, al ser moléculas distintas y con mecanismos de producción diferentes, deberá establecer su modelo de predicción de los niveles medios de IGF-I a partir de una determinación aleatoria. Se desconoce la trascendencia y las consecuencias a largo plazo de estas elevaciones transitorias y no fisiológicas de los niveles de GH y de IGF-I sobre el perfil metabólico, la composición corporal y el riesgo oncogénico, así como las consecuencias que tiene la persistencia en la sangre de los anticuerpos antimolécula de GHLA.

Se deberán hacer estudios de seguimiento en la vida real que verifiquen el beneficio de la GHLA sobre la adherencia y sobre la calidad de vida a largo plazo. Si los estudios realizados han tenido como objetivo demostrar una no inferioridad en comparación con la rhGH diaria, se deberá demostrar que esta alternativa terapéutica es coste-efectiva. Se requieren y es necesario realizar estudios de farmacovigilancia en fase IV que demuestren la eficacia y la seguridad a largo plazo (estudios independientes, internacionales, multicéntricos y en los que se compartan datos más allá de los intereses comerciales). El pediatra endocrino deberá identificar a los pacientes candidatos para esta nueva molécula e individualizar su indicación. En este sentido, los pacientes con problemas de adherencia (adolescentes, pacientes con fobias a las agujas, pacientes que combinan diferentes tratamientos y con entornos familiares especiales) serían los que más se

beneficiarían. Por el contrario, los pacientes con déficits graves y tendencia a las hipoglucemias podrían no ser buenos candidatos, ya que estos pacientes podrían ser susceptibles de tener hipoglucemias cuando los niveles de GH disminuyan y se sitúen en niveles umbrales pretratamiento y cese el efecto. En los pacientes con antecedentes oncológicos deberán prevalecer los criterios de seguridad. El pediatra endocrino, una vez aprobada su comercialización, tendrá la posibilidad de ofrecer esta alternativa terapéutica a sus pacientes, y, en este sentido, las familias deberán recibir una información rigurosa y honesta sobre los beneficios, las limitaciones y la experiencia existente, y compararlos con los beneficios y la carga que supone el uso de la rhGH diaria. Será necesario hablar de eficacia, seguridad y también de carga de la enfermedad, tolerabilidad y calidad de vida. El uso de la rhGH diaria cuenta con un histórico muy consistente de seguridad y eficacia a largo plazo, y el clínico debe ofrecer siempre a sus pacientes la mejor opción posible basándose en los conocimientos actuales. No cabe duda de que se ha abierto una nueva era en el uso de la GH con la aprobación de la GHLA, que puede suponer importantes beneficios para la calidad de vida de los pacientes y sus familias por la mejora en la carga de la enfermedad. En este sentido, el pediatra endocrino deberá ofrecer a los pacientes esta alternativa, desde el rigor de los conocimientos y buscando lo mejor para el paciente tanto a corto como a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Starwarska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and safety of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e2717-2728.
2. Thornton PS, Maniatis AS, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3184-3195.
3. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. Weekly sompacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL 4 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3378-3388.

Estudio epidemiológico de diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica de la Comunidad Valenciana

Epidemiological study of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population in the Valencian Community

Cristina del Castillo Villaescusa¹, Natividad Pons Fernández², Elena Gastaldo Simeón³, Nuria Espinosa Seguí⁴, Pilar Valverde Viu⁵, Ana Pilar Nso Roca⁶, Julia Sánchez Zahonero⁷, Inés Costa Alcácer⁸, Grupo Valenciano de Endocrinología Pediátrica*

* *Endocrinología Pediátrica. Valencia, Valencia (España)*

¹ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Valencia (España)*

² *Endocrinología Pediátrica. Hospital de Xàtiva. Xàtiva, Valencia (España)*

³ *Endocrinología Pediátrica. Hospital de la Ribera. Alzira, Valencia (España)*

⁴ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)*

⁵ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante (España)*

⁶ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. San Juan d'Alacant, Alicante (España)*

⁷ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, Valencia (España)*

⁸ *Endocrinología Pediátrica. Hospital de Manises. Manises, Valencia (España)*

*Grupo Formado por: José Juan Alcón Sáez (Hospital General Universitario de Valencia), Fernando Aleixandre Blanquer (Hospital General Universitario de Elda), Fernando Calvo Rigual (Hospital de Xàtiva), José Contreras Suay (Hospital de Requena), Inés Costa Alcácer (Hospital de Manises), Mónica Cubo García (Hospital General de Castellón), Lourdes Escribá Cholbi (Hospital de Denia), Nuria Espinosa Seguí (Hospital Vega Baja de Orihuela), Miguel Ángel Fuentes Castelló (Hospital General Universitario de Elche), Elena Gastaldo Simeón (Hospital de la Ribera), Juan Manuel Gea Ros (Hospital Marina Baixa), Noelia Gilabert Martínez (Hospital Universitario de Torrevieja), Eva González Oliva (Hospital General Universitario de Elda), M.a Ángeles Llácer Ortiz (Hospital Virgen de los Lirios), Antonio Martínez Carrascal (Hospital de Requena), Andrés Mingorance Delgado (Hospital General Universitario de Alicante), Almudena Navarro Ruiz (Hospital Quirón Valencia), Ana Pilar Nso Roca (Hospital Universitario San Juan de Alicante), Pilar Pérez Yuste (Hospital Marina Baixa), Amparo Plasencia Couchoud (Hospital Virgen del Consuelo), Natividad Pons Fernández (Hospital de Xàtiva), Carmen Rodríguez Pérez (Hospital Francesc de Borja), María Rodríguez Ramos (Hospital de Vinaròs), Julia Sánchez Zahonero (Hospital Clínico Universitario de Valencia), Inmaculada Tarazona Casany (Hospital Clínico Universitario de Valencia), Pilar Terrádez Marco (Hospital Virgen del Consuelo), Pilar Valverde Viu (Hospital Universitario del Vinalopó), Cristina del Castillo Villaescusa (Hospital Universitario Dr. Peset Valencia)

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que se inicia fundamentalmente en edad pediátrica y presenta un incremento en

los últimos años. Interesa observar qué está pasando en nuestro medio para contribuir a su mejor conocimiento.

Objetivos.

- Conocer características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017.
- Conocer la incidencia estimada y las diferencias en función de las áreas geográficas.

Correspondencia:

Cristina del Castillo Villaescusa
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Dr. Peset,
Avenida Tres Cruces, 84-5, 46014, Valencia, España
E-mail: crisidc@gmail.com, c.delcastillo@uv.es

- Describir aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad y la influencia de variables demográficas y ambientales.

Sujetos y método. Estudio descriptivo sobre menores de 15 años diagnosticados de DM1 desde 2013 a 2017 en la Comunidad Valenciana. Fuentes: unidades hospitalarias especializadas y Asociación Valenciana de Diabetes.

Resultados. 551 casos. Media de incidencia estimada de 19,1 casos/100.000 habitantes/año, más baja en menores de 5 años (12,9 casos/100.000 habitantes/año) ($p < 0,01$) y sin diferencias significativas por sexo. Predominio sur-oeste con incidencias de más de 25 casos/100.000 habitantes/año en cinco departamentos de salud. Predominio de los diagnósticos más precoces, sobre todo en menores de 5 años. Con el tiempo aumentó la sospecha diagnóstica por parte de las familias. Cetoacidosis diabética (CAD) en el 33% (graves, 36%), más en los grupos de mayor edad y en los descendientes de extranjeros. Media de hemoglobina glucosilada del 11,4%, menor en los más pequeños y mayor si había CAD. Anticuerpos antipancreáticos más frecuentes: IA2 (39,4%) e ICA (27,9%).

Conclusiones. La tasa de incidencia estimada es 'alta' o 'muy alta' en la mayor parte de la Comunidad Valenciana. El predominio sur-oeste en nuestra comunidad refleja la ausencia de un gradiente dependiente de la latitud. Se detecta una mejoría en el conocimiento de la enfermedad por parte de las familias y un diagnóstico temprano en la mayoría de los casos. El antecedente familiar más frecuente es la DM2, y entre los antecedentes personales, un 3,4% presenta celiaquía y un 2,5% tiroiditis en el inicio de la DM1. La existencia de CAD en todo el grupo estudiado es del 33%, pero sólo en un 35,6% es grave, especialmente en los mayores. Se detectan más inicios en las estaciones y meses más fríos.

Palabras clave: *diabetes mellitus de tipo 1, epidemiología, niños*

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a chronic disease that begins mainly in the paediatric age and is showing a progressive increase in recent years. It is necessary to know its clinical and epidemiological characteristics in depth in order to improve the clinical state at the onset of this disease.

Objectives.

- To know the epidemiological characteristics of paediatric T1D in the Valencian Community in the period 2013-2017.

- To know the estimated incidence and the differences depending on geographical areas.

- To describe and analyse clinical and analytical aspects at the onset of the disease and the influence of demographic and environmental variables.

Subjects and method. Descriptive study of children under 15 years of age diagnosed with T1D between 2013 and 2017 in the Valencian Community. Data was collected directly from hospital units responsible for the diagnosis and follow-up of children with T1D and from the Valencian Diabetes Association.

Results. Altogether 551 cases were obtained. The estimated average incidence rate was 19.1 c/105h-a with an increase in 2015 and 2016. The lowest incidence occurred in children under 5 years of age (12.9 c/105h-a) ($p < 0.01$) with no significant differences by sex. Geographically, a south-west predominance was detected with very high incidences (more than 25 c/105h-a) in five health departments. There was a predominance of the early diagnoses, especially in children under 5 years of age. Over time, the detection by families increased. DKA occurred in 33% (severe 36%), more being found in the older age groups and in the descendants of foreigners. The mean HbA1c was 11.4% and lower in the youngest group and in those who had DKA. The most common antipancreatic antibodies were IA2 (39.4%) and ICA (27.9%).

Conclusions. The estimated incidence rate is "high" or "very high" in most parts of the Valencian Community, according to the international classification of the DIAMOND project (WHO). The south-west dominance in our community reflects the absence of a latitude-dependent gradient. An improved knowledge of the disease by families is detected, as well as an early diagnosis in most cases. DM2 is the most frequent antecedent in relatives. Celiac disease is found in 3.4% and thyroiditis in 2.5%. We find ketoacidosis in 33%, but only 35.6% is severe (especially the oldest). More cases are detected in the colder seasons and months.

Key words: *children, epidemiology, type 1 diabetes mellitus.*

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más importantes en la infancia, con un aumento de incidencia a nivel mundial. Su etiología es multifactorial, lo que dificulta su prevención y diagnóstico precoz. La influencia de factores ambientales implicados con factores genéticos, admitidos por amplios estudios, no deja claridad absoluta.

Por eso todavía es de interés describir, en una determinada área geográfica, las características epidemiológicas y formas de presentación en el inicio de la enfermedad.

Aunque son múltiples los estudios epidemiológicos en España, no existen en todas las comunidades autónomas y la metodología empleada no es totalmente estandarizada. En las regiones donde se dispone de registro oficial, se encuentra una mayor exhaustividad y fiabilidad, como en Cataluña ⁽⁸⁾, Aragón ⁽⁷⁾, Castilla-La Mancha ⁽³³⁾, Andalucía ^(32,40) y Madrid ⁽³⁹⁾. El trabajo realizado en Aragón, uno de los más recientes y completos, dispone de dicho registro y ha permitido extraer conclusiones importantes. No obstante, lo ideal sería realizar un estudio que abarcara todo el país.

En este trabajo observacional descriptivo se persigue analizar cuáles son los datos de incidencia de DM1 en la Comunidad Valenciana y si hay cambios a lo largo de los cinco años de estudio.

Objetivos

Conocer las características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017, la incidencia estimada durante el período estudiado y describir aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad y la influencia de variables demográficas y ambientales.

Materiales y métodos

Población a estudio

Pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 de la Comunidad Valenciana en edad pediátrica (menores de 15 años) entre los años 2013 y 2017, ambos incluidos.

Criterios de inclusión

- Niños menores de 15 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Inicio de DM1 definida según los criterios de la American Diabetes Association ⁽¹⁾.
- Residir en la Comunidad Valenciana en el momento del inicio y durante los seis meses previos al diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Todos los pacientes que no residían en la Comunidad Valenciana al menos durante los seis meses previos al diagnóstico.

- Extranjeros no residentes en la Comunidad Valenciana al menos un año antes.
- Otros tipos de diabetes que no sean DM1.

Fuentes de información

Fuente principal

La fuente principal de información fue la declaración de los médicos especialistas en endocrinología pediátrica de hospitales de la Comunidad Valenciana a través de una encuesta.

Se contactó directamente por reuniones de grupo o por correo electrónico con los profesionales de los 27 hospitales públicos y privados que existen en la comunidad. Se especificaron los objetivos y se solicitó su colaboración. Asimismo, se reguló con ellos la forma de rellenar la encuesta. A tal efecto, se elaboró previamente un página web privada en la que, mediante una clave, se permitía el acceso directo a la encuesta. Los datos introducidos se recogieron automáticamente en una base de datos que únicamente pudo ser vista y modificada por el investigador principal. Periódicamente se pudieron proporcionar resúmenes de los casos introducidos a cada investigador colaborador para contrastar la información.

El cuestionario de recogida de datos diseñado fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Dr. Peset previamente a su difusión.

Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias consultadas, independientes de la fuente principal, fueron la Asociación Valenciana de Diabetes, la Direcció General de Salut Pública, la Conselleria de Sanitat (base de datos SIA-GAIA), la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria y el Instituto Nacional de Estadística.

Datos recogidos

- Datos generales de filiación: edad, sexo y procedencia de los progenitores. Se clasificaron según los grupos de edad recomendados por el proyecto DIAMOND (Organización Mundial de la Salud) (0-4 años, 5-9 años y 10-14 años) ^(2,3). Se consideró como procedencia extranjera si uno o ambos progenitores eran extranjeros.
- Datos clínicos de la enfermedad (antecedentes, características de presentación en el diagnóstico, presencia de cetoacidosis diabética

participantes. De éstos se excluyeron inicialmente los siguientes casos por no cumplir los criterios de inclusión:

- Catorce de los inicialmente recogidos no correspondían a los años de estudio (anteriores al 2013).
- Uno se inició fuera de España, aunque se realiza el seguimiento en nuestra comunidad.
- Dos eran mayores de 15 años.
- Dieciocho repetidos por el mismo hospital.

Del resto, se realizó un cribado de datos según fecha de nacimiento, fecha de inicio y cuatro últimos dígitos del número SIP. Se identificaron casos iguales remitidos por distintos hospitales y se eliminaron los duplicados.

De fuentes secundarias, como la Asociación Valenciana de Diabetes, se obtuvieron 19 casos. De éstos, se excluyeron siete por no cumplir los criterios de inclusión o por estar duplicados. De los 12 restantes, se utilizaron solo siete, los que pertenecían a los departamentos estudiados.

Características generales de la muestra

Edad y sexo

La media de edad en el inicio fue de $8,03 \pm 3,94$ años, sin apreciarse diferencias significativas entre los diferentes años ($p = 0,248$). Tampoco hubo diferencias entre sexos de forma global.

Aunque la mayoría de los niños con diabetes estuvo en los grupos de 5-9 años y 10-14 años, no hubo diferencias significativas ni tan siquiera con los más pequeños en el número absoluto de casos. Sí que se observó un incremento de casos en niñas de 9-11 años y en niños de 12-14 años cuando analizamos la edades de forma más pormenorizada ($p < 0,01$) (Figura 3).

Procedencia

El 17,4% tenía padres de origen inmigrante en una o en las dos ramas (mayoritariamente el origen fue Marruecos; $p < 0,01$). Hubo un aumento de estos casos en los tres últimos años de estudio ($p = 0,049$). Al realizar un subgrupo con estos niños, se observó una edad en el inicio menor en relación con el grupo de niños con padres españoles (media de 6,8 años respecto a 8,2 años, respectivamente; $p < 0,01$).

Las familias detectaron más la enfermedad en el grupo de progenitores españoles ($p = 0,01$).

Antecedentes familiares y personales

El antecedente familiar más frecuente fue la DM2 (169 casos, 30,7%), seguido de la DM1 (135 casos, 24,5%). En forma asociada se encontraron la DM1 y la DM2 (7,7%), la DM2 y la tiroiditis (5,7%), y la DM1 y la tiroiditis (2%).

En la mayoría de los casos (94,2%) no se encontraron antecedentes personales de enfermedades autoinmunes. Un 2,5% presentó celiacía, y un 3,4%, tiroiditis, en el inicio de la DM1.

Origen de la sospecha de la enfermedad

Los pediatras de atención primaria sospecharon y diagnosticaron la enfermedad en más de la mitad de los inicios (51%). Las familias detectaron cada vez con más frecuencia la enfermedad ($p = 0,011$) (Figura 4).

Clínica cardinal y alteraciones analíticas en el inicio

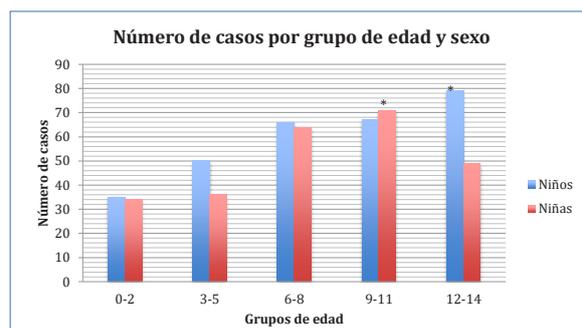


Figura 3. En este gráfico representamos los casos divididos en cinco grupos de edad para demostrar con una prueba de significación estadística el mayor número de niñas en el grupo de 9-11 años y de niños en el grupo de 12-14 años. (* = $p < 0,01$).

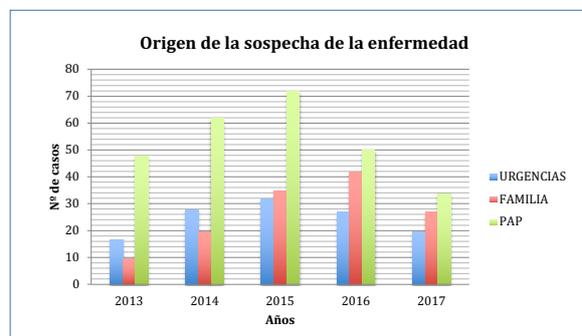


Figura 4. Gráfico que muestra la evolución en la detección de la enfermedad de 2013 a 2017. Destaca que al principio del período de estudio detectaban más los PAP y con el tiempo fue aumentando la sospecha por parte de las familias de forma significativa respecto a los demás ($p = 0,011$).

Casi la totalidad de los casos presentó la clínica y la analítica típicas de la DM1, y del pequeño porcentaje sin clínica cardinal (6%), la mayoría (79%) se diagnosticó con hiperglucemia aislada como hallazgo casual, y del resto no se codificó el dato.

La presentación inicial con CAD supuso un 33,5% de la casuística (graves, 36%), y fue más frecuente en los niños de 5-9 años ($p = 0,84$) y en los casos de origen extranjero (40,6%; $p = 0,06$; odds ratio, 1,53; intervalo de confianza al 95%, 0,95-2,48) (Figuras 5 y 6). El grupo de 0-4 años supuso un 23% de CAD (41 casos); el de 5-9, un 39% (69 casos); y el de 10-14, un 38% (68 casos). Separando el grupo de 0-4 años en ≤ 2 años y > 2 años, se encontró un porcentaje de CAD del 39% (27 casos) y del 29% (14 casos), respectivamente, por lo que observamos que dentro de este grupo predominaron los niños más pequeños.



Figura 5. Gráfica con el porcentaje de casos de cetoadicidosis diabética (CAD) según los grupos de edad de 0-4, 5-9 y 10-14 años.

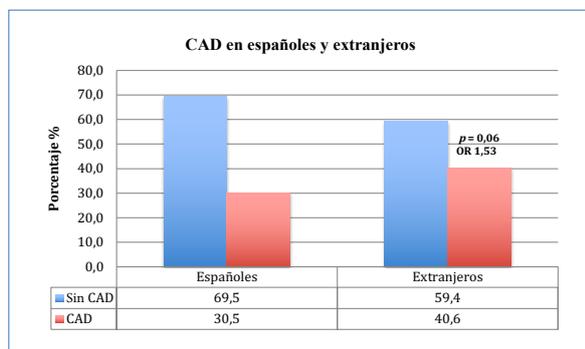


Figura 6. En este gráfico representamos el porcentaje de cetoadicidosis diabética (CAD) y porcentaje sin CAD sobre el total de cada grupo (procedencia española y extranjera). Valor de p marginalmente significativo con odds ratio de 1,53 al comparar el porcentaje de casos de CAD entre ambos grupos.

Tiempo de evolución de los síntomas (demora diagnóstica)

En conjunto, la mayoría de los niños se diagnosticó durante las dos primeras semanas de evolución (40,4%), y los diagnósticos más tardíos disminuyeron en el último año de estudio ($p < 0,027$) (Figura 7).

En los menores de 5 años, este diagnóstico se realizó antes de las dos primeras semanas, y en el grupo de 10-14 años, tras más de cuatro semanas ($p = 0,006$).

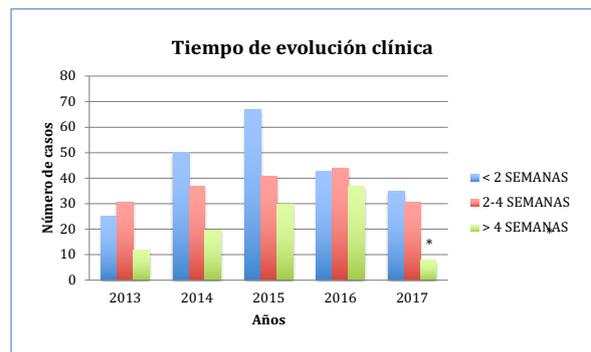


Figura 7. La mayoría de los casos se diagnosticaron durante las dos primeras semanas de evolución de los síntomas (40,4%). En este gráfico se muestra cómo cambia la demora en el diagnóstico en los años estudiados. El asterisco indica la disminución significativa de los diagnósticos de más de cuatro semanas en el año 2017 ($p < 0,027$).

Aspectos analíticos específicos

- La hemoglobina glucosilada media fue de $11,4 \pm 2,14$, y la mayoría de los valores se situó entre el 11,2 y el 11,6% (IC 95%). Fue menor en el grupo de 0-4 años ($p < 0,01$) y en el grupo que inició sin CAD ($p < 0,01$).
- El péptido C medio fue de 0,57 ng/mL, menor (0,3 ng/mL) en el grupo con CAD al inicio ($p < 0,01$).
- Anticuerpos antipancreáticos: los más frecuentes fueron los Ac IA2 y antiislote, y destacó un bajo porcentaje de anticuerpos anti-GAD. Los anti-IA2 y antiislote predominaron en los casos que tenían antecedentes familiares de DM1 ($p < 0,001$). Los anti-IA2 fueron más frecuentes en los casos con CAD y los anti-GAD fueron más frecuentes en los casos sin CAD ($p < 0,001$).

Aspectos demográficos y medioambientales

No se vieron diferencias significativas en la distribución por provincias ni en global ni a lo largo del tiempo.

Las estaciones con mayor número de casos fueron invierno y otoño ($p < 0,01$), y a lo largo de los años no hubo diferencias que establecieran una tendencia al comparar las estaciones cálidas con las frías ($p = 0,16$). Los meses del año en los que se diagnosticaron más casos fueron enero, septiembre y febrero.

Predominaron los inicios en la zona de clima mediterráneo típico ($p < 0,01$), seguido de las zonas de clima mediterráneo seco.

No hubo correlaciones significativas en función de la temperatura y la pluviometría anuales medias.

Análisis de la incidencia

La incidencia media anual en los cinco años de estudio fue de 19,1 casos/100.000 habitantes/año, con un intervalo de confianza al 95% entre 17,5 y 20,7. Hubo un pico de incidencia en los años 2015 y 2016 estadísticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabla 1).

No hubo diferencias entre provincias.

Los departamentos estudiados presentan una tasa de incidencia estimada clasificada como alta y muy alta, oscilando entre 9,2 y 34,6 casos/100.000 habitantes/año. De forma general, destaca la alta incidencia de la zona sur-oeste de Valencia y norte de Alicante. De todos los departamentos, el de máxima incidencia fue Xàtiva-Ontinyent (Valencia) con 34,6 casos/100.000 habitantes/año, significativamente superior a la tasa global. Las tasas de Clínico-Malvarrosa, Elche y Torrevejea fueron las más bajas, de forma estadísticamente significativa (Figura 8).

Las tasas de incidencia analizadas por sexo y grupos de edad no revelaron diferencias significativas, a excepción de una incidencia más baja en los ni-

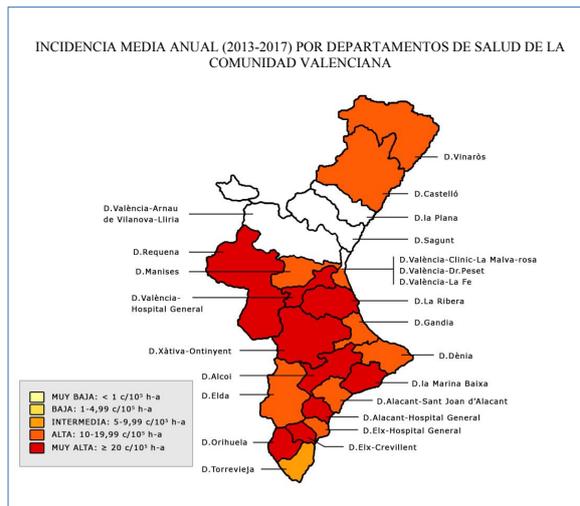


Figura 8. Mapa de incidencia media anual estimada por departamentos de salud. La zona que incluye los departamentos de Valencia capital (Clínico-Dr. Peset-La Fe) se representa con la mitad coloreada para indicar que sólo disponemos de los casos del Clínico y Dr. Peset (incidencia alta). Las zonas en blanco corresponden a zonas donde no hemos obtenido datos. Clasificación de los grupos de incidencia tomada de Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group ⁽³⁾ c/10⁵ h-a: casos/100.000 habitantes/año.

ños menores de 5 años respecto al resto de edades ($p < 0,01$).

Prevalencia

Los datos proporcionados por la Direcció General de Salut Pública a través del portal estadístico del Ministerio de Sanidad y Consumo (no calculados en este trabajo) mostraron una prevalencia al final del periodo de estudio (año 2017) de 1,82 casos/1.000 habitantes y un aumento progresivo respecto a los años previos.

Tabla 1. Tasa de incidencia estimada en cada año de estudio e incidencia global con un intervalo de confianza al 95%.

Año	Número de casos	Población menor de 15 años (n.º de habitantes)	Tasa de incidencia	Final del tratamiento
2013	76	532.875	14,2	(11-17,5)
2014	112	570.786	19,6	(15,9-23,2)
2015	150	609.800	24,6	(20,6-30,6)
2016	131	607.187	21,6	(17,8-25,2)
2017	82	556.004	14,7	(11,5-18,7)
TOTAL	551	2.876.652	19,1	(17,5-20,7)

La prevalencia no pudimos calcularla de forma directa debido a que no se solicitó en la encuesta el dato del número total de niños con DM1 en seguimiento de cada hospital.

Comentarios de los resultados

Este estudio epidemiológico es el primero realizado en la Comunidad Valenciana que no se delimita al área de un hospital o departamento de salud como los realizados hasta la fecha. La extensión de nuestra comunidad y las numerosas unidades especializadas que atienden niños y adolescentes con diabetes supusieron una gran dificultad en la obtención de datos y conclusiones.

El trabajo se programó inicialmente para obtener todos los casos nuevos del período estudiado y contrastar con bases de datos oficiales de la Comunidad Valenciana, lo que no existe como tal. Por tanto, la fuente de datos principal fue la colaboración voluntaria de los médicos especialistas y la aceptación de su participación en el estudio, lo que supone una dificultad añadida. Como figura en el apartado de material y métodos, tres hospitales no respondieron (Figura 1). También se contempló la posibilidad de que hubiera pacientes seguidos únicamente en atención primaria o que hubieran abandonado el seguimiento, pero esta situación es muy poco frecuente en la población pediátrica. No obstante, a pesar de estas limitaciones el número elevado de pacientes y la alta incidencia no se habrían modificado en otro sentido.

La tasa de incidencia media global obtenida, de 19,1 casos/100.000 habitantes/año, está en el límite superior de la clasificación de incidencia alta de la Organización Mundial de la Salud⁽²⁾. En el análisis por departamentos de salud, destacaron tasas entre altas y muy altas prácticamente en todas las zonas, con un predominio sur-oeste, descartando así la hipótesis de la dependencia de la latitud tal y como se ha constatado en los estudios más recientes a nivel nacional e internacional⁽²⁴⁻²⁷⁾. No se explica tampoco por el factor climatológico, ya que estos departamentos de salud con incidencia tan alta están situados en áreas de clima diferente. Tampoco se encontró una causalidad cuando se diferenciaron por zonas más o menos urbanizadas o según su densidad de población.

Estas tasas de incidencia se sitúan casi al mismo nivel que comunidades colindantes, como Castilla-La Mancha y Aragón, con una diferencia algo mayor con Cataluña, que ha comunicado una incidencia más baja. Pero lo que llama la atención es la diferencia encontrada con Murcia⁽²⁸⁾, que presenta la tasa de incidencia más alta de España, con 30,14 casos/100.000 habitantes/año, y también con Ba-

leares (Mallorca)⁽²⁹⁾, con la tasa más baja de nuestro país (7,9 casos/100.000 habitantes/año), a pesar de ser comunidades que comparten clima similar e incluso misma latitud.

La edad media de los inicios de DM1 fue similar a la descrita en la bibliografía⁽⁴⁾, sin apreciar una tendencia clara a disminuir o aumentar con el tiempo. El grupo mayoritario fue el de mayor edad, lo que concuerda con lo descrito previamente⁽²⁾, pero no se constata un aumento en los menores de 5 años a lo largo del tiempo, al contrario de lo publicado, donde se destaca un incremento de incidencia en los niños pequeños como fenómeno alarmante⁽⁵⁾.

No se encontraron diferencias significativas por sexos, aunque hubo más niños que niñas tanto en el número absoluto de casos como en la tasa de incidencia ajustada, y los estudios revelan que en zonas con tasas de incidencia alta predominan los varones⁽⁶⁾, lo que sería concordante con nuestro resultado. En ambos sexos hubo un gran número de casos en las edades correspondientes al estirón de crecimiento puberal ($p < 0,01$), lo que se ha descrito como posible factor influyente en el inicio de la enfermedad, dado el aumento de la velocidad de crecimiento y las mayores necesidades de insulina en esta etapa^(7,8).

El origen inmigrante de las familias se asoció a un diagnóstico más tardío, ya que las familias lo detectaron con más tiempo de evolución. También tuvieron más CAD al inicio y ésta fue más grave, aunque no encontramos significación estadística en estos resultados. Se objetivó también una edad de inicio más temprana. Todo ello refleja una mayor vulnerabilidad de este colectivo, entre otros motivos por una peor transmisión de la información. Se ha descrito que la incidencia baja en el país de origen de la población inmigrante puede aumentar de acuerdo con la presentada en el país de residencia actual⁽⁹⁻¹³⁾. Nuestros inmigrantes procedían mayoritariamente de Marruecos y Rumanía, países de los que se podría haber afirmado este hecho hace tiempo, pero no ahora, ya que en los últimos años han multiplicado sus tasas, pasando de tasas bajas e intermedias a altas y muy altas⁽¹⁴⁾.

Los resultados sobre los antecedentes familiares y personales no fueron muy diferentes de los encontrados en la bibliografía^(7,15), predominando la DM2 y la DM1 en las familias. La celiaquía y la tiroiditis fueron las enfermedades autoinmunes más frecuentes en los pacientes, en porcentaje bajo, ya que la mayoría las desarrolla a lo largo de la evolución de la DM1⁽¹⁶⁾.

De nuestros resultados parece deducirse una mayor concienciación de la existencia de la DM1 y una mayor concienciación tanto en las familias como en los pediatras de atención primaria, ya que ellos son

los que conducen a la sospecha de diagnóstico, con lo que los casos diagnosticados en urgencias hospitalarias fueron menores y el tiempo de sintomatología hasta el diagnóstico fue menor. En algunos datos de la bibliografía solamente el 25% de los casos tienen tan poco tiempo de evolución⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el porcentaje de CAD se mantiene respecto a datos previos⁽¹⁸⁾, pero predominan las formas leves. En los menores de 5 años, en contraste con lo publicado^(17,18), la CAD fue menos frecuente, excepto en el subgrupo de menores de 2 años.

No se encontraron resultados diferentes a los datos publicados en cuanto a los aspectos analíticos específicos ni a los resultados de la autoinmunidad definidos en otros trabajos⁽²⁰⁻²²⁾.

Para poder analizar correctamente la posible influencia climatológica o medioambiental en el inicio de la enfermedad, cada caso se asignó a un departamento de salud en función de la localidad de residencia en el momento del diagnóstico y no según el hospital que lo notificó. Se encontraron resultados ya conocidos, como el predominio de diagnósticos en las estaciones y los meses más fríos⁽²³⁾. No hubo una correlación con las zonas climáticas de la comunidad que pudiera explicar el predominio geográfico detectado. Tampoco se halló una relación con la temperatura y la pluviometría medias de los años estudiados y la incidencia encontrada.

La prevalencia se recogió de fuentes oficiales a nivel institucional. A través de la Dirección General de Salud Pública se nos facilitó información sobre la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria, que permite obtener la prevalencia de un problema determinado de salud. Seleccionando 'Diabetes insulino dependiente', obtuvimos los casos de los años seleccionados por 1.000 personas asignadas y atendidas en nuestra comunidad y por grupos de edad.

Conclusiones

1. La tasa de incidencia estimada de la mayor parte de la Comunidad Valenciana es de 19,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años, con un intervalo de confianza entre 17,5 y 20,7. La más alta se encuentra en la región sur-oeste (34,6 casos/100.000 habitantes/año).
2. La edad media en el inicio es de $8,03 \pm 3,94$ años, sin apreciarse diferencias entre ambos sexos ni cambios significativos a lo largo de los años de estudio.
3. El grupo de edad de 0-4 años es el de menor incidencia, sin que se haya encontrado un aumento a lo largo de los años estudiados.

4. El antecedente familiar más frecuente es la DM2, y entre los antecedentes personales, un 3,4% presentó celiacía, y un 2,5%, tiroiditis en el inicio de la DM1.
5. La existencia de CAD en todo el grupo estudiado es del 33%, pero solo en un 35,6% es grave, especialmente en los mayores. Sin embargo, en el grupo de edad de los más pequeños, la presentación con CAD inicial es menor, así como el tiempo de evolución clínica.
6. Existe una mejoría de la sospecha diagnóstica por parte de las familias.
7. Los niños de origen inmigrante inician la enfermedad a menor edad y presentan con mayor frecuencia CAD que los casos de procedencia española, y constituyen una población más vulnerable con mayor riesgo de inicio grave.
8. Dada la gran dificultad en la realización del trabajo, sería de todo punto deseable establecer un registro oficial de pacientes pediátricos con DM1 en la Comunidad Valenciana para continuar realizando estudios epidemiológicos que ayuden a mejorar el diagnóstico y a conocer mejor la etiología de esta enfermedad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S13-27.
2. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-26.
3. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-66.

4. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716.
5. Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A. The EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-6.
6. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 275-91.
7. Conde Barreiro S. Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 1 en menores de 15 años en Aragón (1991-2010). Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 2013. URL: <https://zaguan.unizar.es/record/12549?ln=es#>.
8. Borrás Pérez M. Diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona; 2006. URL: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4619/vbp1de1.pdf>.
9. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992; 304: 1020-2.
10. Hussen HI, Cnattingius S, Persson M, Moradi T. The risk of type 1 diabetes mellitus in offspring of immigrants in Sweden. *Diabetologia* 2013; 56: S29.
11. Hussen HI, Moradi T, Persson M. The risk of type 1 diabetes among offspring of immigrant mothers in relation to the duration of residency in Sweden. *Diabetes Care*. 2015; 5: 934-6.
12. Hussen HI, Persson M, Moradi T. The trends and the risk of type 1 diabetes over the past 40 years: an analysis by birth cohorts and by parental migration background in Sweden. *BMJ Open* 2013; 3: e003418
13. Gujral JS, McNally PG, Botha JL, Burden AC. Childhood-onset diabetes in the white and South Asian population in Leicestershire, UK. *Diabet Med* 1994; 11: 570-2.
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. IDF; 2019.
15. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Alvarez R, Díaz Naya L, Menéndez Torre E, et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2013. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65: 68-73.
16. Herranz-Antolín S, Quiroga-López I, Delgado-del Rey M, Lamas-Oliveira C, Sastre-Marcos J, López-López J. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio DIACAM1. *Av Diabetol* 2013; 29: 50-6.
17. Sánchez-Gallego Alonso M, Rodríguez Hernández O, Aznar Ondoño I, Soriano Perera P, Henríquez Gómez L, Ledesma Rodríguez R, et al. Incidencia y factores de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en nuestro medio en 2010-2014. *Av Diabetol* 2015; 31: 52.
18. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55: 2878-94.
19. Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; 339: 905-9.
20. Nosikov VV, Peterkova VA. Genetic and immunologic aspects of type 1 diabetes mellitus. *Usp Fiziol Nauk* 2003; 34: 45-62.
21. De Luis D, Alonso Fernández M, González Sagrado M, Aller R, Izaola O, Martín Gil J, et al. Estudio descriptivo del comienzo de la diabetes mellitus tipo 1 y sus familiares de primer grado. *An Med Interna* 2004; 21: 20-3.
22. Huici Moreno MJ, Herrera del Rey MT, Álvarez Ríos AI, Domínguez Pascual I, Infante Fontán R, León-Justel A, et al. Estudio de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes autoinmune en nuestro medio mediante ELISA. *Rev Lab Clin* 2011; 4: 77-83.
23. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal Incidence of Diabetes Mellitus. *BMJ* 1969; 3: 631-633.
24. Germil Ares IN, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijoo L, Vázquez Mato B, Lois Bouzas T. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años en nuestra área sanitaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9: 93-165.
25. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi MJ. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1416-21.

26. Sarasua Miranda A, Díez López I, Vicarregui Olabarrieta J, Garmendia Elizalde M, Sánchez de Antonio S, López Picado A. Incidencia y presentación al debut de DM tipo 1 en población menor de 14 años en Álava. Periodo 2000-2012. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5: 27-254.
27. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62: 408-17.
28. Escribano Muñoz A, Martos Tello JM, Calvo Martínez D, Gutiérrez Macías A. Diabetes tipo 1, revisión de 10 años de debuts en un hospital terciario (2003-2012). Incidencia en nuestras áreas de referencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 175-94.
29. Bermejo Arrieta MR, Montero Alonso MR, Cairamari Jaume M, de Sotto Esteban D, Yeste Gonzalez S, Beinbrech S. Estudio multicéntrico retrospectivo de epidemiología de la DM1 en menores de 15 años en Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6: 123.
30. Nóvoa Medina Y. Epidemiology and characterization of type 1 diabetes mellitus in children in Gran Canaria. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. 2015. URL: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/24449/4/0738394_00000_0000.pdf.
31. Bertholt Zuber ML. Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1. 20 años de evolución en Cantabria. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. 2016. URL: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8335/TesisMLBZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
32. Martínez Brocca MA, Mayoral Sánchez E, Irastorza Aldasoro A, Lama Herrera C, Martínez Concepción E, Sanz Amores R, et al. Evaluación del II Plan Integral de Diabetes de Andalucía. 1 ed. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2016.
33. Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Carcavilla Urquí A, Ruiz Cano R, Sevilla Ramos P, Gutiérrez Ávila G, et al. Seguimiento prospectivo de seis años tras la creación del registro de diabetes infantil en Castilla-La Mancha. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8: 130-1.
34. Fuentes Bolaños NA. La diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años. Estudio epidemiológico en Extremadura (1996-2011). Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Extremadura. 2015. URL: http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4112/TDUEX_2016_Fuentes_Bolaños.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
35. Yerro Chocarro Y, Barona Ruiz B, Ruiz del Campo M, Revorio González JJ, Belén Segura Serrano A. Características clínico-epidemiológicas de los debuts diabéticos durante los años 2002-2012. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 175-94.
36. Aleixandre Blanquer FA. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Act Ped Esp* 1994; 52: 147-52.
37. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr* 2005; 62: 123-7.
38. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De La Torre Santos SI, et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr* 2006; 65: 15-21.
39. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Barrios Castellanos R, Ramírez Fernández J, Argente Oliver J, González Vergaz A. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin* 2009; 132: 545-8.
40. Gómez Gila AL, López Siguero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2: 104-5.

Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 tratados con múltiples dosis de insulina

Characterisation and metabolic control of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple doses of insulin

María Vázquez Sánchez, Esther Pitarch Roca, Verónica Gimeno-Hernández Garza, Irene Antónanzas Torres, Marta Ferrer Lozano, Antonio de Arriba Muñoz

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Resumen

Antecedentes. La insulinoterapia mediante múltiples dosis de insulina (MDI) es el sistema de tratamiento más utilizado en pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1).

Objetivos. Caracterización y análisis del control metabólico de los pacientes pediátricos con DM1 tratados con MDI.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes < 18 años con DM1 tratados con MDI, en seguimiento en un hospital terciario y con visita presencial entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, previa al inicio de la pandemia por el SARS-CoV-2. Se recogieron datos epidemiológicos, evolutivos y parámetros de control de la última revisión. El análisis se realizó mediante IBM SPSS Statistics v25, aceptando la significación si $p < 0,05$.

Resultados. Se estudió a 90 pacientes (50%, varones), con edad actual de $12,5 \pm 3,5$ años, tiempo de evolución desde el inicio de $4,5 \pm 3,5$ años y hemoglobina glucosilada (HbA1c) media del $7,2 \pm 0,83\%$. El 14,4% mostraba antecedentes familiares de DM1. La HbA1c al inicio fue del $11,3 \pm 2,5\%$, con un 37,8% de cetoacidosis. El 91,1%

portaba sensor (77,8%, tipo flash), observando mayor tiempo en rango y menores necesidades de insulina respecto a los no portadores ($59 \pm 15,92\%$ frente a $51,8 \pm 5,07\%$, $p = 0,031$; $0,85 \pm 0,27$ UI/kg/día frente a $0,99 \pm 0,13$ UI/kg/día, $p = 0,025$). Los adolescentes presentaron mayor coeficiente de variabilidad ($41,17 \pm 7,46\%$) y última HbA1c ($7,57 \pm 0,83\%$) más elevada que el resto de los grupos etarios ($p = 0,027$; $p = 0,03$).

Conclusiones. La monitorización continua de glucosa es beneficiosa para el control óptimo de la DM1 infantil. Se ha observado un peor control metabólico a mayor tiempo de evolución. Los adolescentes representan el grupo etario con peor control glucémico, por lo que es importante reforzar la educación diabetológica en dicha etapa.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 1, glucemia, hemoglobina glucosilada, insulina, pediatría.

Abstract

Background. Multiple dose of insulin injection therapy (MDI) is the most widely used treatment system in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Objectives. Characterisation and metabolic control analysis of pediatric patients with DM1 treated with MDI.

Methods. Observational, descriptive and retrospective study in <18-year-old patients with DM1 treated with MDI, at follow-up in a tertiary hospital and with face-

Correspondencia:

María Vázquez Sánchez, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España,
Tel: 654738169
E-mail: mvazquezsan@gmail.com

to-face visits between November 2019 and March 2020, prior to the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. Epidemiological and evolutionary data and control parameters were collected from the last review. The analysis was performed using IBM SPSS Statistics v25, accepting significance if $p < 0.05$.

Results. Ninety patients were examined (50% male), who are currently 12.5 ± 3.5 years old, time of evolution from onset 4.5 ± 3.5 years and HbA1c mean of $7.2 \pm 0.83\%$. 14.4% showed a family history of DM1. HbA1c at onset was $11.3 \pm 2.5\%$, with 37.8% ketoacidosis. 91.1% carried a sensor (77.8% "Flash" type), and higher time in range (TIR) and lower insulin needs were observed compared to non-carriers ($59 \pm 15.92\%$ vs. $51.8 \pm 5.07\%$ $p = 0.031$; 0.85 ± 0.27 IU/kg/day vs. 0.99 ± 0.13 IU/kg/day; $p = 0.025$). Adolescents had a higher coefficient of variation (CV: $41.17 \pm 7.46\%$) and a higher HbA1c ($7.57 \pm 0.83\%$) than the rest of the age groups ($p = 0.027$; $p = 0.03$).

Conclusions. Continuous glucose monitoring is beneficial for optimal control of childhood DM1. A worse metabolic control has been observed at a longer time of evolution. Adolescents represent the age group with the worst glycemic control, so it is important to reinforce diabetological education at this stage.

Key words: *blood glucose, diabetes mellitus type 1, glycated haemoglobin A, insulin, pediatrics.*

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica relativamente frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia anual de aproximadamente 80000 niños a nivel mundial. Se caracteriza por una hiperglucemia mantenida provocada por una secreción insuficiente de insulina pancreática⁽¹⁾.

El tratamiento de la DM1 se basa en tres pilares fundamentales: insulinoterapia, alimentación y ejercicio físico. La administración de insulina exógena trata de sustituir los efectos endocrinos que ejercería la insulina pancreática. Para ello, es necesaria la inyección subcutánea (SC) de una o varias dosis diarias de insulina basal junto con bolos de insulina rápida preprandiales⁽¹⁻³⁾.

En relación con la insulinoterapia encontramos dos sistemas de administración: las múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). La segunda precisa una bomba de insulina que permite su administración de forma sostenida, por lo que constituye una técnica que, *a priori*, se asemejaría más a la secreción pulsátil de insulina pancreática⁽²⁻⁴⁾. Ambos sistemas pueden complementarse con el empleo de un sensor que

permita la monitorización continua de glucosa en el líquido intersticial. Estos dispositivos se crearon hace más de 20 años y han ido perfeccionándose en cuanto a velocidad, almacenamiento de datos, adición de sistemas de alarmas, etc⁽⁵⁾.

La monitorización continua de glucosa consiste en la medición de glucosa del líquido intersticial mediante un sensor subcutáneo conectado a un pequeño transmisor que envía cada cinco minutos la información por vía inalámbrica a un receptor portado por el paciente. Sin embargo, la medición de la glucemia del líquido intersticial depende de la glucemia real y del flujo sanguíneo, por lo que sufre un retardo en comparación con la verdadera cifra de glucemia que se detectaría en la sangre. Por este motivo, es conveniente comprobar la glucemia capilar en los casos de hipoglucemia⁽⁵⁾. Por otro lado, existen los llamados 'calculadores de bolo', que facilitan la estimación de insulina rápida que se debe administrar en los pacientes que no emplean sensor^(1,2).

En la práctica clínica, se emplean tres marcas de sensor: FreeStyle®, Guardian® y Dexcom®. El primero es discontinuo o de tipo flash, por lo que es necesario realizar 'escaneos' para conocer la glucemia. Por el contrario, Guardian® y Dexcom® son sensores continuos que registran todas las mediciones de glucosa sin necesidad de 'escaneos'⁽²⁻⁶⁾. Actualmente existen también bombas de infusión continua con sensor integrado, de modo que la dosis necesaria de insulina se ajusta automáticamente⁽⁶⁾.

Los objetivos de control glucémico establecidos por distintas guías internacionales, como la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes⁽⁷⁾ o la American Diabetes Association⁽⁸⁾, son los siguientes: hemoglobina glucosilada (HbA1c) $< 7\%$, tiempo en rango (TIR) $> 70\%$ y coeficiente de variación (CV) $< 36\%$. Otros criterios de buen control son: TIR $> 70\%$, porcentaje de hiperglucemias $< 25\%$ y porcentaje de hipoglucemias $< 5\%$ ^(1,2).

La edad del paciente, el manejo del inicio, las necesidades de insulina y la evolución de la enfermedad podrían condicionar el tipo de tratamiento empleado de forma individualizada. Por tanto, el objetivo principal de este estudio es analizar la posible asociación entre las características epidemiológicas del paciente con los parámetros de control metabólico obtenidos en su última revisión.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con DM1 menores de 18 años tratados con MDI, en seguimiento en un hospital terciario

y con visita presencial entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, previa al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a los pacientes menores de 18 años afectados de DM1, con inicio diabético con una edad inferior a 15 años y revisión en consulta entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, ambos inclusive. Estos criterios los cumplieron 107 pacientes, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, de los cuales se excluyó a: ocho por control actual en consulta de adultos; cuatro por recogida insuficiente de datos en consulta; uno por traslado desde otro centro tras varios años del inicio; y cuatro por seguimiento inadecuado. Finalmente, se obtuvo una muestra total de 90 pacientes (Figura 1).

Se estudiaron variables generales: sexo, edad actual, grupo de edad (<6 años, 6-13 años y >13 años), edad en el diagnóstico, comorbilidades (enfermedad celíaca, patología tiroidea, otras enfermedades autoinmunes y enfermedades no autoinmunes), antecedentes familiares de primer y segundo grado de DM1 y otras patologías (DM1, DM2, enfermedad celíaca, patología tiroidea, otras enfermedades autoinmunes y enfermedades no autoinmunes).

En cuanto al inicio y la evolución, se examinó la existencia y la gravedad de cetoacidosis diabética (CAD) en el inicio (leve: pH 7,2-7,29 o HCO₃ 10-14,9 mEq/L; moderada: pH 7,1-7,19 o HCO₃ 5-9,9 mEq/L; o grave: pH < 7,1 o HCO₃ < 5 mEq/L), HbA1c en el inicio (%) y HbA1c media anual (%), HbA1c global de todo el tiempo de evolución (%),

tiempo de evolución (años), número de descompensaciones graves en el último año (ingreso hospitalario o intensificación de educación diabetológica debido al mal control metabólico), microalbuminuria (sí/no, definida como el cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g en dos o más visitas sucesivas) y alteración del fondo de ojo (sí/no).

Las variables relativas a la última revisión fueron: glucemia promedio del sensor (mg/dL), HbA1c (%) en consulta, CV (relación entre la desviación estándar y la glucemia promedio, medida en %), TIR (porcentaje de tiempo que el paciente presenta glucemia en rango 70-180 mg/dL), tiempo de hiperglucemia (porcentaje de tiempo con glucemia > 180 mg/dL) e hipoglucemia (porcentaje de tiempo con glucemia < 70 mg/dL), sensor (sí/no) y tipo de sensor, número de escaneos diarios, uso del sensor (%), dosis diaria de insulina (UI/kg/día) y porcentaje bolo/basal.

Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics v.25. Los resultados se expresaron mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se emplearon diferentes test estadísticos en función del tipo de variables a estudio (cualitativas, cuantitativas y ordinales). Se comprobaron los supuestos de normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En función de los resultados obtenidos, se utilizaron test paramétricos si se cumplió la normalidad y no paramétricos en caso de no cumplirse. Se estableció significación estadística si $p < 0,05$.

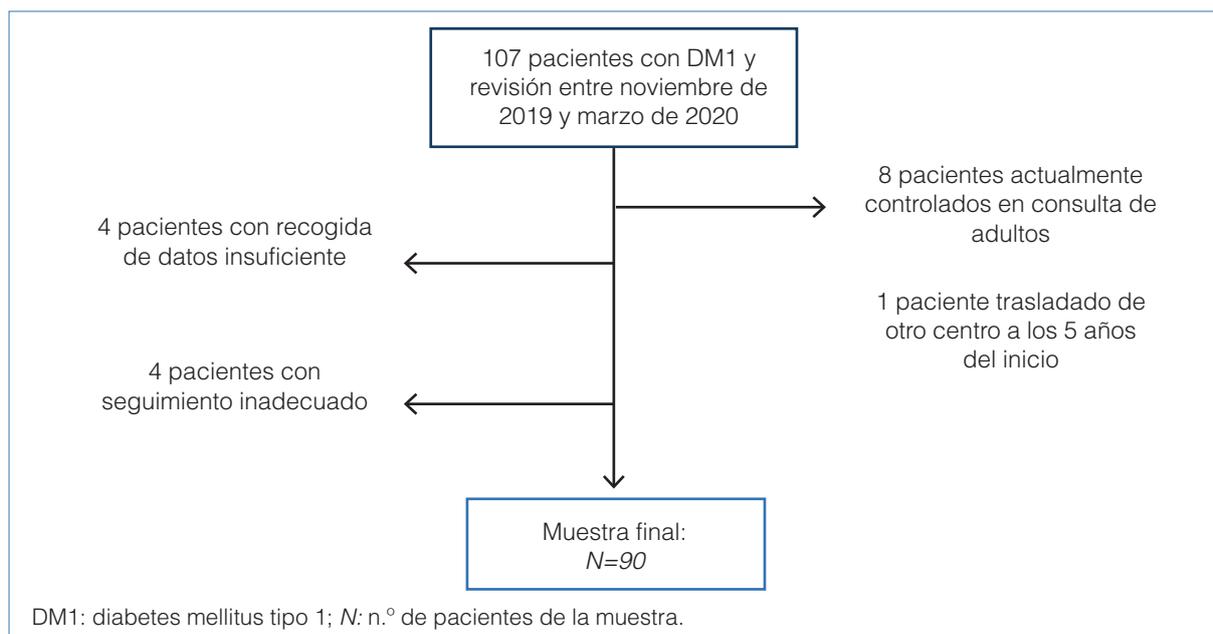


Figura 1. Diagrama de selección de los pacientes del estudio.

Aspectos éticos

Los datos han sido tratados de forma confidencial, cumpliendo los criterios establecidos en el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018 acerca del tratamiento de datos personales. El estudio se aprobó por el comité de ética de la investigación y se ajustó al

cumplimiento de la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Resultados

Los principales resultados del análisis descriptivo se recogen en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Caracterización de pacientes con DM1 tratados con MDI, evolución de la enfermedad y parámetros de control metabólico de la última revisión.

	N	\bar{x}	s	%
Edad (años)	90	12,5	3,5	
Sexo (%)	90			
Hombres	45			50
Mujeres	45			50
Comorbilidades (%)	24			26,7
Enfermedad celíaca	4			4,4
Patología tiroidea	6			6,7
Otras autoinmunes	1			1,1
Otras no autoinmunes	11			12,2
Antecedentes familiares (%)	46			51,1
DM1	13			14,4
DM2	8			8,9
Enfermedad celíaca	2			2,2
Patología tiroidea	7			7,8
Otras autoinmunes	5			5,6
Otras no autoinmunes	11			12,2
Edad en el diagnóstico (años)	90	8	3,5	
CAD en el diagnóstico (%)	44			37,8
Leve	11			12,2
Moderada	13			14,4
Grave	10			11,1
HbA1c en el inicio (%)	90	11,3	2,5	
Tiempo de evolución (años)	90	4,5	3,5	
Portadores de sensor (%)	82			91,1
Sensor continuo (%)	12			13,3
Tipo de sensor (%)				
FreeStyle®	70			77,8
Guardian®	1			1,1
Dexcom®	11			12,2
Insulina basal (%)	90	45,5	11,1	
Descompensaciones (%)	7			7,8
Fondo de ojo alterado (%)	0			0
Microalbuminuria (%)	1			1,1
HbA1c (%)	90	7,2	0,8	
Última revisión				
HbA1c (%)	90	7,3	0,9	
TIR (%)	87	58,6	15,6	
CV (%)	87	39,7	7,4	
Glucemia promedio (mg/dL)	87	165,2	28,6	
Tiempo en hipoglucemia (%)	87	5,4	5,3	
Tiempo en hiperglucemia (%)	87	36,5	15,8	
Dosis de insulina (UI/kg/día)	90	0,86	0,27	

CAD: cetoacidosis diabética; CV: coeficiente de variación; DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; N: n.º de pacientes; TIR: tiempo en rango; \bar{x} : media aritmética; s: desviación típica.

El paciente más joven en el inicio tenía 1,24 años, en comparación con el de mayor edad, con 14,45 años. El 51,1% contaba con antecedentes familiares de algún tipo y el 8,9% presentaba un familiar de primer grado afecto de DM1. La HbA1c media al inicio fue del $11,34 \pm 2,48\%$; la mayor fue del 17,9%, y la menor, del 5,9%, en una paciente estudiada desde la infancia temprana por alto riesgo de DM1. Solamente un paciente presentó complicaciones crónicas: microalbuminuria persistente con cifras de albúmina/creatinina > 100 mg/g tras 13 años de evolución de la enfermedad.

El 91,1% portaba algún tipo de sensor, el 5,6% no portaba sensor, pero sí 'calculadores de bolo', y el 3,3% no empleaba ningún tipo de dispositivo de ayuda. Los usuarios de 'calculadores de bolo' precisan mediciones de glucemia capilar para conocer el bolo de insulina que se debe administrar. La descarga de datos de los 'calculadores de bolo' nos permite conocer la glucemia promedio, el TIR, el CV, el tiempo de hipoglucemia y el tiempo de hiperglucemia. En los pacientes que no emplean ningún dispositivo (3,3%) se perdieron esos datos. Los portadores de sensor flash mostraban $11,18 \pm 9,63$ escaneos diarios y uso del sensor del $83,03 \pm 19,8\%$. Los portadores de sensor continuo no necesitaron escaneos.

En cuanto al control óptimo de la enfermedad, en la última revisión encontramos una HbA1c $< 7\%$ en el 32,22%, un TIR $> 70\%$ en el 20,7% y un CV $< 36\%$ en el 33,33%. El 11,5% cumplía buen control del TIR y el CV; el 16,11%, del TIR y la HbA1c; el 14,9%, de la HbA1c y el CV; y únicamente el 9,2% cumplía los tres parámetros. En el estudio de otras variables encontramos glucemia promedio < 155 mg/dL en el 35,56%, tiempo de hipoglucemia $< 5\%$ en el 60% y tiempo de hiperglucemia $< 25\%$ en el 21,11%. Solamente el 5,56% cumplía todos los parámetros y en todos ellos se observó escaso tiempo de evolución de la enfermedad (< 2 años) (Tabla 2).

El 42,22% se asoció a un buen control de la DM1, con una HbA1c global $< 7\%$ a lo largo de los años.

En la Tabla 3 se muestran las sucesivas HbA1c anuales. Se reflejan los 90 pacientes estudiados, y se observa que el paciente con mayor tiempo de evolución de enfermedad fue diagnosticado hace 16 años.

Inicio

El sexo y la edad en el momento del diagnóstico se distribuyeron de forma homogénea entre los niños con CAD en el inicio ($p = 0,17$; $p = 0,572$). El 40,3% de los pacientes sin antecedentes familiares de DM1 presentó CAD, frente al 12,5% de los que tenían antecedentes. No obstante, en todos los pacientes con antecedentes familiares de DM1 y CAD en el inicio (12,5%), ésta fue de tipo grave.

Se ha encontrado asociación entre el porcentaje de HbA1c en el inicio y la existencia de CAD en dicho momento ($p = 0,006$). Los pacientes sin CAD presentaron una HbA1c al inicio del $10,64 \pm 2,52\%$ frente al $12,68 \pm 1,76\%$ en las CAD leves, el $12,32 \pm 1,72\%$ en las CAD moderadas y el $12,61 \pm 2,48\%$ en las CAD graves. La HbA1c en el inicio fue superior en las mujeres ($12,21 \pm 2,46\%$ frente a $10,44 \pm 2,19\%$; $p = 0,001$) y a mayor edad del paciente ($r = 0,3$; $p = 0,005$). Al aumentar un año de edad al inicio, se incrementó la HbA1c en el inicio un 0,208% ($p = 0,005$).

Evolución anual y parámetros de última revisión

Se observa que por cada año de evolución de enfermedad aumenta 3,46 mg/dL la glucemia promedio ($p = 0,000$; $r = 0,43$), el 0,512% el CV ($p = 0,022$; $r = 0,25$), el 1,8% el tiempo de hiperglucemia ($p = 0,000$; $r = 0,41$), el 0,102% la última HbA1c ($p = 0,000$; $r = 0,41$), el 0,081% la HbA1c global ($p = 0,001$; $r = 0,35$) y 0,027 UI/kg/día las necesidades de insulina ($p = 0,0027$; $r = 0,36$). Asimismo, disminuye un 1,78% el TIR ($p = 0,000$; $r = -0,4$).

Por cada año que se incrementa la edad actual, aumenta la glucemia promedio en 1,75 mg/dL ($p = 0,047$; $r = 0,21$), la última HbA1c un 0,077% ($p = 0,004$; $r = 0,30$) y la HbA1c global un 0,065% ($p = 0,009$; $r = 0,27$).

Tabla 2. Parámetros de control glucémico en los pacientes con un muy buen control de la enfermedad.

	Glucemia media (mg/dL)	HbA1c (%)	TIR (%)	Tiempo en hiperglucemia (%)	Tiempo en hipoglucemia (%)	CV (%)	Tiempo de evolución (años)
Paciente 1	107	5,4	96	3	1	18	0,8
Paciente 2	117	5,9	94	4	2	26,2	0,9
Paciente 3	154	6,2	81	19	0	32,3	0,3
Paciente 4	122	6,9	91	6	3	28	1,9
Paciente 5	127	5,8	94	5	1	23,1	0,6

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TIR: tiempo en rango.

Tabla 3. HbA1c anual

HbA1c (%) ACTUAL					
	N	Mínimo	Máximo	\bar{x}	s
HbA1c1	90	4,5	10,6	6,8	0,7
HbA1c2	79	5	8,8	7,2	0,7
HbA1c3	60	5	8,9	7,4	0,7
HbA1c4	52	5	9,4	7,4	0,7
HbA1c5	37	5,3	8,5	7,4	0,6
HbA1c6	29	5	8,6	7,5	0,7
HbA1c7	24	4,8	9,5	7,5	0,9
HbA1c8	22	5,2	9,5	7,6	1
HbA1c9	16	6,5	8,8	7,4	0,6
HbA1c10	8	6,7	7,7	7,2	0,4
HbA1c11	6	7,2	8,3	7,7	0,4
HbA1c12	5	7,3	9,1	7,9	0,7
HbA1c13	4	7,7	10,9	8,8	1,5
HbA1c14	2	8,1	9,7	8,9	1,1
HbA1c15	1	8	8	8	-
HbA1c16	1	8,4	8,4	8,4	-

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HbA1c1: hemoglobina glucosilada del 1.º año; HbA1c2: hemoglobina glucosilada del 2.º año; HbA1c3: hemoglobina glucosilada del 3.º año; HbA1c4: hemoglobina glucosilada del 4.º año; HbA1c5: hemoglobina glucosilada del 5.º año; HbA1c6: hemoglobina glucosilada del 6.º año; HbA1c7: hemoglobina glucosilada del 7.º año; HbA1c8: hemoglobina glucosilada del 8.º año; HbA1c9: hemoglobina glucosilada del 9.º año; HbA1c10: hemoglobina glucosilada del 10.º año; HbA1c11: hemoglobina glucosilada del 11.º año; HbA1c12: hemoglobina glucosilada del 12.º año; HbA1c13: hemoglobina glucosilada del 13.º año; HbA1c14: hemoglobina glucosilada del 14.º año; HbA1c15: hemoglobina glucosilada del 15.º año; HbA1c16: hemoglobina glucosilada del 16.º año; N: muestra total; s: desviación típica; \bar{x} : media aritmética.

La mayor edad en el momento del diagnóstico parece aportar beneficios en diversas variables de control metabólico de la última revisión. Por cada año que aumenta

la edad del inicio, disminuye la glucemia promedio 1,778 mg/dL ($p = 0,04$; $r = -0,22$), el tiempo hiperglucemia el 1,568% ($p = 0,001$; $r = -0,35$) y las necesidades de insulina 0,019 UI/kg/día ($p = 0,017$; $r = -0,25$), aumentando el TIR el 1,544% ($p = 0,001$; $r = 0,35$).

La CAD en el inicio no influye en los parámetros de la última consulta: glucemia promedio ($p = 0,13$), TIR ($p = 0,66$), tiempo de hipoglucemia ($p = 0,46$), tiempo de hiperglucemia $p = 0,85$) y última HbA1c ($p = 0,09$). La HbA1c en el inicio tampoco influye en dichos parámetros. Sin embargo, los pacientes con CAD en el inicio presentaron más descompensaciones en el último año ($p = 0,001$). El 57,1% de las descompensaciones se asoció a CAD grave, y el 14,3%, a CAD leve. Únicamente el 28,6% de los descompensados no presentó CAD en el inicio.

La dosis total de insulina diaria es inferior en los que tienen antecedentes familiares de DM1 en familiares de primer grado ($p = 0,045$). Por otro lado, los niños con comorbilidades (enfermedad celíaca, patología tiroidea y otras enfermedades autoinmunes) asociadas precisan menores dosis de insulina que el resto de los niños ($0,82 \pm 0,26$ UI/kg/día frente a $0,96 \pm 0,26$ UI/kg/día; $p = 0,035$). La existencia o ausencia de CAD en el inicio no guarda relación con la dosis total de insulina ($p = 0,77$). Sin embargo, se ha evidenciado correlación entre dosis de insulina y HbA1c en el inicio ($r = 0,21$). Se precisan 0,023 UI/kg/día más de insulina en la última visita por cada 1% más de HbA1c en el inicio ($p = 0,045$; $r = 0,21$).

No se ha observado asociación entre HbA1c global y sexo: mujeres ($7,23 \pm 1\%$) frente a varones ($7,16 \pm 0,63\%$) ($p = 0,69$). Tampoco se ha visto relación entre la HbA1c y la CAD en el momento del diagnóstico ($p = 0,14$). La HbA1c global fue homogénea independientemente del uso de sensor: el $7,18 \pm 0,85\%$ con sensor frente al $7,39 \pm 0,51\%$ sin sensor ($p = 0,33$). Tampoco se revelaron diferencias entre sensor continuo y discontinuo (el $7,09 \pm 0,39\%$ con sensor continuo y el $7,19 \pm 0,91\%$ con sensor discontinuo; $p = 0,53$).

Tabla 4. Parámetros de control glucémico: sensor frente a no sensor

	ÚLTIMA REVISIÓN		
	SENSOR	NO SENSOR	p
Glucemia promedio (mg/dL)	165,2 ± 29,4	164,6 ± 6,1	0,88
HbA1c (%)	7,3 ± 0,9	7,4 ± 0,6	0,82
CV (%)	38,8 ± 7,6	41,6 ± 3,6	0,18
TIR (%)	59 ± 15,9	51,8 ± 5,1	0,031
Tiempo en hipoglucemia (%)	5,4 ± 5,4	5,0 ± 2,6	0,85
Tiempo en hiperglucemia (%)	36,1 ± 16,2	43,2 ± 3,9	0,11
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,1	0,025

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; p: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

Tabla 5. Parámetros de control glucémico: sensor continuo frente a sensor discontinuo

	ÚLTIMA REVISIÓN		
	SENSOR CONTINUO	SENSOR DISCONTINUO	<i>p</i>
Glucemia promedio (mg/dL)	161,1 ± 25	165,9 ± 30,2	0,6
HbA1c (%)	7,3 ± 0,8	7,3 ± 0,9	0,9
CV (%)	37,1 ± 5,1	39,2 ± 7,9	0,24
TIR (%)	59,5 ± 12,1	58,9 ± 16,6	0,9
Tiempo en hipoglucemia (%)	4,1 ± 2,9	5,7 ± 5,8	0,15
Tiempo en hiperglucemia (%)	37,4 ± 14	35,8 ± 16,6	0,75
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,79

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

Tabla 6. Parámetros de control glucémico según la marca del sensor

	ÚLTIMA REVISIÓN			<i>p</i>
	FLASH®	GUARDIAN®	DEXCOM®	
Glucemia promedio (mg/dL)	165,9 ± 30,2	121 ± 0	164,7 ± 22,6	0,32
HbA1c (%)	7,3 ± 0,9	7,5 ± 0	7,3 ± 0,8	0,98
CV (%)	39,2 ± 7,9	40,9 ± 0	36,7 ± 5,2	0,99
TIR (%)	58,9 ± 16,6	60 ± 0	59,5 ± 12,7	0,64
Tiempo en hipoglucemia (%)	5,7 ± 5,8	5 ± 0	4,0 ± 3,0	0,92
Tiempo en hiperglucemia (%)	35,8 ± 16,6	33 ± 0	37,8 ± 14,6	0,75
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0	0,8 ± 0,2	0,98

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

En la última revisión se observa un mayor TIR y menores necesidades de insulina entre los portadores de sensor ($p = 0,031$ y $p = 0,025$) (Tablas 4, 5 y 6).

Grupos de edad

Encontramos cinco pacientes <6 años, 41 pacientes de 6-13 años y 44 pacientes >13 años. Existe mayor tendencia a la aparición de CAD en el inicio en los niños más mayores, que no llega a ser significativa estadísticamente ($p = 0,063$). El 8,9% de los niños <6 años presentó CAD en el inicio, frente al 50% en los de 6-13 años y el 41,1% en los >13 años. La HbA1c media en el inicio es superior en los >13 años: el 11,91 ± 2,45% frente al 11,14 ±

2,26% en los de 6-13 años y el 8,08 ± 2,16% en los <6 años; $p = 0,003$).

No se observaron diferencias entre grupos en el uso de sensor ($p = 0,07$), a pesar de que el 15,9% de los >13 años no lo emplea, frente al 0% de los <6 años y el 2,4% de los de 6-13 años. Un mayor porcentaje relativo (60%) de pacientes <6 años porta sensor continuo, aunque, en cifras absolutas, los niños de 6-13 años y los de >13 años son usuarios más frecuentes de este tipo de sensor (48,8 y 45,1% frente a 6,1%; $p = 0,012$). También hay diferencias en la marca de sensor: el 60% de los niños <6 años utiliza Dexcom®, mientras que el sensor FreeStyle® de tipo flash es el más habitual en el grupo de 6-13 años (87,5%) y >13 años (89,2%); $p = 0,022$.

Tabla 7. Parámetros de control glucémico según los grupos de edad

	ÚLTIMA REVISIÓN			<i>p</i>
	<6 AÑOS (N=5)	6-13 AÑOS (N=41)	>13 AÑOS (N=44)	
Glucemia promedio (mg/dL)	159,4 ± 20,0	158,6 ± 25,7	172,5 ± 30,9	0,78
HbA1c (%)	7 ± 0,7	7,1 ± 0,9	7,57 ± 0,8	0,03
CV (%)	39,2 ± 4,8	36,8 ± 7,1	41,8 ± 7,5	0,027
TIR (%)	59 ± 10,9	61,6 ± 15,1	55,5 ± 16,2	0,2
Tiempo en hipoglucemia (%)	6,2 ± 4,3	4,5 ± 4	6,2 ± 6,5	0,35
Tiempo en hiperglucemia (%)	36 ± 14,3	33,8 ± 14,1	39,2 ± 17,4	0,32
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,7 ± 1	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,49

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

En la evolución, las descompensaciones observadas no se relacionan con el grupo etario ($p = 0,76$). En la última revisión se observaron diferencias en diferentes parámetros de control según el grupo etario. Se mostraron mayores CV y última HbA1c en pacientes >13 años ($p = 0,027$ y $p = 0,03$) (Tabla 7).

Discusión

El retraso diagnóstico de la DM1 en pediatría es relativamente frecuente y, como consecuencia, la CAD es una de las principales formas de inicio en la infancia⁽⁹⁾. En España se estima un 25-40% de CAD en el inicio, lo cual concuerda con lo obtenido en nuestra muestra (37,8%)⁽¹⁰⁾.

En una cohorte estudiada por Conde Barreiro et al⁽¹¹⁾ se evidenció una HbA1c en el momento del diagnóstico del 11,4% (RI 5,6-17,6%), similar a este nuevo estudio: 11,34% (RI 5,9-17,9%). A su vez, se constató una mayor HbA1c en el inicio en las mujeres, hecho que también se ha demostrado en el presente estudio: HbA1c del $12,21 \pm 2,46\%$ en las mujeres frente al $10,44 \pm 2,19\%$ en los varones ($p = 0,001$).

Si analizamos nuestros resultados según grupos de edad, observamos que la HbA1c en el inicio fue significativamente superior en los niños más mayores (11,91%), igual que lo referido por Conde Barreiro et al⁽¹¹⁾ (12,1%). En dicho estudio se mostraron mayores tasas de CAD en el grupo de menor edad (45,2%) y lo mismo ocurría en un estudio multicéntrico comunicado por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEP (51,7%)⁽¹²⁾. A diferencia de ellos, en nuestra muestra existe una tendencia a la aparición de CAD en el inicio en los niños más mayores, sin llegar a encontrar diferencias significativas entre grupos de edad: el 8,9% en los <6 años, el 50% en los de 6-13 años y el 41,1% en los >13 años ($p = 0,063$).

La asociación de DM1 con otras enfermedades autoinmunes es habitual, por lo que se aconseja un estudio de autoinmunidad al inicio⁽⁹⁾. En nuestra muestra, el 14,5% de los pacientes padecía otra enfermedad autoinmune, y la más frecuente era la patología tiroidea (6,7%), cifra inferior a la descrita en la bibliografía (17-30%)⁽¹³⁾. Seguidamente, el 4,4% de los pacientes estudiados está afectado de enfermedad celíaca, valores concordantes con otras series (3,5-9,8%)⁽¹⁴⁾.

La DM1 es una enfermedad ligada a genes del HLA de clase DR3 y DR4, y son más susceptibles los individuos con dos alelos DR3/DR4⁽¹⁵⁾. Como consecuencia, se describen antecedentes familiares de DM1 en el 15-20% de los afectados a nivel mundial, y se trata de un familiar de primer grado en el 10-15% de los casos⁽¹⁴⁾. En nuestros resultados se objetivan antecedentes familiares de DM1 en el 14,4%

y en familiares de primer grado en el 8,9%. Esta cifra es inferior a la descrita a nivel mundial (15-20%), pero superior a otras reflejadas en España: el 4,1% en Asturias, el 5% en Castilla y León o el 6,4% en Galicia⁽¹⁴⁾. Estos altos porcentajes podrían hacernos pensar que las familias con antecedentes de DM1 detectarían precozmente el inicio de DM1 en el niño. Sin embargo, ha resultado llamativo que todos los pacientes estudiados con antecedentes familiares de DM1 y CAD en el inicio (12,5%) presentaron una CAD de tipo grave.

En lo que respecta a la evolución de la enfermedad, no se ha demostrado que los pacientes con CAD en el inicio presenten un peor control. Sin embargo, en algunos estudios, parece que la CAD en el inicio se relaciona con cifras posteriores más elevadas de HbA1c, independientemente del nivel socioeconómico, el área geográfica y el sistema de tratamiento⁽¹⁶⁾. En nuestra muestra no se ha objetivado dicha relación ($p = 0,14$). No obstante, resulta interesante el hecho de que los pacientes que presentaron CAD en el inicio han presentado descompensaciones en el último año con mayor frecuencia al resto ($p = 0,001$). Además, el 57,1% de los que precisaron intervención en el último año por descompensación se asoció a CAD grave en el inicio, y el 14,3%, a CAD leve. También se ha evidenciado que se precisaron 0,023 UI/kg/día más de insulina diaria en la última visita por cada 1% más de HbA1c en el inicio ($p = 0,0045$; $r = 0,21$).

Por otra parte, se ha observado un aumento de necesidades de insulina y un empeoramiento del control glucémico a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esto se ve reflejado en que, por cada año que se incrementa la edad actual del niño, aumenta la glucemia promedio en 1,75 mg/dL ($p = 0,047$; $r = 0,21$), la última HbA1c un 0,077% ($p = 0,004$; $r = 0,3$) y la HbA1c global un 0,065% ($p = 0,009$; $r = 0,27$). A su vez, por cada año de evolución, se incrementan 0,027 UI/kg/día las necesidades de insulina ($p = 0,0027$; $r = 0,36$) y un 0,102% la última HbA1c ($p = 0$; $r = 0,41$). Sin embargo, estos resultados cobran escasa relevancia en la práctica clínica habitual.

En cuanto a las complicaciones crónicas en los pacientes a estudio, no se han mostrado alteraciones en el fondo de ojo y solamente un paciente (1,1%) presentó microalbuminuria persistente en controles sucesivos, tras 13 años de evolución de la enfermedad desde el inicio. Estas cifras concuerdan con la bibliografía, puesto que la retinopatía diabética es rara a edad inferior a los 20 años⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se estima una prevalencia del 50% a los 10 años de enfermedad y del 70% a los 20 años⁽¹⁴⁾. En lo referente a la microalbuminuria, puede aparecer en el 40% de los pacientes tras 11 años de enfermedad, con una prevalencia de nefropatía diabética del 20-40% a los 20 años de enfermedad^(15,17). Por tanto, se recomienda su cribado en pacientes mayores de 11

años (tras dos años del diagnóstico en adolescentes y tras cinco años en prepúberes)⁽¹⁷⁾.

La monitorización continua de glucosa ha demostrado beneficios en la disminución de la HbA1c^(18,19) y en el aumento del TIR⁽²⁰⁾, por lo que se recomienda en todos los pacientes pediátricos con DM1. En una revisión de Smith A et al⁽¹⁸⁾ se estimaba una reducción media del 0,5% de la HbA1c en pacientes adultos con DM1 tras seis meses de su utilización. En nuestra cohorte a estudio, la gran mayoría de los pacientes (91,1%) disponen de sensor para la monitorización (el 77,8% de tipo flash y el 13,3% de tipo continuo). En este sentido, se observa un TIR más elevado entre los que portan sensor: $59 \pm 15,92\%$ frente a $51,8 \pm 5,07\%$ ($p = 0,031$). Además, la dosis diaria de insulina es menor en los pacientes con sensor: $0,85 \pm 0,27$ frente a $0,99 \pm 0,13$ UI/kg/día ($p = 0,025$). A pesar de que algunos autores apuestan por la reducción de hipoglucemias gracias a la monitorización continua de glucosa^(21,22), no se observaron diferencias en nuestros resultados, al ser ya bajas las cifras de hipoglucemias sin sensor: tiempo de hipoglucemia, $5,4 \pm 5,4\%$ con sensor frente a $5 \pm 2,6\%$ sin sensor ($p = 0,85$).

En los parámetros de control de la última revisión se ha observado un CV más elevado en el grupo de los >13 años (el $41,17 \pm 7,46\%$ frente al $36,8 \pm 7,14\%$ en los de 6-13 años y el $39,24 \pm 4,75\%$ en los <6 años; $p = 0,027$). Por otro lado, la última HbA1c también es superior en los >13 años respecto a otros grupos (el $7,57 \pm 0,83\%$ en los >13 años frente al $7,09 \pm 0,89\%$ en los de 6-13 años y el $7,02 \pm 0,68\%$ en los <6 años; $p = 0,03$). En un estudio llevado a cabo por Amiel et al⁽²³⁾, queda de manifiesto una reducción de la acción de la insulina del 25-30% en adolescentes en comparación con niños prepúberes. Yetim et al⁽²⁴⁾ investigaron las conductas propias de este grupo etario que podrían favorecer el empeoramiento glucémico: empleo excesivo de pantallas, reducción de la actividad física, alimentación inadecuada, tóxicos, etc. En el estudio TEENS⁽²⁵⁾, en el que participaron adolescentes afectados de DM1 de los cinco continentes, se evidenció que el 70,9% presentaba una HbA1c > 7% (promedio: 7,1-10,3%). Esto se reflejó también en el registro EXCHANGE⁽²⁶⁾, en el que se observó una HbA1c del 9% en este grupo. Al mismo tiempo, en el estudio TEENS⁽²⁵⁾ se correlacionaron las cifras altas de HbA1c con una peor calidad de vida del adolescente, medida a través del módulo de diabetes PedsQL. Por este motivo, es fundamental reforzar la educación diabetológica en este grupo etario.

Los objetivos de control glucémico establecidos por distintas guías internacionales, como la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes⁽⁷⁾ o la American Diabetes Association⁽⁸⁾, son los siguientes: HbA1c < 7%, TIR > 70% y CV < 36%. En esta cohorte,

el 36,67% mostraba una HbA1c < 7%, el 21,11% un TIR > 70% y el 32,22% un CV < 36%. Solamente el 9,2% de los pacientes cumplían los tres criterios anteriores y se demostraba que un tiempo de evolución corto desde el inicio de la enfermedad favorecía un mejor control metabólico.

Como vemos, un buen control glucémico con MDI es posible, aunque los avances científicos y tecnológicos han promovido la diversificación de los distintos sistemas de insulino terapia. A priori, la ISCI podría mejorar las cifras de control óptimo obtenidas. En la bibliografía existe gran controversia acerca de la efectividad de ambos tratamientos (MDI/ISCI), por lo que las recomendaciones de uno u otro no son concluyentes⁽²⁷⁾. Algunos autores sí que relacionan el tratamiento con ISCI con una mejor calidad de vida para el niño y la familia, pero todavía es un tema en discusión⁽²⁷⁾. En la práctica clínica, se prefiere una individualización del tratamiento en función de las características del paciente: edad, necesidades de insulina, evolución de la enfermedad, contexto sociofamiliar, etc.⁽¹⁵⁾.

En resumen, los pacientes tratados con MDI en lugar de ISCI pueden presentar un buen control metabólico. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes no logran cumplir los objetivos de control recomendados por las distintas guías internacionales. Esto se ve influenciado por la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, y los adolescentes son el grupo etario de peor control glucémico. Por consiguiente, es preciso reforzar la educación diabetológica en esta etapa e individualizar el uso de los distintos avances tecnológicos y los sistemas de tratamiento en función de las características de cada paciente.

Conclusiones

1. El cumplimiento de los principales objetivos de control recomendados por las guías internacionales se observa aproximadamente en el 10% de los pacientes y es más frecuente en los de menos tiempo de evolución.
2. La muestra de pacientes a estudio es homogénea para sexo y se asocia con relativa frecuencia a otras comorbilidades y antecedentes familiares de DM1 y otras enfermedades autoinmunes. La mayoría de los pacientes son portadores de sensor, y el de tipo flash es el más comúnmente utilizado. La aparición de complicaciones agudas y/o crónicas ha resultado infrecuente.
3. Los valores del inicio diabético parecen ser determinantes en la evolución posterior, ya que una mayor HbA1c en el inicio se asocia a mayor dosis de insulina en su evolución y el inicio con CAD a descompensaciones de forma más frecuente.

4. La monitorización continua de glucosa mejora el control metabólico de los pacientes con DM1 tratados con MDI, y se objetivan un TIR superior y menores necesidades de insulina.
5. El grupo de mayores de 13 años fue el de peor control metabólico, con mayores cifras de CV y HbA1c. Es importante reforzar la importancia de un control glucémico óptimo en los adolescentes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Barrera Bonis AC, Itza Martín N, Mora Palma C, Salamanca Fresno L. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. 1 ed. Majadahonda, Madrid (España): ERGON; 2018.
2. Grupo de trabajo de diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica. 4 ed. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
3. Rodríguez Contreras J, González Casado I. Manejo y seguimiento del niño diabético. *Pediatr Integral* 2015; XIX: 456-66.
4. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 77-89.
5. Menéndez Torre E. Monitorización de la glucemia en la diabetes. Perspectiva histórica y evolución tecnológica. *Av Diabetol* 2010; 26 (Supl 1): S1-4.
6. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruiz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, et al. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65 (Supl 1): 24-8.
7. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): S105-14.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2021 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2021; 39: 14-43.
9. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 344. e1-344. e16.
10. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189.e1-189. e12.
11. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J, et al. Registro de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 13-21.
12. Oyarzabal M, Barrio R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González I, Hermoso F, et al. Ceptoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. Estudio multicéntrico. *Av Diabetol* 2010; 26 (Supl 2): S34-105.
13. Orzan A, Novac C, Mihu M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 diabetes and thyroid autoimmunity in children. *Maedica (Bucur)* 2016; 11: 308-12.
14. Osorio Álvarez S, Riestra Rodríguez MR, López Sánchez R, Alonso Pérez F, Oltra Rodríguez E. Prevalencia y datos asistenciales de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66: 188-94.
15. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Nutr* 2015; 62: 149-51.
16. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 282-9.
17. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ke-

- toacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172-9.
18. Smith A, Harris C. Type 1 diabetes: management strategies. *Am Fam Physician* 2018; 98: 154-62.
 19. Lawson ML, Verbeeten KC, Courtney JM, Bradley BJ, McAssey K, Clarson C, et al. Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial. *Pediatr Diabetes* 2021; 22: 279-87.
 20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SD, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-603.
 21. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Cuidado de la Diabetes* 2017; 40: 1631-40.
 22. Urakami T. Severe hypoglycemia: is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 609.
 23. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-9.
 24. Yetim A, Alikashiöğlu M, Baş F, Eliaçık K, Çığ G, Erginöz E, et al. Glycemic control and health behaviors in adolescents with type 1 diabetes. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 244-54.
 25. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, et al. Factors associated with diabetes - specific health - related quality of life in youth with type 1 diabetes: the global TEENs study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1002-9.
 26. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 2015; 38: 971-8.

Singularities of the Endocrine Causes of Hypoglycemia in the Pediatric Age

Singularidades de las causas endocrinas de hipoglucemia en la edad pediátrica

Inês Vieira¹, Laura Correia², Isabel Dinis³, Rita Cardoso⁴, Joana Caetano⁴, Dírcea Rodrigues¹, Isabel Paiva¹, Alice Mirante⁴

¹ Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal)

² Pediatria. Centro Hospitalar de Baixo Vouga. Aveiro (Portugal)

³ Endocrinologia Diabetes e Crescimento. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal)

⁴ Endocrinologia, Diabetes e Crescimento. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal)

Abstract

Introduction. Investigating endocrine causes of hypoglycemia may be challenging, especially in the first year of life, due to poorly defined cut-off points.

Objective. To detect clinical and biochemical patterns of presentation of endocrine causes of hypoglycemia in the pediatric age.

Methods. Retrospective analysis of patients evaluated in pediatric endocrinology visits, due to hypoglycemia, focusing on those with an identified endocrine cause.

Results. Sample composed of 55 patients, 37 (67.3%) male, 27 (49.1%) with a documented endocrine cause. Hyperinsulinism was found in 19 cases and presented mainly in the neonatal period (n=17), with 9 cases of transient and 8 of persistent hyperinsulinism. Transient hyperinsulinism was associated with lower weight and length at birth, and a higher frequency of small for gestational age (SGA) ($p=0.018$, 0.041 and 0.029 , respectively). The two remaining cases of hyperinsulinism presented at 12 months and 16 years of age. Underlying genetic mutations were identified in 6 hyperinsulinism patients.

Correspondence:

Inês Vieira, Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal, Tel: 239400632
E-mail: nafnici@gmail.com
E-mail: 11285@chuc.min-saude.pt

Deficiency of counterregulatory hormones was diagnosed in 8 patients, 3 with isolated central adrenal insufficiency and 5 with panhypopituitarism. All presented in the first months of life, and 2 out of 6 with Magnetic resonance imaging (MRI) results available had no visible hypothalamic-pituitary abnormalities.

Discussion. Endocrine causes of hypoglycemia tend to present early in life. Hyperinsulinism is the most common endocrine cause and frequently presents in the neonatal period. Lower weight and length at birth and SGA seem to be associated with early resolution. A high rate of suspicion is required for the diagnosis of pituitary insufficiency since it may coexist with an unremarkable MRI.

Key Words: Hypoglycemia, Hyperinsulinism, Hypopituitarism, Endocrine System Diseases

Resumen

Introducción. La investigación de las causas endocrinas de hipoglucemia puede ser un desafío, especialmente en el primer año de vida, debido a los puntos de corte mal definidos.

Objetivo. Detectar patrones clínicos y bioquímicos de presentación de causas endocrinas de hipoglucemia en edad pediátrica.

Métodos. Análisis retrospectivo de pacientes evaluados en consulta de endocrinología pediátrica

por hipoglucemia, enfocando aquellos con una causa endocrina identificada.

Resultados. Muestra compuesta por 55 pacientes, 37 (67,3%) varones, 25 (45,4%) con causa endocrina documentada. Se detectó hiperinsulinismo en 19 casos, la mayoría en el periodo neonatal (n=17), 9 de los cuales con hiperinsulinismo transitorio y 8 con hiperinsulinismo persistente. El hiperinsulinismo transitorio se asoció a menor peso y longitud al nacer y mayor frecuencia de pequeños para la edad gestacional (PEG) ($p = 0,018, 0,041$ y $0,029$ respectivamente). Los dos casos restantes de hiperinsulinismo se presentaron a los 12 meses y a los 16 años de edad. Se identificaron mutaciones genéticas en 6 pacientes con hiperinsulinismo.

Se diagnosticó deficiencia de hormonas contrarreguladoras en 8 pacientes, 3 con insuficiencia suprarrenal central aislada y 5 con panhipopituitarismo. Todos debutaron en los primeros meses de vida, y 2 de los 6 con resultados de resonancia magnética disponibles no demostraron anomalías hipotalámico-hipofisarias visibles.

Discusión. Las causas endocrinas de hipoglucemia tienden a presentarse temprano en la vida. El hiperinsulinismo es la causa endocrina más común y se presenta con frecuencia en el periodo neonatal. El menor peso y longitud al nacer y los PEG parecen asociarse con una resolución temprana. Se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria, ya que puede coexistir con una resonancia magnética normal.

Palabras clave: Hipoglucemia, Hiperinsulinismo, Hipopituitarismo, Enfermedades del sistema endocrino

Introduction

Clinical hypoglycemia consists in a plasma glucose concentration low enough to cause symptoms and/or signs of altered brain function⁽¹⁾. The choice of a cut-off point to define hypoglycemia, however, is challenging since signs and symptoms are non-specific^(1,2), a low glucose concentration can be an artifact, and prior exposure to hypoglycemia can lead to loss of associated symptoms (tolerance acquired by frequent episodes). The Pediatric Endocrinology Society guidelines suggest that, in children able to report symptoms, the assessment of hypoglycemia should be limited to those with documented Whipple's triad (low blood glucose, symptoms consistent with hypoglycemia, and clinical resolution with normalization of blood glucose). For infants and young children over 48 hours of age, evaluation is suggested for plasma glucose concentrations below 60mg/dL confirmed in a laboratory quality assay⁽¹⁾, although this definition is not

universally accepted. For instance, protocols endorsed by the Spanish Society of Pediatric Endocrinology define hypoglycemia as a venous blood glucose value below 50 mg/dL (and 40 mg/dL for neonates)⁽³⁾.

Glucose is the most important metabolite for the brain, which accounts for more than half of its consumption⁽¹⁾. The decrease in plasma glucose concentrations to values below 70-110 (physiological post-absorptive range) triggers physiological and behavioral responses^(4,5). At an early stage, there is a decrease in insulin secretion, leading to an increase in hepatic and renal glucose production and a reduction in its use. The first counterregulatory response is an increase in glucagon, and the elevation of epinephrine is the next line of defense^(4,6). These responses raise plasma glucose in minutes. Cortisol and growth hormone (GH) have a slower action, supporting production and limiting glucose use during the subsequent hours^(4,5).

Hypoglycemia is a relatively common problem during the pediatric age⁽⁷⁾. The main causes can be divided into several groups: innate metabolism errors, ketotic hypoglycemia, endocrine disorders, and drug-induced and factitious hypoglycemia^(8,9).

Endocrine causes of hypoglycemia are the result of abnormalities in the expected hormonal response to hypoglycemia. Hyperinsulinism is a relevant etiology, with hereditary forms found in about 1/50,000 births⁽¹⁰⁾. Mutations in several genes causing monogenic hyperinsulinism identified to date include: *ABCC8* or *KCNJ11*, *CGK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF4A/1A*, *SLC16A1*, *UCP2*, and *HK*. Some syndromic diseases such as Turner and Beckwith-Wiedemann have also been linked to hyperinsulinism^(10,11). Additionally, the neonatal age represents a period of particular susceptibility to hypoglycemia by cessation of a stable supply of glucose through the placenta, with insulin assuming a central role in glycemic regulation⁽¹²⁾. Insulin above 3 μ U/mL and a C-peptide ≥ 0.2 nmol/liter during hypoglycemia is a generally accepted criterion for hyperinsulinism in adults⁽⁹⁾. However, in the neonatal period, cut-off points are not so clearly defined and lower insulin values in hypoglycemia may be found in hyperinsulinism⁽⁷⁾. Initial treatment of hypoglycemia requires glucose administration. Diazoxide, which acts by binding to sulfonyleurea receptors (SUR1) and opening K-ATP channels, is the first-line pharmacological treatment. Octreotide, a somatostatin analog, is often tried in cases unresponsive to diazoxide. Glucagon is also an option in the acute treatment of severe hypoglycemia caused by hyperinsulinism. Surgery may be necessary in cases of sustained hypoglycemia refractory to medical treatment, sometimes requiring total/subtotal pancreatectomy⁽²⁾.

Deficiencies in counterregulatory hormones represent rare causes of hypoglycemia, clinically with intolerance to fasting, more often in infants and young children⁽¹³⁾. Cortisol is one of the hormones that contribute to glucose homeostasis. Hypocortisolism may present with hypoglycemia accompanied by symptoms such as fatigue, anorexia, nausea and vomiting, weight loss, abdominal pain, weakness, decreased pubic and axillary hair, hypotension, dehydration, and altered mental status⁽⁸⁾. However, persistent neonatal hypoglycemia may be the only manifestation of hypocortisolism⁽¹⁴⁾. GH is also a counterregulatory hormone, yet isolated GH deficiency is not so strongly associated with hypoglycemia⁽¹⁵⁾. The presence of micropenis, cleft palate, cleft lip, other midline defects, or pituitary changes in sellar magnetic resonance are clues pointing to pituitary hormone deficiency⁽¹⁵⁾, but the absence of these abnormalities does not exclude the diagnosis. Cortisol and GH responses to spontaneous hypoglycemia are age-dependent, especially below 6 months of age. During these early months, there is a tendency towards poorer cortisol responses and a more marked elevation of GH in response to hypoglycemia⁽¹⁶⁾. Dynamic tests to evaluate the hypothalamus-pituitary-adrenal axis or suspected GH deficiency are often necessary^(17,18), although it has been suggested that in the early neonatal period a GH value <7ug/dL would be highly sensitive and specific for diagnosis⁽¹⁹⁾. Glucocorticoid replacement generally corrects hypoglycemia, but GH therapy seems to have less effect⁽¹³⁾.

Although some causes of hypoglycemia are relatively benign and transient, there is a risk of associated neurological damage. Patients with congenital hyperinsulinism tend to develop neurological complications more frequently than those with other etiologies of hypoglycemia⁽⁷⁾. Hormonal deficiencies, with particular emphasis on hypocortisolism, are potentially fatal.

Since endocrine causes represent an important group in the etiology of hypoglycemia, we conducted a retrospective study involving patients evaluated in our center in pediatric endocrinology visits, due to hypoglycemia, focusing on those with an identified endocrine cause. Our goal was to detect clinical and biochemical patterns of presentation of hypoglycemia due to endocrine causes in the pediatric age.

Methods

Patient selection

We reviewed the clinical files of patients referred to pediatric endocrinology visits due to hypoglycemic episodes from January 2010 to January 2021. Inclusion

criteria were either a glycemia <60mg/dL in infants and young children or a glycemia <60mg/dL with symptoms improving with its correction (Whipple's triad) in patients over 4 years old. These criteria were defined based on the current Pediatric Endocrine Society definition⁽¹⁾. The age of 4 was considered to be suitable for reporting symptoms since at this age children with adequate neurodevelopment are supposed to have a comprehensible language according to the Mary Sheridan Modified Scale used in our country⁽²⁰⁾.

Patients with spontaneous resolution of hypoglycemia before they reached 48 hours of age were excluded as this corresponds to a period of transitional glucose regulation⁽¹⁾. Patients that did not fulfill any of the inclusion criteria were also excluded.

Definitions

For the purposes of this study, hyperinsulinism was defined as an inappropriately elevated or measurable insulin concentration during hypoglycemia. Persistent hyperinsulinism was defined as subjects diagnosed with hyperinsulinism that persisted at 4 months of age⁽²¹⁾ (or resolved before that period with surgical therapy).

Data collection

Data were collected regarding age and gender, age of onset of hypoglycemic episodes and clinical presentation (symptoms and signs that lead to hypoglycemia being noticed). In cases of neonatal hypoglycemia, anthropometric parameters at birth, gestational age at birth, and maternal diabetes were also registered. Laboratory data were collected including blood glucose value, arterial blood gas test with pH, CO₂, and HCO₃ evaluation, insulin, lactate, cortisol, GH, C-peptide (when available), point-of-care ketonemia and/or ketonuria. Data on other analytical and imaging studies collected in specific cases was also analyzed, as was information regarding final diagnosis, treatment, and outcome (spontaneous resolution versus long-term persistence).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23. For continuous variables, the type of distribution was evaluated through standardized asymmetry and homogeneity of variances of variables. Student's t test was preferentially used when the required assumptions were verified. When the distribution was not normal, the Mann-Whitney test was used to establish comparisons between two groups. To find the best cut-off point for a specific biochemical parameter, a receiver operating curve (ROC) was used.

Results

Hypoglycemia was one of the main reasons for evaluation at Pediatric Endocrinology visits in 105 children. Application of the above-mentioned criteria resulted in the exclusion of 3 cases in which hypoglycemia was only documented in the first 48 hours of life, 40 due to failure to fulfill the inclusion criteria (Whipple's triad or glycemia <60mg/dL for infants, and young children) and 7 without a definite diagnosis.

Global Sample Analysis

The analyzed sample consisted of 55 patients, 67.3% (n=37) male and 32.7% (n=18) female. The median age of the first episode was 0.8 ± 2.6 years (minimum 0, maximum 16.1 years), with 26 (47.3%) in the neonatal period, 5 (9.1%) between the 1st month and the 1st year of life, 22 (40%) between the 1st and 10th year, and 2 (3.6%) above 10 years of age.

A baseline study with laboratory blood glucose this part is repeated, please remove it value, arterial blood gas test with pH, CO₂, and HCO₃ evaluation, insulin, lactate, and counterregulatory hormones (cortisol, GH) was performed in all patients. C-peptide was also ordered in those who presented outside the neonatal period. β hydroxybutyrate measurement has been available at our center since 2014, but point-of-care ketonemia and/or ketonuria was performed instead. All children, except for one immigrant boy, underwent the metabolic neonatal screening recommended in Portugal, which identifies the most common hereditary defects of metabolism. If a diagnosis from this group was considered likely, directed studies were performed. Additional tests were selected on a case-by-case basis.

The initial study generally allowed identification of the underlying cause of hypoglycemia.

The most frequent etiology was ketotic hypoglycemia (n=24) with a median age of 2.6 ± 2.2 years at the appearance of the first symptoms, and with most episodes occurring in the context of acute (n=16, 66.5%) or chronic (n=2, 8.3%) disease. The most frequent symptoms were weakness/prostration (n=19), diaphoresis (n=7), and seizures (n=5), and all episodes

were self-limited. Inborn errors of metabolism were detected during the first year of life, with half of the cases manifesting hypoglycemia episodes in the neonatal period. In those who were symptomatic, prostration was commonly described. Endocrine causes were found in 27 patients (hyperinsulinism in 19 and deficiency of counterregulatory hormones in 8 cases) and are further explored in the following section. The main causes identified and the distribution by age is better described in Table 1.

Analysis of endocrine causes of hypoglycemia

Hyperinsulinism

Of the 19 patients diagnosed with hyperinsulinism, 13 (68.4%) were male and 6 (31.6%) female. The majority – 17 (89.5%) – presented in the neonatal period. These neonates had a mean gestational age at birth of 37.7 ± 2.2 weeks with 5 (29.4%) pre-term births. Regarding the type of delivery, 10 (58.8%) were born by vaginal birth and 7 (41.2%) by cesarean section. Anthropometric data analysis revealed an average birth weight of 3063.7 ± 1128.9 grams, length of 47.7 ± 5.2 cm, and head circumference of 32.8 ± 3.0 cm. Almost one-third (29.4%) were born small for gestational age (SGA) and 17.6% were large for gestational age (LGA). Intrauterine growth restriction was documented in 4 cases (23.5%) and maternal gestational diabetes in 3 (17.6%). Concerning clinical presentation, prostration was reported in 11 cases (64.7%), difficulties in breastfeeding in 9 (52.9%), and seizures in 2 (11.8%). In two cases no signs or symptoms were identified during hypoglycemia. A mean insulin value of 11.0 ± 9.3 μ U/mL was verified in hypoglycemia (mean glycemia of 35.7 ± 8.0 mg/dL). The mean cortisol value in hypoglycemia was 12.3 ± 6.2 μ g/dL, ranging from a minimum of 0.9 to a maximum of 22.0 μ g/dL. The mean GH value in hypoglycemia was 13.4 ± 9.3 ng/mL. All these patients required glucose infusion with an average rate of 9.6 ± 5.8 mg/kg/min. Diazoxide therapy was started in 9 newborns. In one of them, treatment was stopped during hospitalization at day 8, due to the resolution of hypoglycemia, and in two other cases it was necessary to switch to octreotide at days 2 and 5. Two cases were refractory to medical therapy and since the pancreatic image did not reveal nodules, subtotal pancreatectomy was per-

Table 1. Distribution by ages of the causes of hypoglycemia

	N	Age			
		Neonatal	1M-1A	1-10A	>10 A
Hyperinsulinism	19 (34.5%)	17	1	0	1
Deficiency of counterregulatory hormones	8 (14.5%)	7	1	0	0
Ketotic hypoglycemia	24 (43.6%)	0	1	22	1
Innate errors of metabolism	4 (7.3%)	2	2	0	0

formed. A total of 9 subjects did not require medical therapy at the time of discharge or surgery. The comparison between newborns with persistent hyperinsulinism at discharge (and for ≥ 4 months) or undergoing pancreatectomy versus those without the need for long-term pharmacological or surgical therapy is presented in Table 2. We found significant differences regarding birth weight (2479.8 ± 1082.9 g in transient vs. 3720.6 ± 800.8 g in persistent hyperinsulinism, $p=0.018$), birth length (45.0 ± 6.1 cm in transient vs. 50.4 ± 1.7 cm in persistent hyperinsulinism, $p=0.041$), and probability of being small for gestational age (55.6% vs. 0% , $p=0.029$).

Genetic study was performed in all but one case of persistent hyperinsulinism, which was diagnosed over 20 years ago. Mutations in *ABCC8* were found in two cases, and *ACADS* mutation was found in one case. Compound heterozygosity for *ABCC8* mutations (a nonsense and a missense mutation) was identified in one of the cases submitted to total pancreatectomy. This patient was an appropriate for gestational age (AGA) child, but macrosomic and unresponsive to diazoxide. A missense maternal va-

riant of *ABCC8* was found in an LGA newborn in which a switch to octreotide was required. In one of the cases of diazoxide-responsive hypoglycemia, an AGA newborn girl, a mutation of the *ACADS* gene causing short-chain dehydrogenase deficiency was identified. One child is still waiting for the results of the genetic study, while in the remaining cases no potentially causative mutations were identified. Conducting a genetic study in one of the cases of transient hyperinsulinism was motivated by the presence of other anomalies (microcephaly, facial dysmorphisms, micropenis, interventricular communication, and pulmonary stenosis) and Williams syndrome was diagnosed.

Two cases (10.5%) had the initial episode after the neonatal period. One 11-month-old girl presented with seizures during hypoglycemia. Biochemical studies revealed an insulin level of $10 \mu\text{UI/mL}$ during spontaneous hypoglycemia (47 mg/dL). Due to recurrent hypoglycemia, diazoxide was started with a good response. The molecular study revealed a de novo heterozygotic mutation in the *GLUD1* gene.

Table 2. Comparison of children with transient versus persistent neonatal hypoglycemia

	Transient HI (n=9)	Persistent HI (n=8)	P-value
Male (%)	55.6	87.5	0.294
Age at birth (weeks)	37.3 ± 2.6 (32 – 41)	38.2 ± 1.8 (35 – 41)	0.420
Prematurity (%)	44.4	12.5	0.294
Birth weight (grams)	2479.8 ± 1082.9 (1145 – 4090)	3720.6 ± 800.8 (2430 – 5040)	0.018*
Length (cm)	45.0 ± 6.1 (37 – 57)	50.4 ± 1.7 (49 – 53)	0.041*
Head circumference (cm)	31.4 ± 3.6 (25 – 36)	34.1 ± 1.5 (31–36)	0.080
Intrauterine growth restriction (%)	44.4	0	0.082
Small for gestational age (%)	55.6	0	0.029*
Large for gestational age (%)	11.1	25.0	0.576
Macrosomics (%)	11.1	37.5	0.294
Caesarean section (%)	44.4	37.5	1.0
Children of diabetic mothers (%)	0.0	37.5	0.082
Insulin in hypoglycemia ($\mu\text{UI/mL}$)	9.3 ± 7.6 (2.2 – 32.2)	12.4 ± 8.5 (3.1–24.5)	0.463
Ketonemia	Negative	Negative	N/A
Lactate (mmol/L)	3.8 ± 3.0 (1.7 – 7.2)	2.5 ± 1.5 (1.7 – 4.8)	0.466
Cortisol ($\mu\text{g/mL}$)	10.9 ± 6.1 (1.6 – 18.8)	13.3 ± 6.5 (0.9 – 22.0)	0.503
Growth hormone	12.7 ± 4.8 (5.4 – 19.3)	14.0 ± 12.4 (4.3 – 34.0)	0.814
Maximum glucose infusion rate (g/kg/min)	6.8 ± 4.0 (0 – 12)	11.7 ± 6.2 (4 – 22)	0.118

There was also a case of hyperinsulinism in a 16-year-old boy who presented with altered mental status. The initial study revealed an insulin level of 45 $\mu\text{IU/mL}$, with that of concomitant blood glucose of 31 mg/dL. Further investigation documented pancreatic nodules, suggestive of insulinoma, that were surgically removed. The genetic study detected a heterozygotic mutation in the *MEN1* gene. This patient is under lifelong follow-up, and he has been diagnosed with and treated for primary hyperparathyroidism. A non-functioning pituitary microadenoma has also been identified.

Counterregulatory hormone deficiency

Deficiency of counterregulatory hormones was diagnosed in 8 patients (6 males and 2 females): 3 cases of isolated central adrenal insufficiency (CAI) and 5 of panhypopituitarism.

Gestational age at birth was on average 38.9 ± 2.0 weeks and cesarean section was performed in 3 cases. The average weight was 3535.7 ± 1368.8 g, and the mean length was 48.2 ± 4.2 cm, with 1 SGA and 1 LGA newborns.

All of them presented in the first months of life with episodes of fasting hypoglycemia. Presenting symptoms were seizures (n=4), feeding difficulties (n=3), and/or prostration (n=3). The average glucose infusion rate to maintain euglycemia was 3.3 ± 3.8 mg/kg/min.

The mean cortisol value in hypoglycemia was $<2.7 \pm 2$ $\mu\text{g/dL}$ (median 2.0 ± 1.8 $\mu\text{g/dL}$, minimum <1

$\mu\text{g/dL}$, maximum 10.1) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) $<15.5 \pm 13.4$ $\mu\text{g/mL}$. In those with panhypopituitarism, the GH value varied between <0.1 – 0.7 ng/mL during hypoglycemia.

We had access to the sellar MRI report of 6 patients, which documented pituitary hypoplasia (n=2), septo optic dysplasia (n=1), pituitary hamartoma (n=1), and normal pituitary (n=2). In one of the subjects with an unremarkable MRI, a pathogenic mutation was identified in *TBX19*, causing congenital isolated adrenal insufficiency (CAI). In the remaining patients, the genetic study was inconclusive, although there is a high suspicion of Pallister-Hall syndrome in the child with a pituitary hamartoma.

Analysis of cortisol values in spontaneous hypoglycemia in the first year of life:

Given the difficulty in establishing cut-off points for cortisol levels in the first years of life, we compared children with CAI with those who presented with hypoglycemia in the first year of life. The group with hypocortisolism presented significantly lower cortisol values than the remaining sample (median 2.0 ± 1.8 $\mu\text{g/dL}$ vs. 12.0 ± 11.5 ; $p=0.002$), although some overlap was observed (Figure 1). When analyzing the data in a receiver operating curve (ROC), a cortisol value <4.1 $\mu\text{g/mL}$ presented 85.7% sensitivity and 90.0% specificity for the diagnosis of hypocortisolism (area under the curve 89.6, $p=0.002$) (Figure 2).

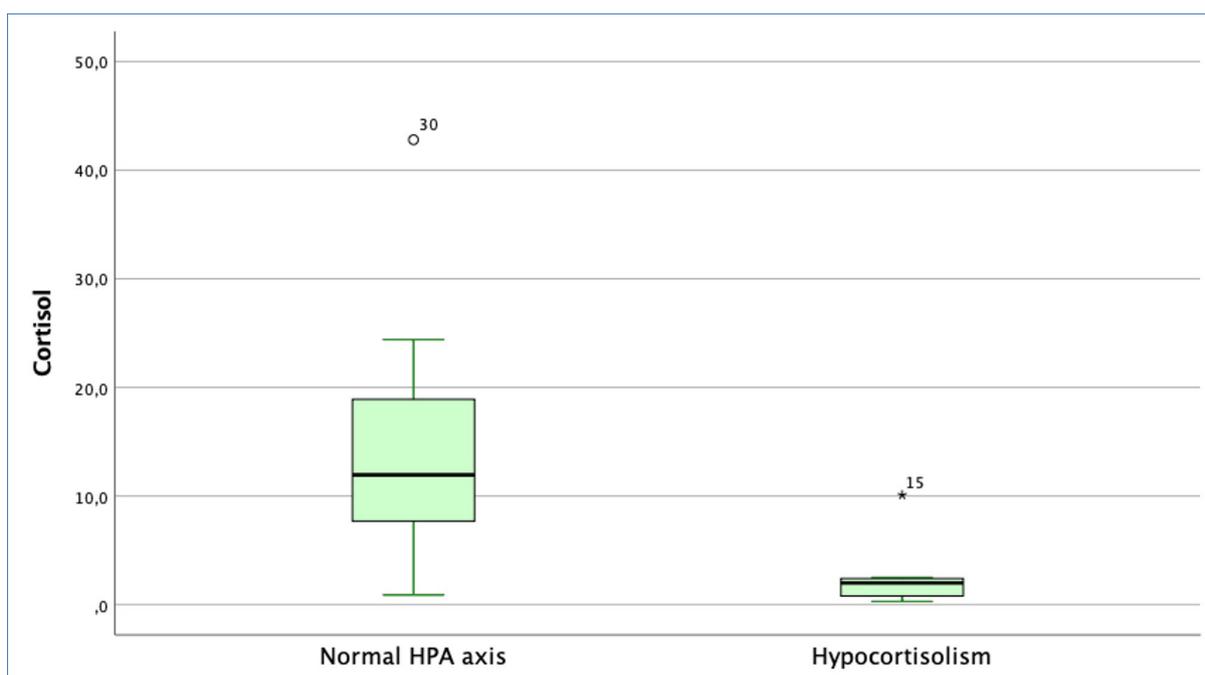


Figure 1. Cortisol values in hypoglycemia in groups with hypocortisolism vs. without hypocortisolism.

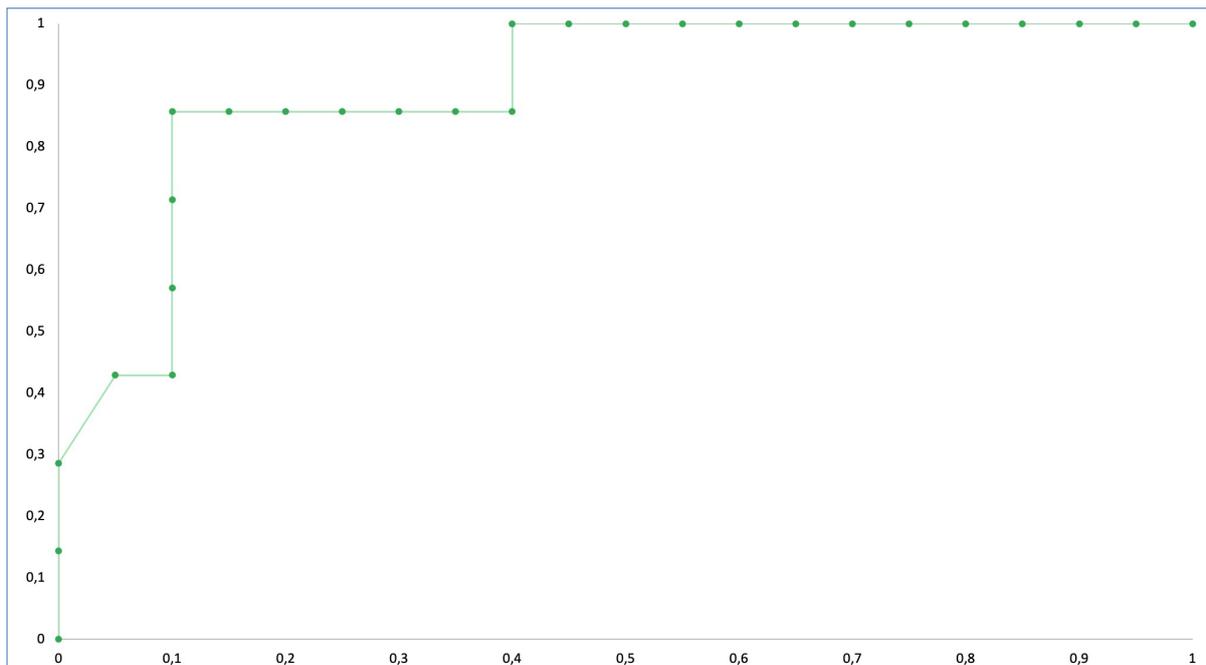


Figure 2. Receiver operating curve (ROC) with analysis of cortisol values in hypoglycemia in the first year of life, for diagnosis of hypocortisolism.

Discussion

Hypoglycemia is a common reason for evaluation in the pediatric age, although not all cases are confirmed in the subsequent investigation. During our initial analysis, we noticed that, in many cases, children referred for evaluation of hypoglycemia suspected by caregivers did not have the criteria for an in-depth study. There were several cases with borderline values measured in glucometers combined with non-specific symptoms. It should be noted that values measured with these devices can be 10-15% lower than those from laboratory quality assays⁽⁸⁾. Additionally, despite this being a sample consisting of children and adolescents sent specifically for Pediatric Endocrinology visits, most cases did not have an endocrine cause. Ketotic hypoglycemia is described as a common cause in the literature⁽²²⁾ and was the most frequently established diagnosis in our sample, after the exclusion of other causes.

The endocrine causes in our sample presented mainly during the first year of life. In the 17 patients with neonatal hyperinsulinism, we found insulin values almost universally higher than 3 $\mu\text{U/mL}$ (except in a case of transient hyperinsulinism), and high glucose perfusion needs to maintain euglycemia. Those with transient hyperinsulinism had lower birth weight and length and a higher prevalence of SGA, which is consistent with previous data⁽⁷⁾. There was also a tendency towards a higher frequency of intrauterine growth restriction (IUGR), prematurity, and a lower maximum glucose perfusion rate in this group, although without reaching statistical significance. Indeed, characteristics such as prematurity,

small for gestational age (SGA), history of IUGR, or maternal diabetes seem to be associated with reduced ability to maintain euglycemia due to lower glycogen storage and transient hyperinsulinism⁽¹²⁾. The newborns with a maternal history of gestational diabetes were restricted to the group of permanent hyperinsulinism. Hypoglycemia in this context tends to resolve in 1-2 days⁽²²⁾. Since maternal gestational diabetes provides a reasonable explanation for transient neonatal hypoglycemia, it is likely that the only cases referred for further follow-up were the ones that did not have early spontaneous resolution.

Genetic testing was performed essentially in cases of persistent hyperinsulinism. Falzone et al. stated that genetic testing is particularly important in cases unresponsive to diazoxide or in LGA newborns without a maternal diabetes context⁽²¹⁾. In our series, 2 of the 3 cases with persistent hyperinsulinism and documented genetic mutations had a weight exceeding 4000 grams at birth and poor response to diazoxide – a pattern consistent with the *ABCC8* mutation found in these children. Indeed alteration of the genes encoding K-ATP channel subunits (*ABCC8* or *KCNJ11*) have been associated with hyperinsulinism often unresponsive to diazoxide^(10,11). *SCHAD* mutations cause defects in fatty acid beta-oxidation but have also been associated with hyperinsulinism controllable with diazoxide⁽²³⁾. In the only patient with transient hyperinsulinism in which a genetic study was performed, other concomitant abnormalities motivated the study and the diagnosis of Williams syndrome.

It should be noted that presentation outside the neonatal period does not exclude a genetic cause for

hyperinsulinism. *GLUD1* mutations are frequently detected after the neonatal period (10), like the case in our sample. In the only adolescent in our series, the presence of an insulinoma motivated further investigation, leading to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia, and allowing for adequate posterior surveillance of the patient.

The deficiency of counterregulatory hormones is also an important endocrine cause of hypoglycemia. Our sample included only patients with central adrenal insufficiency (isolated or in the context of panhypopituitarism), without any cases of primary adrenal insufficiency. In fact, hypoglycemia has been associated with secondary more than primary adrenal insufficiency⁽²⁴⁾. Even if a low glucose value is present, a clinically wider presentation of primary adrenal insufficiency is likely to lead to the diagnosis, for reasons other than hypoglycemia. Cases of isolated GH deficiency were not found as a cause of hypoglycemia either, as it is more frequently associated with hypoglycemia in the setting of multiple hormone deficiencies⁽¹⁵⁾.

The interpretation of cortisol values during the first year of life can be challenging due to the difficulty in establishing cut-off points. In our study, a cortisol value $<4.1 \mu\text{g/mL}$ presented 85.7% sensitivity and 90.0% specificity for the diagnosis of hypocortisolism. As described by other authors⁽²¹⁾, we also found cortisol values inappropriately decreased in some cases of hyperinsulinism. Since the presence of hypocortisolism does not always coexist with other anomalies and 2 of our patients had a normal sellar MRI, close surveillance is recommended in dubious situations and dynamic testing may be essential. Regarding GH, we also found some values that were lower than expected in patients with congenital hyperinsulinism. Posterior evaluations excluded GH deficiency in these patients.

This work has some limitations, namely the retrospective data collection, which led to some missing data and thereby reduced our ability to establish causality between the associations we found. Sample size also interferes with the analysis and conclusions. Finally, because it is a sample specifically referenced for endocrinology consultation, it is not possible to generalize the prevalence of each of the etiologies.

The creation of multicenter databases to better define cut-off points for important biochemical parameters such as insulin, C-peptide, cortisol, and GH during the first years of life might be an important tool to improve diagnostic accuracy and celerity.

To conclude, we would like to stress that in the presence of neonatal hypoglycemia after 48 hours of life, especially in populations submitted to screening for the most frequent inborn errors of metabolism, endo-

crine causes should be strongly considered. Hyperinsulinism is the most frequent endocrine cause, and we found that even in the neonatal period it is frequently, although not always, associated with insulin values $>3 \mu\text{IU/mL}$ and high glucose perfusion needs to maintain euglycemia. Our results show that, in the neonatal period, lower weight and length at birth and small for gestational age seem to be associated with a higher likelihood of early resolution. Genetic mutations causing hyperinsulinism may be identified beyond the neonatal period and have important clinical implications. Counterregulatory hormone deficiency is a rare but important cause of hypoglycemia in the pediatric age, as adrenal insufficiency is a life-threatening condition. Hypoglycemia may be the only sign of secondary adrenal insufficiency: in our sample a cortisol level $<4.1 \mu\text{g/mL}$ conjugated the best sensitivity and specificity for the diagnosis. Yet, larger studies are necessary to properly define cut-off points at this age.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this article.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Published by Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Open Access article under the CCBY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/>).

References

1. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):238–45.
2. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):408–20.
3. Gea IL, Ramos JM, Pérez VB, Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;1:171–82.
4. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Dec;281(6):E1115–1121.
5. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:295–307.
6. Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and

- therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Oct;1454(1):68–79.
7. Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes.* 2018 Mar;19(2):259–64.
 8. Hoe FM. Hypoglycemia in infants and children. *Adv Pediatr.* 2008;55:367–84.
 9. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28.
 10. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Aug;30(4):568–75.
 11. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Dec;181(4):682–92.
 12. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev.* 2017 Apr;38(4):147–57.
 13. Cryer PE, Arbelaez AM. Hypoglycemia. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th ed. Elsevier; 2020. p. 1913–47.
 14. Mehta S, Brar PC. Severe, persistent neonatal hypoglycemia as a presenting feature in patients with congenital hypopituitarism: a review of our case series. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2019 Jul 26;32(7):767–74.
 15. Bell JJ, August GP, Blethen SL, Baptista J. Neonatal hypoglycemia in a growth hormone registry: incidence and pathogenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2004 Apr;17(4):629–35.
 16. Crofton PM, Midgley PC. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch Dis Child.* 2004 May;89(5):472–8.
 17. Tas E, Garibaldi L, Muzumdar R. Glucose Homeostasis in Newborns: An Endocrinology Perspective. *NeoReviews.* 2020 Jan;21(1):e14–29.
 18. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888–921.
 19. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2219–26.
 20. Direção Geral de Saúde. *Saúde Infantil e Juvenil Programa Nacional.* Lisboa; 2012 p. 60.
 21. Falzone N, Harrington J. Clinical Predictors of Transient versus Persistent Neonatal Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(5):297–303.
 22. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 Sep;28(3):619–46, vii.
 23. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001 Aug;108(3):457–65.
 24. Ventura M, Serra-Caetano J, Cardoso R, Dinis I, Melo M, Carrilho F, et al. The spectrum of pediatric adrenal insufficiency: insights from 34 years of experience. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2019 Jul 26;32(7):721–6.

Utilidad del aclaramiento renal de agua libre de electrólitos en el diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Utility of renal clearance of electrolyte-free water in the diagnosis of the syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone

Mercedes Ubetagoyena Arrieta², Unai Hernández Dorronsoro²

¹ *Pediatría. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)*

² *Pediatría. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)*

Resumen

Introducción. El metabolismo del agua se regula con el objetivo de mantener constante la osmolalidad, la natremia es su principal determinante y la hormona antidiurética (ADH) es el principal regulador.

Objetivos. El objetivo ha sido analizar el aclaramiento de agua libre de electrólitos en la orina no minutada en niños sanos y en niños con neumonía.

Material y métodos. El estudio incluyó a 209 controles sanos y a 33 niños con neumonía. Se calculó el aclaramiento de agua libre de electrólitos en micciones no minutadas.

Resultados. Los valores medios séricos del sodio y osmolalidad, y los valores urinarios de sodio y osmolalidad fueron menores en el grupo de las neumonías. Los siete pacientes con neumonía (21%) que tenían el aclaramiento de agua libre de electrólitos negativo tenían valores de ADH más elevados. La concentración de sodio en la orina y la osmolalidad urinaria eran significativamente más elevadas en estos niños.

Conclusiones. La medición del aclaramiento de agua libre de electrólitos en orinas no minutadas identifica defectos en el manejo renal de agua y es útil para detectar

casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Además, es fácil de realizar, no necesita preparación por parte del paciente y es accesible por todos los laboratorios. El 21% de los niños con neumonía tenía una alteración en la excreción de agua libre.

Palabras clave: *aclaramiento de agua libre de electrólitos, hiponatremia, neumonía, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.*

Abstract

Introduction. Water metabolism is regulated with the objective of keeping osmolarity constant, plasmatic sodium concentration being the principal determinant and ADH is the main regulator.

Objectives. The objective has been to analyse and compare the kidney's electrolyte-free water clearance in healthy children with those who have pneumonia.

Material and methods. The study included 209 healthy children and 33 children with pneumonia. Electrolyte-free water clearance was calculated in non-timed urine samples.

Results. Serum sodium and Osmolality mean values and urinary sodium and Osmolality values were lower in the pneumonia group. The 7 patients with pneumonia (21%) that had negative electrolyte-free water clearance had more elevated ADH values. The urinary sodium concentration and Osmolality were significantly higher in these children.

Correspondencia:

Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Pediatría,
Hospital Donostia, Av Beguiristain 118, 20018,
Donostia-San Sebastián, Guipuzkoa, España
E-mail: m.mercedes.ubetagoyenaarrieta@osakidetza.net

Conclusions. Electrolyte-free water clearance measurement in non-timed urine samples identifies defects in renal water management and is useful to detect cases of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. In addition to being easy to perform, no previous preparation on the part of the patient is necessary and it is accessible to all laboratories. Results showed that 21% of the children with pneumonia had an alteration affecting electrolyte-free water excretion.

Key words: *electrolyte-free water clearance, hyponatremia, pneumonia, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.*

Introducción

El metabolismo del agua se regula con el objetivo de mantener constante la osmolalidad, y su principal determinante es la concentración de sodio plasmático. Variaciones leves en la osmolalidad plasmática desencadenan mecanismos necesarios para normalizarla, que son la sed y la capacidad de concentrar o diluir la orina. La hormona antidiurética (ADH) tiene un papel regulador en la concentración de la orina⁽¹⁻³⁾.

Se ha descrito de forma repetida en la bibliografía que en las infecciones respiratorias puede aparecer con frecuencia una hiponatremia que se considera un factor de mal pronóstico⁽⁴⁻⁶⁾. La causa de la hiponatremia que con frecuencia se ha descrito en estos pacientes es el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

En la práctica diaria, para cuantificar la cantidad de agua libre de solutos que el riñón puede excretar por unidad de tiempo, se utiliza el aclaramiento de agua libre de electrólitos^(7,8). La obtención de la orina minutada presenta grandes dificultades, especialmente en niños pequeños o incontinentes, por lo que hemos utilizado el volumen por cien de filtrado glomerular para estimar la diuresis del paciente⁽⁹⁾.

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes:

- Emplear las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina, sodio y potasio para medir el aclaramiento de agua libre de electrólitos.
- Examinar y comparar el aclaramiento de agua libre de electrólitos en niños sanos y en niños previamente sanos durante la fase aguda de una neumonía. Por último, analizar la relación de los valores del aclaramiento de agua libre de electrólitos con las cifras de ADH en los niños con neumonía.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal y analítico realizado en 33 pacientes (17 niños y 15 niñas), previamente

sanos, diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad con una edad media de $4,2 \pm 2,4$ años. El diagnóstico de neumonía se estableció mediante una radiografía de tórax compatible, asociada a fiebre (100%), afectación del estado general (81%), tos (58%), vómitos (54%), decaimiento (31%) y rechazo de la alimentación (31%). La media de los valores de proteína C reactiva en sangre periférica fue 191 ± 137 mg/L, y la media de la procalcitonina, $7,33 \pm 6,25$ ng/mL.

Todos tenían la frecuencia cardíaca y tensión arterial en rango normal para la edad. Ninguno precisó tratamiento con expansiones de volumen con fluidos endovenosos ni soporte con drogas vasoactivas. Todos los pacientes mostraron una evolución favorable.

El estudio se realizó al hacer el diagnóstico o en las horas siguientes al diagnóstico, a primeras horas del día. Se determinaron: creatinina, sodio, potasio, cloro y osmolalidad en la sangre y en la orina, y niveles sanguíneos de ADH.

Se utilizó como grupo control una cohorte de 209 niños sanos (edad media, $5,5 \pm 1,7$ años). Se excluyó a los que padecían un proceso intercurrente agudo, como fiebre, infección, enfermedad metabólica, endocrina o renal, y a los que tomaban tratamiento farmacológico.

El aclaramiento de agua libre de electrólitos^(4,7) se calcula a través de la siguiente fórmula:

Volumen de orina en una unidad de tiempo $\times [1 - (UNa + UK \div PNa)]$,

donde UNa, UK y PNa corresponden a la concentración de sodio urinario, la concentración de potasio urinario y la concentración de sodio plasmático, respectivamente.

Si el valor del aclaramiento de agua libre de electrólitos es negativo, indica que se está reabsorbiendo agua. Al contrario, un valor positivo indica que se está excretando agua^(4,7).

Hemos sustituido el volumen urinario en una unidad de tiempo por el volumen (mililitros) por 100 mililitros de filtrado glomerular, que se calcula mediante la siguiente fórmula:

$(PCr \times 100) \div UCr$,

donde PCr y UCr corresponden a la concentración de creatinina plasmática y la concentración de creatinina urinaria, respectivamente.

Quedando así la fórmula de aclaramiento de agua libre de electrólitos:

$$[(PCr \times 100) \div UCr] \times [1 - (UNa + UK \div PNa)]$$

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS®. Los datos se presentan como media con desviación estándar. Se empleó la prueba de la t de Student para la comparación de variables. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Los padres o tutores de los niños dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Resultados

Como podemos ver en la [Tabla 1](#), los valores medios de la concentración de sodio sérico, osmolalidad plasmática, concentración de sodio en la orina y osmolalidad urinaria, aunque estaban en rango normal, fueron significativamente menores en el grupo de las neumonías.

En la [Tabla 2](#) apreciamos que siete pacientes (21%) con neumonía mostraron un aclaramiento de agua libre de electrólitos negativo, es decir, que había reabsorción renal de agua. Además, en este grupo, las cifras de la ADH plasmática, la concentración de sodio en la orina y la osmolalidad urinaria estaban significativamente más elevadas.

Discusión

El metabolismo del agua se regula con el objetivo de mantener constante la osmolalidad. El principal

determinante de la osmolalidad plasmática es la concentración de sodio plasmático, de manera que variaciones del 1 al 2% en la osmolalidad plasmática desencadenan mecanismos necesarios para corregirla, que son la sed y la capacidad de concentrar o diluir la orina^(8,10). La osmolalidad plasmática está regulada por la liberación de ADH.

Para medir la cantidad de agua libre de solutos que el riñón puede excretar por unidad de tiempo se utiliza el aclaramiento de agua libre⁽⁶⁾. El concepto de aclaramiento de agua libre de electrólitos se basa en que moléculas como la urea, que constituyen una parte importante de la osmolalidad, no son relevantes para la eliminación de agua al no generar gradientes osmóticos. El aclaramiento de agua libre de electrólitos es útil en casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o natriuresis cerebral⁽⁶⁾. Por otra parte, se ha demostrado que el volumen por cien de filtrado glomerular es un indicador válido para estimar la diuresis del paciente⁽⁹⁾ y se puede obtener en una micción aislada sin tener que recurrir a la orina minutada, que presenta grandes dificultades en la población pediátrica.

En circunstancias normales, la excreción urinaria de sodio varía según la ingesta diaria de sodio⁽¹¹⁾. Ante unas pérdidas extrarrenales de sodio, la natremia y la osmolalidad plasmática están disminuidas, y la concentración de sodio en la orina es baja^(1,12). Esto, probablemente, es lo que ocurría en la mayoría de los niños con neumonía y estaba relacionada con

Tabla 1. Comparación entre los valores medios y desviación estándar de los parámetros de los niños sanos y los pacientes con neumonía.

PARÁMETROS		MEDIA ± DE	P<
Creatinina_plasma (mg/dL)	Controles	0,44 ± 0,08	0
	Neumonía	0,32 ± 0,02	
Volumen por cien de filtrado glomerular	Controles	0,76 ± 0,27	NS
	Neumonía	0,8 ± 0,99	
Sodio plasmático (mEq/L)	Controles	139 ± 1,41	0
	Neumonía	137 ± 3,23	
Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)	Controles	280 ± 4	0
	Neumonía	275 ± 5	
Sodio urinario (mEq/L)	Controles	120 ± 45	0
	Neumonía	43 ± 45	
Potasio urinario (mEq/L)	Controles	60 ± 19	0
	Neumonía	42 ± 34	
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	Controles	700 ± 203	0,007
	Neumonía	592 ± 255	

DE: desviación estándar; NS: no significativo.

Tabla 2. Valores medios y desviación estándar de los parámetros bioquímicos en los pacientes con neumonía, diferenciando los de aclaramiento de agua libre de electrólitos negativo con los que presentan aclaramiento de agua libre de electrólitos positivo.

	ACLARAMIENTO RENAL DE AGUA LIBRE DE ELECTRÓLITOS NEGATIVO N.º 7	ACLARAMIENTO RENAL DE AGUA LIBRE DE ELECTRÓLITOS POSITIVO N.º 26	P<
Volumen por cien de filtrado glomerular	0,43 ± 0,13	0,9 ± 1,09	0,045
Creatinina_plasma (mg/dL)	0,32 ± 0,13	0,31 ± 0,11	NS
Sodio en sangre (mEq/L)	137 ± 4,01	137 ± 3,06	NS
Osmolalidad sanguínea (mOsm/kg)	278 ± 6,49	274 ± 1,04	NS
Sodio urinario (mEq/L)	106,4 ± 41	25,8 ± 27,7	0
Potasio urinario (mEq/L)	73,73 ± 51,04	33,9 ± 22,53	0,04
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	728 ± 100	555 ± 225	0,026
ADH (pg/mL)	10,45 ± 4,8	5,76 ± 3,7	0,046

ADH: hormona antidiurética; NS: no significativo.

múltiples factores. Cabe destacar entre ellos las pérdidas hidroelectrolíticas aumentadas a través del sudor o la fiebre, la disminución de la ingesta, vómitos, síntomas respiratorios, etc.

El 78,7% de los pacientes con neumonía presentaba una diuresis más elevada, reflejada por un volumen por cien de filtrado glomerular más elevado⁽⁹⁾, una osmolalidad urinaria menor y valores positivos de aclaramiento de agua libre de electrólitos, evidenciando una situación de excreción renal de agua libre de electrólitos. Estos hallazgos indicaban que en estos pacientes existía una pérdida renal de agua libre con la finalidad de corregir la tendencia a la hipoosmolalidad plasmática.

Es un hecho conocido que los niveles de ADH pueden elevarse, en ausencia de los estímulos de secreción habituales, coincidiendo con infecciones respiratorias, sobre todo, en las neumonías.⁽⁴⁻⁶⁾ El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se define por la liberación de ADH en ausencia de sus estímulos habituales (hiperosmolalidad, hipotensión e hipovolemia)⁽¹³⁾. Se caracteriza por la presencia hiponatremia, hipoosmolalidad sanguínea, elevación del nivel de ADH en la sangre, orina inapropiadamente concentrada, menor diuresis y natriuresis elevada. Estos datos se mostraban en los siete pacientes de neumonía que cursaban con aclaramiento de agua libre de electrólitos negativo, evidenciando la acción renal de la ADH. Estos hallazgos confirman la validez de la medición del aclaramiento de agua libre de electrólitos para identificar a los pacientes que cumplen criterios urinarios de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Su identificación podría ser útil para evitar la administración de soluciones hipotónicas, que podrían generar hiponatremia con repercusión clínica.

Conclusiones

La medición del aclaramiento de agua libre de electrólitos en orinas no minutadas identifica defectos en el manejo renal de agua y es útil para detectar casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Al mismo tiempo, es fácil de realizar, no necesita preparación por parte del paciente y es accesible por todos los laboratorios. Por otra parte, en nuestra serie encontramos que el 21% de los niños con neumonía tenía una alteración en la excreción de agua libre.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

- Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-32.
- Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in hospital

- mortality in acute unselected general medical patients. *Q J Med* 2009; 102: 175-82.
3. Sterns RH. General principles of disorders of water balance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema). Emmett M editor, UpToDate 2020: 1-21. URL: www.uptodate.com.
 4. Kaneko K, Kaneko K. Hyponatremia in children with respiratory tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009. 24; 1595.
 5. Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2247-53.
 6. Toledo del Castillo B, González Ruiz de León E, Rivas García P, Vázquez López M, Míguez Navarro C, Marañón Pardiño R. Asociación entre bronquiolitis moderada-grave y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en urgencias. *An Pediatr (Barc)* 2016; 84: 24-9.
 7. Ruiz Cicero E, Caramelo C, Pérez Tejerizo G, Sánchez-Villar O, Gallegos G, Ortiz A. Aclaramiento de agua libre de electrólitos: enseñanza de dos casos prácticos. *Nefrología* 1998; 18: 87-91.
 8. Albalade Ramón M, Alcázar Arroyo R, De Sequera Ortiz P. Alteraciones del agua y del sodio. En Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día. Trastornos del agua. Disnatremias*. 2019. URL: <https://www.nefrologiaaldia.org/197>.
 9. Ubetagoyena Arrieta M, Areses Trapote R, Mendía Ubetagoyena J, Pérez Revuelta M, García Albizua I. Función renal basal en pediatría: correlación de métodos que dependen de la recogida de orina de 24 h con otros más sencillos que no requieren orina minutada. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92: 65-70.
 10. Trachtman H. Sodio y agua. En Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Nefrología pediátrica*. Berlín, Heidelberg: Springer; 2009.
 11. Rodríguez-Soriano J, Vallo Boado A. Función renal y su estudio. En Gordillo Paniagua G, ed. *Nefrología pediátrica*. 3 ed. Elsevier España; 2009. p. 39-75.
 12. Vasudevan A, Phadke K. Líquidos, electrólitos y trastornos ácido-base. In Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, eds. *Manual of pediatric nephrology*. Berlín, Heidelberg: Springer; 2014.
 13. Ortiz-Flores AE, Araujo-Castro M, Pascual-Corales E, Escobar-Morreale HF. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. *Medicine* 2020; 13: 1000-6.

Menores en situación de transexualidad: ¿existen diferencias en función del sexo? Aspectos epidemiológicos y de metabolismo fosfocálcico

Transgender children – are there any differences according to sex? An epidemiological, demographic and basal phosphocalcic metabolism description

Paula Díaz Fernández¹, Gema Grau Bolado², Amaia Vela Desojo³, Itxaso Rica Echevarría⁴

¹ *Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, Valladolid (España)*

² *Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. GIDSEEN. Biocruces Bizkaia. Barakaldo, Vizcaya (España)*

³ *Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. CIBERER. Biocruces Bizkaia. Barakaldo, Vizcaya (España)*

⁴ *Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. CIBERDEM. CIBERER. GIDSEEN. Barakaldo, Vizcaya (España)*

Resumen

Introducción. En la última década hemos asistido a un incremento de las consultas de menores en relación con la identidad de género que, en algunas poblaciones, ha supuesto una inversión en la ratio mujer transexual/hombre transexual. Existe incertidumbre ante la evolución de su densidad mineral ósea (DMO).

Objetivo. Comparación entre sexos del comportamiento epidemiológico y demográfico, así como del metabolismo fosfocálcico y la densitometría previos al inicio de la terapia hormonal, en los menores atendidos en la unidad de identidad de género de nuestra comunidad.

Metodología. Estudio retrospectivo/descriptivo de los menores de 16 años atendidos en 2013-2019. Se analizaron: edad de consulta y transición, datos antropométricos, DMO en L1-L4 y cuerpo total (densitómetro LUNAR, GE HealthCare; Z-Score o

SDS, para edad y sexo asignado) y metabolismo fosfocálcico. Análisis estadístico con SPSS-v.23.

Resultados. Se atendió a 103 menores, con edad media de $11,9 \pm 3$ años. Distribución puberal: 28,3%, prepuberales y 51,9%, Tanner IV-V. La frecuencia de asistencia se duplicó entre 2013-2017 (22,3%) y 2019 (40,8%). La proporción de varones transexuales superó a la de mujeres. El 52,8 % tenía niveles de vitamina D < 20 ng/mL. Existe una correlación entre vitamina D y DMO-SDS en L1-L4 ($r = -0,41$; $p = 0,003$).

Conclusiones. La asistencia a menores se ha incrementado progresivamente sin cambios significativos en la razón de sexos. Las chicas transexuales consultaron e hicieron la transición social antes; además, tienen menor peso y valor de DMO. La mitad de los menores tenía insuficiencia de vitamina D.

Palabras clave: *demografía, densidad mineral ósea; epidemiología, identidad de género, incongruencia de género, transexual, transgénero.*

Correspondencia:

Paula Díaz Fernández
Pediatría

Hospital Universitario Río Hortega, calle Dulzaina número 2,
47012, Valladolid, España

E-mail: diazfernandezpaula@gmail.com

Abstract

Introduction. In the last decade we have witnessed an increase in consultations involving minors in relation to

gender identity, which has led to a reversal of the transgender women/transgender men ratio (TW/TM) in some populations. In this regard, uncertainty exists about the evolution of their bone mineral density (BMD).

Objective. To compare the epidemiological and demographic behaviour, phosphocalcic metabolism and densitometry of the two sexes prior to the start of hormone therapy, in minors attended to at a reference Gender Identity Unit (GIU).

Methodology. Retrospective/descriptive study of children under 16 years of age attended to in 2013-2019. We analysed: age at consultation and transition, anthropometric data, L1-L4 and total body BMD (LUNAR Densitometer, GE HealthCare; Z-Score or SDS, for age and assigned sex) and phosphocalcium metabolism. Statistical analysis performed with SPSS-V23.

Results. 103 children were attended to, with a mean age of 11.9 ± 3 years, and a pubertal distribution of 28.3% prepubertal and 51.9% Tanner IV-V. The frequency of attendance doubled between 2013-2017 (22.3%) and 2019 (40.8%). The proportion of transgender males exceeded that of females. 52.8% had vitamin D levels < 20 ng/ml. There is a correlation between vitamin D and L1-L4 BMD-SDS ($r = -0.41$; $p = 0.003$).

Conclusions. Attendance of minors has progressively increased without any significant changes in the sex ratio. Transsexual girls consulted and made the social transition earlier and have lower weight and BMD values. Half of the children had vitamin D insufficiency.

Key Words: *bone mineral density, demography, epidemiology, gender identity, gender incongruence, transgender, transsexual.*

Introducción

El número de menores o familias que solicitan asistencia sanitaria por incongruencia de género se ha incrementado en los últimos años. Actualmente, se estima el número de adultos que consulta por este motivo entre 17 y 33/100.000⁽¹⁻³⁾, cuando hasta hace poco se estimaba en 4,6/100.000⁽⁴⁾. Los datos en niños y adolescentes son menos conocidos, pero también han aumentado en las últimas décadas⁽⁵⁻⁸⁾. Los estudios epidemiológicos más recientes estiman una prevalencia a nivel poblacional de adultos que se autodeterminan transgénero entre el 0,3 y el 0,5%. En la población infantil y la adolescencia, la prevalencia se encuentra entre el 1,2 y el 2,7%^(2,3).

La identidad de género hace referencia a la percepción subjetiva e individual del género tal y como cada persona la siente y autodetermina. El término

trans se considera un término paraguas que comprende múltiples formas de expresión de la identidad de género y refleja la diversidad humana. La transexualidad se podría considerar un subtipo en el que la persona se identifica o desea vivir y ser aceptada como un miembro del género opuesto al asignado al nacer.

El término transexual o transexualismo aparece en los años cincuenta. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM)-IV (1994) reemplazó el diagnóstico de transexualidad por el de trastorno de identidad de género, y el DSM-5 (2012) sustituyó este término por el de disforia de género. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10 (1990) recogió esta situación como trastorno de la identidad de género, pero la CIE-11, en vigor desde el 1 de enero de 2022, la incluyó dentro de las condiciones relativas a la salud sexual, y bajo una nueva denominación, la incongruencia de género. La Organización Mundial de la Salud señala que mantener esta condición en la CIE-11 es la manera de garantizar el acceso a los servicios sanitarios que requieran las personas transexuales. La atención médica, ya sea hormonal, psicológica, quirúrgica o de información y acompañamiento, debe justificarse con la intención de preservar la salud, entendiéndola como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades (Organización Mundial de la Salud, 1946).

En España, la actual ley reguladora de la rectificación registral de la mención relativa al sexo de las personas fue aprobada en 2007. Actualmente 13 comunidades autónomas cuentan con leyes autonómicas para dotar de derechos y protección frente a la discriminación laboral, educativa y sanitaria a las personas transexuales. Nueve comunidades autónomas han desarrollado su propio protocolo oficial de atención sanitaria, con la intención de garantizar una atención sanitaria de calidad, segura y eficiente, y de crear el marco de actuación para unidades autonómicas de referencia. La unidad de identidad de género (UIG) de Osakidetza se creó en 2009 y en 2013 recibió la primera solicitud de asistencia por parte de un menor en edad pediátrica. La unidad sigue las recomendaciones del consenso colaborativo de la Endocrine Society (2017) y el Protocolo de Asistencia Integral a las Personas en Situación de Transexualidad, publicado por el Grupo de Trabajo del Gobierno Vasco en 2016^(9,10).

El abordaje recomendado por las guías y consensos internacionales es multidisciplinar y el papel del pediatra endocrino está bien definido^(9,11-13). La primera de sus funciones es informar de la diversidad en relación con la identidad de género y, por lo tanto, de las diferentes opciones que se pueden plantear en cada menor. En las situaciones en las que el menor y su

familia lo requieran, el pediatra endocrinólogo se encarga de la realización de una valoración endocrinológica completa, la indicación y supervisión de la terapia hormonal, y el cribado de enfermedades y comorbilidades. Antes de iniciar la terapia médica, todos los menores y sus familias son valorados por un psicólogo clínico o un psiquiatra infantil de la UIG y se consensúa el seguimiento personalizado desde el punto de vista psicoemocional. También antes del inicio de las medicaciones, y si el desarrollo puberal del menor lo permite, se ofrece la posibilidad de preservar su fertilidad. El bloqueo puberal se contempla desde un estadio Tanner 2-3, y de elección se emplean análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) de acción prolongada administrados por vía intramuscular. El inicio de la terapia hormonal cruzada se considera fundamentalmente a partir de los 16 años, pero es factible personalizar este momento en función de la situación global de cada menor⁽⁹⁾. Se tienen en cuenta varios factores: historia vital del menor (edad a la que se hizo la transición social), datos antropométricos, edad ósea, edad de inicio y duración de tratamiento con bloqueadores, velocidad de crecimiento, deseo de iniciar terapia hormonal, opinión de sus progenitores y valoración de idoneidad física/emocional por los miembros de la UIG tras comentar el caso en una de las reuniones. El bloqueo puberal puede prolongarse como uso aislado por un tiempo variable. Se recomienda monitorizar el metabolismo fosfocálcico y la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría ósea antes del tratamiento y posteriormente cada 1-2 años hasta alcanzar el pico máximo de masa ósea, o hasta los 25-30 años, tanto en mujeres como en hombres⁽¹⁴⁾.

La dimensión y la distribución demográfica de la demanda clínico-asistencial de los menores con incongruencia de género no están bien caracterizadas y hay muchas incógnitas sobre la evolución en la adquisición de la masa ósea. Con el presente trabajo pretendemos dar a conocer la actividad desarrollada por endocrinología pediátrica dentro de la UIG de Osakidetza desde su entrada en funcionamiento hasta diciembre de 2019. En concreto, nos centraremos en valorar aspectos epidemiológicos, estudiando los cambios en la demanda asistencial observados, y datos del metabolismo fosfocálcico, previo al inicio de las terapias.

Sujetos y metodología

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los menores atendidos por incongruencia de género o en situación de transexualidad, entre enero de 2013 y diciembre de 2019, en la UIG del País Vasco. Se incluyó a sujetos que hubieran solicitado asistencia sanitaria en ese período con edad en la primera consulta inferior a 16 años.

Las variables epidemiológicas y clínicas estudiadas, recogidas en la primera consulta, fueron: año de consulta, sexo asignado en el nacimiento, edad cronológica, edad de transición social, datos antropométricos, incluyendo peso y talla calculados en *Z-score* o SDS para edad y sexo asignado según tablas de población de referencia⁽¹⁵⁾, y estadio puberal.

Desde el punto de vista analítico, estudiamos el metabolismo fosfocálcico y la DMO previos al bloqueo puberal, mediante la determinación de niveles de vitamina D, calcio, fósforo, magnesio y hormona paratiroidea. La valoración de la DMO se realizó mediante densitometría ósea (absorciometría de rayos X de doble energía con densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición de g/cm²) en L1-L4 y en el cuerpo total, excluyendo la cabeza, calculada en *Z-Score* o SDS, para la edad y el sexo asignado. También se valoró la presencia de comorbilidades asociadas antes de iniciar la terapia.

Estudiamos la proporción de menores que estaban recibiendo algún tipo de terapia en diciembre de 2019, incluyendo aGnRH (acetato de triptorelina mensual) o terapia hormonal cruzada (enantato de testosterona intramuscular o estradiol transdérmico).

Hemos comparado las variables estudiadas entre subgrupos en función del sexo sentido. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS v.23, utilizando el test de U de Mann-Whitney para comparar medias de variables cuantitativas, la χ^2 para la comparación de proporciones y el test de correlación de Pearson.

Resultados

La UIG de Osakidetza en el período de tiempo estudiado atendió un total de 103 solicitudes de consulta en menores de 16 años de edad cronológica. El 52,5% correspondió a menores con sexo asignado en el nacimiento femenino. La edad media de los menores en la primera consulta fue de $11,9 \pm 3$ años (rango: 4-15,4) y, desde el punto de vista del desarrollo puberal, el 28,3% acudió en situación prepuberal, el 19,8% en estadios puberales intermedios (Tanner II-III) y el 51,9% con un desarrollo puberal avanzado (Tanner IV-V).

La frecuencia de asistencia ha ido progresando con el paso del tiempo. Entre 2013 y 2017 acudió el 22,3% de los menores; este porcentaje ascendió hasta el 36,9% en 2018 y hasta el 40,8% en 2019 (Figura 1). La procedencia geográfica de los menores fue Bizkaia, 59%; Gipuzkoa, 26%; y Araba, 15%.

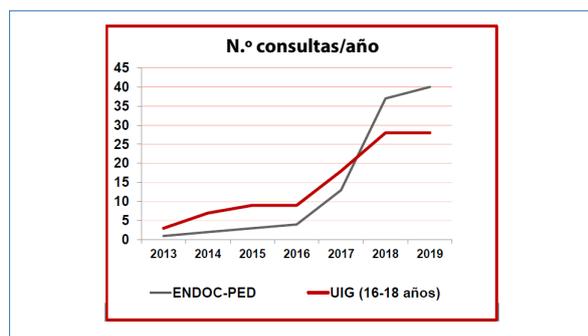


Figura 1. Frecuencia de asistencia de menores por IG en consulta de endocrinología pediátrica (<16 años) y en la unidad de identidad de género (16-18 años) entre 2013 y 2019.

Subgrupo de menores en situación de transexualidad

El 85,4% de los menores atendidos en la UIG en diciembre de 2019 estaba en situación de transexualidad ($n = 88$). El 79% de ellos había realizado la transición social con anterioridad a la primera consulta. El 9,7% ($n = 10$) eran menores con incongruencia o diversidad de sentimiento de género que no solicitaban terapia y el 4,8% ($n = 5$) abandonó la unidad.

La proporción de varones transexuales es discretamente superior a la de mujeres, sin que se haya observado una variación significativa durante los años de estudio (años 2013-2017: 56,5%; 2018: 54,3%; y 2019: 56,6%).

La antropometría fue normal para el sexo asignado en el 89,4% de los casos, con las siguientes excepciones: dos menores presentaron talla baja, y nueve, obesidad exógena.

Presentaron comorbilidades endocrinológicas seis de los 88 menores y, de carácter psiquiátrico, 13 de ellos (Tabla 1).

Tabla 1. Comorbilidades.

Comorbilidades endocrinológicas
Hipotiroidismo secundario a tiroiditis ($n = 2$)
Talla baja por alteración del gen <i>SHOX</i> ($n = 1$)
Pubertad precoz central idiopática ($n = 2$)
Macroprolactinoma ($n = 1$)
Comorbilidades psiquiátricas
Déficit de atención ($n = 8$)
Psicopatología compleja asociada ($n = 5$)

Comorbilidades endocrinológicas y psiquiátricas encontradas.

En diciembre de 2019, el 59,1% de los menores transexuales recibía aGnRH (edad media de inicio: $13,9 \pm 2,1$ años; rango: 9-16) con una dosis media de $60 \mu\text{g}/\text{k}/4$ semanas. Además, el 30,7% había iniciado terapia hormonal cruzada (edad media de inicio: $15,5 \pm 2,1$ años; rango: 14-16,9). No se observaron efectos adversos derivados de la terapia. El 4,8% ($n = 5$) abandonó el seguimiento en la UIG por motivos no conocidos.

Resultados del metabolismo fosfo-cálcico

La DMO previa al inicio de las terapias fue normal para la edad y el sexo asignado al nacimiento en la mayoría de los menores. La Z-Score fue baja en el 7% de los estudios realizados en el cuerpo total y en el 21% de los estudios referidos a la columna lumbar (L1-L4). El 52,8% tuvo niveles de vitamina D inferiores a $20 \text{ ng}/\text{mL}$. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la DMO-SDS en L1-L4 ($r = -0,41$; $p = 0,003$). Las determinaciones de calcio, fósforo, magnesio y hormona paratiroidea fueron normales.

Comparación entre sexos

En la Tabla 2 se muestra la comparación de resultados en función del sexo sentido. Las niñas acudieron a consulta e hicieron la transición social antes que los niños. El peso-SDS y la DMO-SDS son inferiores en las chicas que en los chicos.

Discusión

Epidemiología y demografía

Conocer la dimensión de la población transgénero ha suscitado gran interés en la última década, con la intención de impulsar políticas sanitarias y sociales, sensibilizar a la población y ofrecer visibilidad (16-18). En tan solo seis años hemos objetivado un intenso incremento de consulta de menores en edad pediátrica en la UIG.

La UIG de la Comunidad del País Vasco, en 2019, daba cobertura a una población de 2.207.776 habitantes, de los cuales 345.389 tenían entre 0 y 16 años (19). No encontramos diferencias en la proporción de solicitud de asistencia entre los tres territorios históricos. La procedencia de esta población era del 15,8% de Araba, del 50% Bizkaia y del 34,1% de Gipuzkoa.

Los estudios de prevalencia de la transexualidad realizados mediante autodeterminación en encuesta poblacional (2,3,5,16,17) ofrecen resultados muy diferentes a aquéllos en los que se extrapola a través

Tabla 2. Comparación de variables entre sexos

	Mujeres transexuales n = 40	Varones transexuales n = 48	p
Edad de consulta (años)	10,8 ± 3,5	12,7 ± 2,4	0,012
Edad de transición (años)	9,8 ± 3,3	12,3 ± 2,2	0,006
Peso-SDS	-0,3 ± 1,1	0,5 ± 1,4	0,015
Talla-SDS	-0,1 ± 1,8	0,01 ± 1,1	ns
DMO (L1L4-SDS)	-0,5 ± 1,2	0,4 ± 1,1	0,024
DMO (cuerpo-SDS)	-0,1 ± 1,2	0,6 ± 1	0,03
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	21,5 ± 8,1	20,1 ± 8,5	ns

Comparación de variables entre sexos, expresadas como promedio y desviación estándar, con el test U de Mann-Whitney, y significación estadística (p). DMO: densidad mineral ósea; ns: no significativo; SDS: standard deviation score.

de la demanda clínico-asistencial^(1-3,16) y avalan que las variantes de género son más frecuentes en personas con sexo asignado femenino y en grupos de edad más jóvenes^(2,3,5). En relación con los estudios basados en la demanda asistencial, en 2015, un metaanálisis publicado que estudió un período de casi 50 años estimó una prevalencia de adolescentes y adultos de 4,6/100.000⁽⁴⁾. Una revisión en diferentes países publicada poco después mostró una prevalencia en mayores de 15 años entre 2,25 y 8/100.000 hasta 2006, y un aumento hasta 22,9/100.000 en 2000-2011⁽¹⁶⁾.

Datos correspondientes a población adulta de la Comunidad de Madrid entre 2007 y 2015 ratifican una prevalencia de 22,1/100.000, muy similar a la de otros países de la Unión Europea y Norteamérica⁽¹⁾, como la de 27,7/100.000 de Ámsterdam en 2015⁽¹⁸⁾. Estas cifras ponen de manifiesto un incremento de 10 a 20 veces en este tipo de consultas desde mediados de los setenta^(16,18), que se ha hecho evidente también en la infancia y la adolescencia^(8, 20-23).

De forma acorde, en nuestro estudio, la frecuencia de asistencia en 2019 duplicó a la atendida en los primeros cinco años (2013-2017) (Figura 1). Si realizásemos una estimación de la prevalencia de asistencia a consulta, considerando la población de Euskadi entre 0 y 16 años de 2019, ésta sería aproximadamente de 25,4/100.000.

En torno al 80% de los menores que consultaron había realizado la transición social antes de ser derivados a endocrinología pediátrica, lo que conduce a pensar que esta estimación de prevalencia correspondería únicamente a los menores que valoran la posibilidad de realizar terapia hormonal. Dado que no todas las personas en situación de incongruencia de género desean realizar un tratamiento médico o cambio físico, es razonable que los datos epidemiológicos que se extrapolan de la demanda clínico-asistencial infravaloren la dimensión real de las personas con diversidad de género.

Otro cambio demográfico sobre el que se ha llamado la atención en los últimos años es la aparente modificación en la razón de sexos o *ratio* mujer transexual/hombre transexual (MT/HT). Históricamente, la *ratio* MT/HT en adultos se había inclinado hacia un predominio de mujeres transexuales^(4,16,24) y, salvo casos muy concretos, esta característica era común a todos los países, con *ratios* entre 2,2 y 2,9^(1,16). Estas diferencias parecen desdibujarse cuando los datos se obtienen mediante encuesta poblacional^(16,17) y también difieren en la población pediátrica, en la que se ha visto una inversión a favor de los niños transexuales^(20,25-27). Dentro de la población pediátrica se encuentran diferencias entre niños y adolescentes, y se observa un claro predominio de chicos transexuales en la adolescencia, con *ratios* entre 1:1,76 y 1:2,12^(20,21); sin embargo, en la población pediátrica menor de 12 años se han referido recientemente *ratios* más dispares, con valores entre 1,25:1 y 4,33:1^(6,21,27).

Steensma et al (2018) detallan esta *ratio* MT/HT por edades, con una *ratio* 3,5:1 entre los 5 y 6 años, que tiende a la paridad hacia los 9 años (1:1) y se invierte entre los 10 y los 12 años (1:1,28- 1:1,21, respectivamente), lo que sugiere una inversión de la *ratio* pediátrica al final de la infancia a favor de los chicos transexuales, como la observada en la adolescencia⁽²⁷⁾.

En nuestra población, la proporción de varones ha sido discretamente superior a la de mujeres, sin que hayamos observado cambios significativos a lo largo del tiempo (años 2013-2017: 56,5%; 2018: 54,3%; y 2019: 56,6%). Esto supone que para el conjunto de menores de la UIG, la *ratio* MT:HT en 2019 era 1:1,31. En otras poblaciones que analizan intervalos de tiempo más prolongados se encuentra un aumento de la proporción de varones, tanto en la infancia^(6,27) como en la adolescencia^(20,21), sin que estos cambios supongan siempre una inversión de la *ratio*. No podemos conocer si nuestra población

ha atravesado cambios demográficos equiparables, dado que el primer menor que solicitó asistencia sanitaria en la UIG fue en 2013.

En nuestro medio, la edad de consulta y de transición social fue significativamente inferior en las niñas que en los niños transexuales. Esta tendencia es concordante con lo observado por otros autores. En Ámsterdam, la edad media de derivación de las niñas fue de 8,27 años, y la de los niños, de 8,97, y en el Reino Unido fueron 8,72 y 9,78 años, respectivamente ^(6,21). En nuestro estudio, las niñas consultaron a una edad media de 10,8 años y realizaron la transición social a los 9,8 años, anticipándose 2 y 2,5 años, respectivamente, a los niños. Esta diferencia en la edad de consulta puede deberse, al menos parcialmente, a que la solicitud de asistencia sanitaria para estos menores empezó en España más tarde que en los países de las poblaciones mencionadas. Otro factor que cabe considerar es que casi el 80% de los pacientes había realizado la transición social antes de acudir a la UIG. Conociendo el funcionamiento de nuestro sistema sanitario, la primera consulta puede haber tenido lugar en atención primaria a una edad inferior, quizá más cercana a los estudios previamente anotados.

Lo expuesto hasta ahora suscita algunas preguntas sobre el origen de estos cambios demográficos. Podemos estar asistiendo a un aumento de la demanda clínico-asistencial y no tanto de la prevalencia real. Este cambio puede deberse a la gradual despatologización y reducción del estigma social y la accesibilidad creciente a la asistencia sanitaria ⁽²⁸⁾, aunque algunos autores otorgan también importancia a la visibilidad en las redes sociales y la influencia de los medios de comunicación ^(29, 30).

El aumento de consultas por menores en la UIG de Osakidetza ha ocurrido paralelamente a los cambios vividos en el País Vasco en el marco jurídico, sanitario y educativo ⁽¹⁰⁾. Hay que tener en cuenta que la identidad de género se va afianzando a lo largo de la infancia y las etapas iniciales de la pubertad, de manera que, en un marco de tolerancia y despatologización adecuado, es comprensible que haya mayor número de consultas en edad pediátrica. Algunos autores argumentan que este aumento de la visibilidad, junto con una mayor información y aceptación social, puede rebajar la ansiedad de los padres y que en un futuro consulten de nuevo más tardíamente ^(6,27). Podríamos ver una estabilización en los próximos años, pero es evidente que existen muchas dudas al respecto.

Densidad mineral ósea

Numerosos estudios describen la DMO pretratamiento y tras el inicio de la terapia hormonal cruzada

en adultos transexuales ^(31,32), pero los conocimientos actuales sobre la evolución de la masa ósea previa al tratamiento y durante éste en menores son limitados.

Cabe destacar que el entorno hormonal de las nuevas generaciones es diferente. Comienzan el tratamiento en edades más tempranas y la posible repercusión en el ritmo de adquisición de la masa ósea puede ser distinta a la de los adultos que se trataron hace años. Las mujeres transexuales adultas presentan una masa ósea y un tamaño cortical significativamente inferiores a los de los hombres cisgénero, incluso antes de cualquier tratamiento hormonal, y los hombres transexuales parten de una DMO comparable o superior a la de las mujeres cisgénero ⁽³²⁻³⁵⁾. Una vez iniciada la terapia hormonal cruzada, mientras mantengan niveles adecuados de esteroides sexuales, la DMO se mantiene estable o aumenta con el tiempo ^(31,32), aunque hay cierta incertidumbre en cuanto a la adquisición del pico de masa ósea ^(33,36,37).

En población adulta, sobre todo si ha recibido terapia hormonal cruzada, elegir la población de referencia para valorar la DMO es un hecho complejo que puede llevar a infraestimar la DMO de las mujeres trans o sobreestimar la de los hombres trans. No existen actualmente valores de referencia de DMO que reflejen fielmente las características de esta población ⁽³⁴⁾. Ante esta circunstancia, en 2019, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica ⁽³⁴⁾ se posicionó en favor de emplear para el cálculo de la Z-score la población de referencia que coincida con la identidad de género del individuo, con un grado de recomendación A para mujeres transexuales y B para hombres transexuales.

Los trabajos publicados en menores que no han recibido ninguna terapia hasta ahora emplean, al igual que nosotros, el sexo asignado al nacer como población de referencia. Hemos optado por esa opción, dado que es un estudio basal en el que no se ha hecho ninguna intervención médica.

Nuestros resultados, de acuerdo con otros autores ⁽³⁶⁻³⁹⁾, muestran que la DMO Z-score media previa a las terapias fue normal en la mayoría de los chicos y las chicas transexuales. Sin embargo, al comparar la DMO Z-score entre sexos (Tabla 2), calculada para sexo asignado, las chicas tuvieron valores significativamente inferiores a los chicos e inferiores a la media de la población de referencia, tanto en L1-L4 como en el cuerpo total.

Varias publicaciones ^(36, 38, 40) han mostrado que un porcentaje no desdeñable de menores presenta una DMO baja para su edad antes del inicio de análogos de aGnRH, con tasas más altas en las chicas que en los chicos transexuales. Lee et al ⁽⁴⁰⁾ encontraron en

una cohorte de menores en estadios iniciales de la pubertad una prevalencia de DMO Z-score baja en el 30% de las chicas y el 13% de los chicos, significativamente mayor de lo esperado en la población. Este resultado se aproxima al encontrado en nuestro estudio, en el que, a pesar de tener un valor medio de DMO Z-score normal, hasta un 21% de las chicas presentaron una DMO Z-score ≤ 2 SDS en la región lumbar, y un 7%, en el cuerpo total.

Estos hallazgos apoyan que una DMO por debajo de la media, más frecuente y de mayor intensidad en las chicas, puede estar ya presente en las primeras fases de la pubertad antes del inicio de ninguna terapia y ha de tenerse en consideración, dada la posible repercusión posterior del tratamiento con aGnRH en la DMO ^(36, 37, 41, 42).

Otra dificultad añadida a la hora de valorar la DMO en menores es que pocos autores diferencian la fase puberal en la que se inicia la terapia con aGnRH ⁽⁴⁰⁾ o tienen en consideración la prevalencia de retraso puberal entre las chicas transexuales ⁽⁴³⁾.

En la diferencia de DMO observada entre sexos en nuestro estudio pueden influir variaciones en la actividad física, la masa muscular, la ingesta de calcio, el peso corporal y los niveles de vitamina D, entre otros factores ^(33,35). Los menores mostraron niveles de calcio, fósforo, magnesio y hormona paratiroidea normales antes de comenzar el tratamiento con aGnRH. Sin embargo, más de la mitad de ellos tuvieron niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/mL), hipovitaminosis descrita también por otros autores ^(39,44), que no fue diferente al comparar entre sexos y no justificaría las diferencias en la DMO entre chicos y chicas transexuales ⁽⁴⁰⁾. En este trabajo, los niveles de 25-hidroxivitamina D se correlacionaron con la DMO Z-score en L1-L4, de forma similar a lo descrito por otros autores ⁽⁴⁰⁾. El déficit de 25-hidroxivitamina D encontrado fue similar al descrito en nuestro medio ⁽⁴⁵⁾. Los menores recibieron suplementos de vitamina D de forma individualizada.

El índice de masa corporal se ha descrito como un predictor positivo de la DMO. En nuestra muestra, la antropometría fue casi siempre normal para el sexo asignado. Sin embargo, el peso medio en SDS fue significativamente más bajo en las chicas transexuales, lo que apunta a un menor índice de masa corporal, que podría estar relacionado con la menor DMO.

Otros autores han publicado una menor actividad física en adolescentes transexuales, significativamente inferior en las chicas que en los chicos, y en quienes tienen una DMO baja. También se ha descrito una ingesta de calcio diaria subóptima, pero sin diferencias entre sexos ⁽⁴⁰⁾.

En definitiva, aunque se han descrito múltiples factores en relación con la menor DMO encontrada antes de iniciar tratamiento en menores transexuales, especialmente en las chicas, no se conoce la importancia relativa de cada uno ni las implicaciones a largo plazo. Cabe recordar que una DMO baja no es sinónimo de osteoporosis en pediatría ni predice el riesgo de fracturas ^(46,47). De hecho, hay muy pocos estudios sobre la fragilidad ósea en las personas transexuales ⁽⁴⁸⁾, y no se han comunicado datos sobre el riesgo de fracturas en adolescentes.

El presente estudio tiene limitaciones, al tratarse de un estudio retrospectivo y tener un tamaño muestral pequeño. Sería interesante, en el futuro, profundizar en la relación de la DMO-SDS con la ingesta de calcio y la actividad física. Asimismo, es deseable que se publiquen más estudios para caracterizar la DMO basal y su evolución con la terapia hormonal en menores transexuales. Es nuestro compromiso velar por el futuro de la masa ósea a través de una alimentación sana, fomentando la realización de ejercicio físico y un índice de masa corporal normal, y evitando la terapia exclusiva con aGnRH de forma prolongada ^(33, 39, 40, 49).

Para concluir, señalamos el incremento progresivo de solicitudes de asistencia sanitaria de menores transexuales en la UIG de Osakidetza, con un discreto predominio de varones transexuales desde el inicio del estudio. Este hecho supone un reto que obliga a los servicios sanitarios a dotar de los recursos suficientes para llevar a cabo una atención sanitaria óptima. Desde el punto de vista de la salud ósea, si bien los valores de la DMO inicial son normales, en las niñas hay una mayor proporción de niveles inferiores a la media, que puede estar relacionado con su tendencia a tener un menor índice de masa corporal. Quedan muchas lagunas de conocimiento en relación con el posible impacto de las terapias médicas en la salud ósea de los menores con incongruencia de género, y por ello es necesario optimizar su alimentación equilibrada, evolución ponderal, niveles de vitamina D e ingesta de calcio, y promover la práctica regular de actividad física en este colectivo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Becerra-Fernández A, Rodríguez-Molina JM, Asenjo-Araque N, Lucio-Pérez MJ, Cuchi-Alfaro M, García-Camba E, et al. Prevalence, incidence, and sex ratio of transsexualism in the Autonomous Region of Madrid (Spain) according to healthcare demand. *Arch Sex Behav* 2017; 46: 1307-12.
2. Goodman M, Adams N, Corneil T, Kreukels B, Motmans J, Coleman E. Size and distribution of transgender and gender nonconforming populations: a narrative review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 303-21.
3. Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: a systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgend Health* 2020; 21: 125-37.
4. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 807-15.
5. Becker I, Ravens-Sieberer U, Ottová-Jordan V, Schulte-Markwort M. Prevalence of adolescent gender experiences and gender expression in Germany. *J Adolesc Health* 2017; 61: 83-90.
6. De Graaf NM, Carmichael P, Steensma TD, Zucker KJ. Evidence for a change in the sex ratio of children referred for gender dysphoria: data from the gender identity development service in London (2000-2017). *J Sex Med* 2018; 15: 1381-3.
7. Tollit MA, Pace CC, Telfer M, Hoq M, Bryson J, Fulkoski N, et al. What are the health outcomes of trans and gender diverse young people in Australia? Study protocol for the Trans20 longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2019; 9: e032151.
8. Zucker KJ. Adolescents with gender dysphoria: reflections on some contemporary clinical and research issues. *Arch Sex Behav* 2019; 48: 1983-92.
9. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocr Pract* 2017; 23: 1437.
10. Grupo de Trabajo para el Abordaje Integral de la Atención a Personas Transexuales. Guía de atención integral a las personas en situación de transexualidad. Actuaciones recomendadas desde los ámbitos educativo, social y sanitario. Gobierno Vasco (2016). URL: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/guia_transexualidad/es_def/adjuntos/guia_transexuales_es.pdf. Fecha última consulta: 22.01.2022.
11. Esteva de Antonio I, Asenjo Araque N, Hurtado Murillo F, Fernández Rodríguez M, Vidal Hagemeyer Á, Moreno-Pérez O, et al. Grupo GID-SEEN. Position statement: Gender dysphoria in childhood and adolescence. Working Group on Gender Identity and Sexual Development of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (GIDSEEN). *Endocrinol Nutr* 2015; 62: 380-3.
12. Riaño Galán I, Del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, de Montalvo Jáaskeläinen F. Posicionamiento técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva multidisciplinar [Statement by the Spanish Paediatric Association in relation to gender diversity in childhood and adolescence: Ethical and legal view from a multidisciplinary perspective]. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018; 89: 123. e1-123. e6.
13. Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez Balaguer M, Rica Echevarría I, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, et al. Guía clínica de atención a menores transexuales, transgéneros y de género diverso. *An Pediatr* 2022; 89: 349. e1-349. e11.
14. Guerrero-Fernández J, Mora Palma C. Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Supl): S106-18.
15. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizarraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. (Estudio longitudinal y transversal). Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 2004.
16. Deutsch MB. Making it count: improving estimates of the size of transgender and gender nonconforming populations. *LGBT Health* 2016; 3: 181-5.
17. Spizzirri G, Eufrásio R, Lima MCP, de Carvalho Nunes HR, Kreukels BPC, Steensma TD, et al.

- Proportion of people identified as transgender and non-binary gender in Brazil. *Sci Rep* 2021; 11: 2240.
18. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, Klaver M, de Vries ALC, Wensing-Kruger SA, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972-2015): trends in prevalence, treatment, and regrets. *J Sex Med* 2018; 15: 582-90.
 19. INE. Población por comunidades, edad (año a año), Españoles/extranjeros, sexo y año. URL: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=02003.px&L=0>. Fecha última consulta: 08.03.2022
 20. Aitken M, Steensma TD, Blanchard R, VanderLaan DP, Wood H, Fuentes A, et al. Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med* 2015; 12: 756-63.
 21. De Graaf NM, Giovanardi G, Zitz C, Carmichael P. Sex ratio in children and adolescents referred to the gender identity development service in the UK (2009-2016). *Arch Sex Behav* 2018; 47: 1301-4.
 22. Wood H, Sasaki S, Bradley SJ, Singh D, Fantus S, Owen-Anderson A, et al. Patterns of referral to a gender identity service for children and adolescents (1976-2011): age, sex ratio, and sexual orientation. *J Sex Marital Ther* 2013; 39: 1-6.
 23. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health* 2017; 14: 404-11.
 24. Zucker KJ. The myth of persistence: response to 'A critical commentary on follow-up studies and «desistance» theories about transgender and gender non-conforming children' by Temple Newhook et al. (2018). *International Journal of Transgenderism* 2018; 19: 231-45.
 25. Zucker KJ, VanderLaan DP, Aitken M. The contemporary sex ratio of transgender youth that favors assigned females at birth is a robust phenomenon: a response to the letter to the editor Re: 'Shifts in Assigned Sex Ratios at Gender Identity Clinics Likely Reflect Change in Referral Patterns'. *J Sex Med* 2019; 16: 949-50.
 26. Ashley F. Shifts in assigned sex ratios at gender identity clinics likely reflect changes in referral patterns. *J Sex Med*. 2019; 16: 948-9.
 27. Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Zucker KJ. Evidence for a change in the sex ratio of children referred for gender dysphoria: data from the center of expertise on gender dysphoria in Amsterdam (1988-2016). *J Sex Marital Ther* 2018; 44: 713-5.
 28. De Vries AL, Klink D, Cohen-Kettenis PT. What the primary care pediatrician needs to know about gender incongruence and gender dysphoria in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 1121-35.
 29. Littman L. Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria. *PLoS One*. 2018; 13: e0202330.
 30. Marchiano L. Outbreak: on transgender teens and psychic epidemics. *Psychological Perspectives* 2017; 60: 345-66.
 31. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3904-13.
 32. Wiepjes CM, de Jongh RT, de Blok CJ, Vlot MC, Lips P, Twisk JW, et al. Bone safety during the first ten years of gender-affirming hormonal treatment in transwomen and transmen. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 447-54.
 33. Davidge-Pitts C, Clarke BL. Transgender bone health. *Maturitas* 2019; 127: 35-42.
 34. Rosen HN, Hamnvik OR, Jaisamrarn U, Malaban AO, Safer JD, Tangpricha V, et al. Bone densitometry in transgender and gender non-conforming (TGNC) individuals: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom* 2019; 22: 544-53.
 35. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Vandewalle S, Toye K, Kaufman JM, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone* 2013; 54: 92-7.
 36. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E270-5.
 37. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone* 2017; 95: 11-9.

38. Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. Bone development in transgender adolescents treated with gnrh analogues and subsequent gender-affirming hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4252-63.
39. Tack LJW, Craen M, Lapauw B, Goemaere S, Toye K, Kaufman JM, et al. Proandrogenic and antiandrogenic progestins in transgender youth: differential effects on body composition and bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2147-2156.
40. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Chan YM, Glidden DV, et al. Low bone mineral density in early pubertal transgender/gender diverse youth: findings from the Trans Youth Care Study. *J Endocr Soc* 2020; 4: bvaa065.
41. Joseph T, Ting J, Butler G. The effect of GnRH analogue treatment on bone mineral density in young adolescents with gender dysphoria: findings from a large national cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 1077-81.
42. Rew L, Young CC, Monge M, Bogucka R. Review: puberty blockers for transgender and gender diverse youth-a critical review of the literature. *Child Adolesc Ment Health* 2021; 26: 3-14.
43. Cousminer DL, Mitchell JA, Chesi A, Roy SM, Kalkwarf HJ, Lappe JM, et al. Genetically determined later puberty impacts lowered bone mineral density in childhood and adulthood. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 430-6.
44. Stoffers IE, de Vries MC, Hannema SE. Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med* 2019; 16: 1459-68.
45. Blarduni E, Arrospide A, Galar M, Castaño L, Mar J; Grupo GOIVIDE. Factores asociados a la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos. *An Pediatr* 2019; 91: 96-104.
46. Pediatric Positions ISCD. URL: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>. Fecha última consulta: 22.01.2022.
47. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. *J Clin Densitom* 2019; 22: 453-71.
48. Wiepjes CM, de Blok CJ, Staphorsius AS, Nota NM, Vlot MC, de Jongh RT, et al. Fracture risk in trans women and trans men using long-term gender-affirming hormonal treatment: a nationwide cohort study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 64-70.
49. Rothman MS, Iwamoto SJ. Bone health in the transgender population. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2019; 17: 77-85.

Actualización del tratamiento médico del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil

Update on the medical treatment of overweight and obesity in children and adolescents

María José Rivero-Martín¹, María Cristina Azcona-Sanjulián², María Pilar Bahílllo Curieses³, Judit Bassols⁴, María Rosaura Leis Trabazo⁵, Ana Pilar Nso-Roca⁶, María Ruiz del Campo⁷, Consuelo Sánchez-Garre⁸, Marta Ramon-Krauel⁹, en Representación del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)*

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, Madrid (España)

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA). Pamplona, Navarra (España)

³Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, Valladolid (España)

⁴Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

⁵Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

⁶Endocrinología Infantil Pediatría. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante, Alicante (España)

⁷Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro de Logroño. Logroño, La Rioja (España)

⁸Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona (España)

⁹Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona, Barcelona (España)

Resumen

La obesidad se ha convertido en una de las pandemias del siglo XXI, que afecta muy especialmente a la infancia y a la adolescencia, y se expresa cada vez en edades más tempranas. Su abordaje supone un reto, y a menudo la respuesta obtenida es escasa o poco duradera. En esta revisión se repasa el pilar fundamental del tratamiento basado en la adquisición, la recuperación y el mantenimiento de hábitos de vida saludables (alimentación, actividad física, sueño, regulación del estrés), junto con las herramientas para conseguirlo, así como el tratamiento farmacológico disponible, sus indicaciones y evidencia científica.

Correspondencia:

Marta Ramon-Krauel, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona. España, 08950, Barcelona, Barcelona, España, Tel: 672414262
E-mail: marta.ramon@sjd.es

Palabras clave: *agentes antiobesidad, estilo de vida saludable, obesidad pediátrica, terapéutica*

Abstract

Obesity has become one of the pandemics of the 21st century with an increasing prevalence in childhood and adolescence. Obesity treatment is a challenge and achieving effective and long-lasting results is difficult. In this manuscript, we review the bases of the gold standard treatment, which is the acquisition, recovery, and maintenance of healthy lifestyle habits (diet, physical activity, sleep and stress regulation) along with the best evidence tools to achieve it. We also review the current available pharmacological options in pediatrics its indications and the scientific evidence available.

Key Words: *anti-obesity agents, healthy life-style, pediatric obesity, therapeutics*

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que, debido al aumento progresivo de su prevalencia, se ha convertido en una de las pandemias del siglo XXI y uno de los principales retos para la salud pública a nivel mundial ⁽¹⁾. La prevalencia descrita en España en el estudio enKID (1998-2000) ⁽²⁾ fue del 13,9% de obesidad y del 12,4% de sobrepeso. Un estudio más reciente, ALADINO 2019, notifica un incremento de estas cifras en niños de 6-9 años (sobrepeso, 23,3%; obesidad, 17,3%), situando a España en el segundo lugar en sobrepeso y el sexto en obesidad, comparada con otros países de la estrategia Childhood Obesity Surveillance Initiative de la Organización Mundial de la Salud ^(3,4). Este incremento se describe también en otros países, así como diferencias en función de la etnia y características socioeconómicas ^(1,4).

Los factores de riesgo de obesidad infantil incluyen tanto factores genéticos como cambios en la alimentación, la disminución de la actividad física, el aumento del sedentarismo, el uso de pantallas, el acortamiento de la duración del sueño y el incremento del grado de estrés, entre otros factores ambientales, así como una desregulación con el ritmo circadiano (Figura 1) ⁽¹⁾. La obesidad infantil conlleva graves consecuencias para la salud y aumenta el riesgo de múltiples comorbilidades que en el pasado se pensó que eran trastornos específicos del adulto

El abordaje de esta enfermedad de base tan compleja y multifactorial debería centrarse en la prevención, promoviendo patrones de vida saludable, especialmente en relación con la alimentación, la actividad física y el sedentarismo. Una vez instaurada la obesidad, conseguir los resultados deseados con la modificación de hábitos es muy difícil ^(5,6). El objetivo del tratamiento se basa en el cambio conductual a largo plazo que consiga modificar hábitos



Figura 1. Factores de riesgo para la obesidad

de alimentación y estilo de vida, promueva la pérdida de masa grasa manteniendo o aumentando la masa magra, prevenga o revierta las complicaciones, y, a su vez, garantice un adecuado crecimiento y desarrollo ^(5,6). Habrá que desarrollar y seguir un plan estructurado e individualizado, centrado en el paciente y su familia, para conseguir el cambio en el estilo de vida ⁽⁷⁾. La participación de la familia, la escuela y la comunidad es importante para obtener resultados tanto a corto como a largo plazo, al igual que la participación de los órganos gubernamentales implicados en el desarrollo de políticas que ayuden a crear un entorno adecuado y oportunidades para la realización de actividad física y una dieta saludable ^(7,8).

El tratamiento farmacológico en la obesidad infantil tiene un papel limitado, y es escaso el arsenal terapéutico disponible en pediatría. En los últimos años, han aparecido nuevas y prometedoras opciones terapéuticas ^(5,6,9,10). La cirugía bariátrica está reservada para adolescentes mayores con obesidad mórbida y puede tener un papel en ciertos casos graves, pero sus datos de seguridad a largo plazo son limitados en este grupo de edad ⁽¹¹⁾.

Pilar fundamental del tratamiento: hábitos saludables y modificación conductual

El pilar fundamental para el manejo de la obesidad es el cambio conductual y del estilo de vida a largo plazo. Incluye modificar la alimentación y reducir el sedentarismo, seguir horarios regulares y garantizar las horas de descanso nocturno. Para ello se utiliza la terapia conductual adaptada a la edad del paciente, individualizada y centrada en la familia ⁽¹²⁾.

La intervención nutricional se basa en medidas de alimentación saludable y equilibrada, rutinas de horarios de comidas y reducción del tamaño de las porciones. Hay que considerar que la infancia es una etapa con requerimientos específicos de micronutrientes para el correcto crecimiento y desarrollo, por lo que habrá que mantener un adecuado equilibrio nutricional, particularmente en las intervenciones que impliquen restricción calórica. La prioridad al elegir el tipo de intervención alimentaria para cada paciente es conseguir una calidad nutricional óptima, evitando deficiencias de nutrientes.

Los hábitos alimentarios se adquieren durante la infancia y se consolidan en la edad adulta. La Organización Mundial de la Salud recomienda establecer hábitos alimentarios saludables a una edad temprana para prevenir enfermedades crónicas ⁽¹³⁾. Sin embargo, se está observando un aumento en el consumo de snacks, comida rápida, bebidas azucaradas y alimentos ultraprocesados ⁽¹⁴⁾.

Existen distintos modelos de alimentación saludable que suelen centrarse en la restricción calórica y la identificación de alimentos ricos en nutrientes, y la dieta semáforo es la más utilizada. Sin embargo, el modelo óptimo de intervención nutricional, su duración e intensidad no están claros⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado superioridad frente al resto debido a la variable respuesta individual. Los nuevos modelos de intervención nutricional, como la dieta muy hipocalórica, las dietas bajas en hidratos de carbono y el ayuno intermitente, tampoco han demostrado ser suficientemente seguros y efectivos para ser incluidos en las recomendaciones de las guías específicas pediátricas^(15,16). En los últimos años, las recomendaciones nutricionales destacan la importancia de la calidad de la dieta, moderando, a la vez, las cantidades ingeridas. En la [Tabla 1](#) se incluyen recomendaciones específicas y concretas de las guías nacionales e internacionales^(14,16-18).

El éxito de la intervención nutricional depende de la actuación multidisciplinar adaptada a las características clínicas y preferencias de cada paciente, involucrando a la familia. Las medidas tomadas deben extenderse al resto de ámbitos, como el comedor escolar. Múltiples estudios han demostrado que la intervención nutricional conduce a la pérdida de peso y la mejoría del índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, es frecuente la recuperación posterior del peso, duplicándose la ganancia en pacientes sedentarios⁽¹⁹⁾. Para evitar esto, la actividad física ha demostrado ser eficaz.

La **intervención sobre la actividad física** incluye medidas que incrementen la actividad cotidiana y la reducción de las horas de sedentarismo, favoreciendo un ocio que aumente el gasto calórico. La mejora psicológica que aporta el ejercicio contribuye, además, a reducir la ingesta de causa emocional, y es muy útil en pacientes con hiperfagia por estrés⁽¹⁸⁾. Las medidas recomendadas para aumentar la actividad física espontánea a más de una hora al día incluyen: ir caminando al colegio, fomentar el uso de las escaleras y realizar actividad física fuera del horario escolar. Por otro lado, es importante también reducir las horas de inactividad, por lo que se recomienda limitar el tiempo de uso de pantallas a un máximo 1,5 horas al día⁽¹⁹⁾.

La prescripción de ejercicio físico debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad, las preferencias, la salud y las limitaciones físicas del paciente. En pacientes con obesidad grave, habrá que limitar los ejercicios de impacto para prevenir deformidades articulares. Se recomienda su realización de forma progresiva⁽¹²⁾. Las guías recomiendan 60 minutos al día, cinco o más días a la semana, de intensidad moderada-intensa, que es la que aumenta la frecuencia cardíaca y respiratoria⁽¹⁸⁻²¹⁾. Combinar ejercicio aeróbico y anaeróbico obtiene mejores resultados⁽²²⁾, sin olvidar la importancia de mantener un nivel de hidratación adecuado. Las recomendaciones sobre actividad física se detallan en la [Tabla 2](#).

Tabla 1. Recomendaciones específicas sobre alimentación de las distintas guías nacionales e internacionales

- Promover la dieta mediterránea, rica en frutas, verduras, cereales integrales y frutos secos, y limitar el aporte de hidratos de carbono con alto índice glucémico
- Recomendar el consumo de fruta entera en vez de zumos de frutas
- Aconsejar una dieta rica en fibra
- Realizar, al menos, cuatro comidas al día. Promover un horario regular de comidas y sin ingesta entre ellas
- Ajustar las raciones según la edad y el tamaño corporal del niño
- Restringir la ingesta de bebidas azucaradas y fomentar el consumo de agua
- Evitar el consumo regular de comida rápida
- Evitar fórmulas con alta carga proteica en el primer año de vida
- Reducir la ingesta de colesterol y de grasas trans, disminuyendo el consumo de alimentos ultraprocesados

Tabla 2. Recomendaciones sobre actividad física

- Al menos, 60 minutos al día de actividad física moderada-intensa en forma de actividades principalmente aeróbicas (juego, deporte o ejercicio estructurado)
- Actividad física intensa o de fortalecimiento muscular, al menos, tres días a la semana
- Varias horas de actividad física ligera y variada (estructurada o no)
- Menos de 1,5 horas al día dedicadas a pantallas
- Evitar estar sentado durante períodos prolongados
- Sustituir actividades en el interior por actividades al aire libre
- Sustituir desplazamientos a motor por desplazamientos caminando o en bicicleta

Parece que los resultados son mejores combinando la intervención nutricional y la actividad física. Una revisión reciente de Cochrane identificó 153 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con intervenciones saludables en la dieta y/o actividad física en niños de 0 a 18 años (23). En niños de 0 a 5 años, las intervenciones conjuntas (16 ECA; $n = 6.261$) redujeron el IMC ($-0,07 \text{ kg/m}^2$) en comparación con el control, así como la Z score de IMC (zIMC). Sin embargo, ni la dieta ni la actividad física por sí solas tuvieron efectos significativos. Las realizadas en el ámbito domiciliario y las que incluyeron a los padres/familias fueron las que obtuvieron cambios más significativos (24). En niños de 6 a 12 años, la dieta combinada con actividad física (20 ECA; $n = 24043$) también resultó efectiva en la reducción del IMC ($-0,1 \text{ kg/m}^2$), sin cambios significativos en el zIMC. En niños de 13 a 18 años, las intervenciones de actividad física redujeron el IMC (4 ECA; $n = 720$) ($-1,53 \text{ kg/m}^2$) y el zIMC (1 ECA; $n = 100$) en comparación con el control. La dieta combinada con actividad física no produjo efectos sobre el IMC (8 ECA; $n = 16.583$) ($-0,02 \text{ kg/m}^2$) o la zIMC (6 ECA; $n = 16.543$). Tampoco se observaron efectos de las intervenciones dietéticas sobre el IMC (2 ECA; $n = 294$).

Las herramientas tecnológicas y de telemedicina se utilizan cada vez más, su efectividad queda demostrada en múltiples estudios y se incluyen en guías internacionales (25-27).

La **intervención sobre la cronobiología** es también importante. Los patrones de comportamiento que muestran los individuos diariamente deben alinearse con los ritmos circadianos subyacentes (regulación de glucosa, microbioma intestinal, apetito, sueño, etc.). Estudios experimentales en adultos han demostrado que el desacomodamiento circadiano se asocia con obesidad y alteraciones metabólicas (28). Los estudios de cronoterapia son muy escasos en población pediátrica. Aunque parece haber una asociación entre los horarios de las comidas y la presencia de obesidad (horarios más tardíos implicarían mayor riesgo) (29), aún no existe evidencia en cuanto a la respuesta terapéutica, que tendría su modificación.

Existen resultados contradictorios en cuanto a la ausencia del desayuno como factor predisponente a la obesidad infantil. Si bien la ingesta calórica diaria total es similar, parece que los niños que no desayunan desplazan la ingesta hacia horas más avanzadas del día, lo que favorecería la obesidad por el desalineamiento de los ritmos circadianos (28).

La intervención sobre el estilo de vida debe incidir también en garantizar las horas de sueño. Se ha descrito una asociación entre la menor duración del sueño y los patrones irregulares con el desarrollo de obesidad (30). La Academia Americana del Sueño

y la Academia Americana de Pediatría recomiendan unas horas de sueño para cada edad (Tabla 3) (31). Entre las estrategias para conseguirlo estarían mantener una rutina de horarios, con pocas variaciones entre los días de colegio y los fines de semana, evitar actividades estimulantes y el uso de aparatos electrónicos la hora previa a irse a la cama, evitar comidas pesadas dos horas antes de acostarse, evitar los productos con cafeína, realizar ejercicio físico regular, así como un ambiente relajado en el dormitorio con una temperatura adecuada (32).

Tabla 3. Horas de sueño recomendadas por la Academia Americana del Sueño y la Academia Americana de Pediatría

Edad	Tiempo de sueño recomendado (incluyendo siestas)
4-12 meses	12-16 horas
1-2 años	11-14 horas
3-5 años	10-13 horas
6-12 años	9-12 horas
13-18 años	8-10 horas

La **regulación del estrés** es otro objetivo. Un número creciente de publicaciones lo identifican tanto como causa como perpetuador de la obesidad infantil. Además del componente emocional y cognitivo, hay un componente fisiológico, que conduce a una secreción excesiva de cortisol y catecolaminas (33). El tratamiento propuesto se basa en mejorar las habilidades de autorregulación y en 'terapia de aceptación y compromiso', promoviendo la flexibilidad psicológica. Aunque hay algún ensayo clínico en marcha (34,35), no hay datos publicados sobre su eficacia.

Cada vez existe más evidencia de que el **tratamiento conductual integral** (combinando dieta, ejercicio, estrategias de cambio de comportamiento y participación familiar) es el enfoque más efectivo, sobre todo si incluye técnicas de control de estímulo y autocontrol (36). La **entrevista motivacional** fomenta la exploración de los valores, intereses y preocupaciones de los pacientes e incluye el establecimiento de objetivos colaborativos que respaldan la autonomía y la preparación para el cambio (37). Se deben fijar objetivos concretos, asequibles y acordados con la familia y el niño, en vez de focalizarnos en la pérdida de peso.

La **terapia cognitivo-conductual** (TCC) centrada en la familia se considera el método de referencia (38). El colegio y la familia son los entornos en los que se desarrollan gran parte de los hábitos y estilos de vida. Establecer rutinas en el seno familiar puede ayudar a disminuir el IMC en los niños (39). Durante el curso escolar, cuando los horarios son más regulares

y adaptados al ritmo circadiano, hay una estabilización o descenso del peso corporal⁽²⁸⁾.

La TCC incluye múltiples estrategias, control de estímulos, refuerzo positivo, establecimiento de metas, resolución de problemas, planificación anticipada, modelado, autocontrol y prevención de recaídas. Los controles se realizan en forma de sesiones individuales, familiares y grupales semanales o mensuales⁽⁴⁰⁾. La TCC ha demostrado mejoría en cuanto a peso y biomarcadores sanguíneos (adiponectina, fibrinógeno e IL 6) a los 3, 12 y 24 meses respecto a la terapia tradicional^(41,42). Los resultados son mejores cuando se instaura en atención primaria respecto a atención especializada⁽⁴³⁾. La respuesta suele ser mejor en niños con sobrepeso/obesidad que en niños con obesidad grave, quizás por encontrarse en entornos domésticos obesógenos más duraderos⁽³⁸⁾. Este tipo de intervenciones ha mostrado poca o nula eficacia en población mayor de 12 años en la mayoría de los ensayos publicados⁽³⁸⁾.

Tratamiento farmacológico

A pesar de que el pilar principal del tratamiento se basa en la modificación del estilo de vida, las intervenciones han mostrado un éxito relativamente escaso^(19,44,45). Por ello, existe un interés considerable en combinarlo con estrategias más intensivas, incluida la farmacoterapia^(44,46-49). Sin embargo, comparada con otras enfermedades crónicas, las opciones farmacológicas son muy escasas⁽⁵⁰⁾, especialmente limitadas en la edad pediátrica y restringidas a la adolescencia⁽⁴⁴⁾. Además, es necesario revalorar su efectividad. Se propone suspender el tratamiento si tras 12 semanas no se consigue una reducción del zIMC superior al 4%^(19,50,51).

Actualmente, los únicos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la obesidad en la edad pediátrica son la **liraglutida** (FDA, EMA para edad igual o superior a 12 años), el **orlistat** (FDA para mayores de 12 años) y la **fentermina** (FDA para edad igual o superior a 16 años), y la combinación de **fentermina-topiramato** (FDA para edad igual o superior a 12 años)^(52,53). La **metformina** está aprobada por ambas agencias para tratamiento de la diabetes de tipo 2 en edad igual o superior a 10 años; sin embargo, su uso está muy extendido en diferentes patologías fuera de ficha técnica, entre ellas la obesidad^(53,54).

La [Tabla 4](#) muestra la indicación, la dosificación, la forma de administración y los principales efectos secundarios de las distintas opciones farmacológicas usadas en el tratamiento de la obesidad infantil.

Liraglutida

La liraglutida es una incretina, segregada por las células intestinales en respuesta a la ingesta. Es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA). Los receptores de GLP-1 se encuentran presentes en el páncreas, el intestino y el hipotálamo, y sus efectos biológicos son variados: potencian la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células beta pancreáticas, disminuyen la secreción de glucagón dependiente de glucosa, inducen saciedad por enlentecer el vaciado gástrico y reducen el apetito e ingesta por activación e inhibición de vías neuronales en el hipotálamo^(6,45,53,55), siendo este último mecanismo el más importante en la pérdida de peso.

Su eficacia y seguridad en adolescentes se demostró en un ECA con placebo frente a liraglutida en 251 adolescentes, de 12 a 18 años, con obesidad y escasa respuesta a terapia de cambios en estilo de vida⁽¹⁰⁾. En la semana 56, el 43,3% de los participantes en el grupo de liraglutida frente al 18,7% del grupo placebo consiguieron una reducción $\geq 5\%$ del IMC inicial, y el 26,1 % frente al 8,1%, respectivamente, $\geq 10\%$. Tras 26 semanas de seguimiento post-tratamiento, el incremento en el zIMC fue mayor en el grupo tratado: 0,22 frente a 0,07. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos (el 88,8% para la liraglutida frente al 84,9% para el placebo), en su mayoría leves. Los efectos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de la liraglutida. Los efectos graves fueron infrecuentes. Hubo más efectos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento en el grupo de la liraglutida. La eficacia, la seguridad y la tolerancia de la liraglutida en este estudio fueron similares a las de otros estudios en adultos y adolescentes⁽⁵⁶⁾.

Posteriormente se ha desarrollado un nuevo GLP-1 RA, **semaglutida**, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de adultos con diabetes de tipo 2, y, en 2021, por la FDA para el tratamiento de adultos con obesidad, pero no tiene aún aprobación en pediatría. Su administración es semanal frente a la diaria de la liraglutida^(6,50). Recientemente se han publicado los resultados de un ECA con placebo frente a semaglutida en 201 adolescentes, de 12 a 18 años, con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad. El cambio del IMC del inicio a la semana 68 fue de $-16,1\%$ en el grupo de la semaglutida y del $0,6\%$ en el grupo control. A la semana 68, el 73% de los participantes en el grupo de la semaglutida frente al 18% del grupo placebo consiguieron una reducción $\geq 5\%$ del IMC inicial. Esta mayor reducción de peso en el grupo de la semaglutida se acompañó de una mayor reducción de algunos factores de riesgo cardiovascular. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue mayor en el grupo de la semaglutida respecto al placebo (62 frente a 42%)⁽⁵⁷⁾.

Tabla 4. Dosis, indicaciones, forma de administración y efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos farmacológicos disponibles para la obesidad infantil

Principio activo	Dosis inicial	Dosis máxima	Indicaciones	Forma de administración	Efectos secundarios
Liraglutida	0,6 mg/día	3 mg/día	FDA y EMA IMC > p95 + ≥ 12 años + peso > 60 kg	Subcutánea (incrementos semanales de 0,6 mg hasta dosis máxima o dosis máxima tolerada)	Gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea) Hipoglucemia
Orlistat	60 mg x 3 veces/día (comidas principales)	120 mg x 3 veces/día (comidas principales)	FDA: obesidad + > 12 años	Oral (antes, durante o hasta una hora después de la ingesta)	Gastrointestinales (dolor abdominal, esteatorrea, diarrea, flatulencia) Cefalea Hipoglucemia
Fentermina	15 mg/día	37,5 mg/día	FDA: ≥ 16 años + IMC > 30 o IMC > 27 + comorbilidades	Oral (periodo corto de uso, máximo 12 semanas)	Boca seca, taquicardia, palpitaciones, hipertensión, sobrestimulación, temblor, insomnio, mareo, disforia, diarrea, estreñimiento. Efectos adversos graves y poco frecuentes a nivel cardiovascular
Fentermina + topiramato	Fentermina/ topiramato 3,75/23 mg/ día	Fentermina/ topiramato 15/92 mg /día	FDA: ≥ 12 años + IMC > p95	Oral (iniciar con la dosis mínima e incrementar cada 2 semanas por la mañana)	Depresión, mareo, artralgias, fiebre, síntomas gripales, insomnio
Metformina	850 mg/día	2.000 mg/día	El uso en obesidad es fuera de ficha técnica para todas las edades	Oral (durante o después de las comidas)	Gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos)
Metreleptina	Peso ≤ 40 kg: 0,06 mg/ kg/día Peso > 40 kg: 2,5 mg/ día en varones y 5 mg/kg/día en mujeres	Peso ≤ 40 kg: 0,13 mg/kg/día Peso > 40 kg: 10 mg/día	Complicaciones metabólicas derivadas del déficit de leptina en la lipodistrofia generalizada adquirida (síndro- me de Lawrence) o lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip) en > 2 años Lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons) > 12 años en los que con el tratamiento convencional no consiguen un control metabólico adecuado Obesidad por déficit de leptina uso compasivo	Subcutánea	Hipoglucemia Dolor abdominal Reacciones de hipersensibili- dad (<i>rash</i> , urticaria) Contraindicado si hay anticuer- pos antimetreleptina
Setmelanotida	1 mg/día	2-3 mg/día	≥ 6 años + obesidad + mutación bialélica patogénica, probablemente patogé- nica o de significado incierto en uno de estos genes (<i>LEPR</i> , <i>POMC</i> , <i>PCSK1</i>) o <i>BBS*</i>	Subcutánea por la mañana	Hiperpigmentación Reacción local en el lugar de inyección, náuseas, vómitos Depresión Erecciones espontáneas

BBS: síndrome de Bardet Biedl; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration; IMC: índice de masa muscular.

Orlistat

El orlistat inhibe la lipasa pancreática y gastrointestinal, bloqueando la hidrólisis de los triglicéridos y la absorción intestinal de los ácidos grasos, reduciendo un 30% la absorción de la grasa de la dieta sin modificar el apetito. Inhibe también la absorción de vitaminas liposolubles, y pueden ser necesarios suplementos ^(51,53). El uso clínico de orlistat es limitado, por su moderada eficacia y frecuentes efectos adversos. En una revisión sistemática y un metaanálisis se identificaron dos ECA utilizando orlistat ($n = 573$) ⁽⁵⁸⁾ en niños y adolescentes menores de 20 años con obesidad primaria. Los resultados mostraron, junto con apoyo conductual, cambios moderados en el IMC ($-0,83 \text{ kg/m}^2$) en comparación con placebo, pero mostraron una alta prevalencia de efectos adversos gastrointestinales. En los últimos años no se han publicado estudios sobre orlistat en niños.

Metformina

La metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucemia. Los mecanismos responsables de su efecto en la pérdida de peso son complejos y no totalmente conocidos ⁽⁵⁹⁾. Es un fármaco seguro y bien tolerado, con bajas tasas de abandono. Sin embargo, la mejoría de peso evidenciada en diferentes estudios es insuficiente para ser aprobada como un fármaco para tratar la obesidad ^(60,61). A pesar de no tener indicación en la obesidad, su uso en la práctica clínica es frecuente y, por tanto, se incluye en esta revisión.

En revisiones y metaanálisis sobre el tratamiento con metformina se identificaron 15 ECA en niños y adolescentes con obesidad e hiperinsulinemia ^(62,63). Más del 50% de los estudios mostraron una reducción significativa del IMC en comparación con placebo ($-1,3 \text{ kg/m}^2$) y alrededor del 25% de los estudios mostraron una reducción significativa en HOMA-IR (reducción promedio de $-0,6$). En todos los ensayos se informó de efectos adversos gastrointestinales. Dos ECA en niños prepúberes y púberes tempranos con obesidad ^(61,64) mostraron que la metformina mejora la composición corporal y los marcadores de inflamación, y en dosis más bajas (850 mg/día en lugar de $1.000\text{-}2.000 \text{ mg/día}$) presenta mejor tolerancia.

En adolescentes con obesidad, las dosis más bajas pueden ser insuficientes, ya que su aclaramiento renal es mayor que en adolescentes no obesos y similar al de los adultos. En caso de respuesta insuficiente se podrían utilizar dosis de adultos ⁽⁶⁰⁾.

Fentermina

La fentermina es una amina simpaticomimética que produce una supresión del apetito mediante la liberación de catecolaminas en el hipotálamo y potenciación de la actividad de proopiomelanocortina (POMC). En monoterapia está aprobada por la FDA en mayores de 16 años y por un tiempo máximo de 12 semanas. En los estudios en población adolescente, la fentermina, junto con modificaciones de hábitos, disminuyó el IMC $1,6 \text{ kg/m}^2$ más que sólo la modificación de hábitos ⁽⁵³⁾.

Fentermina-topiramato

Esta combinación ha sido aprobada por la FDA recientemente (julio de 2022) en mayores de 12 años. El topiramato disminuye la ingesta aumentando la actividad gabérgica, aunque los mecanismos de la disminución de peso no están del todo claros. En el ensayo clínico frente a placebo, se obtiene una mayor disminución del IMC (el 8% más en dosis medias y el 10% en dosis altas) en el grupo de tratamiento. Entre los efectos secundarios se ha objetivado una disminución de la velocidad de crecimiento de entre $1,3$ y $1,4 \text{ cm/año}$, por lo que debe ser vigilado especialmente. Debido a los efectos teratogénicos, es importante advertir sobre el uso de medidas anticonceptivas ^(52,53).

Los nuevos datos disponibles de ECA en niños y adolescentes de fármacos para el tratamiento de la obesidad y la aprobación de su uso en algunos de ellos son avances importantes y vislumbran por primera vez un futuro quizás más prometedor para el tratamiento de la obesidad infantil ⁽⁵³⁾. Sin embargo, es probable que un único fármaco no sea suficiente para contrarrestar los mecanismos multifactoriales implicados en la obesidad y en la pérdida y posterior mantenimiento de peso. Sería importante disponer de diferentes fármacos con indicaciones según la eficacia, el perfil de seguridad, la edad, el tipo de obesidad y las comorbilidades ⁽⁶⁾. También pueden ser necesarias combinaciones de fármacos con mecanismos de acción complementarios. Otra limitación en el uso del único fármaco aprobado en nuestro país para el tratamiento de adolescentes con obesidad es la falta de financiación por parte del sistema público de salud. Esto reduce significativamente el acceso a las personas con un nivel socioeconómico más desfavorecido y donde la prevalencia de obesidad es más elevada.

Aunque faltan datos sobre eficacia y seguridad, y los efectos a largo plazo de los fármacos estudiados son desconocidos, las consecuencias de la obesidad en esta población pueden sobrepasar los riesgos. Por ello, son necesarios estudios para investigar fármacos que puedan ayudar a las personas con obesidad a mejorar su situación, incluyendo niños y

adolescentes. También urge la revisión y la posible aprobación de estos fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos, lo que permitiría hacer un uso más controlado de ellos ^(5,54,65).

Tratamiento farmacológico de las obesidades monogénicas

La obesidad es una enfermedad multifactorial con alta heredabilidad (50-75%), aunque en su mayor parte es de herencia poligénica. Sin embargo, un 5% de las obesidades no sindrómicas de inicio en la infancia son monogénicas. Este tipo de obesidad es grave, comienza a edad muy temprana y la respuesta al tratamiento convencional es escasa. Se debe a mutaciones en genes implicados en la vía de señalización de la leptina y la melanocortina, que regula el apetito, la saciedad y el equilibrio energético. Incluye mutaciones en los genes de la leptina (*LEP*), el receptor de la leptina (*LEPR*), la proopiomelanocortina (*POMC*), la proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1 (*PCSK1*), el receptor 4 de la melanocortina (*MC4R*), el receptor 3 de la melanocortina (*MC3R*), la proteína 2 accesoria del receptor de 4 de melanocortina (*MRAP2*), *Scr-homology-2B adaptor protein 1* (*SH2B1*), el coactivador 1 del receptor de esteroides (*SRC1*), la carboxipeptidasa E (*CPE*), el polipéptido 1 estimulador de la actividad G (*GNAS*) y el gen de la semaforina 3A-G, entre otros ^(9,66). Se han descrito alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en formas sindrómicas de obesidad, como los síndromes de Bardet-Biedl, Prader-Willi y Beckwith-Wiedemann. Actualmente, existen dos fármacos aprobados en edad pediátrica para alguna de estas obesidades monogénicas: metreleptina y setmelanotida.

Metreleptina: la leptina (del griego 'leptos': delgado) es un péptido hormonal de 160 kDa producido principalmente por tejido adiposo cuyo receptor (*LEPR*) está localizado principalmente en el hipotálamo y el plexo coroideo. La leptina presente en la circulación es proporcional a la masa grasa corporal. La leptina, al activar su receptor, regula la homeostasis energética y de la saciedad ⁽⁶⁷⁾, disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético. Su descubrimiento en 1994 en el modelo de ratón ⁽⁶⁸⁾ fue alentador, pero posteriormente se observó que sólo era eficaz en pacientes con deficiencia congénita de leptina o con alteraciones genéticas que modifican la sensibilidad de su receptor y no en la obesidad común, en la que hay una resistencia a la leptina. Los primeros pacientes afectados por deficiencia congénita de leptina mostraron disminución de la ingesta energética y de la masa corporal, principalmente a expensas de la masa grasa ⁽⁶⁹⁾. La metreleptina o metionil-leptina es un análogo de la leptina recombinante humana. Las indicaciones de uso, pauta de administración y los principales efectos secundarios se describen en la [Tabla 4](#) ⁽⁵³⁾.

Setmelanotida: es un péptido que se une a MC4R, utilizado para controlar la sensación de hambre y apetito en la obesidad grave de origen genético por mutaciones en ambos alelos de los genes de la *POMC*, del receptor de la leptina (*LEPR*) o del gen proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1 (*PCSK1*) responsables de producir *POMC* o *LEPR*. Los déficits de *POMC* y del *LEPR* son poco frecuentes, y por ello se designó «medicamento huérfano» por la EMA. Las indicaciones de uso, pauta de administración y principales efectos secundarios se describen en la [Tabla 4](#) ⁽⁵³⁾.

Conceptos clave

- La obesidad es uno de los principales retos del siglo XXI para la salud pública. La prevalencia en la edad pediátrica es también muy elevada, y se inicia cada vez en edades más tempranas.
- El pilar fundamental para el manejo de la obesidad continúa siendo el cambio conductual para adoptar un estilo de vida saludable. Esto incluye modificaciones en la alimentación, aumento de la actividad física y disminución del sedentarismo, seguir horarios regulares y garantizar las horas de descanso nocturno. Para ello se utiliza la terapia conductual adaptada a la edad del paciente, individualizada y centrada en el paciente y la familia.
- Sin embargo, estas estrategias son costosas y a menudo no se obtiene el efecto deseado.
- Los nuevos datos disponibles de ECA en niños y adolescentes de fármacos para el tratamiento de la obesidad y la aprobación de su uso en algunos de ellos son avances importantes y deslumbran, por primera vez, un futuro quizás más prometedor para el tratamiento de la obesidad infantil. Sin embargo, el arsenal terapéutico disponible en pediatría es claramente insuficiente. Además, es probable que se precisen combinaciones de fármacos con mecanismo de acción complementarios para conseguir mejores resultados. La falta de financiación de estos fármacos en nuestro país supone una clara limitación de su uso. El uso de fármacos debe ir siempre como tratamiento coadyuvante a los hábitos de vida saludables.
- Es importante hacer un buen diagnóstico etiológico de la obesidad. Debemos conocer que existen obesidades monogénicas con afectación en la vía leptina-melanocortina de regulación del apetito, ya que existen tratamientos farmacológicos como la metreleptina y la setmelanotida que actúan sobre dianas específicas para alguna de ellas.

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud
IMC: índice de masa corporal
ECA: ensayos clínicos aleatorizados
zIMC: Z score del IMC
FDA: Food and Drug Administration
EMA: Agencia Europea del Medicamento
GLP-1: péptido 1 similar al glucagón
GLP-1 RA: agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón
HOMA: modelo homeostático de evaluación
HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
LEP: leptina
LEPR: receptor de la leptina
POMC: proopiomelanocortina
PCSK1: proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1
MC4R: receptor 4 de la melanocortina
MC3R: receptor 3 de la melanocortina
MRAP2: proteína 2 accesoria del receptor 4 de la melanocortina
SH2B1: Scr-homology-2B adaptor protein 1
SRC1: coactivador 1 del receptor de esteroides
CPE: carboxipeptidasa E
GNAS: polipéptido 1 estimulador de la actividad G
BBS: síndrome de Bardet Biedl

Anexo 1. Herramientas para el tratamiento conductual integral.

Existen varias herramientas psicométricas estandarizadas disponibles para evaluar los estilos de alimentación de los niños y sus familias:

- Cuestionario holandés de comportamiento alimentario (*Dutch Eating Behaviour Questionnaire*)⁽⁷⁰⁾
- Inventario de comportamiento alimentario infantil (*Children's Eating Behavior Inventory*)⁽⁷¹⁾
- Cuestionario de comportamiento alimentario infantil (*Child Eating Behaviour Questionnaire*)⁽⁷²⁾
- Versión pediátrica del test de actitud ante la comida (*Children's version of the eating-attitude-test*)⁽⁷³⁾
- Cuestionario sobre hábitos familiares alimentarios y de actividad⁽⁷⁴⁾
- Herramienta de entrevista motivacional, Change-Talk (simulación con casos clínicos mediante un programa interactivo desarrollado en colaboración con la Academia Americana de Pediatría)⁽⁷⁵⁾.

Conflictos de interés

Los autores declaran Conflictos de Interés Potenciales.

- **Honorarios por ponencias:** M.R.K. declara que ha recibido honorarios por ponencias por parte de Novonordisk.
- **Honorarios como consultor:** M.R.K. declara que ha realizado consultorías para Novonordisk.
- **Bolsas de viaje o financiación para viajar:** M.J.R. y M.R.K. declaran que han recibido financiación para viajes relacionados con congresos u otras actividades científicas.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing childhood obesity: opportunities for prevention. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1241-61.
2. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.
3. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the fourth round of data collection, 2015-2017. 2021. URL: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. López-Sobaler AM, Aparicio A, Salas-González D, Kohen VL, María L, López B. Childhood obesity in Spain and associated factors Correspondencia. *Nutr Hosp* 2021; 38: 27-30.
5. Cominato L, Franco R, Damiani D. Adolescent obesity treatments: news, views, and evidence. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65: 527-36.
6. Jensterle M, Janež A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Horm Res Paediatr* 2021; [Epub ahead of print].
7. Thomas-Eapen N. Childhood obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2021; 48: 505-15.
8. Deal BJ, Huffman MD, Binns H, Stone NJ. Perspective: childhood obesity requires new strategies for prevention. *Advances in Nutrition* 2020; 11: 1071-8.

9. Poitou C, Mosbah H, Clément K. Mechanisms in endocrinology: update on treatments for patients with genetic obesity. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: R149-66.
10. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-28.
11. Dabas A, Seth A. Prevention and management of childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 546-53.
12. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. 2009. (Guías de Práctica Clínica en el SNS: AA-TRM No 2007/25.).
13. Waxman A. Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2003; 24: 281-4.
14. Andueza N, Navas-Carretero S, Cuervo M. Effectiveness of nutritional strategies on improving the quality of diet of children from 6 to 12 years old: a systematic review. *Nutrients* 2022; 14: 372.
15. Hoare JK, Jebeile H, Garnett SP, Lister NB. Novel dietary interventions for adolescents with obesity: a narrative review. *Pediatr Obes* 2021; 16: e12798.
16. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68: 130-6.
17. Martos-Moreno GÁ, Argente J, Buñuel JC, Tort S, Alonso-Coello P. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Parte II: tratamiento. *Rev Esp Pediatr* 2010; 66: 337-43.
18. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 15-22.
19. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.
20. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, Connor Gorber S, Dinh T, Duggan M, et al. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016; 41(6 (Suppl. 3)): S311-27.
21. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020; 17: 141.
22. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, Prud'homme D, Hadjiyannakis S, Gougeon R, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1006.
23. Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 7: CD001871.
24. Flynn AC, Suleiman F, Windsor-Aubrey H, Wolfe I, O'Keeffe M, Poston L, et al. Preventing and treating childhood overweight and obesity in children up to 5 years old: A systematic review by intervention setting. *Matern Child Nutr* 2022; 18: e13354.
25. Huang JW, Lin YY, Wu NY. The effectiveness of telemedicine on body mass index: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2019; 25: 389-401.
26. Kelly JT, Reidlinger DP, Hoffmann TC, Campbell KL. Telehealth methods to deliver dietary interventions in adults with chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1693-702.
27. Kirk S, Ogata B, Wichert E, Handu D, Rozga M. Treatment of pediatric overweight and obesity: position of the academy of nutrition and dietetics based on an umbrella review of systematic reviews. *J Acad Nutr Diet* 2022; 122: 848-61.
28. Hart CN, Jelalian E, Raynor HA. Behavioral and social routines and biological rhythms in prevention and treatment of pediatric obesity. *American Psychologist* 2020; 75: 152-62.
29. Martínez-Lozano N, Tvarijonaviciute A, Ríos R, Barón I, Scheer FAJL, Garaulet M. Late eating is associated with obesity, inflammatory markers and circadian-related disturbances in school-aged children. *Nutrients* 2020; 12: 2881.

30. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018; 41: doi: 10.1093/sleep/zsy018 .
31. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 785-6.
32. Galland BC, Mitchell EA. Helping children sleep. *Arch Dis Child* 2010; 95: 850-3.
33. Aparicio E, Canals J, Arija V, de Henauw S, Michels N. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr Res Rev* 2016; 29: 17-29.
34. Debeuf T, Verbeken S, Boelens E, Volkaert B, van Malderen E, Michels N, et al. Emotion regulation training in the treatment of obesity in young adolescents: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 153.
35. Guerrini Usubini A, Cattivelli R, Radaelli A, Bottacchi M, Landi G, Tossani E, et al. Preliminary results from the ACTyourCHANGE in teens protocol: a randomized controlled trial evaluating acceptance and commitment therapy for adolescents with obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 5635.
36. De Santis-Moniaci D, Altshuler L. Comprehensive behavioral treatment of overweight and the pediatric practice. *Pediatr Ann* 2007; 36: 102-8.
37. Erickson SJ, Gerstle M, Feldstein SW. Brief interventions and motivational interviewing with children, adolescents, and their parents in pediatric health care settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 1173.
38. Hayes JF, Fowler LA, Balantekin KN, Saelens BE, Stein RI, Perri MG, et al. Children with severe obesity in family-based obesity treatment compared with other participants: conclusions depend on metrics. *Obesity* 2021; 29: 393-401.
39. Haines J, McDonald J, O'Brien A, Sherry B, Bottino CJ, Schmidt ME, et al. Healthy habits, happy homes. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1072.
40. Boutelle KN, Kang Sim DE, Rhee KE, Manzano M, Strong DR. Family-based treatment program contributors to child weight loss. *Int J Obes* 2021; 45: 77-83.
41. Epstein LH, Schechtman KB, Kilanowski C, Ramel M, Moursi NA, Quattrin T, et al. Implementing family-based behavioral treatment in the pediatric primary care setting: Design of the PLAN study. *Contemp Clin Trials* 2021; 109: 106497.
42. Kahhan N, Hossain MdJ, Lang J, Harrison C, Canas J, Wysocki T, et al. Durability of changes in biomarkers of cardiometabolic disease: 1-year family-based intervention in children with obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2021; 19: 264-71.
43. Luque V, Feliu A, Escribano J, Ferré N, Flores G, Monné R, et al. The Obemat2.0 Study: A clinical trial of a motivational intervention for childhood obesity treatment. *Nutrients* 2019; 11: 419.
44. Mead E, Brown T, Rees K, Azevedo LB, Whittaker V, Jones D, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012651.
45. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012691.
46. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes* 2013; 37: 1-15.
47. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.
48. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 88.
49. Yeste D, Arciniegas L, Vilallonga R, Fàbregas A, Soler L, Mogas E, et al. Encuentro con el experto. Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico Severe obesity in adolescents. Endocrine-metabolic complications and medical treatment. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Supl 1): S71-87.

50. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Curr Obes Rep* 2021; 10: 14-30.
51. Montan PD, Sourlas A, Olivero J, Silverio D, Guzman E, Kosmas CE. Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects. *Ann Transl Med* 2019; 7: 393.
52. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28: 55-63.
53. Raman V, Gupta A, Ashraf AP, Breidbart E, Gourgari E, Kamboj M, et al. Pharmacologic weight management in the era of adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 28: 107: 2716-28.
54. Axon E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD012436.
55. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes Metab J* 2020; 44: 802-18.
56. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr* 2021; 236: 137-47.e13.
57. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; [Online ahead of print].
58. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong ICK. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2010; 11: 593-602.
59. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep* 2019; 8: 156-64.
60. Vvan Rongen A, van der Aa MP, Matic M, van Schaik RHN, Deneer VHM, van der Vorst MM, et al. Increased metformin clearance in overweight and obese adolescents: a pharmacokinetic substudy of a randomized controlled trial. *Pediatric Drugs* 2018; 20: 365-74.
61. Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Osiniri I, Díaz-Roldán F, Xargay-Torrent S, Mas-Parés B, et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: a pilot study. *PLoS One* 2019; 14: e0226303.
62. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD012436.
63. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review. *Drugs* 2018; 78: 1887-901.
64. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, Hoyos R, Latorre M, Vázquez-Cobela R, et al. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140: e20164285.
65. González Bagnes MF, González C, Hirschler V, di Girolamo G. Pharmacotherapeutic options in pediatric obesity: an urgent call for further research. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 869-72.
66. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: from gene to therapy. *Physiol Behav* 2020; 227: 1131-34.
67. Martínez-Sánchez N. molecular sciences there and back again: leptin actions in white adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6039.
68. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
69. FARooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
70. Braet C, Van Strien T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children. *Behav Res Ther* 1997; 35: 863-73.
71. Archer LA, Rosenbaum PL, Streiner DL. The children's eating behavior inventory: reliability and validity results. *J Pediatr Psychol* 1991; 16: 629-42.

72. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 963-70.
73. Maloney MJ, McGuire JB, Daniels SR. Reliability testing of a children's version of the eating attitude test. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 27: 541-3.
74. Golan M, Weizman A. Reliability and validity of the Family Eating and Activity Habits Questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 771-7.
75. Kognito. ChangeTalk: Changing the conversation about childhood obesity (free online). URL: <https://go.kognito.com/changetalk>.

Hipocalcemia grave secundaria a pseudohipoparatiroidismo en niña con antecedente de obesidad precoz y macrosomía

Severe hypocalcemia due to pseudohypoparathyroidism in a girl with a history of early obesity and macrosomia

Cristina Armero-Bujaldón¹, Estefanía Moratalla Jareño², Alejandro Ramírez Arredondo³, Diego de Sotto-Esteban⁴, María Caimari Jaume², Guiomar Pérez de Nanclares⁵, Arrate Pereda⁵

¹ Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears (España)

² Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases.

³ Pediatría. Hospital Comarcal de Inca.

⁴ Servicio de Endocrinología Infantil. Clínica Rotger.

⁵ Instituto de investigación Sanitaria BioAraba. Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Instituto de investigación Sanitaria Bioaraba, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.

Resumen

Bajo el término pseudohipoparatiroidismo (PHP) y enfermedades relacionadas se engloba un espectro de enfermedades endocrinas poco frecuentes cuya característica más específica es la resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) en sus tejidos diana y/o la presencia de un fenotipo peculiar llamado osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA). Se clasifica en distintos tipos según sus características clínicas y los defectos moleculares asociados. Tanto el fenotipo OHA como la resistencia a la PTH pueden estar ausentes en algunos de ellos.

El subtipo PHP tipo 1B se asocia a defectos de impronta en el locus GNAS que conllevan una progresiva resistencia a la PTH, sin fenotipo OHA. Su primera manifestación suele ser en la infancia tardía como hipocalcemia sintomática que puede ocasionar un cuadro grave. Una PTH muy elevada junto con una hiperfosfatemia nos hace pensar en PHP.

Presentamos un caso esporádico de PHP1B que comenzó como síncope por hipocalcemia. Cabe des-

tañar los antecedentes personales de macrosomía y obesidad precoz con hiperfagia en la época de lactante. Éstos, aunque inespecíficos, hoy en día se reconocen como signos precoces de PHP.

Palabras clave: *gen GNAS, hipocalcemia, obesidad, proteína Gsa, pseudohipoparatiroidismo.*

Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) and related disorders encompass a spectrum of rare endocrine diseases whose specific characteristic is resistance to the action of parathyroid hormone (PTH) in their target tissues and/or the presence of a peculiar phenotype called Albright's hereditary osteodystrophy (AHO). It is classified into different types according to its clinical characteristics and associated molecular defects.

Both the AHO phenotype and PTH resistance may be absent in some of them.

The PHP1B subtype is associated with imprinting defects in the GNAS locus that lead to progressive resistance to PTH, without the AHO phenotype. Its first manifestation is usually in late childhood as symptomatic hypocalcaemia that can cause a serious condition. Very high PTH together with hyperphosphataemia makes us suspect PHP.

Correspondencia:

Cristina Armero-Bujaldon,
Servicio Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Uruguai 6, Edificio Bloque Almudaina, Esc. C, Bajo C02, 07010, Palma de Mallorca, Illes Balears, España,
Tel: 647563389
E-mail: kriss_kriss38@hotmail.com
E-mail: cristina.armero@hcin.es

We present a sporadic case of PHP1B that began as syncope due to hypocalcaemia. The personal history of macrosomia and early obesity with hyperphagia in infancy should be highlighted. These, although unspecific, are now recognised as early signs of PHP.

Key words: *words: GNAS gene, Gs α protein, hypocalcaemia, obesity, pseudohypoparathyroidism.*

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) presenta una gran variabilidad clínica. La más específica es la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH) en el túbulo renal proximal (que se diferencia del hipoparatiroidismo por niveles elevados de PTH⁽¹⁻⁵⁾).

El grado de resistencia a la PTH es muy variable, puede comenzar en la infancia tardía, en períodos de crecimiento o ser mínimo o inexistente en el pseudo-PHP^(1,2). Esta resistencia a la PTH está causada por alteraciones en la vía de señalización de PTH/PTHrP (PTH related peptide), principalmente en el locus GNAS, donde se localiza el gen GNAS (20q13.3), que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora (Gs α), una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras hormonas (tirotropina [TSH], glucagón, gonadotropinas...), y puede aparecer resistencia a estas hormonas, especialmente a la TSH⁽¹⁻⁴⁾. Esta resistencia a la TSH puede preceder décadas a la resistencia a la PTH, y es la primera alteración hormonal observada incluso en el cribaje neonatal^(1,2,9).

El fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) se caracteriza por la presencia de braquidactilia E (con fusión prematura de las epifisis) y estatura baja como criterios mayores (son criterios adicionales el hábito pícnico, la cara redondeada y osificaciones ectópicas). No todas las manifestaciones clínicas están presentes siempre, y muchas se desarrollan con el tiempo⁽¹⁻⁴⁾.

El PHP tipo 1B se definió por su resistencia aislada a la PTH sin fenotipo OHA y niveles normales de bioactividad Gs α . Sin embargo, hoy en día se sabe que existe un solapamiento con otros tipos, y pueden aparecer características típicas del fenotipo OHA hasta en un 40%. De ahí que en la nueva clasificación propuesta por el grupo EuroPHP, que basa su nomenclatura en el defecto genético, pase a englobarse como *inactivating PTH/PTHrP signalling disorder* subtipo 3 (iPPSD3), englobando las alteraciones de la metilación del locus GNAS⁽⁶⁻⁸⁾. Se ha descrito, asimismo, macrosomía, obesidad de inicio precoz y resistencia a la TSH^(1,2,9).

Nuestro objetivo es, a través de un caso clínico, resaltar la importancia de identificar los signos precoces del PHP, como la obesidad grave de inicio temprano,

en pacientes pediátricos⁽¹⁰⁾. Este signo, aunque es inespecífico, se considera criterio mayor del PHP si se asocia no sólo a signos más específicos, como resistencia a la PTH o OHA, sino también a la resistencia a la TSH, que pueden aparecer tardíamente, de ahí la importancia de su seguimiento^(1,2).

Asimismo, queremos destacar la necesidad de adecuar el manejo y el seguimiento de estos pacientes al 'Primer Consenso Internacional sobre el Diagnóstico y Manejo del Pseudohipoparatiroidismo y Trastornos Relacionados'^(1,2).

Caso clínico

Niña de 6 años que acudió a urgencias en ambulancia medicalizada por tres episodios sincopales en corto espacio de tiempo (uno con contracciones mioclónicas de las extremidades superiores).

Tercera hija de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Gestación de 38 + 5 semanas, sin incidencias, salvo diabetes insuliniizada. Antropometría neonatal con peso, 4.400 g (+3,4 desviaciones estándar [DE]); longitud, 52 cm (+1,67 DE); y perímetro cefálico, 37 cm (+1,96 DE). Período perinatal sin incidencias. Seguimiento por endocrinología infantil por obesidad de inicio precoz con datos con 8 meses con peso, 14,14 kg (+5,62 DE); longitud, 74 cm (+2,06 DE); índice de masa corporal (IMC), 25,82 (+5,67 DE); con fenotipo normal y estudio analítico normal: calcio, 10,4 mg/dL (valor normal [VN], 9,2-10,5 mg/dL); fosfato, 6,6 mg/dL (VN, 4,1-6 mg/dL); PTH, no medida; hemoglobina glucosilada, 4,8% (VN, 3,8-6,2%); leptina, 18,1 ng/mL (VN, 3-20 ng/mL); TSH, 3,44 μ UI/mL (VN, 0,85-4,94 μ UI/mL); tiroxina libre, 1,08 ng/dL (VN, 0,7-1,48 nd/dL); factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 194 ng/mL (VN, 71,4-394 ng/mL); cortisol, 15,90 μ g/dL (VN, 3,7-19,4 μ g/dL); corticotropina, 25,4 pg/mL (VN, 1-46 pg/mL); e insulina, 5,5 μ UI/mL (VN 3-25 μ UI/mL). Presentó una reducción progresiva del peso con medidas dietéticas con IMC 19,95 (+3,12 DE a los 3 años). Se perdió el seguimiento.

En urgencias presentaba exploración y fenotipo normales, con peso, 32,5 kg (+2,28 DE); talla, 127 cm (+1,63 DE; talla diana: 161 \pm 5 cm, -0,52 DE); IMC, 20,15 kg/m² (+1,71 DE); Tanner I; y constantes normales.

En la analítica del episodio se objetivó una hipocalcemia grave con calcio, 6 mg/dL; calcio iónico, 2,58 mg/dL (VN, 4,6-5,3 mg/dL); hiperfosforemia grave, 7,6 mg/dL (VN, 4,1-6 mg/dL); y magnesio, 1,76 mg/dL (VN, 2,1-2,8 mg/dL). El electrocardiograma mostró un intervalo QT alargado (QTc, 516 ms), con ondas T aplanadas secundarias a la hipocalcemia.

Ingresó en cuidados intensivos pediátricos. Se administró gluconato cálcico endovenoso en bolo 1,2 mL/kg, bolo de sulfato de magnesio 50 mg/kg y perfusión de calcio que aportaba 20 mg/kg/día. A las 24 horas del tratamiento, estando asintomática y con nivel de calcio total de 7,8 mg/dL, se añadió a la perfusión de calcio aportes orales en forma de carbonato de calcio (46 mg/kg/día de calcio elemento).

La paciente presentaba aumento de la reabsorción tubular de fosfato, con tasa de reabsorción de fosfato del 98,3%, y elevación de la PTH, con valor de 445 pg/mL (VN, 15-65 pg/mL), con nivel de 25-hidroxivitamina D de 26 ng/mL (suficiencia, 30-100 ng/mL). Las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, albúmina y otros electrolitos estaban dentro de los límites normales. Además, se determinaron: TSH, 4,68 µUI/mL; tiroxina libre, 1,1 ng/dL; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 153 ng/mL; y proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico, 4,47 µg/mL (VN, 0,9-5,6 µg/mL), con valores normales.

Con sospecha de PHP, se añadió al tratamiento calcitriol, con dosis inicial de 0,25 µg/día al segundo día de ingreso.

Se amplió el estudio con serie ósea, donde únicamente destacaba un aumento difuso de la trabeculación de las falanges de las manos con aspecto algo tosco (Figura 1), sin acortamiento de las falanges ni



Figura 1. Pruebas de imagen. Manos de aspecto tosco. Tomografía axial computarizada craneal con calcificaciones en los ganglios basales.

de los metacarpianos, ni calcificaciones patológicas en las partes blandas (no sugestivo de OHA).

El resto de las exploraciones realizadas fueron normales (ecocardiografía, ecografía renal, electroencefalograma y exploración oftalmológica), salvo una tomografía axial computarizada craneal que reveló calcificaciones bilaterales simétricas que involucraban a los ganglios basales (pálido y putamen) y a la corteza, cuadro conocido como síndrome de Fahr (Figura 1)⁽¹¹⁾.

Ante la ausencia de fenotipo de OHA, se sospechó un PHP1B. Tras la obtención del consentimiento informado, el estudio de pérdida de metilación en el locus GNAS mediante *methylation-sensitive multiplex o-dependent probe amplification* (MS-MLPA) (kit ME031-B2) mostraba una pérdida completa de metilación de las regiones con metilación diferencial del locus GNAS AS1, XL, A/B y ganancia en NES. El estudio de microsátelites (D20S171, D20S173, D20S443, D20S459, D20S102 y D20S174) descartó la disomía paterna como causa de esta pérdida de metilación, compatible con una presentación esporádica de PHP1B o iPPSD3.

Respecto al manejo y evolución, los niveles de calcio se normalizaron rápidamente (en 12 días), con aportes de calcio oral en forma de carbonato cálcico. Los niveles de calcitriol se aumentaron progresivamente hasta 1,25 µg/día y posteriormente se descendieron por presentar leve hipercalciuria sin nefrocalcinosis (Tabla 1).

Si bien la hipocalcemia se controló rápidamente, presentó una hiperfosforemia grave persistente con un producto fosfocálcico de hasta 74,3 mg/dL y síndrome de Fahr en el diagnóstico. Fue preciso aumentar la dosis de calcitriol hasta 1,25 µg/día (Tabla 1), restringir el fósforo de la dieta y usar como quelantes carbonato cálcico (2.400 mg/día de calcio = 75 mg/kg/día, durante 9 meses) y sevelamer (hasta 2,4 g cada 12 horas durante 4 meses) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores analíticos en el inicio y tras instaurar tratamiento con calcitriol.

	Inicio	Tratamiento con calcitriol			
		3 semanas	5 meses	1 año	2 años
Calcio (mg/dL)	6	9,5	10,2	9,9	9,7
Calcio iónico (mg/dL)	2,75	4,5	5	4,9	4,9
Fósforo (mg/dL)	7,6	8,3	6,8	4,3	5,4
Producto P-Ca (mg/dL)	45,6	78,8	69,4	42,6	52,4
PTH (pg/mL)	445	263	30	15	49
Calciuria(mg/kg/día)	<0,3	<0,3	6,9	5	0,9
Dosis calcitriol (µg)	No	0,25	1	1,25	0,75
TSH (µUI/mL)	2,64	---	4,68	5,9	3,42

Valores normales: calcio 9,2-10,5 mg/dl; calcio iónico 4,6-5,3 mg/dL; fósforo 4,1-6,0 mg/dL; calciuria < 4 mg/kg/día; PTH 15-65 pg/mL; TSH 0,7-4,17 µUI/mL; producto fosfocálcico < 55 mg/dL.

En controles posteriores se mantuvo con niveles de PTH e iones adecuados con monoterapia con calcitriol, permaneciendo asintomática con una adecuada adherencia al tratamiento.

En el diagnóstico se realizó una densidad mineral ósea con puntuación Z dentro del rango normal (L1-L4, 0,841 g/cm²; DE +1,7 para la edad ósea y el sexo).

En cuanto al cribado de resistencia a la hormona tiroidea, los niveles de TSH se mantuvieron normales o ligeramente por encima del rango normal, oscilando entre 5,9 mUI/mL y 3,42 mUI/L (VN, 0,7-4,17), con niveles normales de tiroxina libre, y se mantuvo asintomática. Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina fueron negativos y la ecografía tiroidea normal, compatibles con resistencia leve a la TSH.

La edad ósea en el inicio estaba un año adelantada respecto a su edad cronológica (7,5 años, según el método de Greulich y Pyle; [Figura 1](#)), con una talla corregida por edad ósea de +0,38 DE y un pronóstico de talla ligeramente por encima de su talla diana. En el análisis de su curva de crecimiento destacaba un hipercrecimiento de 29,3 cm (+2,6 DE) el primer año de vida, con talla a los 12 meses de 83,5 cm (+3,2 DE) y posteriormente una desaceleración progresiva, con una velocidad de crecimiento de 2 a 3 años de 10,4 cm (+1,3 DE), perdiendo el seguimiento.

Durante los cuatro años posteriores al inicio, presentó un patrón de crecimiento normal, con velocidad de crecimiento prepuberal adecuada, 4,5-5,5 cm/año (Tanner I, y última analítica: folitropina, 0,6 mUI/mL [VN, 0,3-2,5 mUI/mL]; lutropina < 0,5 mUI/mL [VN, 0,3-2,5 mUI/mL]; y 17-beta-estradiol < 10 pg/mL [VN, 0,3-2 µg/mL]), y niveles normales de factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 y proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico.

A nivel neurocognitivo está asintomática, con buen rendimiento escolar por lo que no se repitieron pruebas de neuroimagen.

Con respecto a las consecuencias metabólicas del PHP, hubo una resolución transitoria de su obesidad de inicio temprano. Tal como describen las series de pacientes ⁽¹²⁾, nuestra paciente presentó en los primeros meses de vida un aumento drástico de peso ([Figura 2](#)). El pico de IMC, 25,82 kg/m² (+5,67 DE), lo presentó a los 8 meses de vida, con una obesidad grave precoz con hiperfagia, motivo por el que se estudió en consultas. El IMC mejoró progresivamente hasta situarse en 20,15 (+1,71 DE) a los 6 años, en el inicio de su enfermedad. Persistió dicha mejoría hasta un IMC mínimo de 18,8 (+0,99 DE) a los 7 años. Después, aumentó progresivamente hasta un IMC actual de 26,31 (+2,42 DE) a la edad de 10 años. Este incremento coincide con el

exceso de rebote adiposo descrito en estos pacientes, así como con una disminución de la actividad física por la pandemia de COVID-19.

Por el momento, no ha presentado comorbilidades asociadas a la obesidad, y se le realiza seguimiento anual de la presión arterial y el metabolismo glucolípido (última hemoglobina glucosilada, 4,9%).

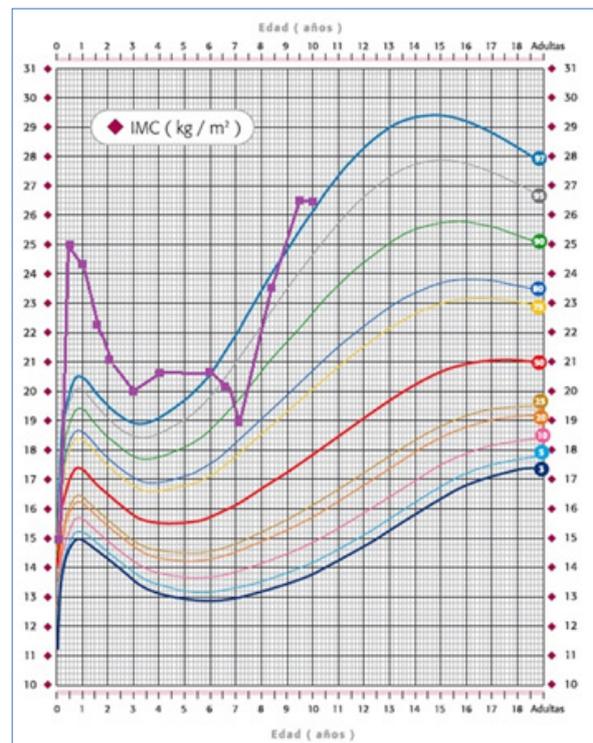
En cuanto al seguimiento, también se realizó revisión oftalmológica para descartar cataratas asociadas o calcificaciones retinianas así como controles odontológicos.

Discusión y conclusiones

El PHP y sus enfermedades relacionadas representan un reto diagnóstico por su baja prevalencia (estimada en 1:150.000 en los epidemiológicos disponibles), su variabilidad clínica y la aparición tardía de sus manifestaciones más específicas: hipocalcemia por resistencia a la PTH y fenotipo OHA ^(13,14). Esto conlleva un enfoque y una terapia inicialmente inapropiados.

El presente trabajo destaca una de las características clínicas que nos pueden llevar a sospecharla precozmente, como es la obesidad precoz, y la importancia de su tratamiento y seguimiento a través de consensos clínicos.

Los criterios para el diagnóstico del PHP se reflejan en la [tabla 2](#).



[Figura 2](#). Curva evolutiva del índice de masa corporal.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de pseudohipoparatiroidismo según el Primer Consenso Internacional de Pseudohipoparatiroidismo

Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia a la hormona paratiroidea. 2. Y/u osificaciones subcutáneas, puede incluir más profundas. 3. Y/u obesidad precoz (antes de los 2 años) asociada a resistencia a la tirotropina o con una de los dos anteriores. 4. Y/o fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright aislado 5. Con o sin historia familiar.
Criterios adicionales (apoyan su diagnóstico)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Otras resistencias hormonales: niveles elevados de tirotropina, hipotiroidismo congénito, hipogonadismo, hipercalcitonemia y /o déficit de somatotropina. 2. Síntomas neurológicos: discapacidad cognitiva o auditiva, craneosinostosis, malformación de Chiari de tipo 1, síndrome del túnel carpiano... 3. Alteraciones de la mineralización: dentales, calcificaciones cerebrales, retinianas... 4. Otras: pequeño para la edad gestacional, obesidad precoz aislada, criptorquidia...

Las primeras manifestaciones en la edad pediátrica (obesidad precoz, osificaciones subcutáneas y/o braquidactilia) deben hacernos pensar en alteraciones en esta vía frente a otras posibilidades diagnósticas, y medir la PTH además de la TSH (15). Es importante su seguimiento en el tiempo, que puede poner de manifiesto signos más específicos de PHP.

En nuestro caso, el signo guía para el diagnóstico de PHP fue la hipocalcemia con resistencia a la PTH que provocó un síncope con QT largo. No obstante, el motivo inicial de consulta fue la obesidad de inicio precoz (15). Se descartaron algunas causas endógenas durante su seguimiento. La obesidad mejoró y la paciente discontinuó seguimiento.

En nuestra paciente, dada la ausencia de fenotipo de OHA, salvo la obesidad precoz, se sospechó un PHP1B o iPPSD3. Debido al gran solapamiento entre los diferentes subtipos, los hallazgos genéticos moleculares son el método de referencia para su diagnóstico definitivo (7,16). La nueva clasificación basada en la patología molecular pone de evidencia que es imprescindible dicho estudio genético para catalogar a nuestros pacientes, y poder ofrecer un seguimiento y un consejo genético adecuados (6-8).

La mayoría de los genes del organismo tiene expresión bialélica (materna y paterna). Sin embargo, al-

gunos tienen uno de sus dos alelos inactivados (fenómeno de impronta) mediante metilación. GNAS es un locus complejo debido a que sus distintos transcritos tienen diferentes patrones de metilación. Además del gen GNAS, se encuentran otras cuatro regiones con metilación diferencial: XL α s, NESP55, A/B y AS (1-3).

Los transcritos del gen GNAS (codificante de la proteína G α) se expresan bialélicamente en la mayoría de los tejidos, excepto en algunos (túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis) que presentan impronta paterna (se expresa sólo el alelo materno). Los otros transcritos tienen impronta en todos los tejidos: NESP55, paterna, y XL α s, A/B y AS, materna (Figura 3) (1-3,17,18).

Se hipotetiza que, en el PHP1B, la pérdida en la metilación materna del locus A/B y/o XL α s, AS o ganancia en NESP55 provoca un nivel insuficiente de proteína G α , ya que se generan esos otros transcritos que han alterado su metilación (1-3,19).

Así pues, el PHP1B cursa con resistencia a la PTH y entre un 30 y un 100% de resistencia a la TSH (1).

La pérdida de metilación en la región con metilación diferencial A/B está presente en todos los pacientes con PHP1B. Sólo un 15-20% de los casos

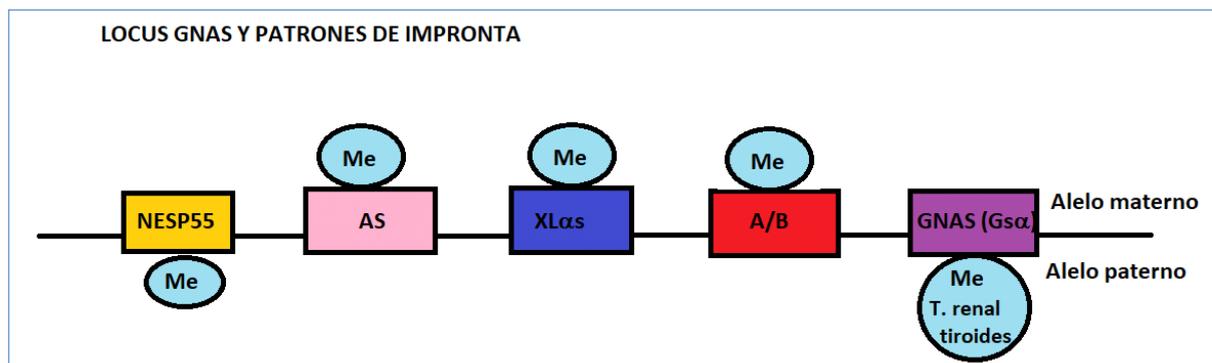


Figura 3. Estructura del locus GNAS y patrones de impronta mediante metilación (Me). T.renal: túbulo renal

son de herencia autosómica dominante. La mayoría de los casos, como nuestra paciente, son *de novo* y presentan alteraciones en dos o más regiones con metilación diferencial. De éstos, un 10% se debe a disomía paterna (dicha región de ambos cromosomas 20 es de origen paterno). Si se excluye la disomía y no se detectan deleciones asociadas, como en nuestro caso, el riesgo de recurrencia para los hermanos y la descendencia posteriores no parece significativo^(1,14).

La paciente sigue control multidisciplinar de acuerdo con el primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas recientemente publicado^(1,20).

En cuanto al manejo del PHP, el principal tratamiento para la resistencia a la PTH es la vitamina D activa (calcitriol). Los objetivos son la corrección de la hipocalcemia y reducir el nivel de PTH al rango alto de la normalidad para evitar la aparición de hiper calciuria y nefrocalcinosis, sin alterar la mineralización ósea propia de la PTH elevada^(1,2,20).

La dosis inicial recomendada de calcitriol es 0,25 µg, la más baja posible⁽²¹⁻²⁴⁾. El mantenimiento se calcula en función del peso y edad. Los cambios de dosis se titulan cada 2-4 semanas en función del calcio, el fósforo, la PTH y la calciuria. Es necesario considerar que las necesidades varían en épocas de crecimiento o enfermedad^(1,2,20).

Asimismo, es importante mantener el fósforo en niveles normales y un producto fosfocálcico por debajo de 55 mg/dL. Para ello suele ser necesario añadir inicialmente suplementos de calcio e incluso otros quelantes de fosfato en casos de hiperfosfatemia grave persistente (producto fosfocálcico > 70) con riesgo de calcificaciones metastásicas^(1,2,21,22, 25).

En nuestra paciente, durante el primer año, el ajuste inicial del tratamiento fue complejo. La hipocalcemia grave se controló rápidamente, pero presentó una hiperfosforemia grave persistente que precisó aumentar la dosis de calcitriol, el carbonato cálcico y añadir sevelamer, un quelante del fósforo no cálcico. El sevelamer se ha utilizado en niños con enfermedad renal crónica con buenos resultados, aunque actualmente no hay suficientes estudios en pacientes con hipoparatiroidismo^(1,26-29). El control de la PTH se logró al aumentar a 1 µg/día, y entonces fue cuando hubo una disminución significativa del fósforo.

Actualmente no está bien definido por qué el tratamiento con calcitriol reduce los niveles de fosfato en el PHP. La regulación de la homeostasis del fósforo es compleja. Sólo el 30% de la absorción intestinal de fosfato depende del calcitriol. Por ello, es

clave la excreción renal que está regulada por la PTH y el complejo factor de crecimiento fibroblástico 23-klotho. En el PHP, el defecto a la respuesta a la PTH es exclusivamente a nivel renal proximal, y se mantiene la respuesta a nivel óseo⁽²³⁻²⁹⁾.

Se postula que la inhibición por calcitriol de la PTH disminuye la resorción ósea y los niveles séricos de fosfato del hueso (hiperparatiroidismo secundario). Además, el calcitriol estimularía el efecto fosfatúrico del factor de crecimiento fibroblástico, que, aunque está disminuido por la falta de PTH, contrarresta los efectos de la vitamina D para aumentar la absorción de fósforo⁽²¹⁻²⁹⁾.

Por eso, en nuestro caso, la PTH elevada seguramente favorecía la reabsorción de fósforo en el hueso y hasta que no se normalizó la PTH no mejoró la hiperfosfatemia. Como autocrítica, la utilización inicial del sevelamer sí nos parece indicada en el contexto de hiperfosforemia grave con enfermedad de Fahr y riesgo de nuevos depósitos fosfocálcicos. No obstante, teniendo en cuenta las características fisiopatológicas del PHP, que difieren del hipoparatiroidismo y de la enfermedad renal crónica, el aumento de calcitriol tiene que ser más rápido para permitir el descenso de la PTH a los niveles deseados.

Respecto al seguimiento y cribado de complicaciones en pacientes con PHP, actualmente se aconseja descartar la aparición de otras resistencias hormonales, sobre todo la resistencia a la TSH.

Aunque no se recomienda realizar de rutina densitometría ósea, en nuestro caso se realizó, puesto que consideramos que la elevación crónica de la PTH es un factor de riesgo potencial para la osteoporosis^(1,2,19).

Asimismo, es importante monitorizar el crecimiento por riesgo de resistencia y déficit de somatotropina. Recientemente se ha publicado el primer estudio multicéntrico de PHP con datos longitudinales sobre su crecimiento y peso⁽¹²⁾. Los pacientes con PHP1B tienen un crecimiento excesivo temprano ($+1,3 \pm 1,5$ DE al año de vida) seguido de una disminución gradual en la velocidad de crecimiento ($+0,8 \pm 1,3$ DE a los 10 años), con una disminución del pico puberal y una talla adulta normal. Se postula que la expresión bialélica de *Gsα* en los condrocitos de la placa de crecimiento combinada con una expresión bialélica de otros transcritos, como *XLas* y la obesidad precoz, contribuye al hipercrecimiento precoz⁽¹²⁾. Nuestra paciente presentó el hipercrecimiento descrito el primer año de vida, con una desaceleración posterior, y está pendiente de iniciar la pubertad.

Respecto a las alteraciones del *GNAS* y su asociación con obesidad temprana y macrosomía, los datos del

primer estudio multicéntrico realizado obtuvieron una prevalencia de macrosomía (+2 DE para la edad gestacional) hasta del 18% de los casos esporádicos⁽¹²⁾. En nuestro caso, también se podría justificar por la diabetes gestacional materna.

En cuanto a la evolución del IMC, en dicho estudio, todos los pacientes afectados por PHP1B ($n = 220$) mostraron un aumento drástico de peso de inicio temprano⁽¹²⁾. A la edad de 1 año, todos los pacientes con PHP1B presentaban un sobrepeso significativo con puntuaciones Z de IMC de $2,9 \pm 1,4$ ($n = 17$) en los casos esporádicos (spor-PHP1B). Esto va acompañado del hipercrecimiento ya comentado. A partir de entonces, el IMC disminuye progresivamente hasta los 6 años y presentan un rebote adiposo muy marcado con obesidad hasta aproximadamente los 12 años. Este fenómeno es más marcado en las niñas. En esta serie, un 44% de las mujeres adultas con spor-PHP1B tienen sobrepeso y el 13% son obesas⁽¹²⁾. Nuestra paciente presenta una evolución del IMC superponible a la descrita.

Respecto a la justificación de la obesidad en los trastornos de GNAS, parece estar relacionada con la vía de la leptina-melanocortina que regula el gasto energético (el apetito y la saciedad). Estudios animales relacionan una expresión reducida de $G\alpha$ en el hipotálamo dorsomedial con la obesidad. Por ello, todos los trastornos de GNAS con expresión reducida de $G\alpha$ materna (PHP1A y PHP1B) presentarían una expresión alterada de diferentes receptores que se acoplan a la proteína G, incluyendo el receptor de la melanocortina 4 (MC4R). La activación del MC4R en la vía leptina-melanocortina desempeña un papel clave en la supresión de la ingesta de alimentos. Precisamente, las mutaciones en heterocigosis del MC4R se han identificado actualmente como la principal causa de obesidad monogénica. Esto explicaría la clínica de obesidad grave precoz (antes de los 5 años) e hiperfagia. En la adolescencia y la edad adulta temprana, este rasgo hiperfágico parece disminuir y la obesidad mejora. Por ello, los fármacos que modifican la vía de la melanocortina podrían ser efectivos para el control de peso en pacientes con PHP y trastornos relacionados. Recientemente, en 2021, se ha autorizado por la Agencia Europea del Medicamento el agonista del MC4R setmelanotida en adultos y niños a partir de 6 años que presentan déficit de proopiomelanocortina o de receptores de la leptina, que podría ser eficaz en la obesidad causada por PHP⁽³⁰⁻³⁸⁾.

En resumen, nuestro caso representa un diagnóstico temprano de PHP1B respecto a los casos publicados hasta el momento y demuestra la importancia de descartar PHP en niños que se presentan con síntomas de hipocalcemia⁽²²⁾. De ahí el interés del conocimiento y la difusión de los criterios mayores del PHP para un diagnóstico precoz.

Es imprescindible el estudio genético para catalogar a estos pacientes debido al gran solapamiento fenotípico y la complejidad del *locus* GNAS⁽¹⁻⁸⁾. Además de estudios de secuenciación de GNAS, es necesario realizar estudios de alteraciones epigenéticas para detectar defectos de metilación en pacientes con sospecha de PHP1B^(9,10,13,32).

El estudio del gen *GNAS* debería considerarse en los casos de obesidad grave precoz de causa desconocida asociada a hiperfagia^(32,33). El fenotipo de AHO puede no estar presente inicialmente o la medición de la PTH y la TSH ser normal, ya que estas alteraciones suelen aparecer tardíamente.

En enfermedades poco prevalentes, como el PHP, es importante su manejo de acuerdo con las guías clínicas de sociedades científicas.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 476-500.
- Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implication in Paediatrics of the First International Consensus Statement for the Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90: 125.e1-12.
- Castaño L, Pérez de Nanclares G, Aguayo A, Martínez de la Piscina I. Diagnóstico molecular del pseudohipoparatiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7 (Supl 1): S34-42.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 182-96.

5. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch* 2019; 471: 83-98.
6. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: P1-17.
7. Elli FM, Pereda A, Linglart A, Perez de Nanclares G, Mantovani G. Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 941-54.
8. Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders. *Front Horm Res* 2019; 51: 147-59.
9. Romanet P, Osei L, Netchine I, Pertuit M, Enjalbert A, Reynaud R, et al. Case report of GNAS epigenetic defect revealed by a congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2015; 135: e1079-83.
10. Grütters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-onset obesity: unrecognized first evidence for gnas mutations and methylation changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2670-7.
11. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 156.
12. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and epigenetic defects at the GNAS locus lead to distinct patterns of skeletal growth but similar early-onset obesity. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1480-8.
13. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 904-11.
14. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The prevalence of GNAS deficiency-related diseases in a large cohort of patients characterized by the EuroPHP network. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3657-68.
15. Pereda A, Garin I, Spanish Network for Imprinting Disorders; Perez de Nanclares G. What to consider when pseudohypoparathyroidism is ruled out: iPPSD and differential diagnosis. *BMC Med Genet* 2018; 19: 32.
16. Morgado J, Dias P, Sampaio M, Berta Sousa A. A sporadic case of pseudohypoparathyroidism type 1b. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2016; 11: 212-4.
17. Domínguez García A, Castaño González LA, Pérez-Nanclares G, Quinteiro González S, Caballero Fernández E. Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (1a y 1b) y estudio molecular del locus GNAS. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 319-24.
18. Bosch Muñoz J, Nadal Rey G, Minguell Domingo L, Castaño Gonzalez L, Soria Gili X, Solé Mir E. Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 117-21.
19. Carroll RW, Katz ML, Paul E, Jüppner H. Case 17-2017. A 14-year-old boy with acute fear of choking while swallowing. *N Engl J Med* 2017; 376: 2266-75.
20. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 537-49.
21. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2313-24.
22. Goltzman D, Rosen CJ, Wolfsdorf JI, Mulder JE. Hypoparathyroidism. In Uptodate. URL: https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism?search=hypoparatiroidismo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3285899367. Fecha última consulta: .03.2022.
23. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In *Williams textbook of endocrinology*. 13 ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 1254-307.
24. López Úbeda M, Arriba Muñoz A, Guerrero Fernández J, Sánchez Holgado M. Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. En *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica* 1 ed. Majadahonda: Ergon; 2018. p. 350-62.
25. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1715-20.
26. Imel EA, Carpenter TO. A practical clinical approach to paediatric phosphate disorders. *Endocr Dev* 2015; 28: 134-61.

27. AUMahdavi H, Kuizon BD, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IB SO. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1260.
28. Fathallah-Shaykh S, Drozd D, Flynn J, Jenkins R, Wesseling-Perry K, Swartz SJ, et al. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 325.
29. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: G1-20.
30. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S23-32.
31. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, Jongejan MHTM, Brandsma AE, Visser JA, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. *PLoS One* 2020; 15: e0232990.
32. Grüters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-onset obesity: unrecognized first evidence for GNAS mutations and methylation changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2670-7.
33. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. *N Engl J Med* 2021; 385: 1581-92.
34. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.

Displasia geleofísica de tipo 2 asociada a una variante patogénica en *FBN1*

Geleophysic dysplasia type 2 associated with *FBN1* pathogenic variant

Iris González Cabaleiro¹, M. Carmen Lourdes Rey Cordo², José Luis Chamorro Martín²,
María Nieves Balado Insunza¹, Ana Concheiro Guisán¹

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

Resumen

Introducción. La displasia geleofísica de tipo 2 pertenece a un grupo heterogéneo de trastornos denominados displasias acromélicas caracterizados por baja estatura, braquidactilia, extensión articular limitada y piel engrosada. Presentamos el caso de un varón de 14 años, remitido para estudio por talla baja disarmónica, portador de una variante patogénica en heterocigosis en el gen *FBN1* c.5243G>A (p.Cys-1748Tyr), compatible con una displasia geleofísica de tipo 2.

Caso clínico. Paciente procedente de Marruecos nacido de padres no consanguíneos, remitido a nuestra consulta por talla baja (-7,7 desviaciones estándar) y rasgos particulares: presencia de *filtrum* largo, nariz corta, hipertelorismo y mejillas llenas; braquidactilia marcada, con piel engrosada y movilidad articular limitada. En el estudio ecocardiográfico presentaba una insuficiencia mitral moderada con datos de hipertensión pulmonar que condicionaban un patrón restrictivo espirométrico moderado-grave. Durante el ingreso, presentó una evolución respiratoria tórpida que precisó la realización de una traqueostomía por obstrucción grave de la vía aérea secundaria a la

presencia de estenosis supraglótica grave. Actualmente presenta una limitación muy importante de la deambulación, con necesidad de silla de ruedas y de soporte respiratorio domiciliario continuado.

Conclusión. La displasia geleofísica es un trastorno esquelético poco frecuente englobado dentro de las displasias acromélicas, que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las enfermedades de depósito y talla baja disarmónica. Suele presentar manifestaciones relacionadas con un defecto en el almacenamiento de los glucopéptidos en los lisosomas, como insuficiencias valvulares y estenosis traqueal, que condicionan el pronóstico vital. Para poder incluir este grupo de enfermedades raras entre el diagnóstico diferencial de diversos hallazgos clínicos, es importante prestar atención a la exploración física y pruebas complementarias oportunas, apoyadas en el estudio genético, para poder interpretarlas de forma integral y llegar a un diagnóstico correcto.

Palabras clave: *displasia esquelética, displasia geleofísica, displasias acromélicas, FBN1, talla baja disarmónica*

Abstract

Introduction. Geleophysic dysplasia type 2 belongs to a heterogeneous group of disorders called acromelic dysplasias characterised by short stature, brachydactyly, limited joint extension and thickened skin. We present the case of a 14-year-old boy, referred for study

Correspondencia:

Iris Gonzalez Cabaleiro,
Servicio de Pediatría,
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España
E-mail: iris.gonzalez.cabaleiro@sergas.es

due to short stature, with geleophysic dysplasia type 2 according to clinical and genetic characteristics, the results showing a pathogenic variant in the *FBN1* gene c.5243G>A (p.Cys1748Tyr) in heterozygosis.

Clinical case. Patient from Morocco born to non-consanguineous parents, referred to our clinic due to short stature (-7.7 SD for the value corresponding to his age) and particular characteristics with the presence of a long philtrum, short nose, hypertelorism and full cheeks. He also displayed marked brachydactyly, with thickened skin and limited joint mobility. In the echocardiographic study, he presented moderate mitral regurgitation with PHT data that conditioned a moderate-severe restrictive spirometric pattern. On admission, he presented a torpid respiratory evolution requiring the performance of a tracheostomy due to severe airway obstruction given the presence of an important degree of supraglottic stenosis. He currently presents very limited ambulation with the need for a wheelchair and continuous home respiratory support.

Conclusion. Geleophysic dysplasia is a rare skeletal disorder encompassed within acromelic dysplasias, which should be included in the differential diagnoses of storage diseases and disharmonious short stature. It usually presents manifestations related to a defect in the storage of glycopeptides in lysosomes, such as valvular insufficiencies and tracheal stenosis that condition the vital prognosis. In order to include this group of rare diseases among the differential diagnoses of various clinical investigations, it is important to pay attention to physical examination, timely complementary tests, supported by a genetic study to be able to interpret them comprehensively.

Key words: *acromelic dysplasia, disharmonic short stature, FBN1 pathogenic variant, geleophysic dysplasia, skeletal dysplasia.*

Introducción

Las displasias esqueléticas se corresponden con un grupo heterogéneo de entidades de base genética con presencia de un crecimiento anormal, acompañado de alteraciones en el desarrollo y diferenciación del hueso y cartílago. Se trata de enfermedades infrecuentes, con una incidencia global de 1:4.000 a 1:5.000 nacidos vivos⁽¹⁾. Para su diagnóstico correcto es imprescindible una adecuada evaluación clínica inicial que incluya una historia clínica detallada centrada en los antecedentes antropométricos familiares y una exploración física dirigida hacia la desproporción corporal y dismorfias, todo ello asociado a una valoración analítica y radiológica en forma de serie ósea. A estas pruebas clásicas de diagnóstico se suma el actual desarrollo de técnicas genéticas de secuenciación masiva para la identificación de genes implicados en el desarrollo de una displasia

ósea⁽²⁾. A pesar de que el tratamiento ha sido clásicamente sintomático, en los últimos años se han incorporado nuevas moléculas y dianas terapéuticas en algunas de estas patologías, como el caso de la acondroplasia, la osteogenia imperfecta o las mucopolisacaridosis.

Dentro de las displasias esqueléticas disarmónicas, las displasias acromélicas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por baja estatura, braquidactilia, extensión articular limitada y piel engrosada. Hasta el momento se han identificado variantes genéticas causales en varios genes que codifican proteínas implicadas en la formación y el desarrollo óseo: se han identificado variantes genéticas en los genes *LTBP2*, *ADAMTS10*, *ADAMTS17* y *FBN1* para el síndrome de Weill-Marchesani, *ADAMTSL2* para la displasia geleofísica de tipo 2 (herencia autosómica recesiva); *FBN1* para la displasia acrométrica y la displasia geleofísica de tipo 2 (herencia autosómica dominante), y *SMD4* para el síndrome de Myhre (Tabla 1)^(3,4,7).

Presentamos el caso clínico de un adolescente remitido para estudio por talla baja disarmónica compatible con una displasia ósea.

Caso clínico:

Se trata de un niño de 14 años, de origen marroquí, nacido de padres no consanguíneos, remitido a consulta de endocrinología pediátrica para estudio por sospecha de displasia ósea. Refiere, además de talla baja, estreñimiento pertinaz y dificultad respiratoria durante el sueño, por lo que precisa la elevación del cabecero de la cama. No refiere antecedentes familiares de interés, y destaca únicamente que su padre falleció prematuramente a los 30 años por un evento cardiovascular que no se sabe precisar. Las tallas de ambos progenitores eran normales: talla materna, 150 cm; talla paterna, 170 cm. Tiene dos hermanastros por parte de madre sanos, de 3 años (talla, 96 cm, p55. Estudios españoles, 2010) y 6 años (talla, 120 cm, p75. Estudios españoles, 2010) armónicos y con gráficas de crecimiento acordes.

En la exploración física destaca una talla baja disarmónica con compromiso acromélico. Antropometría: talla, 110 cm (-7,7 desviaciones estándar. Estudios españoles, 2010); peso, 25 kg (-4,69 desviaciones estándar. Estudios españoles, 2010); e IMC, 20 kg/m². Macrocefalia relativa con perímetro craneal de 57 cm (p80). Envergadura de 96 cm con presencia de micromielia marcada. Hiperlordosis lumbar. En las extremidades superiores presenta braquidactilia con edema subcutáneo duro generalizado, sin fovea, que dificulta la movilidad articular, sobre todo de las manos. Rasgos faciales peculiares consistentes en *filtrum* largo, nariz corta, hipertelorismo y mejillas

Tabla 1. Diagnóstico diferencial y características clínicas y genéticas principales.

	Genes implicados	Patrón de herencia	Manifestaciones clínicas características
Displasia acromicrica	<i>FBN1</i>	AD	Nariz bulbosa, cara redonda, microstomía, <i>filtrum</i> alargado Muecas en la cabeza femoral Ausencia de hepatomegalia y alteraciones cardíacas
Displasia geleofísica de tipo I	<i>ADAMTSL2</i>	AR	Cara 'feliz', labio superior fino, nariz pequeña con narinas en anteversión y raíz ancha, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo Acortamiento del músculo de la pantorrilla Retraso en la edad ósea. Epífisis en forma de cono
Displasia geleofísica de tipo II	<i>FBN1</i> Codifica proteínas implicadas en la red microfibrilar	AD	Silla turca en J Defecto en el almacenamiento de los glucopéptidos en los lisosomas: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Insuficiencias valvulares por engrosamiento • Estenosis traqueal • Estreñimiento pertinaz
Weill-Marchesani	<i>LTBP2</i> , <i>ADAMTSL17</i> <i>ADAMTSL10</i>	AR	Anormalidades del cristalino: Microesferofaquia con miopía secundaria y luxación de cristalino. Ectopia lentis.
	<i>FBN1</i>	AD	Glaucoma. Ausencia de hepatomegalia

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

llenas. A nivel cardiorrespiratorio presenta soplo sistólico II/VI, taquipnea con respiración bucal e intolerancia al decúbito supino (Figura 1a-c). El abdomen aparece muy distendido con hepatoesplenomegalia de cuatro traveses de dedo bajo la arcada costal. Estadio puberal de Tanner II. A nivel locomotor presenta una marcha característica de puntillas. El desarrollo psicomotor es adecuado a su edad.

Ante la sospecha inicial de una enfermedad de depósito, se decidió su ingreso hospitalario, donde se solicitaron glucosaminoglucanos en la orina, sin alteraciones; y estudios de laboratorio (bioquímica general, perfil hepático, hemograma, función tiroidea, factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 (IGF-1), proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGFBP-3), metabolismo calcio-fósforo, hormona paratiroidea y vitamina D), que resultaron dentro de parámetros normales para la edad. Como pruebas de imagen se realizaron una resonancia magnética cerebral que no detectó alteraciones significativas y una serie ósea donde se objetivaban los siguientes hallazgos: acortamiento de los huesos largos, los metacarpianos y las falanges proximales (Figura 2a), silla turca amplia en J (Figura 2b), tórax pequeño, escotadura sacroilíaca pequeña en forma de cono y coxa valga (Figura 2c). La edad ósea estaba retrasada y correspondía a 12 años (Greulich Pyle).

Se solicitó una valoración cardiológica ante los hallazgos presentes en la exploración física y presentó en el ecocardiograma una válvula mitral con vellos engrosados e insuficiencia leve-moderada con



Figura 1. Imagen 1a-c Fenotipo de nuestro paciente, anteriormente descrito, donde podemos objetivar talla baja, con tórax ancho y abdomen distendido, cuello corto y edema subcutáneo en ambas manos con acortamiento de huesos largos y braquidactilia. Imagen 1d. Captura extraña del ecocardiograma de nuestro paciente donde se objetiva un flujo reverso procedente del ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda que muestra la insuficiencia mitral.



Figura 2. Capturas extraídas de la serie ósea. 2a: se objetiva un tórax ancho y de tamaño reducido, con acortamiento humeral. 2b: silla turca ancha en forma de J. 2c: escotadura sacroilíaca pequeña en cono y coxa valga. 2d: acortamiento de los huesos largos, los metacarpianos y las falanges proximales.

datos de hipertensión pulmonar incipiente (Figura 1d). El estudio oftalmológico estaba dentro de la normalidad, sin defectos de refracción. A nivel respiratorio se le realizó una polisomnografía, en la que se objetivó un síndrome de apnea obstructiva del sueño moderado-grave. La espirometría mostraba un patrón restrictivo moderado (volumen espiratorio forzado 1: 0,38, y volumen espiratorio forzado 1/capacidad vital forzada, 72,44%). Ante el estreñimiento pertinaz con Bristol 1-2 con hábito cada 15 días, se realizó una biopsia rectal por sospecha de aganglionismo en el quirófano mediante anestesia general. Durante el procedimiento se objetivó dificultad para realizar la intubación orotraqueal por vía aérea difícil. En el postoperatorio inmediato presentó labilidad respiratoria con dificultades para el manejo de la vía aérea y necesidades crecientes de soporte, por lo que, ante la obstrucción grave de la vía aérea de forma mantenida, se decidió la realización de una traqueostomía. Se realizaron una tomografía

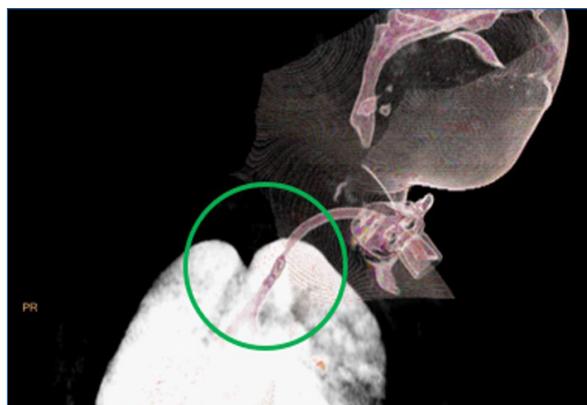


Figura 3. Reconstrucción de la vía aérea de nuestro paciente en 3D que muestra la cánula de traqueostomía colocada con la presencia de una estenosis a nivel supraglótico de 6,8 mm de ancho.

axial computarizada cervical y una reconstrucción que mostraron la presencia de una estenosis traqueal grave a nivel supraglótico (Figura 3).

Finalmente se obtuvo el resultado del estudio genético. Se realizó un panel para displasias óseas compuesto por 6.102 genes mediante técnicas de secuenciación masiva con la secuenciación del exoma clínico (ExoNIM®, España), y se identificó una variante de cambio de sentido en heterocigosis probablemente patogénica localizada en el codón c.5243G>A (p.Cys1748Tyr) del gen *FBN1*, compatible con una displasia acromélica. Esta variante no había sido previamente registrada en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas asociada a un fenotipo específico (ClinVar). Se encuentra localizada en el dominio TB, donde se han identificado otras 15 variantes patogénicas o probablemente patogénicas, cinco de ellas asociadas a displasias óseas, entre las que se encuentra una variante en el mismo codón c.5243G>T (p.Cys1748Phe). Asimismo, se ha estimado la patogenicidad de la variante utilizando ocho sistemas de predicción incluidos en el paquete ANNOVAR para variantes genéticas de cambio de sentido. Se presume que se trata de una variante de *novus*, sin poder descartarse mosaicismo germinal debido a que los progenitores eran sanos asintomáticos. La madre rechaza la realización de estudio genético a los hermanastros debido a que se muestran asintomáticos con gráficas de crecimiento acordes, y el suyo debido a los deseos genésicos cumplidos. Fue dado de alta tras un mes y medio de ingreso, presentando una evolución clínica progresiva y una situación estacionaria.

Actualmente, se encuentra en seguimiento multidisciplinar en tratamiento con macrogol y metoclopramida para el control de su estreñimiento, estable desde el punto de vista respiratorio con necesidad de ventilación mecánica invasiva domiciliaria con varios reingresos por patología respiratoria (neumonías de repetición y colonización pulmonar por gérmenes multiresistentes) y estable a nivel hemodinámico, con evolución lentamente progresiva de la hipertensión pulmonar. No obstante, su mayor limitación es la movilidad, ya que es dependiente para las actividades básicas diarias y precisa una silla de ruedas ante la imposibilidad para la deambulación por acortamiento de los músculos de las pantorrillas y aumento de la rigidez subcutánea, así como fatiga de esfuerzo.

Discusión

La variante genética de nuestro paciente, junto con las condiciones clínicas, orienta hacia el diagnóstico de displasia geofísica de tipo 2, el cual presenta un pronóstico condicionado por su actual insuficiencia mitral e insuficiencia respiratoria. A pesar de

que la variante genética sobre *FBN1* la comparten varios tipos de displasia acromélica, y que las características clínicas y radiológicas son heterogéneas y comunes a varias de ellas, hay una serie de diferencias y peculiaridades de cada una de las entidades que pueden resultar de ayuda para su correcta interpretación y diagnóstico.

La displasia acrométrica destaca por su buen pronóstico. Se caracteriza por rasgos dismórficos, como cara redonda, cejas bien definidas, pestañas largas, una nariz bulbosa con fosas nasales antevértidas, *filtrum* alargado, labios gruesos con boca pequeña y voz ronca. Los hallazgos radiográficos específicos incluyen metacarpianos y falanges cortas, muesca interna del segundo metacarpiano, muesca externa del quinto metacarpiano y muesca interna de las cabezas femorales⁽⁵⁻⁷⁾.

El síndrome de Weill-Marchesani también causa baja estatura, manos y pies pequeños, y rigidez articular, y se diferencia de otros tipos de displasia por la presencia de defectos oculares, como microesferofaquia, glaucoma y ectopia *lentis*⁽⁷⁾.

La displasia geleofísica es una forma de displasia acromélica con presencia de variantes genéticas en *FBN1* que codifica una proteína de la matriz extracelular en los tejidos conectivos. Una alteración en estas secuencias produce defectos de almacenamiento con acumulación de los glucopéptidos en los lisosomas de hepatocitos, miocitos, condrocitos y fibroblastos que condicionan manifestaciones como anomalías valvulares cardíacas, hepatomegalia progresiva, estreñimiento pertinaz o estenosis traqueales que condicionan el pronóstico vital. Estos pacientes presentan un aspecto facial característico descrito como 'cara feliz': nariz corta, hipertelorismo, *filtrum* largo, cara redondeada y labio superior fino. Habitualmente presentan acortamiento de los músculos de la pantorrilla y tendón de Aquiles, lo que les confiere una marcha particular, de puntillas. Presentan retraso en la edad ósea y alteraciones óseas características: epifisis en forma de cono, deformidades ovoideas en los cuerpos vertebrales y silla turca amplia en forma de J⁽³⁾.

Es importante destacar que el conocimiento de estas entidades permite incorporarlas al diagnóstico diferencial de las enfermedades de depósito y talla baja disarmónica, previniendo la aparición de complicaciones derivadas de su progresión y permitiendo la anticipación en algunas circunstancias. En nuestro paciente, de haber conocido el diagnóstico o el estudio genético con anterioridad, se podría haber realizado un estudio detallado de la vía aérea previa a la realización de procedimientos que pudiesen requerir anestesia general y depresión respiratoria. En este tipo de entidades, es importante el manejo multidisciplinar debido a la afectación de

varios sistemas que conllevan una limitación importante en la calidad de vida de estos pacientes.

Conclusiones

El conocimiento de estas entidades permite su incorporación al diagnóstico diferencial de la talla baja disarmónica y las enfermedades de depósito. Ante un paciente con presencia de talla baja disarmónica y rasgos faciales peculiares (entre los que se incluyen nariz corta, hipertelorismo, *filtrum* largo, cara redondeada y labio superior fino), estaría indicada la realización de una serie ósea y un estudio genético de secuenciación masiva, así como un estudio cardiológico, respiratorio y oftalmológico, entre otros, debido a las complicaciones y el pronóstico derivado de sus manifestaciones clínicas. La incorporación de las técnicas genéticas permite el conocimiento de posibles futuras dianas terapéuticas para este tipo de entidades raras y requiere un seguimiento multidisciplinar en este tipo de pacientes, debido a la implicación de varios sistemas y su pronóstico a largo plazo con importantes limitaciones en su calidad de vida.

Consideraciones éticas

Para la publicación del presente manuscrito, se ha obtenido el consentimiento informado verbal y escrito tanto del paciente como de su familia al respecto de las imágenes, fotografías e información que forma parte de su historial clínico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Díaz-González F, Modamio-Høybjør S, de la Torre C, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: 691-705.
2. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In Glo-

- rieux F, Pettifor J, Jüppner H, eds. Pediatric bone. 2 ed. San Diego: Elsevier; 2003. p. 375-401.
3. Hubmacher D, Taye N, Balic Z, Thacker S, Adams S, Birk D, et al. Limb- and tendon-specific Adamtsl2 deletion identifies a role for ADAMTSL2 in tendon growth in a mouse model for geleophysic dysplasia. *Matrix Biology* 2019; 82: 38-53.
 4. Stanley S, Balic Z, Hubmacher D. Acromelic dysplasias: how rare musculoskeletal disorders reveal biological functions of extracellular matrix proteins. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1490: 57-76.
 5. Marzin P, Thierry B, Dancasius A, Cavau A, Michot C, Rondeau S, et al. Geleophysic and acromelic dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases. *Genet Med* 2020; 23: 331-40.
 6. Cheng S, Luk H, Chu Y, Tung Y, Kwan E, Lo I, et al. A report of three families with FBN1- related acromelic dysplasias and review of literature for genotype-phenotype correlation in geleophysic dysplasia. *Eur J Med Genet* 2018; 61: 219-24.
 7. Sakai L, Keene D, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279-91.

Hipoaldosteronismo como forma de presentación de una hipoplasia suprarrenal congénita por mutación en *NR0B1* (*DAX1*)

Hypoaldosteronism as a form of presentation of congenital adrenal hypoplasia due to mutation in *NR0B1* (*DAX1*)

Vanesa Cancela Muñiz¹, Elena Artola Aizalde², Miren Alicia Apilanez Urquiola³, Itziar Sota Busselo³

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

³ Neonatología. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

Resumen

La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad producida por una mutación en el gen *NR0B1* (*DAX1*), localizado en el brazo corto del cromosoma X. Se presenta habitualmente como una insuficiencia suprarrenal primaria en los primeros meses de vida, aunque también están descritas formas de presentación tardía, durante la niñez o incluso en la edad adulta. En la adolescencia, los pacientes presentan un hipogonadismo hipogonadótropo.

Presentamos el caso de un paciente con hipoplasia suprarrenal congénita por mutación en *NR0B1* (*DAX1*), de presentación en los primeros días de vida como un hipoaldosteronismo aislado, con desarrollo posterior del cuadro de hipocortisolismo.

Ante un caso de hipoaldosteronismo primario de causa desconocida, con cortisol normal y corticotropina elevada, hay que descartar una hipoplasia suprarrenal congénita, ya que el déficit de cortisol se puede presentar en etapas posteriores.

Palabras clave: *DAX1*, hipoaldosteronismo, hiponatremia, hipoplasia suprarrenal congénita, *NR0B1*.

Correspondencia:

Vanesa Cancela Muñiz
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia,
Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa, España, Tel: 943007105
E-mail: vanesa.cancelamuniz@osakidetza.eus

Abstract

Congenital adrenal hypoplasia is a disease caused by a mutation in the *NR0B1* (*DAX1*) gene, located on the short arm of the X chromosome. It usually presents as a primary adrenal insufficiency in the first months of life, although cases of late presentation, during childhood or even in adulthood have also been reported. In adolescence, patients present hypogonadotropic hypogonadism.

We describe the case of a patient with congenital adrenal hypoplasia due to mutation in *NR0B1* (*DAX1*), presenting in the first days of life as isolated hypoaldosteronism, with subsequent development of hypocortisolism.

In a case of primary hypoaldosteronism of unknown cause, with normal cortisol and elevated ACTH, the possibility of congenital adrenal hypoplasia must be considered, since cortisol deficiency may present later.

Key words: *congenital adrenal hypoplasia*, *DAX1*, *hypoaldosteronism*, *hyponatremia*, *NR0B1*.

Introducción

La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad poco frecuente. En la forma ligada a X, aparece una insuficiencia suprarrenal primaria, debido a que la glándula pierde la región cortical. Las células remanentes se llaman citomegálicas, ya que

son más grandes que las células normales. Estos hallazgos fueron descritos por Hay et al en 1981 ⁽¹⁾ en cinco pacientes varones con hipoplasia suprarrenal congénita con hallazgos de citomegalia en las células suprarrenales, y que asociaban hipogonadismo hipogonadótropo.

La asociación de este cuadro con mutaciones en el gen *DAX1* (*dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita critical region on the X-chromosome, gene 1*) se descubrió en 1994 por Zanaria et al ⁽²⁾. *DAX1* es un receptor nuclear que está codificado por el gen *NROB1*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*Xp21.2*).

La enfermedad se presenta habitualmente como un fallo suprarrenal primario en los primeros meses de vida ⁽³⁻¹²⁾. El hipogonadismo hipogonadótropo se presenta durante la adolescencia debido a una ausencia o interrupción de la pubertad normal ^(13, 14).

Existen formas atípicas en las que el fallo suprarrenal ocurre durante la niñez tardía o en la edad adulta ^(3,5, 6,15-21), y en algunos casos puede aparecer una pubertad precoz ^(3, 16, 22-25).

En nuestro paciente, el déficit de aldosterona se dio en el período neonatal inmediato, y posteriormente se presentó el déficit de cortisol, y en la bibliografía existe algún caso similar ^(4, 26, 27).

Está descrito un síndrome de delección de genes contiguos en Xp21 ^(8,25,28,29), en el que existe una asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa e hipoplasia suprarrenal congénita, por lo que habría que tenerlo en cuenta si hubiera otros signos o síntomas asociados.

Caso clínico

Paciente varón de 11 días de vida que ingresó en la unidad neonatal por letargo y vómitos, con deshidratación, hiponatremia e hiperpotasemia.

Como antecedentes obstétricos, fue un embarazo de evolución normal, espontáneo; parto instrumental, inducido en la semana 41 + 5 de gestación; APGAR: 10/10; peso de nacimiento: 4.230 g; longitud de nacimiento: 54 cm; y lactancia materna.

Respecto a los antecedentes familiares, el padre era sano. La madre era sana, pero con escasa reserva ovárica. Tenía dos hermanas gemelas mayores sanas, con embarazo conseguido con ovodonación. No había otras enfermedades de interés en la familia.

Exploración física en el momento del ingreso: peso, 3.870 g; frecuencia cardíaca, 140 lpm; tensión arterial, 69/43 mmHg; afectación del estado general; esca-

sa reactividad; palidez cutánea; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen normal; genitales externos normoconfigurados, con testes en bolsa; y sin hiperpigmentación cutánea.

Durante su ingreso, se realizó una analítica general y hormonal.

Analítica en el momento del ingreso: hemograma, normal; bioquímica: glucosa, 73 mg/dL (70-110), sodio, 123 mEq/L (135-145), potasio, 7,4 mEq/L (3,6-5,8) y cloro, 84 mEq/L (93-110); resto de la bioquímica, normal; gasometría, normal; y analítica hormonal, pendiente.

Ante sospecha clínica de hiperplasia suprarrenal congénita, se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona intravenosa y sueroterapia intravenosa con aporte de sodio con buena evolución.

Al cuarto día de ingreso, se recibió el resultado de la analítica hormonal: cortisol, 16,7 µg/dL (5-25); corticotropina, 272,8 pg/mL (0-52); 17-hidroxiprogesterona, 2,3 ng/mL (0-16,8); testosterona, 0,63 ng/mL (0-0,3); dehidroepiandrosterona, 0,42 µg/mL (0,32-4,31); androstenodiona, 7 ng/mL (0,1-0,5); renina, >500 µU/mL (2,8-39,9); y aldosterona, 31,8 pg/mL (19,7-260). Más tarde se obtuvieron los resultados de corticosterona, 0,1 µg/dL (0,1-2); y 18 hidroxicorticosterona, 10,6 ng/dL (5-220).

Ante una cifra normal-baja de aldosterona para la hiponatremia que presentaba, con 17OH progesterona normal, se descartó una hiperplasia suprarrenal congénita y se sospechó un hipoaldosteronismo. Se inició tratamiento con fludrocortisona, con disminución progresiva de la dosis de hidrocortisona hasta su suspensión. Posteriormente presentó una evolución favorable, con disminución de la poliuria y normalización del sodio.

Al cuarto día de ingreso, coincidiendo con los resultados hormonales, presentó una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, y se achacó el aumento de corticotropina al estrés del proceso infeccioso. Ocho días después presentó una cifra de corticotropina de 9 pg/mL (0-52). Posteriormente, no se repitió hasta los 8 meses de edad.

Se realizó el estudio genético para descartar un hipoaldosteronismo por déficit de aldosterona sintasa de tipo I (Figura 1).

Se le dio de alta a los 34 días de vida, bajo tratamiento con fludrocortisona, 0,05 mg cada 12 horas, y cloruro sódico oral, con posterior seguimiento en consultas externas de endocrinología infantil.

Durante su seguimiento en consulta, al inicio, presentó normalidad de los niveles de cortisol (>10 µg/dL).

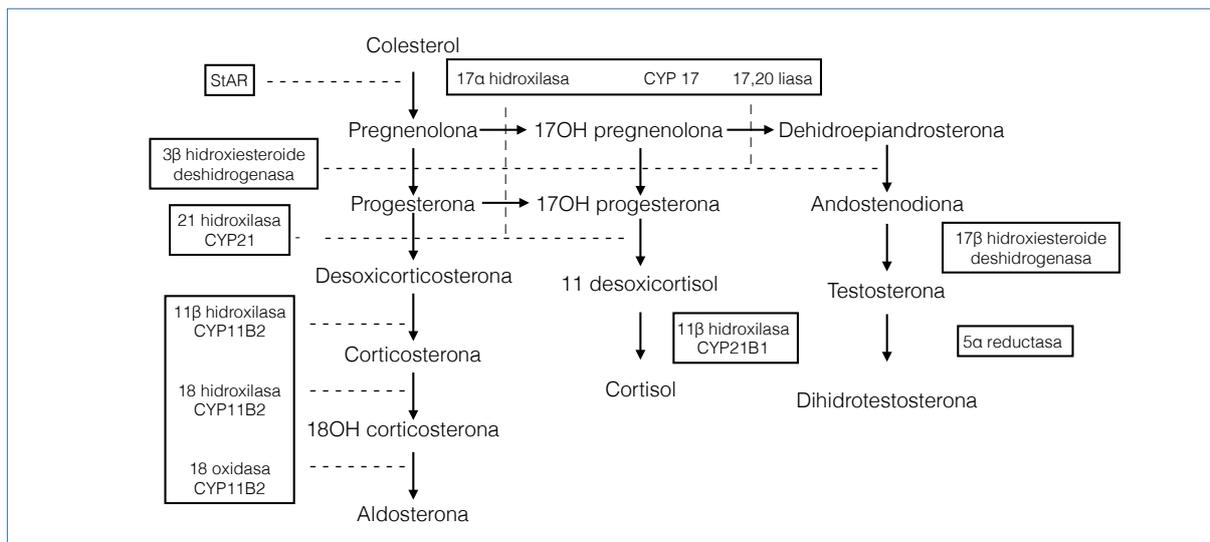


Figura 1. Metabolismo suprarrenal.

La aldosterona continuó baja (hasta < 9,7 pg/mL). Asimismo, llegó el resultado negativo del estudio genético de déficit de aldosterona sintasa (*CYP11B2*).

A los 8 meses de edad, los niveles de cortisol comenzaron a descender, con una cifra elevada de corticotropina de 2.297 pg/mL (0-52), y se le realizó un test de corticotropina con cortisol basal de 2,5 µg/dL (5-25) y pico de 1,81 µg/dL, para confirmar el diagnóstico de hipocortisolismo, aunque éste no habría sido necesario dadas las cifras basales (Tabla 1).

Ante el déficit de aldosterona y, posteriormente, de cortisol, con corticotropina elevada, se sospechó una hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen *DAX1*, y se solicitó el estudio genético.

Se inició tratamiento con hidrocortisona oral con 16 mg/m², continuando el tratamiento con fludrocortisona. La evolución posterior del paciente fue satisfactoria, y se pudo disminuir la dosis sustitutiva de hidrocortisona hasta 8 mg/m².

El resultado del estudio de gen *DAX1* confirmó la mutación en el gen *DAX1* en el exón 1, c.528C>G; p.Tyr176*: el paciente presentaba en hemicigosis

una alteración consistente en la sustitución de citosina por guanina en la posición 528, lo que conlleva, a nivel proteico, el cambio de tirosina en la posición 176 por un codón de parada. Esta alteración no se ha descrito previamente. La madre presentó la misma mutación. El padre no presentaba la mutación. En las hermanas no se realizó estudio genético por ser embarazo con ovodonación.

Comentarios

Ante un déficit de aldosterona sin causa conocida, hay que pensar en la posibilidad de hipoplasia suprarrenal congénita, ya que el déficit de cortisol puede aparecer posteriormente, tal como sucedió en nuestro paciente y en otros pacientes en la bibliografía. Los controles seriados de corticotropina pudieron haber sido de utilidad para un diagnóstico más precoz. En nuestro caso, el inicio fue en el período neonatal, pero hay casos descritos en la niñez o incluso en la edad adulta.

En el seguimiento de los pacientes hay que tener en cuenta que en la pubertad presentan un hipogonadismo hipogonadotrópico, pero también pueden desarrollar, con menos frecuencia, una pubertad precoz.

Tabla 1. Valores hormonales.

	11 días	19 días	4 meses y 23 días	5 meses y 14 días	8 meses y 10 días
Aldosterona (pg/mL)	31,8 (19,7-260)	30 (19,7-260)	25 (17,6-232)	< 9,7 (17,6-232)	22,5 (17,6-232)
Cortisol (µg/dL)	16,7 (5-25)		10,6 (5-25)	11,7 (5-25)	2,9 (5-25)
Corticotropina (pg/mL)	272,8 (0-52)	9 (0-52)			2.297 (0-52)

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Hay ID, Smail PJ, Forsyth CC. Familial cytomegalic adrenocortical hypoplasia: an X linked syndrome of pubertal failure. *Arch Dis Child* 1981; 56: 715-21.
2. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, Lalli E, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994; 372: 635-41.
3. Suthiworachai C, Tammachote R, Srichomthong C, Ittiwut R, Suphapeetiporn K, Sahakitungruang T, et al. Identification and functional analysis of six DAX1 mutations in patients with X-linked adrenal hypoplasia congénita. *J Endocr Soc* 2018; 3: 171-80.
4. Al Mer AM, Al Rubaya KM, Alzahrani AS. Adrenal hypoplasia congenita in identical twins. *Saudi Med J* 2019; 40: 87-92.
5. Reutens AT, Acherman JC, Ito M, Ito M, Gu W, Habiby RL, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 504-11.
6. Pi Y1, Zhang Y, Li Y, Qi Z, Zhang H. Clinical and mutational analysis of 7 children with X-linked adrenal dysplasia congenita. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2019; 36: 561-5.
7. Gerster K, Katschnig C, Wyss S, Kolly A, Sproll P, Biason-Lauber A, et al. Novel DAX-1 (NR0B1) mutation in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2017; 30: 1321-5.
8. Chung ST, Chi CH, Haymond MW, Jeha GS. Infantile Growth hormone deficiency and X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Jacobs J Pediatr* 2015; 1: 003.
9. Loureiro M, Reis F, Robalo B, Pereira C, Sampaio L. Adrenal hypoplasia congenita: a rare cause of primary adrenal insufficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatric Rep* 2015; 7: 5936.
10. Rodriguez Estevez A, Pérez-Nanclares G, Fernández Toral J, Rivas-Crespo F, López Sigüero JP, Díez I, et al. Clinical and molecular characterization of five spanish kindreds with X-linked adrenal hypoplasia congenita: atypical findings and a novel mutation in NR0B1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1129-37.
11. Pereira BD, Pereira I, Portugal JR, Goncalves J, Raimundo L. X-linked adrenal hypoplasia congénita: clinical and follow-up findings of two kindreds, one with a novel NR0B1 mutation. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59: 181-5.
12. Rojek A, Flader M, Malecka E, Niedziela M. A novel mutation in the NR0B1 (DAX1) gene in a large family with two boys affected by congenital adrenal hypoplasia. *Hormones (Athens)* 2014; 13: 413-9.
13. Zheng ZQ, Wu BB, Zhang MY, Lu W, Luo FH. Recurrent anorexia and pigmentation of skin for more than 2 months in an infant. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2017; 19: 926-9.
14. Jadhav U, M. Harris R, Jameson JL. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutation. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 346: 65-73.
15. Liu S, Yan L, Zhou X, Chen C, Wang D, Yuan G. Delayed-onset adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by a novel mutation in DAX1. *J Int Med Res* 2019; 0: 1-9.
16. Gupta S, Joshi K, Zaidi G, Sarangi AN, Mandal K, Bhavani N, et al. Novel mutations and spectrum of the disease of NR0B1 (DAX-1)-related adrenal insufficiency in Indian children. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2019; 32: 863-9.
17. Gerards J, M Ritter M, Kaminsky E, Gal A, Hopper W, Quinkler M. A novel stop mutation (p. (Gln22*)) of DAX (NR0B1) results in late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Endocrine Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 17-0054.
18. Tabarin A, Achermann J, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2000; 105: 321-8.

19. Kyriakakis N, Shonibare T, Kyaw-Tun J, Lynch J, Lagos CF, Achermann JC, et al. Late onset X-linked adrenal hypoplasia (*DAX-1*, *NROB1*): two new adult onset cases from a single center. *Pituitary* 2017; 20: 585-93.
20. Zhang Z, Feng Y, Ye D, Li CJ, Tong Y. Clinical and molecular genetic analysis of a chinese family with congenital X-linked adrenal hypoplasia caused by novel mutation 1268 delA in the *DAX-1* gene. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015; 16: 963-8.
21. Ali JM, Jalaludin MY, Harun F. Late onset X-linked adrenal hypoplasia congénita with hypogonadotropic hypogonadism due to a novel 4-bp deletion in exon 2 of *NROB1*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 1189-92.
22. Darkan S, Goksen D, Ozen S, Ozkinay F, Durmaz B, Lalli E. Gonadotropin-dependent precocious puberty in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congénita caused by a novel *DAX-1* mutation. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 153-6.
23. Angel SA, Hartmann MF, Riepe FG, Wudy SA, Wabitsch M. Gonadotropin and adrenocorticotrophic hormone independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX1* gene mutation-a case report and review of the literature: implications for the pathomechanism. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 336-45.
24. Guzzetti C, Bizarri C, Pisaneschi E, Mucciolo M, Bellacchio E, Ibba A, et al. Next-generation sequencing identifies different genetic defects in 2 patients with primary adrenal insufficiency and gonadotropin-independent precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2018; 90: 203-11.
25. Koh JW, Kang SY, Kim GH, Yoo HW, Yu J. Central precocious puberty a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and Xp21 contiguous gene deletion syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 90-4.
26. Lughetti L, Lucaccioni L, Bruzzi P, Ciancia S, Bigi E, Madeo SF, et al. Isolated hypoaldosteronism as first sign of X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation in *NROB1/DAX-1* gene: a case report. *BMC Med Genet* 2019; 20: 98.
27. Khattab A, Nelson-Williams C, Cabreza V, Macdonald A, Loring E, Saland J, et al. A novel de novo frameshift mutation in *NROB1* and low prenatal estriol in adrenal hypoplasia congenita. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1433: 7-11.
28. Zheng JJ, Wu XY, Nie M, Liu XZ, Wang X, Huang BK, et al. Dysfunction of hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX-1* gene mutation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 1183-7.
29. Montoya-Williams D, Moritz M. Cholestasis and hepatic iron deposition in an infant with complex glycerol kinase deficiency. *Pediatrics* 2017; 140: e20161479.

Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. *In memoriam*

Prof. Dr. Emilio Borrajo Guadarrama. In memoriam

Dr. Ángel Ferrández Longás

Fundación Andrea Prader. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.



Emilio Borrajo Guadarrama, turolense ilustre, nos dejó físicamente el pasado mes de agosto. Y digo físicamente, porque intelectual-sentimental-moralmente seguirá por siempre entre los que lo conocimos personalmente o a través de sus muchos conocimientos profesionales. Presentes o futuros pediatras saben o sabrán quién fue y, sobre todo, qué hizo.

Su reciente foto, que puede apreciarse en el excelente artículo del profesor Manuel Sánchez-Solís 'In memoriam profesor Emilio Borrajo', Sociedad de Pediatría del Sureste de España (<https://spse.es/in-memori-am-profesor-emilio-borrajo/>), refleja muy bien quién era, con esa sonrisa suave, cariñosa, comprensiva y bondadosa. Dicha publicación relata muy bien su actividad docente e investigadora, y su importante influencia en el desarrollo de la endocrinología pediátrica en España.

Lo conocí personalmente y puedo constatar cómo ejerció durante dos años la presidencia de una recién creada Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). En 1977 nos reunimos en Zaragoza un grupo de pediatras interesados en endocrinología pediátrica para fundarla, creando en abril de 1978 una junta directiva formada por un

presidente, que fui yo; un secretario, M. Pombo; y vocales, R. Gracia, L. Loidan, Rodríguez Hierro y E. Vicens. En octubre de 1978 nos reunimos 18 pediatras en La Toja para aprobar, con un solo voto en contra, los estatutos y el reglamento de funcionamiento de la creada sociedad. Quiero mencionar aquí la gran labor que hizo M. Pombo al redactar dichos estatutos y reglamento, que nunca olvidaremos. Entre 1980 y 1982, Emilio Borrajo fue presidente de la SEEP, estimulándola y cuidándola como se hace con un niño pequeño. De 18 miembros en 1978 hemos pasado a 298 en 2022 gracias al entusiasmo y la dedicación de las distintas juntas directivas y de los muchos pediatras interesados en esta disciplina-especialidad.

Habiéndolo conocido y analizando sus logros, sabemos que Emilio Borrajo dedicó gran parte de su actividad profesional a educar y formar. No sólo a educar a muchos médicos, sino a la sociedad en general. Desde la composición de la leche materna, hasta contestar a preguntas de padres preocupados por el crecimiento de sus hijos, a temas del desarrollo, la pubertad, genética, nutrición etc., se ve claramente que Emilio Borrajo no sólo era un gran docente, sino que, para mucha gente, del pueblo llano, era don Emilio, que atendía a sus problemas.

Yo recuerdo claramente su carácter aragonés y alguna vez hicimos alguna broma al respecto. Su sinceridad, la claridad de sus comentarios, la aceptación de otras opiniones, el diálogo y no la imposición, los consensos, etc., son bastante corrientes, para nada exclusivos en Aragón, y él los ejercía con normalidad y sin autoritarismo.

Amigo Emilio, siempre te recordaremos, gracias por todo lo que hiciste por los niños y, en general, por la sociedad. Tuve la suerte de conocerte y aprender mucho de ti.

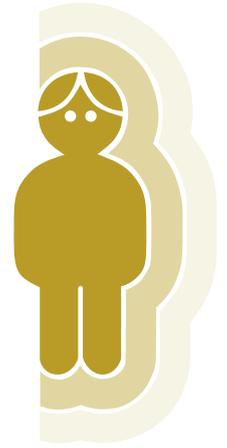
Dr. Ángel Ferrández Longás

Correspondencia:

Ángel Ferrández Longás
Director gerente
Fundación Andrea Prader.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
E-mail: aferrandezl@salud.aragon.es

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2023

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2023

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS premios anuales**:
 - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
 - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 45 Congreso de la SEEP que se celebrará en Palma de Mallorca del 10 al 12 de mayo de 2023.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.