



Sumario

Diciembre 2023, VOLUMEN 14 (2)

Editorial

- ¿Estamos en una nueva era en el tratamiento de la diabetes de tipo 1? 1
Are we in a new era in the treatment of type 1 diabetes?

Originales

- Impacto de la pandemia de la COVID-19 en la obesidad infantil atendida en el servicio de pediatría de un hospital terciario..... 5
Impact of the Covid-19 pandemic on childhood obesity treated at the Pediatric service of a tertiary hospital
- Anomalías urinarias en niños tratados con dieta cetógena 11
Urinary anomalies in children treated with ketogenic diet
- Composición corporal por impedancia bioeléctrica en niños y adolescentes: prevalencia de sobrepeso-obesidad en población rural y urbana mexicana 15
Body composition by bioelectrical impedance in children and adolescents: prevalence of overweight-obesity in rural and urban Mexican populations
- Dosis de vitamina D, nivel plasmático y profilaxis de la enfermedad metabólica ósea del prematuro.. 24
Vitamin D dose, plasma level and prophylaxis of metabolic bone disease of prematurity

Revisiones

- Guía de insuficiencia suprarrenal en pediatría 32
Guide to adrenal insufficiency in pediatrics

Casos clínicos

- Cuando la hipercolesterolemia no responde a las estatinas: sitosterolemia 52
When hypercholesterolemia does not respond to statins: sitosterolemia
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio..... 58
Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. A new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor

Premios

- Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2024..... 65
FSEEP Awards 2024



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. 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

Hospital son Espases. 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 14
Número 2

EDITORIAL

- ¿Estamos en una nueva era en el tratamiento de la diabetes de tipo 1?..... 1
Are we in a new era in the treatment of type 1 diabetes?
Luis Castaño González

ORIGINALES

- Impacto de la pandemia de la COVID-19 en la obesidad infantil atendida en el servicio de pediatría de un hospital terciario 5
Impact of the Covid-19 pandemic on childhood obesity treated at the Pediatric service of a tertiary hospital
Talila Gorenberg, Nuria López Barrena, Andrés José Alcaraz Romero
- Anomalías urinarias en niños tratados con dieta cetógena..... 11
Urinary anomalies in children treated with ketogenic diet
Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Jone Mendia Ubetagoyena, Paula Mercado Oscariz, Maddi Beloki Arruabarrena, Lucia Gavilán Santos
- Composición corporal por impedancia bioeléctrica en niños y adolescentes: prevalencia de sobrepeso-obesidad en población rural y urbana mexicana..... 15
Body composition by bioelectrical impedance in children and adolescents: prevalence of overweight-obesity in rural and urban Mexican populations
Ricardo San Luis-Méndez, José Daniel Llanas-Rodríguez, Robert L. Hamilton, Iveth De La Rosa-Alonso, José Hugo Yépez-Álvarez, José R. Lara-Ramos, Judith Cornejo-Barrera
- Dosis de vitamina D, nivel plasmático y profilaxis de la enfermedad metabólica ósea del prematuro 24
Vitamin D dose, plasma level and prophylaxis of metabolic bone disease of prematurity
M.^a Rosa Pérez-Piaya Moreno, Pilar Garrido-Orta, Patricia Pascual-Sánchez, Marta García San Miguel, Isabel Llana-Martín, José Miguel Cárdenas Rebollo

REVISIONES

- Guía de insuficiencia suprarrenal en pediatría..... 32
Guide to adrenal insufficiency in pediatrics
Sara Berrade Zubiri, Laura Bertholt Zuber, José Ignacio Labarta Aizpún, María Clemente León, María Aránzazu Escribano Muñoz, Belén Roldán Martín, Begoña Ezquieta Zubizaray, Rafael Espino Aguilar, Amparo Rodríguez Sánchez, Sofía Quintero González, Grupo de Trabajo de Suprarrenal de la SEEP

CASOS CLÍNICOS

- Cuando la hipercolesterolemia no responde a las estatinas: sitosterolemia 52
When hypercholesterolemia does not respond to statins: sitosterolemia
Lourdes Rey Cordo, Iris González Cabaleiro, José Luis Chamorro Martín, Olga Lores González, Mercedes Castaño Garrido, Ana Concheiro Guisán
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio..... 58
Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. A new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor
Nerea López Andrés, María Pilar Sevilla Ramos, Jesús González De Buitrago Amigo

PREMIOS

- Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2024 65
FSEEP Awards 2024

¿Estamos en una nueva era en el tratamiento de la diabetes de tipo 1?

Are we in a new era in the treatment of type 1 diabetes?

Luis Castaño González

Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Hospital Universitario Cruces. IIS Bio-Bizkaia. CIBERDEM. CIBERER. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

A principios del siglo xx, investigadores en Estados Unidos y Europa estudiaron los efectos de extractos pancreáticos en perros pancreatomizados y en pacientes con diabetes, que culminaron con el descubrimiento de la insulina en el verano de 1921. Este hecho supuso, sin duda, el mayor hito en la historia de la diabetes y permitió cambiar de forma significativa las expectativas de vida de las personas afectas de diabetes de tipo 1, enfermedad ya conocida desde el papiro de Ebers (1500 a. C.), y que propició la obtención del premio Nobel para algunos de los investigadores⁽¹⁾. Un siglo más tarde, en octubre de 2022, la Food and Drug Administration de Estados Unidos autorizó la utilización del primer fármaco diferente a la insulina, un inmunomodulador de tipo anti-CD3, para tratar 'fases tempranas de diabetes de tipo 1'⁽²⁾, lo que quizás entraña el comienzo de otra nueva era en el tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento sustitutivo con insulina, en sus diferentes tipos (insulina animal, humana, análogos, etc.), ha supuesto un gran avance a lo largo de los años en el control de la diabetes de tipo 1. No obstante, la vida de las personas con la enfermedad sigue parcialmente limitada, fundamentalmente por la aparición de complicaciones agudas y crónicas. Por este motivo, desde hace más de tres décadas se han hecho muchos esfuerzos para buscar otras estrategias terapéuticas orientadas a un tratamiento más etiológico de ella.

Ese planteamiento coincide en los años setenta del siglo pasado, con el descubrimiento por Franco Bottazzo de los autoanticuerpos antiisletos (ICAs, del inglés *Islet cell antibodies*) en pacientes con diabetes de tipo 1, lo que permitió plantear la hipótesis de un origen autoinmune como causa de la destrucción de las células beta del páncreas responsables de la enfermedad^(3,4). Esta hipótesis fue apoyada por la demostración de una asociación de diferentes variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA en el ser humano), concretamente los genes *HLA A, B, DR y DQ*, con el desarrollo de la diabetes de tipo 1⁽⁵⁾, y por la detección, en estos pacientes, de otros autoanticuerpos que reconocen antígenos específicos de las células beta del páncreas (insulina, GAD, IA2 y ZnT8)⁽⁶⁻¹⁰⁾. Siguiendo esta idea, la confirmación de un origen autoinmune de la diabetes de tipo 1 se refuerza en los años ochenta, al demostrar que la utilización de ciclosporina, un inmunosupresor no específico, en niños y en adultos con diabetes, era capaz de evitar o detener la destrucción de las células beta pancreáticas característica de la enfermedad^(11,12).

Paralelamente, a partir de los estudios de autoanticuerpos en familiares de primer grado de pacientes con diabetes, iniciados por George Eisenbarth, se fue definiendo lo que hoy conocemos como 'historia natural de la diabetes de tipo 1'⁽⁶⁻¹⁰⁾. Siguiendo la nomenclatura actual, sabemos que, previamente al inicio clínico (estadio 3), existe una fase, más o menos larga, de agresión inmune, de carácter asintomático y silente, lo que clásicamente se conocía como 'prediabetes de tipo 1', y que hoy en día se denomina 'fase temprana' de la enfermedad. Esta fase temprana se clasifica en estadio 1, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos y glucemias normales, y estadio 2, cuando se asocian disglucemias ocasionales, pero sin síntomas clínicos^(10,13,14).

Correspondencia:

Luis Castaño González
Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes,
Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia,
48904, España
E-mail: Lcastano@osakidetza.eus
E-mail: Luisantonio.castano@ehu.eus

Hoy en día, sabemos que la diabetes de tipo 1 es una enfermedad compleja, con una base genética poligénica, sobre la que posiblemente interactúan factores ambientales que activan la respuesta autoinmune contra los islotes de Langerhans del páncreas y que evoluciona a la destrucción de las células productoras de insulina.

Los factores genéticos que dan riesgo o protección a la enfermedad son bastante conocidos, y variantes en más de 50 genes polimórficos se han asociado con la enfermedad; de ellos, algunos polimorfismos en la región HLA son los que suponen más del 50% de ese riesgo. Así, la presencia de HLA *DR3-DQ2* y/o HLA *DR4-DQ8* tiene riesgo y, por el contrario, HLA *DR2-DQ6* protege de ella^(5,15,16). Por el contrario, los factores ambientales implicados en la activación de la respuesta inmune son menos claros y, aunque se han propuesto hipótesis causales relacionadas con el efecto de diferentes agentes infecciosos, de la higiene, del tipo de lactancia o de los niveles de vitamina D, etc., ninguna de ellas ha sido totalmente demostrada⁽¹⁷⁾. Este desconocimiento conlleva que la mayoría de los ensayos de prevención primaria, realizados en personas con riesgo genético antes de la activación de la respuesta inmune y basados en evitar la influencia de diferentes factores ambientales, hayan fracasado^(18,19).

Más alentadora, sin embargo, ha sido la intervención terapéutica con diferentes agentes inmunomoduladores en la diabetes de tipo 1, tanto en 'fases tempranas' una vez activada la respuesta inmune (prevención secundaria), como en el inicio clínico (prevención terciaria). En este sentido, a lo largo de las últimas tres décadas ha habido una carrera para realizar ensayos clínicos con la intención de frenar la destrucción de los islotes mediante la administración de diferentes tipos de fármacos (agentes peptídicos, inmunosupresores, etc.). Aunque algunos ensayos clínicos han fracasado, otros muestran resultados prometedores al conseguir, al menos parcialmente, retrasar el inicio de la diabetes o mantener la reserva pancreática de insulina en el caso de una diabetes clínica ya iniciada. Así, la administración de la proteína GAD, de forma subcutánea o intraganglionar, ha demostrado mantener una reserva pancreática durante un período más largo después del inicio, con el consiguiente mejor control glucémico en adolescentes y adultos jóvenes⁽²⁰⁾. De forma similar, el uso de diferentes anticuerpos monoclonales (anti-CD2, anti-CD3, anti-CD20, etc.) u otros agentes inmunosupresores ha conseguido, al menos de forma transitoria, mantener la reserva de las células beta, disminuir las necesidades de insulina e incluso mejorar la hemoglobina glucosilada^(2,18-23).

Los resultados más relevantes están siendo los obtenidos con la administración de un anticuerpo mo-

noclonal anti-CD3 (teplizumab) en pacientes menores de 18 años con diabetes de tipo 1 en fase temprana (estadio 2)⁽²⁾, al conseguir retrasar de forma significativa el inicio clínico de la enfermedad. Este hecho ha sido clave para que la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos haya autorizado hace un año su uso en esta fase de la enfermedad. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) está valorando los resultados. Más recientemente, el tratamiento con este anti-CD3 en pacientes menores de 18 años con una diabetes de tipo 1 clínica de comienzo reciente (estadio 3) consigue un mantenimiento de la reserva pancreática de insulina frente al grupo placebo, después de un seguimiento superior a los 18 meses⁽²¹⁾.

Por tanto, se puede considerar que nos encontramos en una nueva era y que el tratamiento etiológico de la diabetes de tipo 1 comienza a mostrar resultados esperanzadores. A pesar de que parece que vamos en la buena dirección, existen aspectos que debemos definir mejor. Un ejemplo es la variación en la respuesta farmacológica que existe de unos pacientes a otros; necesitamos entender qué personas son más susceptibles a una determinada respuesta. Por otro lado, la mayor parte de los estudios para detectar fases tempranas de la diabetes se ha centrado en familiares de primer grado de pacientes con diabetes, y esto supone sólo el 10% de las personas que comienzan con la enfermedad (el 90% de las personas que desarrollan diabetes de tipo 1 no tiene previamente familiares con la enfermedad).

Al mismo tiempo, mientras no conozcamos los factores ambientales que activan la respuesta inmune y los podamos evitar, debemos aspirar a prevenir el desarrollo de una diabetes de tipo 1 clínica mediante de detección de las 'fases tempranas' de la enfermedad. Para ser eficaces deberíamos ampliar la búsqueda de las personas con respuesta inmune activa con el cribado en la población general⁽²³⁻²⁷⁾. Este planteamiento lo ha hecho Italia, cuyo parlamento recientemente ha autorizado el cribado de diabetes de tipo 1 (asociado al cribado de enfermedad celíaca) en toda la población infantil, que se iniciará a partir de este año 2024. Otros países europeos, o algunas de sus regiones, como Alemania, Chequia, Dinamarca, Eslovenia, Israel, Suecia, etc., están planificando este tipo de acciones.

Caminando en esta dirección, otro aspecto importante es la estrategia de cribado poblacional, es decir, definir los mejores marcadores para seleccionar las personas en riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1 y que puedan beneficiarse de las nuevas terapias. Es importante disponer de marcadores fiables, suficientemente sensibles y específicos que justifiquen un cribado orientado a la población ge-

neral. Por un lado, conocemos las características genéticas de riesgo/protección (algunos subtipos de HLA), que nos podrían permitir seleccionar población en riesgo. Por otro lado, disponemos de marcadores de la respuesta inmune (autoanticuerpos) que se detectan años antes del debut clínico y que nos orientan a que la destrucción de las células beta está iniciada. Cualquiera de estos marcadores (genéticos o inmunes) o su combinación podrán ser útiles en un futuro para detectar la población susceptible de intervenir.

Por último, pero también importante, en lo relativo a las estrategias terapéuticas, hemos comentado que los resultados obtenidos a partir de ensayos clínicos con fármacos individuales son esperanzadores, pero, quizás, como ocurre en otras áreas de la medicina, como la oncología, combinaciones de fármacos nos permitirán tener resultados más eficaces y perdurables en el tiempo.

Todo ello, asociado a los avances de la tecnología aplicada a la diabetes y de la terapia celular, nos permite tener una visión optimista, aunque contenida, del control de la enfermedad y nos anima a seguir en esta dirección.

Referencias bibliográficas

1. De Leiva A, Brugués E, De Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: Continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 449-56.
2. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-13.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279-83.
4. Bottazzo GF. Banting Lecture. On the honey disease a dialogue with Socrates. *Diabetes* 1993; 42: 778-800.
5. Robertson CC, Rich S. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50: 7-16.
6. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360-8.
7. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-9.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-9.
9. Michels AW, Redondo MJ, Atkinson MA. The pathogenesis, natural history, and treatment of type 1 diabetes: time (thankfully) does not stand still. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 90-2.
10. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, Jolink M, Stock J, Haupt F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia*. 2022; 65:2121-2131.
11. Bougneres PF, Carel JC, Castano L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, et al. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *N Engl J Med* 1988; 318: 663-70.
12. Stiller CR, Dupre J, Wolfe BM, Jenner MR, Keown PA, Laupacis A, et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 1984; 223: 1362-7.
13. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-74.
14. Besser RE, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1175-87.
15. Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, Leslie RD, Oram RA, Grant SFA. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 1589-600.
16. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, Angermüller C, Giannopoulou EZ, Theis FJ, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2521-9.
17. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 1-13.
18. Greenbaum C, VanBuecken D, Lord S. Disease-modifying therapies in type 1 diabetes: a look into the future of diabetes practice. *Drugs* 2019; 79: 43-61.

19. Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscu S, et al. Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: a systematic review. *Commun Med (Lond)* 2023; 3: 130.
20. Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T, Nattero Chavez L, Lundberg E, Rica I, et al. Intralymphatic glutamic acid decarboxylase with vitamin D supplementation in recent-onset type 1 diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIb trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 1604-12.
21. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2151-61.
22. Forlenza GP, McVean J, Beck R, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 990-9.
23. Atkinson M. Time for changes in type 1 diabetes intervention trial designs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 789-91.
24. Simmons KM, Sims EK. Screening and prevention of type 1 diabetes: where are we? *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 3067-79.
25. Besser REJ, Ng SM, Gregory JW, Dayan CM, Randell T, Barrett T, et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child* 2022; 107:790-5.
26. Sims EK, Besser RE, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for type 1 diabetes in general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022; 71: 610-23.
27. Ziegler AZ, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a public health screening of children for Islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323: 339-51.

Impacto de la pandemia de la COVID-19 en la obesidad infantil atendida en el servicio de pediatría de un hospital terciario

Impact of the Covid-19 pandemic on childhood obesity treated at the Pediatric service of a tertiary hospital

Talila Gorenberg¹, Nuria López Barrena², Andrés José Alcaraz Romero³

¹ Universidad Europea de Madrid (España)

² Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid (España)

³ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid (España)

Resumen

Introducción. La obesidad infantil supone un problema socioeconómico. Los niños obesos tienden a seguir siéndolo en la edad adulta y presentan mayor tendencia a desarrollar otras patologías.

Métodos. Estudio observacional y retrospectivo. Se recogen y analizan datos de niños de 2 a 17 años con sobrepeso u obesidad estudiados en la consulta de endocrinología infantil de un hospital terciario desde marzo de 2019 a marzo de 2021. Se compara el índice de masa corporal (IMC) (desviación estándar [DE]) y parámetros analíticos del período anterior (P1) y posterior al confinamiento (P2) por la pandemia de la COVID-19. Se realizó un análisis bivariado utilizando la *t* de Student pareada o el test de Wilcoxon.

Resultados. Se estudió a un total de 57 pacientes con mediana de edad de 10,6 años (el 52,7% mujeres y el 70,1% con obesidad). Se observó un aumento en la DE del IMC desde 2,6 (1,8-3,2) previo al confinamiento a 2,8 (1,7-3,8) posterior ($p = 0,018$). Se encontró un aumento de los valores de glucemia (de 88 [83-94] en P1 a 90 [86-95] en P2; $p = 0,013$), de insulina (de 17 [13-25] en P1 a 26 [18-35] en P2; $p = 0,006$) y del índice del modelo de

evaluación homeostático de la resistencia a la insulina (de 3,6 [2,85-5,55] en P1 a 5,7 [4,1-7,6] en P2; $p = 0,01$).

Conclusiones. El estudio confirma que el confinamiento por la pandemia por el SARS-CoV-2 ha tenido un impacto negativo importante tanto en el IMC como en el perfil hidrocarbonado, dado que empeoraron sus parámetros.

Palabras clave: *obesidad pediátrica, confinamiento, pandemia de la COVID-19.*

Abstract

Introduction. Childhood obesity is a socioeconomic problem. Obese children tend to remain so into adulthood and have a greater tendency to develop other pathologies.

Methods. Observational and retrospective study. The data analyzed were collected from children between 2 and 17 years of age who were overweight or obese, and had been studied at the Pediatric Endocrinology unit of a tertiary hospital between March 2019 and March 2021. The BMI (standard deviation –SD) and analytical parameters of the period before (P1) and after lockdown (P2) due to the Covid-19 pandemic were compared. A bivariate analysis was performed using the paired Student's *t* test or the Wilcoxon test.

Results. A total of 57 patients with a median age of 10.6 years (52.7% women and 70.1% obese) were

Correspondencia:

Talila Gorenberg

Narciso Serra 12, 28007, Madrid, España

E-mail: Talilago@ucm.es

E-mail: Talilagor@gmail.com

studied. The SD of the BMI was seen to increase from 2.6 (1.8–3.2) before lockdown to 2.8 (1.7–3.8) afterwards, $p=0.018$. An increase in blood glucose values was found [88 (83–941) in P1 to 90 (86–95) in P2, $p=0.013$]; insulin [17 (13–25) in P1 vs. 26 (18–35) in P2, $p=0.006$] and the HOMA-IR index [3.6 (2.85–5.55) to 5.7 (4.1–7.6), $p=0.010$].

Conclusions. The study confirms that the lockdown due to the SARS-COV2 pandemic has had a significant negative impact on both the BMI and the carbohydrate profile, as their parameters worsened.

Key words: *pediatric obesity, lockdown, Covid-19 pandemic.*

Introducción

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI y llega a catalogarse como la epidemia de nuestro siglo. Afecta tanto a países desarrollados como subdesarrollados⁽¹⁾.

Desde el año 1975, la obesidad casi se ha triplicado alrededor de todo el mundo. Se estima que entre toda la población hay aproximadamente unos 43 millones de menores de 5 años obesos o con sobrepeso⁽²⁾. En España, la prevalencia de obesidad en la población infantil entre los 5 y los 15 años está en torno al 34,1%⁽³⁾.

En la actualidad, la obesidad infantil es un problema de gran impacto tanto social como económico, ya que se ha observado que los niños obesos tienden a seguir siendo obesos en edad adulta y presentan una mayor tendencia a desarrollar otro tipo de patologías, como diabetes mellitus de tipo 2 o enfermedades cardiovasculares, entre otras⁽⁴⁾. Un niño obeso tiene un 80% de probabilidad de seguir siéndolo a los 35 años⁽⁵⁾.

El sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes se definen de acuerdo con los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El sobrepeso se define como el índice de masa corporal (IMC) para la edad y el sexo con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS; y la obesidad, como el IMC para la edad y el sexo con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS⁽⁶⁾.

Se denomina equilibrio energético a la relación entre la cantidad de calorías consumidas y el gasto energético por día. Cuando se sobrepasa este equilibrio, el exceso se deposita en forma de tejido adiposo en el organismo⁽⁷⁾.

El seguimiento pediátrico es especialmente significativo en los primeros cinco años de vida, ya que a esa edad pueden observarse predictores de obesidad en el futuro. Esto se explica gracias a que el IMC cae inicialmente desde el segundo año de vida al quinto, y luego hay una subida gradual desde el sexto año de vida hasta la adolescencia. Cuando vuelve a subir el IMC, se denomina 'rebote adipocitario', expresión que refiere a la hiperplasia de los adipocitos. Esos adipocitos van a permanecer por más que el niño crezca, y por eso este período es crítico para comenzar cambios en el estilo de vida⁽⁸⁾.

Existen muchos factores implicados en el desarrollo de la obesidad, incluidos los patrones dietéticos poco saludables con un alto consumo de comidas rápidas y alimentos altamente procesados, bebidas azucaradas, un aumento importante del sedentarismo y menor cantidad de horas de sueño. También existe una alta influencia de factores familiares y escolares, de normas sociales y de alimentación comunitaria⁽⁹⁾.

Asimismo, se ha demostrado que las experiencias durante la vida temprana influyen, como la alimentación en los primeros meses de vida, y que pueden tener un impacto importante a largo plazo en la salud futura, incluido el riesgo de obesidad. En particular, el aumento de peso gestacional materno⁽¹⁰⁾, el sobrepeso materno antes del embarazo, el tabaquismo durante el embarazo, el peso alto o bajo al nacer, el aumento de peso rápido durante el primer año de vida⁽¹¹⁾, los patrones de lactancia materna y la introducción temprana de alimentos complementarios se han relacionado con un exceso posterior de adiposidad⁽¹²⁾.

En el año 2020, el mundo ha cambiado bajo la influencia de la pandemia del SARS-CoV-2. El confinamiento y las nuevas situaciones y medidas adoptadas han podido suponer un estrés físico y psicológico para los pacientes pediátricos⁽¹³⁾. Se observó un incremento de los hábitos sedentarios en los niños y adolescentes durante la pandemia, posiblemente acompañado por un mayor consumo de alimentos, en especial los altamente calóricos y poco nutritivos⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, la influencia de la pandemia en esta población no ha sido bien estudiada. La evaluación de su magnitud resulta fundamental para prevenir este gran problema de salud mundial, que puede tener consecuencias a largo plazo⁽¹⁵⁾, y planificar y efectuar las intervenciones que resulten más adecuadas para el buen control de la obesidad infantil.

Los objetivos de este trabajo son estudiar el impacto de la pandemia por COVID-19 en la obesidad infantil, observando en una cohorte de niños obesos los cambios en el IMC como consecuencia del con-

finamiento, así como los cambios en las analíticas, incluyendo los producidos en los valores del perfil lipídico e hidrocarbonado.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional. El protocolo fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital y el estudio se realizó conforme a la legislación existente.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes de 2 a 17 años con obesidad o sobrepeso seguidos en las consultas de endocrinología pediátrica de nuestro hospital en el período comprendido entre marzo de 2019 y marzo de 2020 (con anterioridad al confinamiento) y que mantuvieran seguimiento en el período comprendido entre marzo de 2020 y marzo de 2021 (con posterioridad al confinamiento). Los criterios de exclusión fueron: desarrollo de una enfermedad crónica endocrinológica o digestiva durante el período de estudio, presentar un traumatismo grave (como fractura de hueso largo) que limite su movilidad o inicio de tratamiento corticoide crónico, pacientes menores de 2 años en el inicio del seguimiento, pacientes que hubieran cumplido los 18 años en el momento de evaluación posterior al confinamiento y pacientes que no hubieran sido evaluados en consulta tras el confinamiento.

El objetivo principal fue comparar el IMC y los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo lipídico e hidrocarbonado de los pacientes antes y después del confinamiento. Los datos se recogieron de la historia clínica del paciente de manera retrospectiva.

Todas las variables se estudiaron en dos períodos: período 1 (P1), antes del confinamiento (marzo de 2019 a marzo de 2020), y período 2 (P2), después del confinamiento (marzo de 2020 a marzo de 2021).

Se estudiaron variables demográficas (edad y sexo), antropométricas (peso, talla e IMC) y analíticas (colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, glucemia, insulina, modelo de evaluación homeostático de la resistencia a la insulina [HOMA-IR] y hemoglobina glucosilada). El IMC se obtuvo como peso (kg)/talla (cm)². Se calcularon los percentiles y la desviación estándar (DE) de la talla, el peso y el IMC, según las tablas de la OMS.

Las variables cualitativas se expresan en porcentaje, y las cuantitativas, en media y DE o mediana y rango intercuartílico. Se comprobó mediante el test

de Kolmogorov-Smirnov si seguían distribución normal las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis bivariado utilizando la *t* de Student para muestras pareadas en caso de seguir la normalidad y, en caso contrario, el test de Wilcoxon, para evaluar las diferencias entre los dos períodos estudiados. Se consideró la existencia de significación estadística cuando el valor de *p* fue inferior a 0,05. El análisis de los datos se realizó con las herramientas estadísticas que proporciona el programa SPSS (v.23, IBM).

Resultados

Se revisó a un total de 66 pacientes, de los que fueron excluidos 9 por pérdida de seguimiento, y finalmente se incluyó a 57, con una mediana de edad de 10,7 años (8,8-13), de los cuales 27 (47,3%) eran varones y 30 (52,7%) eran mujeres. Veinte pacientes habían alcanzado la pubertad (35,1%), mientras que 37 eran prepúberes (64,9%). De estos pacientes, 40 (70,1%) presentaban obesidad, y 17 (29,8%), sobrepeso. Las características clínicas basales se presentan en la [tabla I](#).

Se observó un aumento significativo ($p = 0,018$) en la DE del IMC de 2,6 (1,8-3,2) a 2,8 (1,7-3,8). En los varones, la subida media de la DE del IMC fue de 0,22 ($p = 0,001$), y en las mujeres, de 0,18 ($p = 0,005$), sin que hubiera diferencias en el aumento de IMC entre sexos ($p = 0,86$). Estudiando los resultados por subgrupos divididos en rango de edad, los pacientes menores de 10 años aumentaron 0,28 su DE del IMC ($p = 0,009$) y los pacientes mayores de 10 años, 0,15 ($p = 0,001$), sin que hubiera dife-

Tabla I. Características antropométricas de los pacientes en los períodos anterior y posterior al confinamiento.

	Previo al confinamiento (P1)	Posterior al confinamiento (P2)	Valor de <i>p</i>
Edad (años)	10,7 (8,8-13)	11,6 (9,8-14)	–
Peso (kg)	60,1 (42,5-75,5)	68,1 (50-83,7)	–
DE del peso	+2,7 (1,8-3)	+2,9 (1,6-3,3)	0,053
Talla (cm)	147,7 (133,8-159,1)	152,3 (166-139,6)	–
DE de la talla	0,6 (–0,2-1,4)	0,5 (–0,3-1,6)	0,039
IMC	26,5 (24,4-29,7)	27,3 (31,8-25,4)	<0,001
DE del IMC	+2,6 (1,8-3,2)	+2,8 (1,7-3,8)	0,018

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. Datos expresados en mediana (p25-p75).

rencias en el aumento del IMC entre grupos de edad ($p = 0,28$). En los pacientes prepuberales, la subida media de la DE del IMC fue de 0,34 ($p = 0,001$) y en los puberales de 0,14 ($p = 0,014$), sin que hubiera diferencias en el aumento del IMC entre ambos grupos ($p = 0,36$). Siete pacientes pasaron de sobrepeso a obesidad (10,6%).

Los parámetros analíticos estudiados en relación con el metabolismo previos al confinamiento y en el período posconfinamiento se presentan en la [tabla II](#).

Como puede verse, respecto a los valores obtenidos de las analíticas sanguíneas, se observa un cambio significativo en el valor de la glucemia, que aumentó de 88 (83-94,1) en P1 a 90 (86-95) en P2; los valores de insulina, que también aumentaron de 17 (13-25) en P1 a 26 (18,2-35,7) en P2; y los valores del HOMA-IR, que lo hicieron de 3,6 (2,9-5,6) a 5,7 (4,1-7,6).

En los varones, la subida media del HOMA-IR fue de 1,6 ($p = 0,11$), y en las mujeres, de 1,2 ($p = 0,017$), sin que hubiera diferencias en el aumento del HOMA-IR entre sexos ($p = 0,744$). En los pacientes prepuberales, la subida media del HOMA-IR fue de 1,1 ($p = 0,017$), y en los puberales, de 2,4 ($p = 0,155$), sin que hubiera diferencias en el aumento del HOMA-IR entre ambos grupos ($p = 0,722$).

La subida media de insulina fue de 10,3 ($p = 0,048$) en los varones y de 4,5 en las mujeres ($p = 0,021$),

Tabla II. Comparación de parámetros clinicoanalíticos antes y después de la pandemia de la COVID-19.

	Previo al confinamiento (P1)	Posterior al confinamiento (P2)	Valor de p
Glucemia	88 (83-94,1)	90 (86-95)	0,013
HbA1c	5,3 (5,1-5,5)	5,3 (5-5,5)	0,634
Insulina	17 (13-25)	26 (18,2-35,7)	0,006
HOMA-IR	3,6 (2,9-5,6)	5,7 (4,1-7,6)	0,01
Triglicéridos	86,5 (63,2-106,7)	97 (68-127)	0,067
LDL	89 (75,7-105)	87,5 (74-103)	0,736
HDL	47 (41-55)	46,5 (41,3-53,5)	0,299
VLDL	17 (13-21)	20 (14-24)	0,151

DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: modelo de evaluación homeostático de la resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Valor de p : test de Wilcoxon; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

sin que hubiera diferencias en el aumento de insulina entre sexos ($p = 0,365$). En los pacientes prepuberales, la subida media de insulina fue de 6 ($p = 0,031$), y en los puberales, de 9,6 ($p = 0,247$), sin que hubiera diferencias en el aumento de insulina entre ambos grupos ($p = 0,699$).

En los varones, la subida media de la glucosa fue de 2 ($p = 0,299$), y en las mujeres, de 8 ($p = 0,012$), sin que hubiera diferencias en el aumento de la glucosa entre sexos ($p = 0,279$). En los pacientes prepuberales, la subida media de la glucosa fue de 2 ($p = 0,379$), y en los puberales, de 17,6 ($p = 0,018$), sin que hubiera diferencias en el aumento de la glucosa entre ambos grupos ($p = 0,163$).

Discusión

En el estudio realizado se evidencia que la pandemia de la COVID-19 ha tenido un efecto negativo en los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, contribuyendo a agravar la epidemia de la obesidad infantil⁽¹⁶⁾. Hemos encontrado un aumento en la mediana de la DE del IMC de 0,2, lo que supone un aumento del 9% sobre los ya elevados valores que presentaba antes de la pandemia. Este incremento supuso que pacientes pasasen de sobrepeso a tener obesidad y un empeoramiento de la situación de los inicialmente obesos.

Otros estudios realizados en diferentes partes del mundo demuestran resultados similares con respecto a los cambios en el IMC. Woolford et al⁽¹⁷⁾, en un estudio realizado en California, Estados Unidos, analizaron, en un total de 191.509 niños de entre 5 y 17 años, el sobrepeso o la obesidad comparando períodos anteriores y posteriores al confinamiento. Para dicha comparación se dividió a los niños en tres grupos que siguieron un criterio de rangos de edad de 5 a 11, 12 a 15, y 16 a 17 años. Se observó un aumento del IMC durante la pandemia: un incremento del 36,2 al 45,7% en los niños de 5 a 11 años, un aumento absoluto del 8,7% y un aumento relativo del 23,8%. El aumento absoluto de sobrepeso u obesidad fue del 5,2% entre los jóvenes de 12 a 15 años (el aumento relativo fue del 13,4%) y del 3,1% entre los jóvenes de 16 a 17 años (el aumento relativo fue del 8,3%).

En el estudio de Jarnig et al⁽¹⁸⁾, realizado sobre una población de 764 niños de entre 7 y 10 años, se observó que las puntuaciones de la DE del IMC aumentaron en 0,12 (intervalo de confianza al 95%, 0,06-0,16) en junio de 2020, y en 0,16 (intervalo de confianza al 95%, 0,12-0,2) en septiembre de 2020 en comparación con septiembre de 2019. El aumento en las puntuaciones de la DE del IMC (desde septiembre de 2019 a septiembre de 2020) fue mayor entre los niños (0,23; intervalo de confianza al

95%, 0,18-0,29) que entre las niñas (0,09; intervalo de confianza al 95%, 0,04-0,15). Durante el período de un año, el porcentaje de niños con sobrepeso u obesidad aumentó del 20,3% (155 niños) al 24,1% (184 niños) (diferencia, 3,8% [29 niños]).

En otra investigación sobre los cambios en el IMC y los parámetros metabólicos realizada en Corea, Kang et al⁽¹⁹⁾ estudiaron a 226 niños de edades comprendidas entre los 4 y los 14 años confinados durante la pandemia. Dicha investigación revela un aumento de 0,263 (0,199-0,328; $p < 0,001$) en la DE del IMC.

Además del impacto importante descrito en el IMC, se encontraron alteraciones desfavorables en el perfil hidrocarbonado de los pacientes estudiados. Dentro de estas alteraciones encontradas en los controles posconfinamiento, destaca el aumento de los valores de insulina y el índice del HOMA-IR. El incremento de estos parámetros se asocia con mayor riesgo cardiovascular en el futuro⁽³⁾.

En estudios similares realizados se obtuvieron resultados similares⁽¹⁹⁾.

Aunque no encontramos un aumento significativo de los valores de parámetros del metabolismo lipídico estudiados, sí se observó una tendencia a mayores valores de triglicéridos en sangre. Otros trabajos publicados han encontrado un empeoramiento en el perfil lipídico, con un aumento tanto de triglicéridos (de $88,6 \pm 48,3$ a $105,8 \pm 56,8$; $p = 0,001$) como de lipoproteínas de baja intensidad (de $94 \pm 27,4$ a $100,2 \pm 33,3$; $p = 0,002$)⁽¹⁹⁾.

Una limitación de este estudio ha sido la gran cantidad de pacientes que no mantuvieron un seguimiento adecuado para poder ser seleccionados para el estudio, con falta de valores antropométricos por la realización de consultas telefónicas en lugar de presenciales o por no acudir a las consultas en las citas, alterándose su seguimiento o incluso perdiéndose en algunos. Esta situación también influyó en la falta de datos analíticos para poder incluir en el estudio a algunos de los pacientes.

La realización de consultas telefónicas, por la situación de pandemia, en estos pacientes ha tenido un efecto negativo en la evolución de su situación de sobrepeso u obesidad, al disminuir la vigilancia sanitaria y las recomendaciones que se les dan en las visitas, que se añaden a la reducción del ejercicio físico y el aumento de la ingesta y/o la ingesta de dieta menos saludable. El cierre parcial de la atención primaria pudo haber contribuido a los efectos negativos comentados.

El principal aporte del estudio, que se suma a otros similares realizados en diferentes partes del mun-

do, es entender la magnitud del problema para poder ofrecer un plan de actuación con la intención de reducir la gravedad de estos resultados. Es necesario un adecuado control y seguimiento de los pacientes que evite una evolución desfavorable de los valores estudiados, a fin de evitar un crecimiento ligado a la obesidad y sus factores de riesgo, como el cardiovascular, que predisponen a muchas otras patologías.

Este estudio, realizado en nuestro hospital, demuestra que el período de confinamiento por la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto negativo importante en la evolución de los niños y adolescentes seguidos por sobrepeso u obesidad, lo que se refleja en un empeoramiento tanto en el IMC como en el perfil analítico de los pacientes.

Declaración de ética

El protocolo fue aprobado por el comité ético del hospital. El estudio se realizó conforme a la legislación de la Unión Europea sobre datos personales, en concreto, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, el Real Decreto 1720/2007, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Se describió el uso de bases de datos disociadas. El protocolo se sometió a evaluación por parte del comité ético del hospital.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Tárraga López PJ, Tárraga Marcos ML, Panisello Royo JM, Domenech NR, Panisello EC, Carballo Herencia JA. Resultados de una intervención motivacional con niños obesos o con

- sobrepeso y sus familias: estudio piloto. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2017; 21: 313-9.
2. Vidal C. Principales causas de la obesidad infantil y prevención. Blog MD de la Escuela de Sanidad y Salud. URL: <https://www.sanidadysaludmasterd.es/blog/obesidad-infantil>. Fecha última consulta: 23.03.2022.
 3. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe 'The heavy burden of obesity' (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. España: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2019. URL: <https://docplayer.es/174065099-Prevalencia-de-sobrepeso-y-obesidad-en-espana-en-el-informe-the-heavy-burden-of-obesity-ocde-2019-y-en-otras-fuentes-de-datos.html>. Fecha última consulta: 23.03.2022.
 4. Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blottière HM, Franks PW, Gunter M, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control* 2017; 28: 247-58.
 5. Torre Quiralte, M, Abubacrin Banani A, Castillo Castro RA, Castillo Castro RL. Los padres de los niños obesos, ¿necesitan gafas? *Rev Pediatr Aten Primaria* 2017; 19: 43-50.
 6. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002744.
 7. Serra JD, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr* 2007; 66: 294-304.
 8. León MP, Infantes-Paniagua, Á, González-Martí I, Contreras O. Prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil y su relación con factores sociodemográficos. *J Sport Heal Res* 2018; 10: 163-72.
 9. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Br Med J* 2005; 331: 929-31.
 10. Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129: e827-41.
 11. East P, Delker E, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Home and family environment related to development of obesity: A 21-year longitudinal study. *Child Obes* 2019; 15: 156-66.
 12. Bueno Lozano MG. Obesidad infantil en tiempos de COVID-19. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12: 1-5.
 13. Mesquita M. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la población pediátrica. *Pediatría* 2020; 47: 51-3.
 14. Castillo CO, Castillo Cabrera MP, Limón Aguilar JL, Tamayo Jamarillo LM. La colisión de dos pandemias: COVID-19 y obesidad. El origen de un todo. Sobrepeso, obesidad y COVID-19 Mundial México Ecuador. 2020. URL: http://www.doctorcarbajo.com/doc/OBESIDAD_Y_COVID-19.pdf. Fecha última consulta: 26.03.2022.
 15. Bretón I, de Hollanda A, Vilarrasa N, Rubio Herrera MA, Lecube A, Salvador J, et al. Obesidad y COVID-19. Un posicionamiento necesario. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68: 573-6.
 16. López de la Torre M, Bellido D, Monereo S, Lecube Torelló A, Sánchez E, Tinahones F. Ganancia de peso durante el confinamiento por la COVID-19; encuesta de la Sociedad Española de Obesidad. *BMI-Journal* 2020; 10: 2774-81.
 17. Woolford SJ, Sidell M, Li X, Else V, Young DR, Resnicow K, et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2021; 326: 1434-6.
 18. Jarnig G, Jaunig J, Van Poppel MNM. Association of COVID-19 mitigation measures with changes in cardiorespiratory fitness and body mass index among children aged 7 to 10 years in Austria. *JAMA* 2021; 4: e2121675.
 19. Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The impact of the coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity and vitamin d status. *J Korean Med Sci* 2021; 36: e21.

Anomalías urinarias en niños tratados con dieta cetógena

Urinary anomalies in children treated with ketogenic diet

Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Jone Mendia Ubetagoyena, Paula Mercado Oscariz, Maddi Beloki Arruabarrena, Lucia Gavilán Santos

Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián (España)

Resumen

La dieta cetógena (DC) se ha considerado como terapia para niños con epilepsia intratable y en los errores congénitos del metabolismo de la glucosa. Presenta efectos adversos, como la nefrolitiasis.

El objetivo ha sido describir el perfil bioquímico en la sangre y la orina de pacientes pediátricos con DC y comparar los datos obtenidos con niños sanos.

En 13 niños con DC se determinaron los parámetros bioquímicos en la sangre y en la orina de micción aislada; la gasometría venosa; y el oxalato, el ácido úrico y el citrato en la orina. Se creó como grupo control una cohorte de 42 niños sanos.

En los niños con DC destacaban una bicarbonatemia y una excreción de base significativamente menores. El *anion gap* sanguíneo era significativamente mayor en los niños con DC. En la orina de los niños con DC, la calciuria era mayor, y la citraturia, en los niños no tratados con citratos orales, estaba disminuida. Además, el cociente calcio/citrato urinario estaba muy elevado.

Este trabajo demuestra el elevado riesgo litógeno que presentan estos niños, sobre todo debido a la hipercalciuria y a la disminución de la citraturia, lo que evidencia la necesidad del aporte oral de citrato oral. También es fundamental incidir en el aumento de la ingesta hídrica.

Correspondencia:

Mercedes Ubetagoyena Arrieta
Servicio de Pediatría, Hospital Donostia, Avda. Dr. Begiristain,
118, 20014, Donostia-San Sebastián, España
E-mail: M.MERCEDES.UBETAGOYENAARRIETA@osakidetza.eus
E-mail: mertxeubeta@gmail.com

Abstract

The ketogenic diet (KD) has been considered as a therapy for children suffering from intractable epilepsy and inborn errors of glucose metabolism, although it has adverse effects, such as nephrolithiasis.

The aim was to describe the biochemical profiles in blood and urine of pediatric patients following a KD and compare them to data obtained from healthy children.

In 13 children with a KD, blood and urinary biochemical parameters in spontaneous micturition; venous blood gas analysis; and oxalate, uric acid and citrate in urine were determined. A cohort of 42 healthy children was used as a control group.

Blood bicarbonate concentration and basal excretion were significantly lower in children following a KD. The blood anion gap was significantly higher in children with a KD. In the urine of children with a KD, urinary calcium concentration was higher, while in children not treated with oral citrates, urinary citrate concentration was lower. In addition, the calcium/citrate ratio was very high.

This article demonstrates the high lithogenic risk in these children, mainly due to hypercalciuria and decreased urinary citrate concentration, showing the need for oral citrate supplementation. It is also important to increase water intake.

Introducción

La dieta cetógena (DC) se ha considerado como terapia alternativa para niños con epilepsia. Se ha demostrado que los cuerpos cetónicos (acetato, acetoacetato y β -hidroxibutirato) previenen las con-

vulsiones recurrentes, por lo que se prescriben para niños con convulsiones intratables. Igualmente, se instaure en niños con errores congénitos del metabolismo de la glucosa. Es eficaz y bien tolerada por los niños⁽¹⁾.

Sin embargo, puede presentar efectos adversos, como la nefrolitiasis. La incidencia estimada de cálculos renales en pacientes pediátricos sometidos a DC es del 5,9%⁽²⁾, lo cual es significativo, dada la rareza de la enfermedad litiasica en la población pediátrica general.

El objetivo de este trabajo ha sido describir el perfil bioquímico en la sangre y la orina de pacientes pediátricos con DC y comparar los datos obtenidos con el grupo de niños sanos.

Materiales y métodos

Es un análisis observacional, retrospectivo y transversal de los estudios bioquímicos en la orina de micción aislada de 13 pacientes con DC, de los cuales siete eran hombres, y seis, mujeres. La edad media era $8,12 \pm 5,11$ años. En ninguno, la ingesta estimada de calcio excedía sus ingestas dietéticas recomendadas. Cuatro de ellos estaban tratados con citrato potásico en la dosis estándar. El tiempo de tratamiento con DC osciló entre dos meses y cinco años. Cuatro casos (dos pacientes con epilepsias refractarias y otros dos con déficit de GLUT1) llevaban más de dos años en tratamiento. Un paciente que llevaba nueve meses con DC presentó una litiasis renal.

El grupo control fue una cohorte de 42 niños (25 hombres y 17 mujeres) con dieta normal, que no recibió un tratamiento farmacológico y cumplió los siguientes criterios de normalidad: ausencia de enfermedad metabólica, endocrina y renal. Su edad media era $9,5 \pm 3,4$ años.

Se recogieron la edad, el peso y la talla. En la sangre y en la orina de micción aislada se determinaron los siguientes parámetros: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio. En la sangre se realizó también gasometría venosa. En la orina se midió también el pH, el ácido úrico, el oxalato y el citrato.

En todos los pacientes se calculó:

- El índice de masa corporal:
- El *anion gap* en la sangre:
- El volumen de orina que se forma por cada 100 mL de filtrado glomerular como indicador de diuresis⁽³⁾: $(Cr \text{ plasma} \times 100) \div Cr \text{ orina}$.

- Cociente urinario: expresa los mg o mEq de sustancia en orina por cada mg de creatinina filtrada, siempre teniendo en cuenta que la unidad de volumen sea la misma.
- Cociente calcio/citrato: un cociente mayor de 0,33 indica un alto riesgo de litiasis.

Análisis estadístico: se llevó a cabo con el programa SPSS®. Los datos se presentaron como medios con desviación estándar. Se empleó la prueba de la *t* de Student para la comparación de variables continuas. Para el estudio de la relación de dos variables se produjo el coeficiente de consecuencias de Pearson. Se estima significativo un valor de $p < 0,05$.

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

Resultados

No hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal entre los niños con DC y los controles ($16,81 \pm 3,43$ frente a $17,99 \pm 3,2$ respectivamente).

En los niños con DC destacaba una bicarbonatemia y una excreción de base, que, aunque en rango normal, eran significativamente menores. El *anion gap* que refleja la acumulación de ácidos en la sangre era significativamente mayor en estos pacientes que en los otros niños (Tabla I).

En la orina de los niños con DC, la calciuria era mayor y la citraturia, en los niños no tratados con citratos orales, estaba disminuida. Además, el cociente calcio/citrato urinario estaba muy elevado en los niños con DC, lo que indica un riesgo elevado de cristalización urinaria. No se encontraron diferencias entre el pH urinario y el cociente úrico/creatinina. La oxaluria era menor en los niños con DC y la magnesuria era mayor en este grupo (Tabla II).

Discusión

La DC consiste en una proporción de 3-4 g de grasa por cada gramo de carbohidrato y de proteína. Ante la falta de carbohidratos en el organismo, se degradan las grasas para obtener energía, y se producen los cuerpos cetónicos en el hígado. Los más conocidos son el 3-hidroxiacetato y el acetacetato⁽³⁾.

En los pacientes sometidos a DC hay una mayor producción de ácidos orgánicos (cuerpos cetónicos ácidos), lo que condiciona un estado acidótico metabólico de bajo grado con unos niveles meno-

Tabla I. Parámetros bioquímicos en sangre en niños con dieta cetógena y niños normales.

VARIABLES MEDIA \pm 2 DE	Dieta cetógena	Niños normales	p<
Creatinina (mg/dL)	0,36 \pm 0,06	0,53 \pm 0,12	0,004
Sodio (mEq/L)	140 \pm 2,31	139 \pm 1,67	NS
Potasio (mEq/L)	4,32 \pm 0,29	4,08 \pm 0,37	0,03
Cloro (mEq/L)	102 \pm 0,16	103 \pm 2,08	NS
Calcio (mg/dL)	9,39 \pm 1,38	9,91 \pm 0,29	NS
Fósforo (mg/dL)	4,35 \pm 1,03	4,56 \pm 0,49	NS
Magnesio (mg/dL)	2,05 \pm 0,2	1,99 \pm 0,18	NS
Glucosa (mg/dL)	79 \pm 10,73	85 \pm 7,88	0,046
Bicarbonato sódico en la sangre (mmol/L)	23,6 \pm 2,79	25,22 \pm 2,4	0,03
Exceso de base en la sangre (mm/L)	-2,37 \pm 2,74	0,37 \pm 1,96	0,001
Anion gap en la sangre	18,87 \pm 2,85	10,6 \pm 2,68	0,006

DE: desviación estándar.

Tabla II. Parámetros bioquímicos y urinarios de los niños con dieta cetógena y niños normales.

	Dieta cetógena	Niños normales	p<
V%FG*	0,58 \pm 0,26	0,83 \pm 0,37	NS
Cociente calcio/Cr mg/g Cr	0,39 \pm 0,36	0,11 \pm 0,05	0,01
Cociente citrato/Cr (tratados con citrato potásico oral) mg/gr Cr	0,86 \pm 0,19	0,7 \pm 0,34	NS
Cociente citrato/Ca (tratados con citrato potásico oral)	0,5 \pm 0,73	0,22 \pm 0,27	NS
Cociente citrato/Cr (no tratados con citrato potásico oral) mg/gr Cr	0,37 \pm 0,09	0,7 \pm 0,34	0,02
Cociente calcio/Ci (no tratados con citrato potásico oral)	1,49 \pm 1,69	0,22 \pm 0,27	0,009
Cociente sodio/Cr mg/g Cr	0,12 \pm 0,03	0,17 \pm 0,06	0,03
Cociente potasio/Cr mg/g Cr	0,07 \pm 0,06	0,08 \pm 0,03	NS
Cociente cloro/Cr mg/g Cr	0,17 \pm 0,06	0,10 \pm 0,03	0,003
Cociente fosfato/Cr mg/g Cr	1,39 \pm 0,59	0,97 \pm 0,32	NS
Cociente magnesio/ Cr mg/g Cr	0,25 \pm 0,21	0,06 \pm 0,02	0,03
Cociente úrico/Cr mg/g Cr	0,59 \pm 0,16	0,58 \pm 0,25	NS
Cociente oxalato/Cr mg/g Cr	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	0,02
pH orina	6,55 \pm 1,12	6,60 \pm 0,65	NS

Cr: creatinina; V%FG*: volumen urinario correspondiente a 100 mL de filtrado glomerular.

res de bicarbonato en sangre y una mayor brecha aniónica (reflejado en un *anion gap* mayor)⁽⁴⁾.

La acidosis podría explicar la hipercalcúria que observamos en los pacientes sometidos a DC, ya que la acidosis disminuye la reabsorción tubular renal de calcio y, por lo tanto, aumenta la excreción urinaria de calcio. Además, el aumento de la excreción de calcio en la orina en la acidosis se asocia con un aumento en la reabsorción del calcio de la materia ósea⁽⁵⁾.

La acidosis metabólica aumenta significativamente la reabsorción de citrato en el túbulo contorneado proximal, lo que contribuye a la disminución de citrato en la orina. El citrato urinario es un inhibidor de la litiasis cálcica, ya que disminuye la supersaturación de oxalato cálcico urinario y, al formar complejos solubles como el citrato cálcico, reduce el riesgo de formación de cálculos. El citrato urinario también minimiza la aglomeración de oxalato de calcio e impide el crecimiento de cristales de fosfato de calcio^(5,6).

Un cociente calcio/citrato urinario (el normal es menor de 0,33) tan elevado en los pacientes con DC muestra el elevado riesgo litógeno de estos pacientes.

Por otro lado, se ha descrito en la bibliografía⁽⁷⁾ que más de la mitad de los cálculos que se producen con las DC están compuestos de ácido úrico. Se ha demostrado que un pH urinario bajo y una uricosuria elevada influyen en la formación de cristales de ácido úrico⁽⁸⁾. No había diferencias en estos parámetros entre los pacientes sometidos a DC y los controles sanos.

En los niños con DC encontramos una disminución de sodio y oxalato en la orina, que se comportan como promotores de la cristalización urinaria. Además, presentaron una elevación de magnesio urinario que inhibe la saturación de oxalato cálcico al formar complejos solubles con el oxalato (oxalato magnésico), reduciendo, de esta manera, la supersaturación del oxalato cálcico⁽⁹⁾.

Otro factor determinante en la formación de cálculos urinarios es un aporte reducido de líquidos. El volumen por cien FG que estima la diuresis era menor en los pacientes con DC, aunque no había significación estadística.

En resumen, si bien el tratamiento con citratos orales ha sido utilizado de forma empírica por algunos autores⁽¹⁰⁾, este trabajo demuestra el elevado riesgo litógeno que presentan estos niños, sobre todo debido a la hipercalciuria y a la disminución de la citraturia. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad del aporte oral de citrato oral que precisan los niños sometidos a DC. También es fundamental incidir en las otras recomendaciones dietéticas que contribuyen a inhibir la cristalización urinaria, sobre todo aumentar la ingesta hídrica. Por último, en la DC de larga duración sería conveniente determinar la densidad de calcio en los huesos mediante una densitometría.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. Un estudio multicéntrico de la eficacia de la dieta cetogénica. *Arch Neurol* 1998 ; 55: 1433-7.
2. Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kanduri SR. Incidencia y características de los cálculos renales en pacientes con dieta cetogénica: revisión sistemática y metanálisis. *Enfermedades* 2021; 9: 39.
3. Lutas A, Yellen G. La dieta cetogénica: influencias metabólicas en la excitabilidad cerebral y la epilepsia. *Tendencias en Neurociencias* 2013; 36: 32-40.
4. Yuen AWC, Walcutt IA, Sander JW. Una dieta cetogénica ahorradora de acidosis (ASK) para mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos en el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Epilepsia y Comportamiento* 2017; 74: 15-21.
5. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nefrolitiasis en niños. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1587-92.
6. Ubetagoyena Arrieta M, Martínez J, Corera Casty MN, González Pérez-Yarza E, García Albizua I. Características de los factores físico-químicos que componen la orina de los niños con hipercalciuria. *Archivos Españoles de Urología* 2017; 70: 342-8.
7. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. Factores de riesgo de urolitiasis en niños con dieta cetogénica. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.
8. Ubetagoyena Arrieta M, Areses R, Mencia Ubetagoyena J, Perez Revuelta M. Saturaciones urinarias en niños con o sin litiasis renal . *Archivos Españoles de Urología* 2022; 75: 642-6.
9. Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruabarrena Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 418-27.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil K, Bergqvist C, Blackford B, et al. Manejo clínico óptimo de niños que reciben terapias dietéticas para la epilepsia: recomendaciones actualizadas del Grupo Internacional de Estudio de Dieta Cetogénica. *Epilepsia Abierta* 2018; 3: 175-92.

Composición corporal por impedancia bioeléctrica en niños y adolescentes: prevalencia de sobrepeso-obesidad en población rural y urbana mexicana

Body composition by bioelectrical impedance in children and adolescents: prevalence of overweight–obesity in rural and urban Mexican populations

Ricardo San Luis-Méndez¹, José Daniel Llanas-Rodríguez¹, Robert L. Hamilton¹, Iveth De La Rosa-Alonso², José Hugo Yépez-Álvarez¹, José R. Lara-Ramos³, Judith Cornejo-Barrera²

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil de Tamaulipas. Ciudad Victoria, Tamaulipas (México)

² División de Investigación, Calidad y Planeación. Hospital Infantil de Tamaulipas. Ciudad Victoria, Tamaulipas (México)

³ Laboratorio clínico. Hospital Infantil de Tamaulipas. Ciudad Victoria, Tamaulipas (México)

Resumen

Introducción. Actualmente, la obesidad en la población pediátrica es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente. Representa un grave problema de salud pública, ya que desde esta etapa se asocia con diabetes, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares. Hasta ahora, el índice de masa corporal (IMC) es el parámetro estándar para clasificar la obesidad infantil. Otro método utilizado es medir el porcentaje de masa grasa, que es una herramienta más precisa y clínicamente útil.

Objetivo. Comparar la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad grave por impedancia bioeléctrica en participantes de 6 a 15 años de población rural y urbana.

Material y método. Es un estudio transversal comparativo. Seleccionamos aleatoriamente a 615 estudiantes de nivel de primaria y secundaria de Tamaulipas y San Luis Potosí, México. Se midió la talla en centímetros, el perímetro de la cintura en centíme-

tros, el peso en kilogramos y la determinación de la composición corporal (masa grasa en kilogramos y porcentaje, y masa magra en kilogramos) por impedancia bioeléctrica (TANITA DC-430U). Se exploró la presencia de acantosis. Se realizó un análisis estadístico con la prueba de *t* para la diferencia de medias, y la de chi cuadrado y correlación de Pearson.

Resultados. Edad promedio: 10,6 ± 2,6 años; femeninos: 53%; masculinos: 47%. En el 27% de la muestra se encontró acantosis *nigricans*. El 20% de los individuos presentó un percentil de cintura ≥ 90. La prevalencia de sobrepeso-obesidad por percentil del IMC fue del 43,9%, y de obesidad grave, del 8,9%. Encontramos diferencias significativas en la prevalencia de obesidad por estado: Tamaulipas (15%) y San Luis Potosí (22,6%) ($p = 0,019$); y por población urbana y rural: sobrepeso del 17,8%/13,5%, obesidad del 25,3%/12,5%, obesidad grave del 8,7%/9,1%, respectivamente. La distribución del estado nutricional clasificado mediante percentil del IMC mostró diferencia entre la población urbana y la rural ($p = 0$). Se encontró una correlación del 0,81 entre el porcentaje de IMC de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades con el porcentaje de grasa corporal por impedancia bioeléctrica.

Conclusiones. La prevalencia de obesidad según el percentil del IMC y grasa corporal fue mayor a la notificada por la Encuesta Nacional de Salud y Nu-

Correspondencia:

Judith Cornejo-Barrera
División de Investigación, Calidad y Planeación, Hospital Infantil de Tamaulipas, Calzada General Luis Caballero y Av. del Maestro S/N, Ciudad Victoria Tamaulipas, México CP 87060
E-mail: jcornejob2@gmail.com

trición 2020-2022. La población urbana de ambos estados tiene mayor porcentaje de masa grasa. La obesidad grave por percentil del IMC fue mayor en la población rural. Comprobamos una fuerte correlación del percentil del IMC con el porcentaje de grasa corporal por impedancia, y ambos tienen la misma utilidad para clasificar el sobrepeso y la obesidad en la población pediátrica estudiada.

Palabras clave: impedancia bioeléctrica, sobrepeso infantil, obesidad infantil, composición corporal.

Abstract

Introduction. Currently, obesity in the pediatric population is the most common cardiovascular risk factor. It represents a serious public health problem, since from this stage it is associated with diabetes, hypertension and other cardiovascular risk factors. Until now, BMI has been the standard parameter to classify childhood obesity. Another method used is to measure the percentage of fat mass, which is a more accurate and clinically useful tool.

Aim. To compare the prevalence of overweight, obesity and severe obesity by bioelectrical impedance in participants aged 6 to 15 years from rural and urban populations.

Material and method. Comparative cross-sectional study. We randomly selected 615 students in primary and secondary education from Tamaulipas and San Luis Potosí, Mexico. Height in cm, waist circumference in cm, weight in kg, and determination of body composition (fat mass in kg and percentage, lean mass in kg) were measured by bioelectrical impedance (TANITA DC-430U). The presence of acanthosis was explored. Statistical analyses were performed with T test for difference of means and Chi square and Pearson correlation.

Results. Average age 10.6 ± 2.6 years, female 53%, male 47%. Acanthosis nigricans was found in 27% of the sample. Furthermore, 20% of individuals had a waist percentile ≥ 90 . The prevalence of overweight-obesity by BMI percentile was 43.9% and severe obesity 8.9%. We found significant differences in the prevalence of obesity by state: Tamaulipas 15% and San Luis Potosí 22.6% ($p=0.019$). By urban and rural populations: overweight 17.8%/13.5%, obesity 25.3%/12.5%, severe obesity 8.7%/9.1%, respectively. The distribution of nutritional status classified by BMI percentile showed a difference between urban and rural populations ($p=0.000$). A correlation of 0.81 was found between the CDC BMI percentage with the body fat percentage by bioelectrical impedance.

Conclusions. The prevalence of obesity according to the BMI and body fat percentile was higher than that reported by ENSANUT 2020-2022. The urban population of both states has a higher percentage of fat mass. Severe obesity by BMI percentile was higher in the rural population. We verified a strong correlation of the BMI percentile with the percentage of body fat by impedance and both are equally useful for classifying overweight and obesity in the pediatric population studied.

Key words: Bioelectrical impedance analysis, Childhood overweight, Childhood obesity, Body composition.

Introducción

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022⁽¹⁾, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado significativamente en las últimas décadas, más en adolescentes mujeres en comparación con los hombres. Esto representa un incremento en el riesgo cardiometabólico que se inicia desde la etapa pediátrica y continúa en la adultez.

Muchos estudios longitudinales lo demuestran, entre ellos el de Bogalusa, en el que se dio seguimiento a niños de 5 a 14 años hasta una edad media de 27 años. Se demostró que el 84% de los niños con índice de masa corporal (IMC) entre el percentil 95 y el 99 continuaban con obesidad en la edad adulta, y el 100% de todos los niños con IMC mayor que el percentil 99 eran obesos en la edad adulta⁽²⁾. La identificación temprana de este factor de riesgo cardiovascular en etapas tempranas es de importancia, ya que está asociado a un alto riesgo de desarrollo de enfermedad cardiometabólica⁽³⁻⁵⁾.

En los últimos años, esta tendencia continúa al alza. De 2018 a 2022 se observó un incremento de obesidad en escolares y adolescentes mexicanos del 1,5% para ambos sexos. Entre 2020 y 2022, la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en edad pediátrica fue del 39,2%, con un aumento del 2,3% desde 2018. El sobrepeso fue más alto en las niñas (21,4%) y el medio urbano (19,9%) con respecto a los niños y el medio rural (17%). La obesidad fue más prevalente en los varones escolares y adolescentes del medio urbano (19,1% y 18%). El porcentaje de niños escolares con obesidad fue 8,8 puntos mayor con respecto a las niñas (13,6%)⁽¹⁾. Esto representa la séptima causa de enfermedad por grupo de edad en México⁽⁶⁾. Estas cifras son una carga significativa para el sector salud mexicano, porque impactan negativamente en la morbilidad, la mortalidad y la economía del país⁽⁷⁾.

La obesidad es una enfermedad sistémica, multiorigénica, metabólica e inflamatoria crónica, fenotípicamente expresada por una acumulación excesiva de masa grasa corporal. La forma más práctica de evaluar el grado de exceso de peso es IMC, el cual tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad en la detección de la obesidad, lo que lo convierte en una medida imprecisa que no distingue el aumento de peso en forma de grasa, tejido magro o hueso, y puede ocasionar una clasificación errónea, ya que un incremento moderado del IMC no indica necesariamente un exceso de adiposidad, lo cual es una desventaja⁽⁸⁾. En niños y adolescentes, la interpretación es según el percentil para la edad y el sexo. De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de 2023, se categoriza, como peso normal, el IMC entre el percentil 5 y <85 para la edad y el sexo; como sobrepeso, el IMC igual o superior al percentil 85 y por debajo del percentil 95 (o una puntuación Z del IMC entre +1 y ≤ 2 desviaciones estándar); y como obesidad, el IMC igual o superior al percentil 95 (puntuación Z del IMC para la edad > 2 desviaciones estándar). La obesidad grave incluye a la obesidad de clase 2 ($\geq 120\%$ a $< 140\%$ del percentil 95) y la obesidad de clase 3 ($\geq 140\%$ del percentil 95)⁽⁹⁾. Esto corresponde aproximadamente al 99-ésimo percentil o puntuación Z del IMC $\geq 2,33$ desviaciones estándar.

La estimación del porcentaje de grasa corporal por impedancia bioeléctrica es necesaria en la evaluación directa de la adiposidad en pacientes con sobrepeso-obesidad. Éste es un método no invasivo, con un alto coeficiente de correlación comparando sus resultados con otros métodos más complejos, como la imagen por resonancia magnética, la densitometría de energía dual, la pletismografía por desplazamiento de aire y el pesaje hidrostático⁽¹⁰⁾. Está basada en valores de resistencia de una corriente eléctrica alterna de amperaje muy bajo que viaja a través del agua corporal como elemento conductor (con fundamento en las constantes de hidratación de los tejidos), y la reactancia causada por la resistencia ofrecida por las membranas celulares, los tejidos de sostén y los tejidos no iónicos. La mayoría de los estudios ha utilizado equipos de monofrecuencia de 50 kHz, que es medida por el impedanciómetro teniendo en cuenta la conductancia diferencial y las características de impedancia. En esta frecuencia, el índice de impedancia es directamente proporcional al agua corporal total y como resultado se obtiene la masa libre de grasa^(11,12), y después, por derivación, la masa grasa, mediante la ecuación basada en dos componentes (masa libre de grasa en kilogramos = peso total en kilogramos – masa grasa en kilogramos)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En México son pocos los estudios en población pediátrica que utilicen la impedancia bioeléctrica como medio de clasificación del estado de nutrición. En una muestra de 260 niños prepuberales de etnia maya, se identificó una media de grasa corporal del $31,3\% \pm 6,3\%$, que fue mayor en las niñas ($32,7\%$) comparado con los niños ($29,9\%$), utilizando la impedancia bioeléctrica⁽¹⁶⁾. Estos resultados correlacionaron con valores elevados del IMC, la circunferencia de cintura y los pliegues cutáneos en el 37, el 32 y el 26% de los participantes, respectivamente. Otro estudio investigó la asociación de exceso de peso en pacientes pediátricos mexicanos con la acantosis *nigricans*, la cual se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino y con mayores cifras de tensión arterial⁽¹⁷⁾.

La acumulación de grasa corporal secundaria a una mala alimentación y falta de ejercicio físico diario se inicia en la infancia y contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas^(18,19). La obesidad es un problema de salud pública con intervenciones insuficientes y casi siempre tardías, a pesar de su alta prevalencia en pediatría, por lo cual resulta importante una valoración completa y seguimiento estrecho de estos pacientes con riesgo cardiometabólico.

Conocer la composición corporal nos ayudará a identificar al niño o adolescente con riesgo incrementado de enfermedades y complicaciones asociadas a la acumulación de grasa corporal de manera inadecuada y excesiva⁽²⁰⁾.

En nuestro país hay pocos estudios prospectivos que analicen el porcentaje de grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica para clasificar el estado de nutrición en población pediátrica sana, por lo cual, el objetivo de esta investigación fue comparar la prevalencia de sobrepeso y obesidad, realizando una composición corporal por impedancia bioeléctrica en niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad de población rural y urbana del estado de Tamaulipas y San Luis Potosí, México.

Metodología

Es un estudio transversal comparativo en el cual participaron escuelas de nivel primaria y secundaria por muestreo no probabilístico por conveniencia. Se seleccionó a 615 estudiantes entre 6 y 15 años, por método probabilístico aleatorio sistemático, con una distribución homogénea del número de alumnos por grado de escolaridad, procedentes de área rural y urbana, definidas por las áreas geográficas básicas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, de Tamaulipas y San Luis Potosí, después de la autorización de las autoridades escolares y previo consentimiento informado debidamente firmado

por padres o tutores, en el período de mayo a junio de 2023^(21,22).

Los criterios de inclusión fueron: edad de 6 a 15 años, sexo femenino y masculino, y residentes en los estados de Tamaulipas y San Luis Potosí.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico previo de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular o enfermedad crónica (oncohematológicos), enfermedades autoinmunes, genéticas y congénitas (síndrome dismórfico), tratamiento alimentario o farmacológico por alteración metabólica, fracturas o amputación de las extremidades, implantes eléctricos (marcapasos) o implantes metálicos (excepto dentales).

Se obtuvo ficha de identificación, edad, sexo, fecha de nacimiento y antecedentes personales. Las mediciones antropométricas las realizó personal capacitado y con técnicas estandarizadas internacionalmente (talla y perímetro de cintura), composición corporal (peso, IMC, masa grasa en kilogramos y porcentaje, masa magra en kilogramos) con un analizador TANITA DC-430U (electrodos pie-pie), con el paciente en bipedestación sin calzado y retirando elementos metálicos, en ayunas o tras cuatro horas de ayuno y con la vejiga vacía, sin realizar ejercicio físico en las últimas ocho horas, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se realizó exploración física en busca de zonas de acantosis *nigricans* en el cuello y las axilas, considerando como positiva su presencia en cualquier zona del cuerpo e independientemente del grado. Este estudio se realizó en estudiantes sanos, en escuelas públicas, por lo cual no se llevó a cabo una exploración física completa con valoración del estadio puberal.

Aspectos éticos

Esta investigación fue evaluada y aprobada por los comités de investigación y de ética en investigación del Hospital Infantil de Tamaulipas, con apego a los principios éticos para las investigaciones médicas. Representa un riesgo mínimo para el estado de salud del participante.

Análisis estadístico

Los datos se tabularon en una base electrónica en Excel (Microsoft Office). Los datos se analizaron en STATA 11.0. Se realizó una estadística descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas, medidas de frecuencia en las variables cualitativas, y de tendencia central y dispersión en las cuantitativas. Además, se realizó la prueba de *t* y de chi cuadrado de Pearson entre el IMC con el porcentaje de masa grasa obtenido por impedancia bioeléctrica.

Se utilizó un nivel de significancia de $p < 0,05$. Los resultados se presentan en tablas y figuras.

Resultados

Se evaluó a un total de 615 participantes, de los cuales el 53% fueron del sexo femenino ($n = 333$) y el 47% del sexo masculino ($n = 282$). El promedio de edad fue de $10,6 \pm 2,6$ (rango: 6-15 años). En la [tabla I](#) se observa la distribución por estado, área de residencia y tipo de escolaridad. El 48% de los participantes pertenecía al área rural, y el 52%, al área urbana. El mayor número de participantes fue de escolaridad primaria (66%), y el resto (34%), de secundaria, debido a la metodología utilizada.

De acuerdo con los percentiles de IMC de los CDC, el 56% corresponde a peso normal ($n = 345$), la prevalencia de sobrepeso fue del 16% ($n = 97$), la obesidad, del 19% ($n = 118$), y la obesidad grave, del 9% ($n = 55$), como se muestra en la [figura](#).

Tabla I. Distribución de la población por estado, área de residencia y escolaridad.

	TAMAULIPAS <i>n</i> = 280 (46%)		SAN LUIS POTOSÍ <i>n</i> = 335 (54%)		Total
	Urbana	Rural	Urbana	Rural	
Primaria	95 (63,3%)	97 (74,6%)	113 (66,5%)	101 (61,2%)	406 (66%)
Secundaria	55 (36,7%)	33 (25,4%)	57 (33,5%)	64 (38,8%)	209 (34%)
Total	150	130	170	165	615

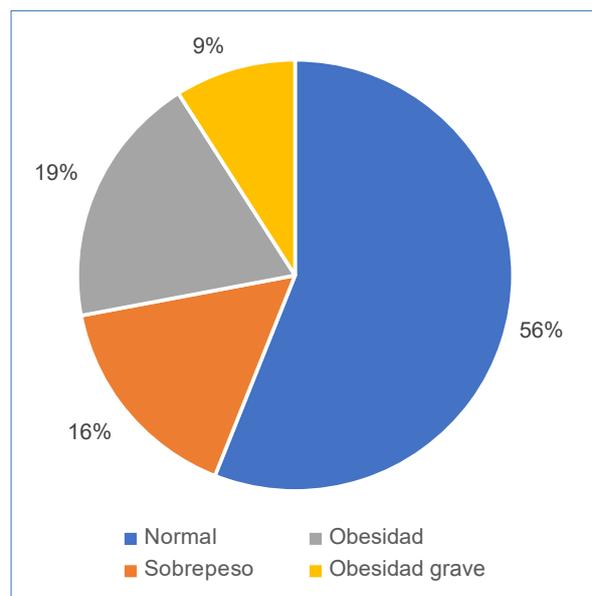


Figura. Distribución de la población total según el percentil de índice de masa corporal.

En población urbana, la media del IMC fue de $21,4 \pm 5,4$ y la media de percentil de IMC fue del 70%. En población rural, la media fue de $19,7 \pm 4,8$ y del 60%, respectivamente.

En la **tabla II** se muestra la clasificación de la población usando el percentil de IMC. Encontramos que la proporción de sobrepeso y obesidad fue mayor en los participantes del área urbana (17,8%, $n = 57$; y 34%, $n = 109$), respectivamente, comparado con los participantes del área rural donde el promedio de sobrepeso fue del 13,5% ($n = 40$), y el de obesidad, del 21,6% ($n = 64$).

De estos resultados, es importante señalar que la prevalencia de obesidad grave fue del 9% en toda la población estudiada, sin encontrar una diferencia significativa entre el área rural (9,1%) y el área urbana (8,7%).

La prueba de chi cuadrado mostró que hay diferencia en la distribución del estado nutricional clasificado según el percentil de IMC entre población urbana y rural ($p = 0$). Destaca que la población urbana mantiene mayor percentil de IMC a expensas de individuos con sobrepeso-obesidad, y la población rural, mayor número de individuos con percentil de IMC categorizado como normal (**Tabla II**).

Al analizar la composición corporal por impedancia bioeléctrica, encontramos que el promedio de masa magra en kilogramos fue similar en el área urbana de ambos estados, Tamaulipas ($33,8 \text{ kg} \pm 11,9$) y San Luis Potosí ($33,9 \text{ kg} \pm 10,5$). La media de porcentaje de masa grasa en Tamaulipas fue del $23,9\% \pm 9,1$, y en San Luis Potosí, del $24,5\% \pm 10$. La prueba de t mostró que existe un mayor porcentaje de grasa corporal en la población urbana ($25,9\% \pm 10,1$), comparada con la rural ($22,5\% \pm 8,9$; $p = 0$), de ambos estados, como se muestra en la **tabla III**.

En el nivel educativo de primaria (estudiantes de 6 a 12 años) se encontró un promedio de masa magra en el sexo femenino ($26,7 \text{ kg} \pm 7,1$) y en el masculino ($28,4 \text{ kg} \pm 8$). El porcentaje de masa grasa fue mayor en las niñas ($25,2\% \pm 8,6$) que en los niños ($24\% \pm 10,2$).

En el nivel educativo de secundaria (estudiantes de 13 a 15 años) encontramos una menor masa magra en las mujeres ($34,4 \text{ kg} \pm 5,8$) que en los hombres ($47,4 \text{ kg} \pm 10,4$). En cuanto al porcentaje de masa grasa, éste fue mayor en las adolescentes de sexo femenino ($28,5\% \pm 8,5$) que en los de sexo masculino ($18,4\% \pm 9,2$).

En la población estudiada, el porcentaje de grasa corporal fue mayor en las mujeres ($26,2\% \pm 8,6$) que en los hombres ($21,9\% \pm 10,2$).

En la **tabla IV** se observa la distribución del estado nutricional categorizado por porcentaje de masa grasa corporal. Encontramos un 65% de participantes con masa grasa en el rango normal en el área rural, comparado con una menor proporción en el área urbana (49%). De toda la muestra, el 14% pre-

Tabla II. Distribución de la población según el percentil de índice de masa corporal y área de residencia.

	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad grave	Total
	Área de residencia				
Rural	191 (64%)	40 (14%)	37 (13%)	27 (9%)	295 (48%)
Urbana ^a	154 (48%)	57 (18%)	81 (25%)	28 (9%)	320 (52%)
Total	345 (56%)	97 (16%)	118 (19%)	55 (9%)	615

^a $p = 0$.

Tabla III. Composición corporal por estado y área de residencia (valores promedio y desviación estándar).

	TAMAULIPAS		SAN LUIS POTOSÍ	
	Urbana ^a $n = 150$	Rural $n = 130$	Urbana ^a $n = 170$	Rural $n = 165$
Masa grasa (%)	$24,6 \pm 9,7$	$23,1 \pm 8,6$	$26,9 \pm 10,4$	$22,04 \pm 9,12$
Masa grasa (kg)	$11,9 \pm 7,97$	$9,97 \pm 7,9$	$14,1 \pm 9,8$	$10,7 \pm 7,7$
Masa magra (kg)	$33,8 \pm 11,9$	$29,2 \pm 10,8$	$33,9 \pm 10,5$	$33,8 \pm 10,8$

^a $p = 0$.

Tabla IV. Distribución de la población por categorías de porcentaje de grasa corporal.

	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Total
	Sexo			
Hombres	160 (57%)	39 (14%)	83 (29%)	282
Mujeres	187 (56%)	48 (14%)	98 (30%)	333
Área de residencia				
Rural	194 (65%)	34 (12%)	67 (23%)	295
Urbana ^a	153 (49%)	53 (16%) ^a	114 (35%) ^a	320
Total	347 (57%)	87 (14%)	181 (29%)	615

^a $p = 0$.

Tabla V. Proporción de acantosis *nigricans* (AN) estratificada por porcentaje de grasa corporal.

	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Total
AN presente	28 (17%)	21 (12%)	121 (71%)	170 (27%)
AN ausente	319 (72%)	66 (15%)	60 (13%)	445 (73%)

sentó masa grasa en el rango de sobrepeso tanto en mujeres como en hombres. Los resultados en la categoría de obesidad fueron similares para las mujeres (30%) y los hombres (29%). En la [tabla III](#) también se destaca la diferencia significativa en las categorías de sobrepeso y obesidad del área urbana comparada con el área rural ($p = 0$).

Al comparar la estratificación de peso normal, sobrepeso y obesidad, encontramos una correlación de 0,81 entre la categorización según el porcentaje de IMC de los CDC con el porcentaje de masa grasa corporal obtenido por impedancia bioeléctrica.

La presencia de acantosis *nigricans* se detectó en el 27% de los participantes (el 50% en residentes de área urbana y el 50% de área rural). En la [tabla V](#) se presenta la frecuencia de acantosis *nigricans* por porcentaje de masa grasa. Observamos que el 71% de los escolares y adolescentes con adiposidad en grado de obesidad presentaba acantosis.

Discusión

Esta investigación muestra una prevalencia global de sobrepeso y obesidad de acuerdo con el percentil de IMC del 43,9%, que es mayor que lo descrito por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en la que la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad fue del 39,2%⁽¹⁾. Cuando analizamos la adiposidad mediante impedancia bioeléctrica, el sobrepeso fue del 14% y la obesidad del 29,5% en esta muestra de 615 niños mexicanos, que es una menor prevalencia de sobrepeso y mayor de obesidad, respectivamente, a los datos mostrados por la ENSANUT 2022.

Encontramos un coeficiente de correlación de 0,81 entre el porcentaje de IMC de los CDC con el porcentaje de masa grasa al estratificar el estado nutricional en nuestro estudio. Esta correlación de masa grasa y masa libre de grasa en ambos sexos usando un impedanciómetro con electrodos pie a pie es un sistema comparable al de la impedancia bioeléctrica convencional y ha sido validado frente a la densitometría de energía dual en población pediátrica⁽²³⁾. Azcona et al (2006)⁽²⁴⁾ notificaron un coeficiente de correlación de 0,79 para el porcentaje de

masa grasa y de 0,96 para la masa libre de grasa, comparado con la impedancia bioeléctrica y la pletismografía por desplazamiento de aire como métodos de referencia. Datos similares fueron aportados por Aguirre et al (2014) (coeficiente de correlación de 0,75 en las mujeres y de 0,86 en los hombres para el porcentaje de masa grasa)⁽²⁵⁾. En estos estudios se utilizaron equipos y técnicas similares para realizar la impedancia bioeléctrica⁽¹¹⁾.

Múltiples estudios que utilizan impedancia bioeléctrica han mostrado alta reproducibilidad (coeficiente de correlación: 0,95-0,99; Sant'anna et al [2009]⁽²⁶⁾ y Lohman et al [2013]). Esta correlación ha sido validada con estudios usando otros métodos, como la densitometría de energía dual, la pletismografía por desplazamiento de aire y la dilución de isótopos, en los cuales se han encontrado diferentes correlaciones (coeficiente de correlación: 0,59-0,88) entre diferentes métodos: Sant'anna et al (2009), Lohman et al (2013) y Talma et al (2013)⁽²⁷⁾. Estos resultados muestran fuertes correlaciones lineales entre la impedancia bioeléctrica y la densitometría de energía dual. Aunque la impedancia bioeléctrica no puede proporcionar exactamente los mismos valores que la densitometría de energía dual para algunos parámetros de composición corporal, el rendimiento es suficiente para el uso longitudinal dentro del seguimiento del paciente en el cual el balance entre masa grasa y masa libre de grasa debe monitorizarse.

Al igual que en otros estudios^(11,16), encontramos un mayor incremento del IMC en adolescentes de 13 a 15 años a expensas de la masa grasa. En este grupo etario, las hormonas sexuales inducen un aumento de músculo y tejido magro en los hombres en comparación con la mayor ganancia de masa grasa en las mujeres. Nuestro estudio demostró que el porcentaje de masa grasa corporal fue mayor en las mujeres de 13 a 15 años (28,5% \pm 8,5) que en los hombres (18,4% \pm 9,2). Este patrón de aumento de grasa corporal teniendo en cuenta el crecimiento y el desarrollo de prepúberes a adolescentes fue mayor a lo descrito por McCarthy et al⁽¹²⁾, en cuyo estudio el promedio entre adolescentes femeninas fue del 24,6% y en adolescentes masculinos del 15,4%. Ohara et al (2023) notificaron, en estudiantes japoneses de 10 a 14 años, una media de porcentaje de masa grasa del 16% \pm 8,3% en niños y del 21,4% \pm 5,9% en niñas⁽²³⁾, lo cual es menor a lo encontrado en este trabajo de investigación. En cuanto a la masa magra medida por impedancia bioeléctrica, nosotros encontramos un mayor promedio en estudiantes de sexo masculino de 13 a 15 años (47,4 kg \pm 10,4) comparado con mujeres (34,4 kg \pm 5,8).

Encontramos diferencias significativas en la prevalencia de obesidad al comparar por estado de procedencia: Tamaulipas (15%) y San Luis Potosí (22,6%). Clasificada por percentil de IMC, esta ten-

dencia se mantiene al clasificar la obesidad por porcentaje de grasa corporal: el 32.5% en San Luis Potosí frente al 26% en Tamaulipas. Encontramos una media de porcentaje de grasa del $24,2\% \pm 9,6\%$ en toda la población estudiada. Este porcentaje fue mayor en San Luis Potosí ($24,5\% \pm 10\%$), aunque fue menor al porcentaje de grasa reportado por Azcorra et al (2021) en una muestra de niños y niñas de etnia maya, en la cual la media de porcentaje de masa grasa fue del $31,3\% \pm 6,3\%$ (el $29,9\% \pm 6,3\%$ en los hombres y el $32,7\% \pm 6\%$ en las mujeres), de los cuales hasta el 37% correlacionó con un alto IMC⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la distribución de porcentaje de masa grasa, ésta fue mayor en la población urbana ($25,9\% \pm 10\%$) comparado con el medio rural ($22,5\% \pm 8,9\%$), con una diferencia significativa ($p = 0$), lo que concuerda con la distribución del estado nutricional clasificado según el percentil de IMC de los CDC entre población de área urbana y rural. Este mayor porcentaje de grasa corporal en el área urbana es a expensas de individuos con sobrepeso-obesidad y una menor proporción de individuos con peso normal comparado con el área rural.

La prevalencia de sobrepeso según el porcentaje de masa grasa por impedancia bioeléctrica fue menor, tanto en el área rural como en el área urbana, que la notificada por la ENSANUT, en la cual la prevalencia en el área rural fue del 19,7%, y en la urbana, del 22,1%.

Los resultados de la prevalencia de obesidad estratificada por grasa corporal que encontramos (el 23% en el área rural y el 35% en el área urbana) en esta muestra de estudiantes de 6 a 15 años difieren de lo identificado por la ENSANUT, en la cual la prevalencia en el área urbana fue del 18,5% frente al 14,8% en el área rural entre 2020 y 2022 en México⁽¹⁾.

La frecuencia de acantosis *nigricans* fue del 27,6% en la población estudiada, del cual el 4,5% presentaba peso normal. Se identificó un incremento al estratificarla por porcentaje de grasa: en el 12% en niños con sobrepeso y en el 71% de los participantes con obesidad. Esto fue similar a lo encontrado en una muestra de escolares del sureste de México, en la cual la prevalencia global de acantosis *nigricans* fue del 1% en el peso normal y del 27% en los niños con percentil de IMC mayor del 85%, que correlacionaban con aumento en la tensión arterial y la circunferencia de la cintura⁽¹⁷⁾.

Se comprobó la correlación y la utilidad clínica entre el percentil de IMC de los CDC y el porcentaje de masa grasa obtenido por impedancia bioeléctrica para clasificar a prepúberes y adolescentes con sobrepeso-obesidad. Ésta es una herramienta que

se debe usar en la práctica clínica diaria para disminuir la prevalencia de este factor de riesgo cardiometabólico desde la edad pediátrica, y mejorar el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos jóvenes, que, como sabemos, se inician con un aumento sustancial de la adiposidad desde la niñez y que confirmamos mediante el análisis de la masa grasa por impedancia bioeléctrica en esta muestra de niños y adolescentes mexicanos, por lo cual se sugiere su uso de manera estandarizada en el seguimiento de pacientes pediátricos.

Conclusiones

En nuestro estudio, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en estudiantes mexicanos de 6 a 15 años fue mayor a la notificada por la ENSANUT 2020-2022. Encontramos que el porcentaje de masa grasa corporal fue mayor en la población urbana y en estudiantes de sexo femenino de nivel de secundaria, y se comprobó una fuerte correlación del percentil de IMC de los CDC con el porcentaje de masa grasa obtenido por impedancia bioeléctrica. Ambos tienen la misma utilidad para clasificar al paciente pediátrico con sobrepeso y obesidad en la población estudiada.

Realizar la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica es un método sencillo y accesible en nuestro medio, que ha sido validado en población pediátrica para medir la masa grasa y la masa libre de grasa, y se correlaciona con otros métodos de referencia en ambos sexos. Se puede utilizar para cuantificar el porcentaje de adiposidad y otros cambios en la composición corporal en el seguimiento del estado nutricional de un paciente, en el cual la masa grasa tiene implicaciones en la patogenia de enfermedades cardiometabólicas. La evaluación y el seguimiento más preciso en la disminución del exceso de peso corporal a expensas de la masa grasa desde edades tempranas de la vida ayudan a disminuir el impacto de este factor de riesgo cardiovascular en la prevalencia de complicaciones en la etapa adulta, con una consecuente mejora en la calidad de vida, así como la reducción del gasto público para enfermedades cardiometabólicas crónicas.

No se encontraron publicaciones que hicieran la correlación entre el porcentaje de IMC y el porcentaje de masa grasa en población pediátrica sana de áreas rurales y urbanas de México.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humarán I, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Publica Mex* 2023; 65 (Supl 1): S218-24.
2. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl 5): S213-56.
3. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 33-40.
4. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
5. Khoury M, Manlhiot C, Mccrindle Bw. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 742-51.
6. Anuario de Morbilidad de la Dirección General de Epidemiología 2022. Distribución de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad en población general de México. URL: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2022/morbilidad/nacional/distribucion_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf. Fecha última consulta: 12 de octubre de 2023.
7. Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, et al. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. Fecha última consulta: 12 de octubre de 2023.
8. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2009; 123: 750-7.
9. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151: e2022060640.
10. Lopez-Gonzalez D, Wells JCK, Parra-Carriedo A, Bilbao G, Mendez M, Clark P. Body composition assessment in mexican children and adolescents. Part 1: comparisons between skinfold-thickness, dual x-ray absorptiometry, air-displacement plethysmography, deuterium oxide dilution, and magnetic resonance imaging with the 4-C model. *Nutrients* 2022; 14(5): 1073.
11. Chula de Castro JA, Lima TR, Silva DAS. Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: a systematic review. *J Bodyw Mov Ther* 2018; 22: 134-46.
12. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 598-602.
13. Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte* 2011; 4: 167-74.
14. Lohman TG, Hingle M, Going SB. Body composition in children. *Pediatr Exerc Sci* 2013; 25: 573-90.
15. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694-701.
16. Azcorra H, Varela-Silva MI, Dickinson F. Birth weight and body composition in 6-to-8 years old Maya children. *Am J Hum Biol* 2021; 33(6): e23542.
17. Novelo Pérez JP, Aguilar Vargas E, Laviada Molina HA, Cobá Canto Y, Janssen Aguilar R, Méndez Domínguez NI. Frecuencia de acantosis en

- asociación a los valores antropométricos y cifras tensionales en una muestra de escolares del sureste de México. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 10: 33-40.
18. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens* 2018; 36: 1427-40.
19. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes* 2011; 35: 891-8.
20. Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Nakama C, Nishiyama T, et al. Infant weight gain and DXA-measured adolescent adiposity: data from the Japan Kids Body-composition Study. *J Physiol Anthropol* 2021; 40: 10.
21. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda. Aguascalientes: INEGI, 2021. URL: <https://www.inegi.org.mx/programascpv/2020/>. Fecha última consulta: 02.02.2021.
22. Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero A, Gaona-Pineda EB, et al. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre COVID-19. *Salud Publica Mex* 2021; 63: 444-51.
23. Ohara K, Nakamura H, Kouda K, Fujita Y, Mase T, Momoi K, et al. Similarities and discrepancies between commercially available bioelectrical impedance analysis system and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition assessment in 10-14-year-old children. *Sci Rep* 2023; 13: 17420.
24. Azcona C, Köek N, Frühbeck G. Fat mass by air-displacement plethysmography and impedance in obese/non-obese children and adolescents. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 176-82.
25. Aguirre CA, Salazar GD, Lopez de Romaña DV, Kain JA, Corvalán CL, Uauy RE. Evaluation of simple body composition methods: assessment of validity in prepubertal Chilean children. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 269-73.
26. De Souza Sant'anna M, Priore S.E., Franceschini S.D.C.C. Methods of body composition evaluation in children. *Rev. Paul. Pediatr.* 2009;27 (3): 315-321.
27. Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev.* 2013; 14(11):895-905. doi: 10.1111/obr.12061.

Dosis de vitamina D, nivel plasmático y profilaxis de la enfermedad metabólica ósea del prematuro

Vitamin D dose, plasma level and prophylaxis of metabolic bone disease of prematurity

M.^a Rosa Pérez-Piaya Moreno¹, Pilar Garrido-Orta², Patricia Pascual-Sánchez³, Marta García San Miguel⁴, Isabel Llana-Martín⁵, José Miguel Cárdenas Rebollo⁶

¹ Unidad de Neonatal. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Boadilla del Monte, Madrid (España)

² Oncología. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia (España)

³ Medicina familiar y comunitaria. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid (España)

⁴ Unidad de Neonatología. Hospital Universitario HM Nuevo Belén. Madrid (España)

⁵ Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Puerta HM del Sur. Móstoles, Madrid (España)

⁶ Matemática Aplicada. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

Resumen

Introducción. La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) afecta, en particular, a menores de 1.500 g y 32 semanas posmenstruales. ¿Qué importancia tiene la vitamina D (VD) en su profilaxis?

Objetivos. Conocer la dosificación de VD que reciben nuestros prematuros (alimentación más suplementos vitamínicos), relacionarla con niveles de calcidiol y riesgo de EMOP (fosfatasa alcalina > 500 UI/L y/o fósforo < 4,5 mg/dL) y entre todo ello, y estado de nutrición.

Diseño. Retrospectivo en menores de 32 semanas, distribuidos según el peso adecuado o bajo. Se recogieron dosis de VD y valores de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y 1-25-OH vitamina D₃ a los 15 días y al mes de vida.

Resultados. La muestra inicial fue de 42 pacientes. A los 15 días, los de bajo peso para la edad gestacional recibían menos VD (254,75 UI frente a 445,13 UI) y la fosforemia era también inferior (3,4 frente a 5,86 mmol/L). Al mes, con una muestra ya de 41, no

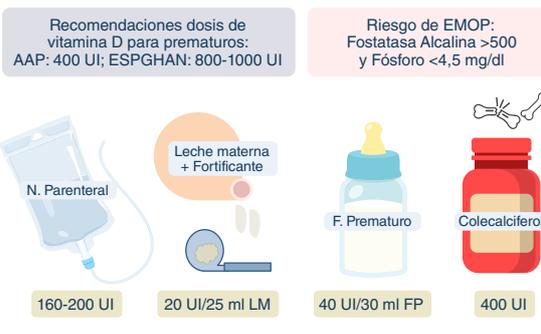
había diferencias en ningún biomarcador. A los 15 días, el 45,5% de los prematuros con calcidiol ≥ 30 ng/mL (nivel óptimo) presentaba riesgo de EMOP frente al 54,5% de los que tenían <30, sin significación. Al mes, llamativamente, pero también sin significación, el riesgo de EMOP era superior en el grupo de ≥ 30 ng/mL (33 frente a 26,6%). Dosis de VD ≥ 800 UI (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) no aportaron ventaja en la salud ósea.

Conclusión. No hallamos relación entre aportes subóptimos de VD y niveles de 25-OH-vitamina D₃ o parámetros de osteopenia, excepto para el fósforo a los 15 días. Proponemos individualizar aportes,

Correspondencia:

M.^a Rosa Pérez-Piaya Moreno
Unidad de Neonatal, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Avda. Cardenal Herrera Oria 167, 14.º D, 28034, Boadilla del Monte, Madrid, España
E-mail: mrperezpiaya@gmail.com

¿Conocemos los verdaderos aportes de vitamina D₃ a nuestros prematuros? ¿Cuál es su influencia en su salud ósea?



Resumen gráfico

determinando los niveles de calcidiol en analíticas realizadas a nuestros prematuros.

Palabras clave: Enfermedad metabólica ósea. Prematuridad. Pretérmino. Vitamina D.

Abstract

Introduction. Metabolic Bone Disease of Prematurity (POMD) particularly affects children under 1500g and 32 weeks postmenstrual. How important is vitamin D (VD) in its prophylaxis?

Goals. Know the dosage of VD that our premature babies receive (feeding plus vitamin supplements); relate it to calcidiol levels and risk of EMOP (Alkaline Phosphatase >500 IU/L and/or Phosphorus <4.5 mg/dL), and, among all this, and nutritional status.

Design. Retrospective in children under 32 weeks, distributed according to adequate or low weight. VD doses and values of Alkaline Phosphatase, Calcium, Phosphorus and 25-hydroxyvitamin D₃ were collected at 15 days and 1 month of age.

Results. Initial sample of 42 patients. At 15 days, those with low weight for gestational age received less VD (254.75 IU vs 445.13 IU) and phosphoremia was also lower (3.40 vs 5.86 mmol/L). After one month, with a sample size of 41, there were no differences in any biomarker. At 15 days: 45.5% of premature babies with calcidiol \geq 30ng/mL (optimal level) were at risk of EMOP compared to 54.5% of those <30: without significance. At one month, strikingly but also without significance, the risk of EMOP is higher in the \geq 30ng/mL group (33% vs 26.6%). VD doses \geq 800 IU (ESPGHAN) did not provide an advantage in bone health.

Conclusion. We found no relationship between suboptimal VD intake and 25-OH-vitamin D₃ levels or osteopenia parameters, except for phosphorus at 15 days. We propose to individualize contributions, determining calcidiol levels in analyzes performed on our premature infants.

Key words: Metabolic bone disease. Prematurity. Preterm. vitamin D.

Introducción

El término vitamina D (VD) engloba un grupo de compuestos liposolubles, cuya forma más activa es la 1-25-OH vitamina D₃, y la más detectada en la circulación, la 25-OH-vitamina D₃. Intervienen en la adecuada mineralización ósea: absorción intestinal de calcio, aposición al hueso, y regulación de la actividad osteoblástica y osteoclástica. Además, se

reconocen otras acciones beneficiosas sobre la salud muscular, inmunológica, cardiovascular y de prevención del cáncer⁽¹⁾. Durante el último trimestre de gestación se produce el pico de transferencia placentaria de calcio, fósforo y VD, por lo que el muy prematuro (<32 semanas) sufre carencia de estos factores implicados en la salud ósea. Esta y otras razones hacen de la enfermedad del metabolismo óseo un problema prevalente en esta población^(2,3).

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP), antes llamada osteopenia del prematuro, se caracteriza por una disminución del nivel esperado de mineralización ósea⁽⁴⁾, que, en su forma más grave, conduce al raquitismo. Las alteraciones bioquímicas y hormonales más importantes son la elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), la disminución del fósforo (P) y el incremento de la parathormona. No está claro el papel protector de la VD⁽⁴⁾, y se ha publicado que prematuros con EMOP establecida tienen niveles adecuados de VD⁽⁵⁾. Sin embargo, un 23% de los < 1.500 g y un 55% de < 1.000 g desarrollarían este trastorno si no recibiesen suplementos apropiados de calcio (Ca), P y VD⁽⁶⁾. Evaluamos el riesgo de EMOP determinando periódicamente, en el suero, Ca, Ca⁺⁺, P y FAL. La calcemia suele ser normal por acción de la parathormona, y el P y la FAL quedan como verdaderos biomarcadores de la EMOP. Según resultados de densitometría ósea⁽⁷⁾, la FAL muestra la mejor correlación: >500 UI/L detecta riesgo de osteopenia (sensibilidad del 100% y especificidad del >70%); >700 UI/L se asocia a desmineralización ósea; y >900 UI/L, junto con hipofosfatemia (<5,6 mmol/L), tiene sensibilidad diagnóstica del 100%^(8,9).

En la actualidad, no existe consenso en cuanto a las cantidades recomendables de vitamina D para prematuros: 400 UI para la Academia Americana de Pediatría (AAP), 400-1.000 para la Sociedad de Endocrinología y 800-1.000 UI para la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)⁽¹⁰⁻¹²⁾. La VD suministrada con la alimentación varía con los días, la condición clínica, y la diferencia de contenido y biodisponibilidad entre distintos tipos de nutrición (parenteral, leche materna, fortificantes y fórmula de prematuro), así que, en la mayoría de las unidades neonatales se opta por dar un suplemento independiente, entre 400 y 800 UI, de colecalciferol. Tampoco la concentración recomendable de 25-OH-vitamina D₃ en prematuros está bien definida: mínimo de 30 ng/mL para la ESPGHAN y de 20 ng/mL para la AAP^(10,11). Finalmente, mientras que para algunos investigadores dosis mayores de colecalciferol (800 UI frente a 400 UI) mejoran los niveles en la sangre, pero no la mineralización ósea a los tres meses⁽²⁾, para otros sí⁽¹³⁾.

Objetivos

- Saber si los prematuros de nuestras unidades reciben **cantidades apropiadas** de VD: al menos, 400 UI.
- Relacionar la cantidad total de VD recibida (nutrición parenteral [NP], fórmula de prematuro, fortificante de leche materna y complemento vitamínico) con **concentraciones plasmáticas**: óptimo, ≥ 30 ng/mL; carencial, < 20 ng/mL.
- Relacionar niveles de 25-OH-vitamina D₃ con **parámetros bioquímicos de riesgo de EMOP⁶**: FAL > 500 UI/L y/o niveles de P $< 4,5$ mg/dL.
- Relacionar niveles de 25-OH-vitamina D₃ con el **estado de nutrición del prematuro, según peso y edad posmenstrual**.

Población y métodos

Es un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de abril de 2022, sobre pretérminos < 32 semanas de edad gestacional de dos maternidades de un grupo hospitalario. Se excluyó a los prematuros con patología en el nacimiento o en los primeros días que impidiera progresar normalmente en la alimentación (por ejemplo, malformaciones congénitas que requiriesen intervención precoz y períodos largos de ayuno, enterocolitis necrotizante, etc.), y fallecidos antes de la valoración clínica de los 15 días de vida: cinco en total. La muestra final es de 42 pacientes (Tabla I).

A los 15 días de vida, se clasificaron según el peso en el nacimiento: peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), si $\geq p10$, y bajo peso para la edad gestacional (BPEG), si $< p10$. Al mes de vida, se empleó el peso en ese momento: $\geq p10$ corresponde a peso adecuado para la edad corregida (PAEC)

y $< p10$, a bajo peso para la edad corregida (BPEC). Dada la vida media de la VD en la sangre, a los 15 días escogimos el peso del nacimiento, porque buena parte de su concentración plasmática proviene del paso transplacentario (Figura).

En el nacimiento, 4 de los 42 prematuros (9,5%) eran BPEG. Al mes de vida, ya eran 16 sobre 41 (39%) los que quedaban bajo el p10 para la edad corregida (Tabla I).

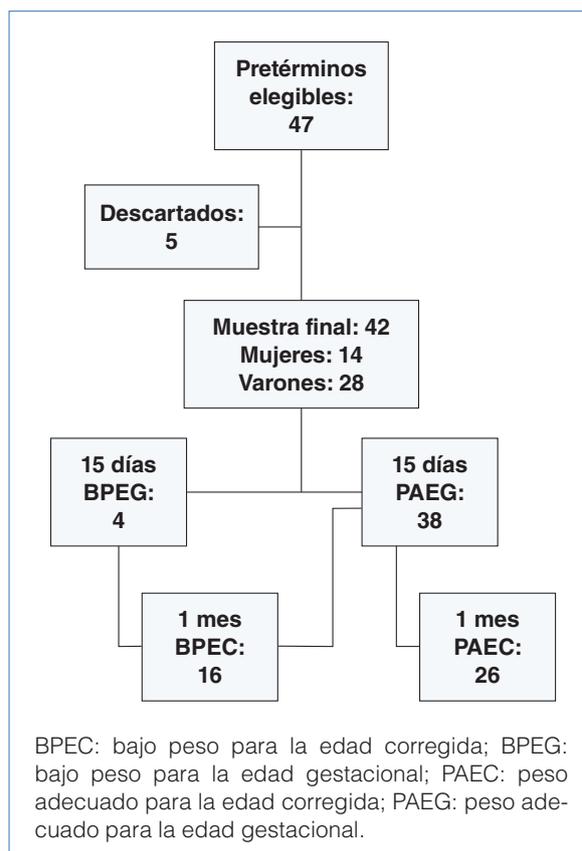


Figura. Distribución de pacientes de acuerdo con su peso (adecuado o bajo), a los 15 días y 1 mes de vida.

Tabla I. Características demográficas de la población a estudio, a los 15 días y 1 mes de vida.

	En el nacimiento N = 42	Al mes de vida N = 41
Sexo Varones: 28 Mujeres: 14	Varones: 28 Mujeres: 14	Varones: 27 Mujeres: 14
Edad posconcepcional media (rango)	29 ⁵ (25 ⁶ -31 ⁶)	35 ¹ (29 ⁶ -36 ⁴)
Peso: media (rango)	1.268,26 (790-1.740) g	1.748,05 (980-2.300) g
Bajo peso para la edad gestacional/corregida: n.º (%)	4 (9,52%)	16 (39%)
Peso adecuado para la edad gestacional/corregida: n.º (%)	38 (90,47%)	25 (61%)

Peso adecuado a la edad gestacional ($\geq p10$); bajo peso para la edad gestacional ($> p10$); peso adecuado para la edad corregida ($\geq p10$); bajo peso para la edad corregida ($> p10$).

Se recogieron los valores de Ca, P, FAL y 25-OH-vitamina D₃ a los 15 días y al mes de vida, anotando el peso y la edad posmenstrual o corregida. Además, en cada uno de esos momentos, se registró:

- Tipo y cantidad de nutrición: parenteral, enteral con fórmula de prematuro o lactancia materna con o sin fortificante.
- La cantidad de VD que recibe (UI) de cualquier procedencia:
 1. Nutrición parenteral: solución para perfusión de vitaminas liposolubles (40 UI de ergocalciferol/mL); dosis de 4 mL/kg de peso en el nacimiento (mínimo, 4 mL, y máximo, 10 mL). Esta cantidad permanece fija hasta la retirada completa de la NP.
 2. Fortificante de leche materna (20 UI de colecalciferol/25 mL de leche materna).
 3. Fórmulas de prematuro (en torno a 40 UI de colecalciferol/30 mL de leche reconstituida).
 4. Complemento vitamínico de administración enteral (colecalciferol). Comienza a administrarse al suspender la NP: dosis inicial de 400 UI, con posibles incrementos posteriores según criterio clínico.
 5. Leche materna no fortificada: cantidad de VD insignificante y no contabilizada.

Plan de análisis estadístico

Se calculó la relación entre variables continuas y cualitativas, mediante la *t* de Student para muestras independientes, previo test de homogeneidad de varianzas de Levene, cuando las variables eran de distribución normal, y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney en caso contrario. La asociación entre variables cualitativas se calculó mediante el test de

chi cuadrado o test exacto de Fisher, el más adecuado a cada situación. Se utilizó el programa SPSS statistics Versión 24; se consideró un nivel de alfa de 0,05 como significativo para todos los análisis.

Aspectos éticos y legales

Es una investigación aprobada por el comité de ética de investigación con medicamentos del grupo hospitalario (21.01.1756-GHM). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos, de acuerdo con la normativa del centro y la Ley de Protección de Datos.

Resultados

Vitamina D recibida y niveles de calcidiol, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (Tabla II)

A los 15 días de vida, los prematuros con BPEG recibían significativamente menos VD que los de PAEG: 254,75 UI frente a 510,59 UI ($p = 0,038$), pero sus concentraciones de calcidiol no presentaron diferencias (29,8 frente a 32,9 ng/mL). De los cuatro pacientes con BPEG, tres recibían incluso < 200 UI, todos nutridos por vía parenteral de forma predominante. De ellos, dos pacientes tenían un calcidiol inferior subóptimo, pero no carencial (21,8 y 25,3 ng/mL).

La fosforemia estuvo relacionada con el peso en el nacimiento: 3,4 mmol/L en los de BPEG frente a 5,86 mmol/L en los de PAEG ($p < 0,01$). No se obtuvo esta relación con el Ca ni con la FAL.

Al mes, tanto los de BPEC como los de PAEC recibían cantidades de vitamina D ≥ 400 UI (753,9 para los de PAEC frente a 775,6 para los de BPEC), y no había diferencias entre ellos ni en niveles de calcidiol ni en perfil bioquímico óseo.

Tabla II. Determinaciones relativas a salud ósea y suplementación con vitamina D₃. Distribución de los pacientes según el peso en el nacimiento y al mes (test U de Mann-Whitney).

	PAEG 15 ddv	BPEG 15 ddv	<i>p</i>	PAEC 1 mes de vida	BPEC 1 mes de vida	<i>p</i>
25-OH-vitamina D ₃ ng/mL (DS)	32,8 (8,1)	29,8 (11,6)	0,499	35,70 (9,4)	34,47 (14,7)	0,77
F.Alcalina UI/L (DS)	398,74 (169,9)	375,15 (120,9)	0,785	413,51 (143,6)	416,52 (119,1)	0,94
P mmol/l (DS)	5,86 (1)	3,40 (0,7)	<0,01	5,99 (1,3)	6,08 (0,7)	0,79
Ca mmol/L (DS)	10,04 (0,6)	9,37 (0,8)	0,052	9,99 (0,5)	10,13 (0,5)	0,38
Suplementos de vitamina DUI	510,59	254,75	0,038	753,9	775,6	0,77

BPEC: bajo peso para la edad corregida; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; ddv: días de vida; OH-vitamina: hidroxivitamina; PAEC: peso adecuado para la edad corregida; PAEG: peso adecuado a la edad gestacional.

Concentración óptima de 25-OH-vitamina D₃ (≥30 ng/mL) y nutrición

De los 42 prematuros, a las dos semanas de edad se obtuvieron 33 determinaciones de 25-OH-vitamina D₃: 29 fueron PAEG, y cuatro, BPEG. De ellos, 18 (62,1%) y uno (25%), respectivamente, tuvieron valores adecuados de VD, sin alcanzarse diferencia significativa entre ellos. Al mes, de los 41 pacientes aún ingresados (25 del grupo de PAEC y 16 del de BPEC), se determinó el calcidiol en todos. El 68% de los de PAEC y el 50% de los de BPEC tenían niveles ≥ 30, sin diferencia estadística.

Concentración óptima de 25-OH-vitamina D₃ y riesgo de EMOP

A los 15 días de edad, el 45,5% de los pacientes con patrón bioquímico de riesgo de EMOP tenía calcidiol ≥ 30 ng/mL, y no existía relación entre estos

Tabla III. Relación entre los valores de 25-OH-vitamina D₃ y riesgo de enfermedad del metabolismo óseo del prematuro (EMOP) a las 15 días y 1 mes (test exacto de Fisher).

	Riesgo de EMOP	Sin riesgo de EMOP	p
15 días de vida y 25-OH-vitamina D ₃ < 30	6	8	
15 días de vida y 25-OH-vitamina D ₃ ≥ 30	5	14	
			0,46
1 mes de vida y 25-OH-vitamina D ₃ < 30	4	11	
1 mes de vida y 25-OH-vitamina D ₃ ≥ 30	8	16	
			0,74

25-OH-vitamina: 25-hidroxivitamina.

niveles y la salud ósea. Al mes de edad, el 33,3% de los pacientes con calcidiol ≥ 30 ng/mL tenía patrón de riesgo de EMOP frente al 26,6% de los que tenían niveles < 30, sin significación (Tabla III).

Calcidiol, riesgo de EMOP y dosis de colecalciferol ≥ 800 UI al mes de vida

Al mes de vida, 24 pacientes recibían <800 UI (media: 585,14 UI), y 17, ≥800 UI (media: 977,27 UI). El 58,3% del primer grupo y el 68,7% del segundo alcanzaban valores adecuados de calcidiol: 45,92 ng/mL y 42,95 ng/mL. El 37,5% de los prematuros que recibían <800 UI y un 20% de los que recibían ≥800 UI presentaron patrón bioquímico de riesgo de EMOP, sin significación estadística (Tabla IV).

Discusión

La NP prolongada es un reconocido factor de riesgo para la osteopenia del prematuro⁽¹²⁾, tanto por el menor aporte de vitamina D como de P. A ello se une el hecho de que la suplementación oral, en nuestros centros, no se comenzaba a la vez que la nutrición enteral, sino hasta la retirada completa de la parenteral. En nuestra muestra, los de BPEG, con más tiempo de nutrición parenteral, recibieron dosis de VD muy inferiores a 400 UI, pero no tenían valores plasmáticos inferiores a los de PAEG. La dosificación de la VD es igualitaria para todos los recién nacidos, no ajustada al peso⁽¹⁴⁾, de forma que la teórica infradosificación podría no serlo si supiéramos las UI/kg de peso que necesita un prematuro. Mientras desconozcamos este dato, es importante adecuar la suplementación a los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D₃. Respecto al perfil bioquímico de riesgo de EMOP, sólo obtuvimos diferencia significativa en la fosforemia a los 15 días, inferior en los de bajo peso, todos alimentados, preferentemente, de forma parenteral. Las características de solubilidad y precipitación de la NP^(12,15) limitan, sobre todo, el aporte de fósforo.

Tabla IV. Al mes de vida: relación entre suplementos altos de vitamina D y el riesgo de enfermedad del metabolismo óseo del prematuro (EMOP), y entre estos suplementos y los niveles en sangre de 25-OH-vitamina D₃ (test exacto de Fisher).

	Riesgo de EMOP FAL > 500 / P < 4,5	Sin riesgo de EMOP FAL < 500/P > 4,5	p	25-OH-vitamina D < 30	25-OH-vitamina D ≥ 30	p
Suplemento de vitamina D ≥ 800 UI	3	12		6	11	
Suplemento de vitamina D < 800 UI	9	15		10	14	
			p = 0,3			p = 0,68

25-OH-vitamina: 25-hidroxivitamina; FAL: fosfatasa alcalina; P: fósforo.

Debido a la conocida restricción del crecimiento posnatal^(15,16), pasamos de un 9,5% de prematuros con bajo peso a un 39% al mes de vida. Intuitivamente, los pacientes con menor peso, por peor nutrición durante la gestación o los primeros días de vida, tendrían menores valores de calcidiol, pero ni a los 15 días ni al mes de edad se pudo demostrar relación entre ambas variables. A los 15 días, el pequeño tamaño de la cohorte de BPEG explicaría la falta de significación estadística. Además, la VD en la sangre tiene una vida media de 12-15 días, por lo que su nivel plasmático a las dos semanas proviene, en parte, de la recibida por paso transplacentario. El déficit de VD en la gestante es un factor de riesgo para alcanzar un nivel adecuado en el prematuro⁽¹⁷⁾, pero también lo son la insuficiencia placentaria y la menor duración de la gestación, y no tanto el peso del neonato. En el intervalo de realización de nuestro estudio, en la mayor parte de las gestantes de nuestros prematuros no se realizaron determinaciones de calcidiol, por lo que no ha sido posible establecer una relación clara entre los niveles de las madres y los de los hijos. Al mes, la mayoría de los prematuros no reciben NP y se alimentan con leche materna fortificada y/o fórmula para prematuros, ambas con mayor contenido vitamínico; además, al retirar la NP, indicamos suplementación directa con colecalciferol (empezando por 400 UI). En este momento, en el grupo de PAEC, el 68% alcanzó niveles óptimos de calcidiol y, entre los de BPEC, los alcanzó un 50%; sólo un prematuro de un mes tuvo un nivel carencial (<20 ng/mL) a pesar de recibir aporte adecuado. Dado que la suplementación con VD era constantemente más adecuada al mes de vida, se esperaban mejores resultados en ambos grupos.

Se admite que el perfil bioquímico de riesgo de EMOP se corresponde con FAL > 500 UI/L y P < 4,5 mg/dL (Figueras-Aloy et al)⁽⁷⁾, y el primer parámetro es el de mejor correlación. Teóricamente, un buen nivel de calcidiol en la sangre debería asociarse a mejor salud ósea. En nuestra muestra, esto sucede a los 15 días: entre los pacientes con niveles óptimos de 25-OH-vitamina D₃, el porcentaje de los que tienen patrón de riesgo de EMOP es mucho menor que el de los que tienen niveles subóptimos; sin embargo, al mes, son llamativos unos resultados contrarios. Además del tamaño muestral, otra explicación se halla en la limitada importancia de la VD en la osificación. Para Bronner et al⁽⁶⁾, la suplementación con VD no aumentaría la absorción de Ca y P, que tiene lugar, principalmente, por permeabilidad intestinal. Si al mes de vida la mayoría de los pacientes tienen una alimentación enteral completa en cantidad, composición, y aportes de calcio y fósforo, el principal factor negativo sería la escasa movilidad del prematuro. Montaner et al⁽¹⁸⁾ tampoco encontraron relación entre las concentraciones de calcidiol en la sangre y la osteopenia.

No hay consenso en la cantidad de VD recomendada para un prematuro extremo: 200-400 UI/día para la AAP y 800-1000 UI para la ESPGHAN. Tampoco está definida la concentración plasmática ideal de calcidiol: se recomienda >30 ng/mL en población adulta, pero no hay verdadera definición de deficiencia en prematuros⁽¹³⁾. A la amplitud en el rango de las dosificaciones recomendadas se une el hecho de que no se suelen sumar aportes provenientes de fuentes alimentarias y suplementos vitamínicos puros. La frecuente mezcla de distintos tipos de alimentación, añadido a que, muchas veces, la cantidad y la composición prescritas no se corresponden con lo que el paciente es capaz de comer (problemas de tolerancia, fundamentalmente), dificulta el cálculo exacto. Nosotros sumamos la VD total aportada, lo más aproximadamente posible, y comprobamos que, frecuente y, a veces, inadvertidamente, nuestros prematuros recibían, al mes, lo que para la ESPGHAN serían cantidades óptimas (>800 UI)⁽¹⁰⁾. Tomando esta dosis como referencia, analizamos los niveles en la sangre de calcidiol y los parámetros bioquímicos de riesgo de EMOP⁽⁷⁾, comparando prematuros que recibían ≥800 UI frente a los que no alcanzaban esta dosis. Para ninguno de los parámetros se hallaron diferencias. Anderson-Berry et al⁽¹³⁾ sí que las encuentran: mayores niveles de calcidiol y mejor densidad ósea. Estos autores sólo contabilizaban suplementos directos, por lo que el total suministrado debía ser mucho más elevado. Natarajan et al⁽²⁾ sí suman las unidades en la alimentación y en el suplemento independiente, y encuentran menos incidencia de déficit de VD en el grupo de 800 UI, pero no mejor densidad ósea. Nuestro trabajo, considerando todas las formas de administración, no halla mejor perfil de metabolismo óseo en el grupo de mayor dosis. Por último, señalamos el insuficiente conocimiento sobre la equivalencia entre el ergocalciferol (forma incluida en la NP) y el colecalciferol (en fórmulas de prematuro, fortificantes y suplementos vitamínicos). Según un estudio en adultos, el primero es menos efectivo para lograr subir la concentración de calcidiol plasmático⁽¹⁹⁾, mientras que las Recomendaciones del Consenso Mundial sobre Prevención y Tratamiento del Raquitismo Nutricional establecen la igualdad de ambas formas de VD⁽²⁰⁾. Este aspecto tiene menos importancia, pues, por vía parenteral, se administra significativamente menos VD que por vía enteral, lo que, por sí solo, explica la diferencia en estos niveles. Además, la suficiencia de vitamina D en prematuros se ha tomado de estudios en adultos, pero no existe una verdadera definición de insuficiencia en esta edad que tenga en cuenta sus funciones biológicas en esta edad⁽²¹⁾.

Mejoraríamos el estudio de la salud ósea del prematuro midiendo la parathormona⁽²²⁾ y realizando densitometría a partir de la edad de término. A pesar de las dudas sobre la importancia de la VD en esta pa-

tología y de la idoneidad de una u otra dosificación, no se deben olvidar otros beneficios, como la disminución del riesgo de síndrome de distrés respiratorio, que no ha sido objeto de nuestro estudio⁽²³⁾.

Recientemente Yuet-Ling et al⁽²⁴⁾ han comunicado la ausencia de relación entre concentración plasmática y aportes de VD en una cohorte de prematuros de cualquier edad gestacional; no obstante, el trabajo no resulta comparable, porque la edad a la que se realizaron las evaluaciones analíticas es muy superior a la de nuestros pacientes.

Las limitaciones del trabajo se deben a su carácter retroactivo, que motiva la pérdida de varias determinaciones plasmáticas. Tampoco fue posible contar con la valoración de la concentración plasmática de las madres, por no realizarse de manera rutinaria. Asimismo, no se tuvieron en cuenta otros factores que influyen en la correcta mineralización ósea, como el empleo de diuréticos de asa o los corticoides.

No podemos concluir que las suplementaciones de vitamina D₃ más elevadas, como las recomendadas por la ESPGHAN, den lugar a un mejor perfil bioquímico de metabolismo óseo. No hay conocimiento preciso de la cantidad de vitamina D₃ que ha de recibir un prematuro, y tampoco de los niveles plasmáticos adecuados y su trascendencia en su salud ósea. Mientras se establecen los márgenes de dosificación según el peso del paciente y la concentración en la sangre, al menos creemos necesario determinar periódicamente la 25-OH-vitamina-D₃ como parte del estudio de metabolismo óseo que se realiza a nuestros prematuros. Asimismo, se deberían tener en cuenta todas las fuentes de aporte a la hora de calcular la dosis total que queremos administrarles.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamina D para la salud esquelética y no esquelética: lo que debemos saber. *J Clin Orthop Trauma* 2019; 10: 1082-93.

2. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Pratap OT, Jain V, Gupta N, et al. Ensayo de suplementación diaria de vitamina D en bebés prematuros. *Pediatría* 2014; 133: e628-34.
3. Abrams SA; Comité de Nutrición. Requerimientos de calcio y vitamina D de lactantes prematuros alimentados por vía enteral. *Pediatría* 2013; 131: e1676-83.
4. Rústico SE, Calabria AC, Garber SJ. Enfermedad ósea metabólica del prematuro. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1: 85-91.
5. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J. Absorción neta de calcio en bebés prematuros: resultados de 103 estudios de equilibrio metabólico. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 1037-44.
6. Orth LE, O'Mara KL. Impacto de la exposición temprana a los diuréticos versus la tardía sobre la enfermedad ósea metabólica y el crecimiento en recién nacidos prematuros. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23: 26-33.
7. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Enfermedad ósea metabólica y densidad mineral ósea en lactantes muy prematuros. *J Pediatr* 2014; 164: 499-504.
8. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Fosfatasa alcalina sérica en serie como biomarcador temprano de la osteopenia del prematuro. *Medicina (Baltimore)* 2016; 95: e4837
9. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Enfermedad ósea metabólica del prematuro: diagnóstico y tratamiento. *Front Pediatr* 2019; 7: 143.
10. Bronsky J, Campoy C, Braegger C; Grupo de trabajo ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN sobre nutrición parenteral pediátrica. Guía ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN sobre nutrición parenteral pediátrica: Vitaminas. *Clin Nutr* 2018; 2366-78.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Sociedad Endocrina. Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
12. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, et al. Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral. Directrices clínicas de ASPEN: apoyo nutricional de pacientes neonatales con riesgo de enferme-

- dad ósea metabólica. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 570-98.
13. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Ensayo aleatorio de dos dosis de vitamina D3 en bebés prematuros <32 semanas: impacto de la dosis en el logro de la 25 (OH) D3 sérica deseada en una población de UCIN. *PLoS One* 2017; 12: e0185950.
 14. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. Comparación de tres regímenes de dosificación de vitamina D en bebés extremadamente prematuros: un ensayo controlado aleatorio. *J Pediatr* 2016; 174: 132-8.e1.
 15. Mena P, Milad M, Vernal P, Escalante MJ; en representación de la Rama de Neonatología, Sociedad Chilena de Pediatría. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87: 305-21.
 16. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Evaluación nutricional en bebés prematuros: un enfoque práctico en la UCIN. *Nutrients* 23 ; 11: 1999.
 17. Álvarez-Silvares E, Vilouta-Romero M, Borrajo-Hernández E, Morales-Serrano ML, Alves-Pérez MT. Concentraciones séricas maternas de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre y resultados adversos gestacionales. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84: 150-63.
 18. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván Del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88: 487-94.
 19. Seijo M, Mastaglia S, Brito G, Somoza J, Oliveri B. ¿Es equivalente la suplementación diaria con vitamina D2 o vitamina D3 en adultos mayores? *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 195-200.
 20. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thatcher TD, Ozono K, et al. Recomendaciones del consenso mundial sobre prevención y tratamiento del raquitismo nutricional. *Horm Res Pediatr*.2016; 85: 83-106.
 21. Oliver C, Watson C, Crowley E, Gilroy M, Page D, Weber K, et al. Prácticas de suplementación de vitaminas y minerales en bebés prematuros: una encuesta de unidades de cuidados especiales e intensivos neonatales de Australia y Nueva Zelanda. *Nutrients* 2019; 12: 51.
 22. Marín S. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S80-7.
 23. Zang R, Zhang Y, Zhang H, Zhang X, Lv Y, Li D. Asociación entre el nivel de vitamina D y el síndrome de dificultad respiratoria neonatal: una revisión sistemática y un metanálisis. *Pediatra frontal* 2022; 9: 803143.
 24. Yuet-ling Tung, Calabria AC, Kelly A. Estado de vitamina D en bebés prematuros con riesgo de enfermedad ósea metabólica del prematuro. *Matern Pediatr Nutr* 2017, 3: 1.

Guía de insuficiencia suprarrenal en pediatría

Guide to adrenal insufficiency in pediatrics

Sara Berrade Zubiri¹, Laura Bertholt Zuber², José Ignacio Labarta Aizpún³, María Clemente León⁴, María Aránzazu Escribano Muñoz⁵, Belén Roldán Martín⁶, Begoña Ezquieta Zubicaray⁷, Rafael Espino Aguilar⁸, Amparo Rodríguez Sánchez⁷, Sofía Quintero González⁹, Grupo de Trabajo de Suprarrenal de la SEEP

¹ *Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, Navarra (España);* ² *Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria (España);* ³ *Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza (España);* ⁴ *Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona (España);* ⁵ *Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia (España);* ⁶ *Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España);* ⁷ *Pediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid (España);* ⁸ *Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla (España);* ⁹ *Pediatría. Hospital Materno Infantil de Las Palmas. Las Palmas (España)*

Resumen

El término insuficiencia suprarrenal (IS) define la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir y mantener una secreción hormonal adecuada, dando lugar a una situación médica grave y potencialmente mortal.

La clínica es muy inespecífica, lo que hace que en muchos casos exista un retraso diagnóstico que incrementa el riesgo de inicio en forma de crisis suprarrenal.

Se clasifica en IS primaria (alteraciones en la glándula suprarrenal), secundaria (hipofisaria) o terciaria (hipotalámica). A su vez, puede dividirse en congénita y adquirida.

El grupo de trabajo de suprarrenales de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha elaborado esta guía, con recomendaciones generales que pueden ser útiles para el diagnóstico de la IS y su tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal; crisis adrenal; glucocorticoides.

Correspondencia:

Sara Berrade Zubiri
Pediatría, Hospital Universitario de Navarra, c/ Esquíroz,
31007, Pamplona, Navarra, España
E-mail: sberradz@cfnavarra.es
E-mail: sberradez@gmail.com

Abstract

The term adrenal insufficiency (AI) defines the inability of the adrenal glands to produce and maintain adequate hormonal secretion, resulting in a serious and life-threatening medical condition.

The symptoms are non-specific, which causes a delay in the diagnosis that increases the risk of presentation as an adrenal crisis in many cases.

It can be classified as primary (adrenal gland abnormalities), secondary (pituitary) or tertiary AI (hypothalamic). At the same time, it can be divided into congenital and acquired.

The Spanish Society of Pediatric Endocrinology adrenals working group has prepared this guide, including general recommendations that may be useful for the diagnosis and treatment of AI.

Key words: Adrenal insufficiency; adrenal crisis; glucocorticoids.

Introducción

Las glándulas suprarrenales constan de dos partes diferenciadas: la *corteza*, responsable de la síntesis de diversos esteroides (mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos), y la *médula*, encargada de la producción de adrenalina y noradrenalina (en este caso, en respuesta a estímulos del sistema nervioso simpático).

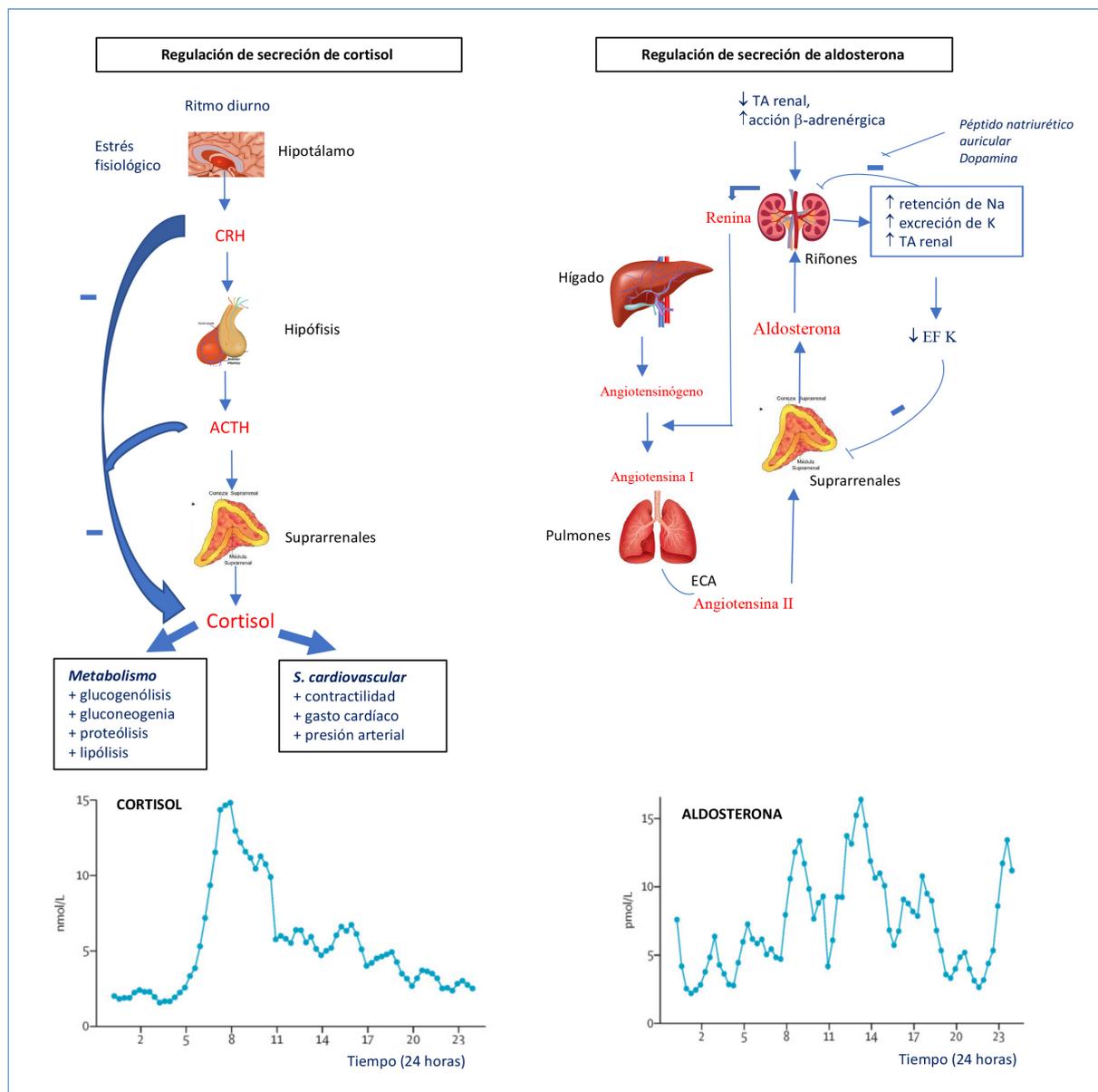


Figura 2. Regulación de secreción de cortisol y aldosterona. Adaptada de Stewart⁽²⁾.

mento del cortisol, que puede elevar hasta 20 veces sus niveles basales.

La insuficiencia suprarrenal (IS) define la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir y mantener una secreción hormonal adecuada, lo que da lugar a una situación médica grave y potencialmente mortal.

Se clasifica en IS primaria (alteraciones en la glándula suprarrenal), secundaria (hipofisaria) o terciaria (hipotalámica). A su vez, puede dividirse en congénita y adquirida.

Se estima una prevalencia en la infancia de 93-140 casos por millón para la IS primaria⁽³⁾ y de 150-280 por millón para la central⁽⁴⁾.

Cuando la IS se debe a una afectación de la producción de ACTH, no asocia déficit de mineralocorticoides, ya que su síntesis depende principalmente del sistema renina-angiotensina (Figura 2).

Etiología

La etiología de la IS es muy variada y debe orientarse en función de la edad del niño. La causa principal en el período neonatal y del lactante es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de *21-hidroxilasa*. En el niño mayor, la causa predominante es el tratamiento prolongado con corticoides, aunque cabe destacar un aumento de prevalencia de la etiología autoinmune en los últimos años. El resto de las causas es poco frecuente.

Como se ha detallado previamente, es posible clasificarlas según su origen (IS primaria, secundaria y terciaria) y, dentro de estos tres grupos, en formas congénitas o adquiridas⁽⁵⁾.

La **tabla I** recoge un resumen de las causas de IS primaria⁽⁶⁾. Las **tablas II y III** resumen las causas de IS secundaria y terciaria, respectivamente⁽⁷⁾.

Tabla I. Causas de insuficiencia suprarrenal primaria.

A. Insuficiencia suprarrenal primaria			
A1. Congénitas			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO
A1.1 Trastornos de la esteroidogénesis			
Deficiencia de 21-hidroxilasa	<i>CYP21A2</i>	201910	46,XX DSD. Virilización, pérdida salina e hiperandrogenismo
Deficiencia de 11-β-hidroxilasa	<i>CYP11B1</i>	202010	46,XX DSD. Hipertensión arterial e hiperandrogenismo
Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	<i>HSD3B2</i>	201810	46,XX y 46,XY DSD, pérdida salina, adrenarquia precoz, hiperandrogenismo e insuficiencia gonadal
Deficiencia de 17-α-hidroxilasa	<i>CYP17A1</i>	202110	46,XY DSD. Hipertensión, insuficiencia gonadal
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	<i>StAR</i>	201710	Forma más rara y grave. 46,XY DSD, pérdida salina. Insuficiencia gonadal. Depósito de gránulos lipídicos en la glándula suprarrenal
Déficit de P450 oxidorreductasa	<i>POR</i>	613571	46,XX y 46,XY DSD, insuficiencia gonadal, alteración de la función endoplásmica CYP450, malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler)
Déficit de P450sc (<i>side chain cleavage síndrome</i>)	<i>CYP11A1</i>	118485	46,XY DSD, insuficiencia gonadal y fenotipo similar a hiperplasia lipoidea
Deficiencia de factor 1 de la esteroidogénesis	<i>NR5A1 (SF-1)</i>	184757	46,XY DSD, pérdida salina en neonatos e insuficiencia gonadal
Deficiencia de aldosterona-sintetasa	<i>CYP11B2</i>	124080	Pérdida salina y fallo de medro
A1.2 Anomalías del desarrollo suprarrenal			
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	<i>NROB1 (DAX-1)</i>	300200	Reducción de secreción de cortisol y aldosterona. Hipogonadismo hipogonadótropo. Presentación neonatal (aunque de edad y gravedad variable)
Deficiencia de esfingosina-1 fosfato-liasa	<i>SGLP1</i>	603723	IS precoz, síndrome nefrótico, hipotiroidismo primario y síntomas neurológicos. Pueden presentar ictiosis, criptorquidia o inmunodeficiencia
Síndrome de delección de genes contiguos			IS asociada a distrofia muscular de Duchenne o deficiencia de glicerol cinasa. Por contigüidad de <i>NROB1</i> con el gen de la distrofina (E. Duchenne) y glicerol cinasa en el brazo corto del cromosoma (Xp21)
Síndrome IMAGE	<i>CDKN1C</i> <i>POLE1</i>	614732 618336	Retraso de crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal (adrenal) congénita y anomalías genitales . Dismorfias faciales. Inmunodeficiencia
Síndrome MIRAGE	<i>SAMD9</i>	617053	Mielodisplasia , infecciones invasivas graves, restricción de crecimiento, hipoplasia suprarrenal (adrenal), anomalías genitales y enteropatía con diarrea crónica
Síndrome SERKAL	<i>WNT4</i>	611812	Sex Reversal and dysgenesis of Kidneys, Adrenals, and Lungs . 46,XX DSD, displasia de riñones, suprarrenales y pulmones. RCIU, paladar hendido, defectos cardíacos, hernia diafragmática y malrotación intestinal

Síndrome de Meckel	<i>MKS1</i>	249000	Tríada: malformaciones cerebrales, riñones poliúísticos y polidactilia. Pueden presentar labio leporino/paladar hendido, anomalías cardíacas y genitales, fibrosis hepática y displasia ósea
Síndrome de Pallister-Hall	<i>GLI3</i>	165240	Hamartoma hipotalámico, disfunción hipofisaria, polidactilia, epiglotis bífida, anomalías renales y malformaciones genitourinarias
Síndrome de Galloway-Mowat	<i>WDR73</i>	251300	Retraso global del desarrollo, microcefalia progresiva, atrofia cerebral y cerebelosa progresivas, atrofia óptica progresiva, hernia de hiato y síndrome nefrótico resistente corticoterapia
Síndrome de Pena-Shokeir de tipo 1 (secuencia deformante de acinesia fetal)	<i>DOK7, RAPSN</i>	208150	Artrogriposis múltiple, anomalías faciales, RCIU, acinesia fetal, polihidramnios, hipoplasia pulmonar, defectos cardíacos y malrotación intestinal
Síndrome hidroletal	<i>HYLS1</i>	236680	Hidrocefalia, micro- y retrognatia, polidactilia, defectos cardíacos, anomalías genitales, estenosis de las vías respiratorias y malformaciones pulmonares
Pseudotrisomía 13		264480	Holoprosencefalia, polidactilia y anomalías craneales
A1.3 Defectos en el metabolismo del colesterol			
Deficiencia de lipasa ácida lisosómica (enfermedad de Wolman)	<i>LIPA</i>	278000	Forma fulminante infantil: hepatoesplenomegalia, fibrosis hepática, malabsorción, vómitos, fallo de medro, muerte. Cambios xantomatosos en el hígado, suprarrenales, bazo, sistema linfático y médula ósea. Calcificaciones suprarrenales, hipercolesterolemia y esteatorrea
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	270400	Sindactilia, 46,XY DSD, retraso mental, malformaciones craneofaciales, alteraciones del crecimiento y déficit de mineralocorticoides
A1.4 Resistencia congénita a ACTH. En general, déficit aislado de glucocorticoides, por lo que presenta una clínica similar a la IS de origen central, aunque la hiperpigmentación puede estar presente			
Triple A o síndrome de Allgrove	<i>AAAS</i>	231550	Acalasia, alacrimia, disfunción autonómica, periférica o central, retraso mental, sordera e hiperqueratosis
Deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG)	<i>MC2R</i> <i>MRAP</i> <i>otros</i>	202200 607398	Tipo 1 (MC2R). Tipo 2 (MRAP). Hiperpigmentación neonatal, hipoglucemia y fallo de medro. Déficit de cortisol, pero generalmente no de aldosterona
DFG: defectos en antioxidación mitocondrial	<i>NNT</i> <i>TXNRD2</i> <i>GPX1</i> <i>PRDX3</i>	614736 606448	Déficit de glucocorticoides. Fallo de medro, infecciones recurrentes, hipoglucemia, convulsiones y <i>shock</i>
DFG: efectos en la reparación de ADN	<i>MCM4</i>	609981	Defecto de reparación del ADN. Inmunodeficiencia primaria por deficiencia de células citolíticas naturales, infecciones virales de repetición, talla baja y microcefalia
A1.5 Defectos peroxisómicos			
Adrenoleucodistrofia ligada a X	<i>ABCD1</i> <i>ABCD2</i>	300100 300371 601081	Acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga. IS, deterioro neurológico progresivo con mielopatía progresiva, neuropatía periférica y leucodistrofia (alteraciones visuales, sordera, espasticidad y epilepsia)
Adrenoleucodistrofia neonatal autosómica recesiva	<i>PEX1</i>	601539	Forma de afectación intermedia. Hipotonía, encefalopatía, epilepsia, sordera neurosensorial, alteraciones visuales, ataxia e ictiosis

Síndrome de Zellweger	<i>PEX</i>	214100	Síndrome cerebrohepatorrenal. Trastorno de la biogenia del peroxisoma. Defectos de migración neuronal con grave disfunción neurológica, rasgos craneofaciales dismórficos, convulsiones neonatales y disfunción hepática. Fallo de medro y anomalías genitales
Enfermedad de Refsum	<i>PHYH, PEX7</i>	266500	Acúmulo de ácido fitánico en el plasma y los tejidos. Anosmia, cataratas, retinosis pigmentaria, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa. Sordera, ictiosis, anomalías esqueléticas y arritmia cardíaca
A1.6 Defectos mitocondriales			
Síndrome de Kearns-Sayre	<i>mitDNA del</i>	530000	Oftalmoplejía progresiva externa, miopatía, retinopatía pigmentaria, bloqueo cardíaco, ataxia y otras endocrinopatías
Síndrome de Pearson	<i>mitDNA del</i>	557000	Anemia sideroblástica refractaria, vacuolización de precursores de la médula ósea y disfunción pancreática exocrina. Acidosis láctica
Síndrome MELAS	<i>MT-TL 1 y otros 18 genes</i>	540000	Encefalomiopatía, acidosis láctica y pseudoictus. Multisistémico y progresivo
Deficiencia combinada del complejo mitocondrial	<i>MRPS7</i>	617872	Variable. Sordera neurosensorial, disfunción hepática y renal, y menor afectación neurológica. Hipogonadismo. Acidosis láctica
Deficiencia del complejo mitocondrial I	<i>NDUFA5</i>	612360	CIR, anomalías neurológicas, espasticidad, corea y epilepsia. Hernia diafragmática. Acidosis láctica
A1.7 Defectos lisosómicos			
Deficiencia de esfingosina 1 fosfatilasa	<i>SGPL1</i>	603729	IS precoz, síndrome nefrótico resistente a corticoides, hipotiroidismo primario y síntomas neurológicos. Ictiosis, criptorquidia, inmunodeficiencia y afectación neurológica
A2. Adquiridas			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO CLÍNICO
• Suprarrenalitis autoinmune			
Aislada	<i>HLA-DR3/DR4, HLA B8, CTLA-4</i>		
Síndrome poliglandular AI de tipo 1 (SPA1, APECED)	<i>AIRE</i>	240300	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y otras enfermedades autoinmunes (hipogonadismo hipergonadótropo, enfermedad tiroidea, hepatitis y vitíligo)
Síndrome poliglandular AI de tipo 2 (SPA2)	<i>HLA-DR3 y CTLA-4</i>	269200	IS, enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes mellitus. Vitíligo y fallo ovárico precoz.
• Hemorragia/infarto con afectación bilateral			
Traumática			
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen			
Anticoagulación			
• Drogas			
Mitotano, ketoconazol, metirapona, megestrol, etomidato, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, anticuerpos monoclonales y antirretrovirales			
• Infecciones			
Virales: VIH y citomegalovirus			
Fúngicas: coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y criptococosis			

Micobacterias: tuberculosis
Amebas
• Infiltrativa
Hemocromatosis, histiocitosis, sarcoidosis, amiloidosis y neoplásica

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DSD: desarrollo sexual diferente; IS: insuficiencia suprarrenal; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla II. Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria.

CONGÉNITAS			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO CLÍNICO
Aplasia/hipoplasia hipofisaria			Obesidad y pelo rojo
Deficiencia hormonal múltiple de la pituitaria anterior	<i>HESX1</i> (AR, AD)	601802	Displasia septoóptica (hipoplasia del nervio óptico, deficiencia de hormonas hipofisarias y defectos de la línea media cerebral)
	<i>SOX3</i> (lig X)	313430	
	<i>PAX6</i> (AR)	607108	
	<i>BMP4</i> (AR)	607932	
	<i>FGFR1</i> (AD)	136350	
	<i>ARNT2</i> (AR)	606036	
	<i>LHX3</i> (AR)	600577	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Malformaciones esqueléticas, sobre todo vertebrales. Sordera neurosensorial
	<i>LHX4</i> (AD)	602146	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Malformaciones pulmonares y distrés respiratorio
Holoprosencefalia	<i>PROP1</i>	601538	Deficiencia hipofisaria múltiple no sindrómica. Hipoglucemia, malabsorción y deficiencia de gonadotropinas
	<i>GLI2</i> (AD, haploinsuficiencia)	165230	Defectos de la línea media (defectos del nervio óptico, fisura palatina, etc.)
Síndrome de interrupción del tallo hipofisario	<i>FGF8</i> (AD, AR)	600483	Síndrome de Kallman. Síndrome de Moebius. Displasia septoóptica
	<i>PROKR2</i> (AD)	607123	Micropene, asimetría facial, hipoglucemia neonatal. Síndrome de Kallman. Displasia septoóptica. Otros genes implicados: <i>HESX1</i> , <i>LHX4</i> , <i>OTX2</i> y <i>SOX3</i>
Síndrome DAVID	<i>NFKB2</i>	164012	<i>Deficient anterior pituitary with variable immune deficiency syndrome</i> . Inmunodeficiencia variable
Deficiencia aislada de ACTH	<i>TBX19</i>	604614	Fallo de medro, hipoglucemia neonatal grave y colestasis
	<i>POMC</i>	176830	
Proteína convertasa 1	<i>PCSK1</i>	162150	
ADQUIRIDAS			
Retirada de corticoesteroides tras administración prolongada			
Tumores: craneofaringioma			
Trauma			
Radioterapia			
Hipofisitis linfocitaria			
Cirugía			

Tabla III. Causas de insuficiencia suprarrenal terciaria.

CONGÉNITAS
Deficiencia de CRH
Hipercortisolemia materna
ADQUIRIDAS
Desórdenes inflamatorios
Trauma
Radioterapia
Cirugía
Tumores
Patología infiltrativa: sarcoidosis, histiocitosis X y hemocromatosis
Deficiencias transitorias de ACTH debido a la supresión hipotalámica de secreción de CRH
Retirada de corticosteroides tras administración prolongada
Tratamiento con acetato de megestrol
Resección de tumor unilateral secretor de cortisol
Resección de tumor secretor de ACTH
Hijos de madres que recibieron tratamiento con corticoesteroides

ACTH: corticotropina; CRH: corticoliberina.

A continuación, se describen las características principales de algunas de las etiologías más relevantes.

1. Hiperplasia suprarrenal congénita

Engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. En función del déficit enzimático se conocen diferentes formas clínicas. La base fisiopatológica involucra una serie de alteraciones inactivadoras de genes que codifican enzimas y/o coenzimas implicadas. Su forma clásica o grave representa la causa de IS primaria más frecuente en edad pediátrica, con una incidencia estimada de 1:10.000 a 1:18.000 nacidos vivos⁽⁸⁾. De manifestación neonatal, la clínica más frecuente es la virilización en niñas y la crisis de pérdida salina a las 2-3 semanas de vida en ambos sexos⁽⁹⁾.

2. Enfermedades peroxisómicas: adrenoleucodistrofia

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por alteraciones en el gen *ABCD1* (*ATP-Binding Cassette, Subfamily D, Member 1 gen*). Como resultado, el transporte de ácidos grasos de cadena muy larga se ve afectado, sin poder concretarse su betaoxi-

dación y degradación, y desencadena su acúmulo en los órganos afectados (sistema nervioso central, células de Leydig y corteza suprarrenal). Se trata, por tanto, de una neuropatía degenerativa desmielinizante que afecta tanto al sistema nervioso central como a los nervios periféricos y puede asociar IS hasta en un 80% de los casos.

3. Hipoplasia suprarrenal congénita

Está causada por mutaciones puntuales o deleciones del gen *NROB1* (*DAX-1*) en Xp21. Presenta herencia ligada al X y se manifiesta como un cuadro pierde sal en el período neonatal o del lactante, o con hipogonadismo hipogonadótropo e infertilidad en la edad adulta. No hay una clara relación fenotipo-genotipo, con gran variabilidad clínica intrafamiliar⁽¹⁰⁾.

4. Síndrome de la triple A o síndrome de Allgrove

Su produce por mutaciones en el gen *AAAS*, localizado en 12q13, que codifica la proteína ALADIN (*alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency neurologic disorder*)⁽¹¹⁾, aunque no se encuentran alteraciones en el 5% de los casos. La herencia es autosómica recesiva, y en la mayoría no existe historia familiar.

Se caracteriza por IS secundaria a resistencia a la ACTH, alacrimia (ausencia de lágrimas), acalasia y síntomas neurológicos progresivos. Los pacientes pueden presentar un cuadro incompleto, sin fallo suprarrenal. Durante su evolución pueden aparecer las distintas entidades que se asocian a este cuadro. Para su diagnóstico se requiere la presencia de uno o dos de los síntomas principales. Cuando se produce el fallo suprarrenal, en la mayoría de los casos se trata de un déficit aislado de glucocorticoides.

5. Deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG)

Generalmente se manifiesta en la infancia con síntomas de déficit de cortisol y exceso de ACTH. Cursa con déficit de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, pero sin pérdida salina. De herencia autosómica recesiva, desde el punto de vista genético es una enfermedad heterogénea ligada a varios *loci*⁽¹²⁾.

Las formas más importantes son:

- DFG de tipo 1: mutaciones en el gen *MC2R* (gen del receptor de la ACTH) localizado en 18p11.2; representa aproximadamente el 25% de los casos.

- DFG de tipo 2: con defectos en *MRAP* (*Melanocortin 2 receptor accessory protein*), situado en 21q22.1, en el 20% de los pacientes.

Además, se ha relacionado con mutaciones en otros genes, como *MCM4* (8q12-q13), *NNT* (5p12) (DFG de tipo 4) y *TXNRD2* (22q11.21) (DFG de tipo 5). Algunas mutaciones parcialmente inactivantes en *STAR* (8p11.2) (DFG tipo 3) y *CYP11A1* (15q23-q24) asocian un fenotipo similar.

En el período neonatal, la clínica más frecuente es la hipoglucemia, la ictericia y el *shock*. La hiperpigmentación suele aparecer después de unos meses por la estimulación exagerada de la proopiomelanocortina (POMC), estimulada, a su vez, por la resistencia a la ACTH (con frecuencia superior a 1.000 pg/mL). En niños mayores se manifiesta con hipoglucemia, letargo, convulsiones y *shock*, con frecuencia durante procesos infecciosos intercurrentes. De forma ocasional puede presentar otras características asociadas, como la talla alta que exhiben algunos pacientes con mutación en *MC2R* (DFG de tipo 1).

El diagnóstico de la DFG se confirma ante niveles muy elevados de ACTH y cortisol bajo o ausente, pero sin afectación del eje renina-aldosterona.

6. Suprarrenalitis autoinmune o enfermedad de Addison

Está causada por un proceso autoinmune mediado por células. En los niños representa el 15% de los casos de IS primaria; en los adultos es la causa principal de esta patología⁽¹³⁾. El 86% de los pacientes diagnosticados de IS autoinmune presenta anticuerpos contra las diferentes enzimas (sobre todo anti-21-hidroxilasa) de la corteza suprarrenal⁽¹⁴⁾.

Puede presentarse de forma aislada (suprarrenalitis autoinmune aislada, asociada a HLADR3, CTLA-4) o asociada a otras patologías autoinmunes en los síndromes poliglandulares autoinmunes, que se clasifican en 1 y 2:

- Síndrome poliglandular autoinmune 1 o APECED (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis mucocutánea y distrofia ectodérmica): es un trastorno autosómico recesivo muy raro causado por mutaciones en el gen *AIRE*, ubicado en el cromosoma 21q22.3. Dicho gen se expresa en el timo, los nódulos linfáticos, el páncreas, la corteza suprarrenal y el hígado fetal. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo; raramente, tiroiditis crónica y diabetes mellitus.

- Síndrome poliglandular autoinmune 2: es más prevalente. Está asociado a HLADR3 y CTLA-4. La IS es su principal manifestación, frecuentemente asociada a tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus de tipo 1. Aproximadamente el 50% de los casos son familiares, con diferentes tipos de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica). La mayoría se presenta entre los 20 y los 40 años.

7. Hemorragia e infarto de la glándula suprarrenal

La hemorragia o trombosis venosa bilateral puede originar una IS aguda. Clásicamente se ha descrito en la meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), y más raramente asociada a *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *H. influenzae* y *S. aureus*. También se ha descrito en neonatos como consecuencia de un trauma obstétrico con afectación del plexo vascular subcapsular.

Factores de riesgo mayores de hemorragia suprarrenal son: uso de anticoagulantes o heparina, enfermedad tromboembólica, estados de hipercoagulabilidad, como síndrome antifosfolípido, trauma, postoperatorio, sepsis y, en general, cualquier causa de estrés grave.

8. Insuficiencia suprarrenal secundaria a retirada de corticosteroides tras administración prolongada

La administración crónica de corticoides por diferentes vías (oral, intramuscular, intranasal, inhalatoria, transdérmica o intraorbitaria) puede producir una supresión de CRH y secundariamente un déficit de ACTH, que, si se prolonga en el tiempo, origina una atrofia de la corteza suprarrenal.

La recuperación del efecto supresor suele durar entre seis y nueve meses, pero en ocasiones se puede prolongar incluso hasta los dos años.

La supresión del eje HHS dependerá, en mayor o menor medida, de la dosis, la vía de administración, la duración, la potencia del corticoide utilizado y la propia variabilidad interindividual.

Vía de administración:

- Vía **sistémica**: máximo riesgo, sobre todo si la acción es prolongada.

La vía endovenosa se utiliza en situaciones críticas o cuando se precise megadosis.

La vía oral es la más utilizada en tratamiento prolongado; presenta una buena absorción oral y el riesgo de IS depende de la dosis y la duración.

En la vía intramuscular, el músculo tiene escasa capacidad para metabolizar el corticoide; preparados solubles (Actocortina®) se absorben rápidamente, pero los insolubles (Trigón®) se absorben lentamente y el efecto perdura semanas.

- **Vía inhalada:** puede producir efectos sistémicos, aunque con menor intensidad que la vía oral, y es especialmente relevante a nivel de crecimiento y composición corporal (peso y masa ósea)⁽¹⁵⁾. El riesgo en dosis bajas o moderadas es excepcional (fluticasona < 200 o budesonida < 400 µg/día), pero en dosis altas (fluticasona > 500 o budesonida < 800-1000 µg/día) se precisa monitorizar el eje HHS, así como aleccionar a las familias sobre los síntomas de IS⁽¹⁶⁾.
- **Vía cutánea:** los corticoides tópicos más potentes (clase IV), como el clobetasol o la betametasona, pueden suprimir el eje, incluso con dosis bajas⁽¹⁷⁾. Los factores predisponentes son: menor edad, mayor extensión, mayor potencia, duración prolongada, zona anatómica (de mayor a menor: párpados, escroto, cuero cabelludo y pliegues), vehículo utilizado (ungüento > pomada > crema > gel > loción > aerosol) y uso de vendajes oclusivos. Hay que tener en cuenta que pueden estar presentes en preparados de herboristería o productos cosméticos. Los corticoides tópicos de potencia alta y muy alta (clase III, IV) no deben utilizarse en menores de 1 año.
- **Vía intraarticular:** es de absorción variable. Se usan corticoides insolubles para mantener altas concentraciones en el espacio intraarticular.
- **Otras vías:** la intranasal y la intraocular tienen escasa repercusión sobre el eje, por lo que sólo dosis elevadas y duraderas requerirán un descenso gradual.

Dosis empleada: el mayor riesgo de IS se producirá con dosis suprafisiológicas (>10-12 mg/m²/día) de equivalencia en hidrocortisona (HC), de administración diaria, de forma fraccionada y con dosis nocturna.

Duración: es el factor más importante.

- **Menor de 14 días:** excepcionalmente produce supresión del eje HHS y, por tanto, su rápida suspensión no se acompaña de complicaciones, salvo los que reciben ciclos cortos y frecuentes.

- **Entre 14 y 30 días:** riesgo intermedio, por lo que se recomienda la retirada gradual y vigilar los síntomas de IS. El riesgo será alto, con dosis >15-20 mg/m²/día y variable entre 5 y 15 mg/m²/día. En general, existe gran variabilidad individual respecto a la dosis y el tiempo necesario para suprimir el eje, que es muy difícil de predecir.
- **Mayor de 30 días:** el riesgo es importante, se requiere una retirada gradual y siempre precisa una evaluación funcional del eje HHS.
- **Otros factores:** inducen mayor riesgo de supresión del eje las **dosis diarias** que las administradas en días alternos, las **nocturnas** que las matutinas y las **repartidas** en 2-3 tomas frente a las de una única toma.

Clínica

Los síntomas cardinales de la IS fueron descritos por Thomas Addison en 1855. Incluyen debilidad, fatiga, anorexia, apatía, hipotensión arterial e hiperpigmentación cutánea (específica de la IS primaria, pero ausente en el déficit de ACTH).

La forma de presentación y su gravedad varían en función de la edad y la patología subyacente, con cuadros más graves en la IS primaria y a menor edad. En general, el comienzo es insidioso, con síntomas inespecíficos que conducen con frecuencia a un diagnóstico tardío⁽¹⁸⁾. En ocasiones, el diagnóstico de IS se realiza cuando se desencadena una crisis suprarrenal, que constituye una urgencia médica con grave riesgo para la vida y que debe sospecharse ante una situación de hipotensión refractaria⁽¹⁹⁾.

En el planteamiento diagnóstico inicial es importante establecer el origen de la IS. Algunos síntomas son comunes a las formas primarias y centrales, pero otros son específicos y orientan la clasificación. De esta manera, la presencia de hiperpigmentación y de un cuadro pierde sal nos indicará que el origen está en la glándula suprarrenal.

Síntomas comunes de insuficiencia suprarrenal

Deficiencia de cortisol: clínica inespecífica, como astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, apatía, tristeza, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Los signos guía son la presencia de hipotensión e hipoglucemia.

Deficiencia de andrógenos: se manifiesta a partir de la pubertad con vello axilar y pubiano disminuido o ausente, y pérdida de la libido (en varones púberes, los hallazgos clínicos son poco frecuentes por la producción de andrógenos testiculares).

Síntomas específicos de insuficiencia suprarrenal primaria

Deficiencia de mineralocorticoides: deshidratación, hipotensión, hipovolemia, pérdida de peso y avidez por la sal. En el recién nacido y el período neonatal se presenta como un cuadro brusco de pérdida salina con hiponatremia grave, con natriuria elevada, hiperpotasemia, hipovolemia y acidosis metabólica. En el niño mayor, los síntomas son más inespecíficos.

Elevación de ACTH: da lugar a aparición progresiva de hiperpigmentación de la piel y las mucosas. En pacientes con inicio reciente de la enfermedad puede no estar presente⁽²⁰⁾.

Síntomas específicos de insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

La IS central puede asociar otras deficiencias hormonales hipofisarias o hipotalámicas. En las formas congénitas, la clínica es precoz, y puede manifestarse con hipoglucemia en el neonato, que será más grave si hay una deficiencia combinada de ACTH y hormona de crecimiento, o en alguna ocasión como un cuadro de colestasis neonatal. Cuando hay afectación de las células neuronales que segregan la hormona antidiurética, presentan también diabetes insípida.

Diagnóstico

El diagnóstico de IS se realiza en tres etapas: 1) confirmación del déficit de cortisol; 2) diagnóstico diferencial entre IS primaria o central; y 3) diagnóstico etiológico.

1. Confirmación del déficit de cortisol

Se consideran valores normales de cortisol plasmático cifras entre 5 y 25 µg/dL (137-689 nmol/L) siempre y cuando la extracción analítica se realice a primera hora de la mañana, entre las 8:00-y las 9:00 horas. Además, hay que tener en cuenta que los recién nacidos no tienen establecido el ritmo circadiano, por lo que el valor de cortisol sólo se tendrá en cuenta en situaciones de hipoglucemia, y que en las formas de IS secundarias-terciarias la concentración de cortisol puede, en ocasiones, encontrarse en rango normal.

La determinación de cortisol en la saliva, aun siendo un buen método de cribado en adultos, no ha sido validado en niños, y el cortisol libre en la orina no es útil para el diagnóstico de IS.

La mayor parte de los autores establece la cifra de cortisol inferior a 3 µg/dL (82 nmol/L) como diagnóstica de IS y, si es superior a 15 µg/dL (413 nmol/L), prácticamente la descarta⁽²¹⁾. Los valores entre 3 y 5 µg/dL (82-137 nmol/L) son altamente sugestivos de IS, aunque una pequeña proporción de sujetos sanos puede encontrarse en este rango. Así, valores de cortisol entre 3 y 15 µg/dL (82-413 nmol/L), y sobre todo entre 5 y 20 µg/dL (137-551 nmol/L), en presencia de estrés, son inespecíficos y pueden corresponder tanto a sujetos normales como insuficientes⁽²²⁾. En estos casos, cuando exista sospecha clínica, se requieren test adicionales dinámicos para confirmar o descartar el diagnóstico, prioritariamente el test corto de ACTH.

Test corto de ACTH (Synacthen®): dosis estándar de ACTH intravenosa o intramuscular (15 µg/kg en el recién nacido; 125 µg hasta los 2 años; y 250 µg en mayores de 2 años) con medición de cortisol sérico previo y a los 30 y 60 minutos: se considera respuesta normal si el cortisol aumenta entre 7 y 10 µg/dL sobre el valor basal o un valor > 18 µg/dL a los 60 minutos del estímulo.

Aspectos que se deben tener en cuenta:

- No se recomienda su uso en las 4-6 semanas siguientes a un daño hipofisario-hipotalámico, porque la glándula suprarrenal puede responder todavía al estímulo exógeno con ACTH y dar un resultado falsamente normal. Por el contrario, cuando no es estimulada por la ACTH endógena durante un período prolongado, la glándula suprarrenal involuciona⁽²³⁾.
- Algunos pacientes con IS secundaria pueden responder adecuadamente a una dosis estándar. En estos casos, la utilización de ACTH endovenosa en dosis bajas (0,5 µg//1,73 m²) aumenta la sensibilidad del test (respuesta baja si el cortisol a los 30 minutos es < 16 µg/dL y normal si es > 22 µg/dL).
- Cuando el test corto de ACTH es dudoso o se evalúa tras un daño reciente hipofisario-hipotalámico, se pueden utilizar otros test de estímulo⁽²⁴⁾, aunque en general se usan muy poco en la clínica diaria (hipoglucemia insulínica, metirapona y glucagón).

Diagnóstico de deficiencia de mineralocorticoides y andrógenos

- **Mineralocorticoides:** se realiza valorando electrolitos (Na⁺ y K⁺), la actividad de la renina en el plasma y la aldosterona. La actividad de la renina en el plasma está elevada cuando hay deficiencia de mineralocorticoides. Generalmente,

el eje renina-aldosterona no está afectado en la IS secundaria y terciaria.

- **Andrógenos suprarrenales:** están menos afectados (DHEA y DHEA-S, en general, en rango normo-bajo) en las IS primaria y central. Por el contrario, están elevados en la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*).
- **Otros precursores que se pueden ver alterados en HSC según el bloqueo enzimático:** 17-OH-pregnenolona, progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona, 11-desoxicortisol, DOCA y corticosterona.

2. Diagnóstico diferencial entre insuficiencia suprarrenal primaria o central

Nivel plasmático de ACTH: al igual que el cortisol, se libera de forma pulsátil y alcanza su pico máximo a primera hora de la mañana. Es muy inestable en la sangre y tiene elevada adherencia a los tubos de extracción, por lo que es muy importante la correcta preparación de la muestra analítica para su medición: tras la extracción debe conservarse en frío, centrifugarse y congelarse inmediatamente.

Valores que superen dos veces el límite alto de la normalidad (VN: 10-60 ng/L) son altamente sugestivos de IS primaria.

En general, la medición de la ACTH no es de utilidad para el diagnóstico sindrómico de IS, pues pueden hallarse concentraciones bajas, normales o elevadas dependiendo de a qué nivel del eje HHS se encuentre el defecto responsable. Es de utilidad en casos de sospecha de IS primaria y cortisol basal en rango no diagnóstico; en estas circunstancias, una concentración de ACTH claramente elevada confirma una IS, al menos subclínica, e indica una afectación primaria.

Test de estímulo con CRH (1 µg/kg, máximo 100 µg): se usa para valorar la reserva hipofisaria de ACTH. La respuesta es pobre en la IS secundaria y exagerada en la IS terciaria.

Se asocia con efectos secundarios desagradables, como enrojecimiento facial.

3. Diagnóstico etiológico

Insuficiencia suprarrenal primaria:

- ACTH, aldosterona y actividad de la renina plasmática, determinación de 17-OH-progesterona y otros precursores esteroides (11-desoxi-

cortisol, 11-desoxicorticosterona, 17-OH-pregnenolona, androstenediona).

- Estudio inmunológico: anticuerpos antisuprarrenales (sensibilidad del 70% y especificidad > 90%). Si son positivos, hay que descartar síndromes poliglandulares autoinmunes: anticuerpos contra la tiroides (antiperoxidasa, antitiroglobulina y TSI), paratiroides (receptor sensor del calcio), páncreas (IA2 y GAD) y gonadal (CYP17).
- Ácidos grasos de cadena muy larga en la sangre.
- Estudio de agentes infecciosos: Mantoux, virus de la inmunodeficiencia humana y citomegalovirus.
- Estudio de imagen: ecografía y/o tomografía axial coputarizada abdominal.
- Estudio genético según sospecha clínica.

Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria:

- Hay que descartar otras deficiencias hormonales hipofisarias.
- **Test de hipoglucemia con insulina y de estímulo con glucagón:** con ambos se puede valorar de forma conjunta la respuesta secretora de la somatotropina y la ACTH. En el test de hipoglucemia con insulina, el riesgo de hipoglucemia grave es mayor si asocia déficit de ACTH y somatotropina.
- **Estudio de imagen:** resonancia magnética de la silla turca (displasia septoóptica, signo de la tríada, malformaciones cerebrales, hemorragias, tumores, etc.).

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal

1. Terapia sustitutiva de mantenimiento

El tratamiento de la IS primaria requiere la corrección del déficit de cortisol y aldosterona mediante el reemplazo fisiológico con glucocorticoides y mineralocorticoides; estos últimos no son necesarios en el tratamiento de la IS secundaria y terciaria.

Glucocorticoides

En condiciones fisiológicas, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano y alcanza un pico en-

tre las 6:00 y las 8:00 horas, con una tasa aproximada de producción de 6-8 mg/m²/día (valor más bajo de lo inicialmente estimado).

El glucocorticoide recomendado en la infancia y pubertad es la HC, que tiene una buena biodisponibilidad oral y vida media corta, en torno a 60-120 min. Cada dosis oral administrada provoca un aumento rápido y un pico elevado de cortisol, seguido de un rápido descenso.

Como norma general, la pauta más recomendada es 8-10 mg/m²/día, repartida en tres dosis⁽²⁴⁾. En la IS central, la dosis necesaria suele ser algo menor, mientras que en la HSC se requieren habitualmente dosis suprafisiológicas, entre 10 y 15 mg/m² (se recomienda no exceder 20 mg/m² por su efecto deletéreo en la talla final).

Hay autores que recomiendan realizar un perfil de cortisol de 24 horas⁽²⁵⁾ para ajustar la dosificación diaria de HC en cuatro dosis o más, pero actualmente no hay evidencia que respalde esta práctica en todos los pacientes, y quedaría reservado para casos de difícil control clínico.

Consideraciones:

- En España únicamente disponemos de comprimidos de 20 mg (Hidroaltesona®). En pediatría se requieren dosis bajas de HC (0,5-5 mg), lo que obliga al uso de fórmula magistral (cápsulas o soluciones de HC). En general, no se recomienda la administración de HC en suspensión por la desigual distribución del fármaco en líquido, si bien hay autores que defienden su eficacia y seguridad en niños pequeños, siempre y cuando se agite muy bien la suspensión antes de su administración⁽²⁶⁾.
- Se recomienda tomar la HC antes de las comidas, dado que la ingesta retrasa el pico de absorción del fármaco.
- Para remedar el aumento de cortisol del amanecer y el pico al despertar, es aconsejable, en la medida de lo posible, adelantar al máximo la toma de la mañana (lo ideal sería entre 5:00 y las 6:00 horas).
- No hay datos suficientes para poder aconsejar si estas dosis deben ser superiores por la mañana o por la tarde. Sin embargo, para simular el ritmo circadiano, la dosis más alta debería administrarse a primera hora de la mañana.
- En caso de deficiencia hipofisaria múltiple es necesario iniciar la sustitución con glucocorticoide previo a L-tiroxina (la administración ais-

lada de L-tiroxina a un paciente con IS puede desencadenar una crisis suprarrenal)⁽²⁷⁾.

- Debemos considerar el efecto que otros fármacos producen en el metabolismo de la HC, fundamentalmente los que inducen la actividad del citocromo P4503A4, como antiepilépticos y antirretrovirales (requieren un incremento de la dosis de HC).

Mineralocorticoides

La terapia sustitutiva se realiza con 9 α -fluorhidrocortisona (Astonin®) en dosis de 0,05-0,1 mg/día (1-2 dosis).

En el caso de IS primaria por HSC, se suplementará en dosis de 0,1-0,2 mg/día el primer año de vida y posteriormente a 0,05-0,1 mg/día (1-2 dosis).

Suplementación con sal

En general, se recomienda dar a lactantes con HSC un suplemento de cloruro sódico: 3-5 mEq/kg/día (1 g ClNa = 17 mEq de Na) por el aporte insuficiente de la leche materna o adaptada (8 mEq/L). Inicialmente se indicaba suplementar con Na el primer año de vida, pero en la actualidad se recomienda sólo hasta el inicio de alimentación complementaria, e incluso hay quien cuestiona su necesidad.

En el estudio AQUAPE CAH⁽²⁸⁾, el porcentaje de pacientes tratados con cloruro sódico era bajo, aunque se incrementaba del 15,2% en niños nacidos entre 1999 y 2004 al 37,5% en niños nacidos entre 2011 y 2015. En este estudio, en el que participan 37 centros pediátricos de Alemania y Austria, únicamente un tercio de los lactantes con formas pierde sal recibió suplementos de cloruro sódico oral en una dosis media de 0,9 \pm 1,4 mmol/kg/día durante el primer año de vida. Tras el inicio del tratamiento no se notificaron crisis pierde sal en ninguno de los dos grupos (tratados y no tratados con ClNa).

2. Monitorización del tratamiento

La monitorización del tratamiento debe basarse tanto en controles analíticos como clínicos: tensión arterial, sensación de bienestar, ganancia de peso, velocidad de crecimiento, maduración ósea y presencia o no de efectos secundarios.

Una buena educación terapéutica del paciente y la adherencia al tratamiento son puntos importantes para evitar problemas en situaciones críticas.

3. Otras posibles pautas y novedades de tratamiento con hidrocortisona

En los últimos años han surgido nuevos fármacos y opciones terapéuticas que mejoran la dosificación o imitan mejor los niveles fisiológicos de glucocorticoides:

3.1. Formulaciones con dosis bajas de hidrocortisona: Alkindi® (0,5, 1, 2 y 5 mg)

Se trata de una formulación de HC en gránulos multiparticulados de 2 mm de diámetro, contenidos en una cápsula de hidromelosa. La cápsula se abre y se administran los gránulos directamente a la boca. Poseen unos excipientes aceptados para pediatría que enmascaran el gusto amargo de la HC⁽²⁹⁾.

Alkindi® se aprobó en Europa en 2018 a través de la ruta PUMA (*Pediatric Use Marketing Authorisation*). En España, su uso y comercialización se encuentra aprobado para el tratamiento de la HSC por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, pero sigue pendiente de valoración por la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos⁽³⁰⁾.

3.2. Hidrocortisona de liberación prolongada

En los últimos años se están investigando fórmulas modificadas de HC de acción retardada, que con 1-2 dosis reproducen de forma más fisiológica la secreción de cortisol⁽³¹⁾.

- *Plenadren*®: HC de liberación modificada de tipo dual con una capa de liberación inmediata y un núcleo central de liberación retardada, que permite la administración de una toma al día por la mañana de 20-30 mg. En noviembre de 2011 su comercialización fue autorizada en la Unión Europea para la insuficiencia suprarrenal en adultos⁽³²⁾.
- *Chronocort*®/*Efmody*®: contiene un núcleo inerte cubierto de una capa de fármaco, que a su vez está recubierto de capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco⁽³³⁾. La HC de liberación modificada en dos dosis ofrece un mejor control hormonal en pacientes con HSC y permite remedar en parte el ritmo circadiano con menor dosificación de glucocorticoides⁽³⁴⁾ (Figura 3). Así, la Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado recientemente su uso en la Unión Europea a partir de los 12 años de edad.

3.3. Infusión subcutánea continua de hidrocortisona

La infusión continua de HC a través de una bomba programable reproduce más fielmente el ritmo circadiano normal del cortisol en comparación con la terapia convencional y podría ser especialmente útil para pacientes con IS de difícil manejo⁽³⁵⁾.

En general, no está disponible de forma rutinaria, al ser un procedimiento invasivo, poco práctico y económicamente nada rentable.

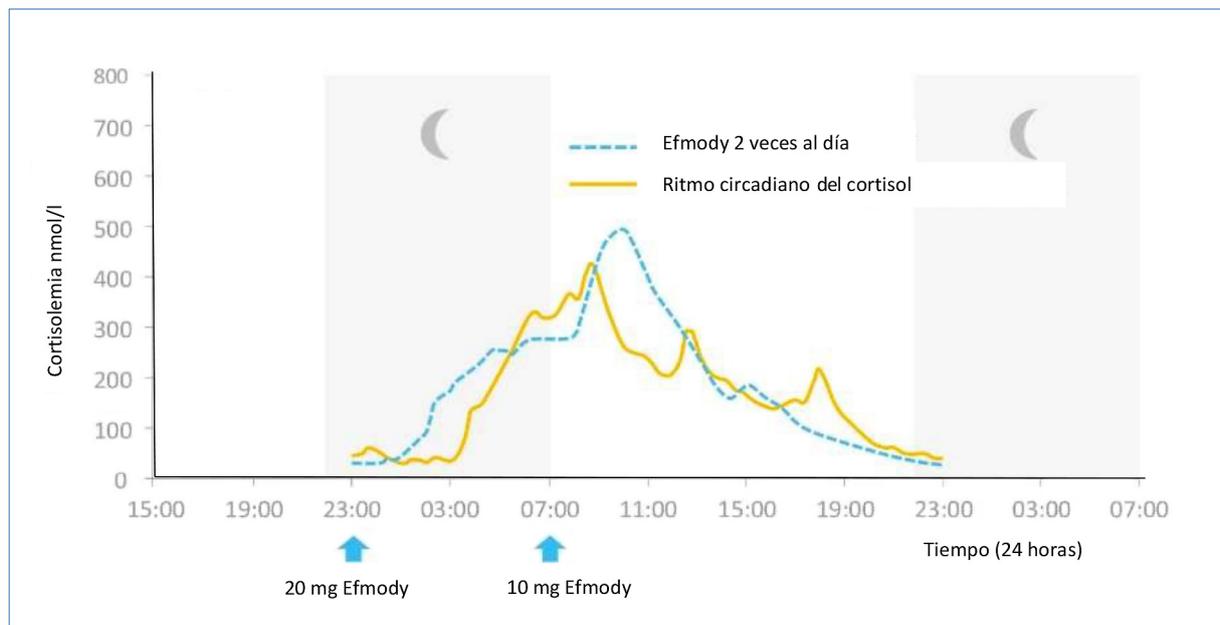


Figura 3. Perfil de cortisol en pacientes con hidrocortisona tratados con Efmody® (azul) comparado con el ritmo de cortisol normal (naranja)⁽³³⁾.

3.4. Nuevas terapias en investigación

- Antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina de tipo 1 (CRF1): bloquean la secreción de ACTH y, por tanto, podrían mejorar el control bioquímico de la HSC con menor dosis de glucocorticoides. Sarafoglou et al presentan los resultados de dos estudios de fase 2 que emplean el antagonista del receptor CRF1 de segunda generación tildacerfont⁽³⁶⁾.
- Terapia génica o transferencia de genes mediada por adenovirus de *CYP21A* humano. Esta línea de investigación lleva unas dos décadas de desarrollo y, aunque los últimos resultados parecen algo más prometedores, tiene la limitación de que el efecto parece ser sólo temporal, debido al recambio de células corticales⁽³⁷⁾.
- Reemplazo celular. Se han trasplantado con éxito células corticosuprarrenales bovinas encapsuladas en alginato o en un dispositivo de aislamiento inmunitario en ratas inmunocompetentes con suprarrenalectomía bilateral. Los trasplantes corticosuprarrenales siguieron respondiendo a la ACTH y produjeron cortisol. De cara al futuro, la generación de células esteroi-dógenas auténticas de humanos combinadas con nuevos biomateriales y la encapsulación en dispositivos de aislamiento inmunitario podría ofrecer terapias alternativas para pacientes con insuficiencia suprarrenal⁽³⁸⁾.

Crisis suprarrenal

Clínica de la crisis suprarrenal

La IS aguda, denominada crisis suprarrenal, es una emergencia médica que requiere un adecuado reconocimiento y tratamiento inmediato. La incidencia en niños es desconocida, pero en pacientes adultos con IS se estima entre un 5 y un 10% por año⁽³⁹⁾.

Es fundamental reconocer los síntomas de la crisis suprarrenal y descartarla siempre que exista hipotensión grave o *shock* desproporcionado a la causa desencadenante (infección banal), así como mantener un alto índice de sospecha en personas con riesgo de IS.

Síntomas de sospecha de crisis suprarrenal

La clínica inicial es inespecífica, con síntomas vagos, como anorexia, malestar, pérdida de peso, astenia, tristeza, etc., que originan con frecuencia enfoques diagnósticos erróneos, especialmente de tipo psiquiátrico (depresión, anorexia nerviosa, etc.).

En ocasiones se manifiesta como dolor abdominal, vómitos y fiebre, sugestivos de abdomen agudo. En la IS primaria se produce hiperpigmentación de la piel y las mucosas por elevación de la ACTH.

Las alteraciones bioquímicas características son acidosis metabólica, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia.

Pacientes de riesgo de crisis suprarrenal⁽⁴⁰⁾

- Lesiones orgánicas hipotalámico-hipofisarias o insuficiencia hipofisaria.
- Insuficiencia suprarrenal primaria (HSC, Addison, adrenoleucodistrofia, etc.).
- Supresión brusca de tratamiento crónico con corticoides.
- Supervivientes de cáncer que hayan recibido radioterapia craneal. El daño del eje HHS depende de la dosis de radioterapia craneal (>24 Gy) y es progresivo, y en ocasiones aparece de forma tardía. Por ello, se recomienda la evaluación anual de la función suprarrenal durante los 15 años siguientes a la finalización del tratamiento.
- Poliendocrinopatía autoinmune (diabetes mellitus, tiroiditis e hipoparatiroidismo).

Tratamiento de la crisis suprarrenal

La crisis suprarrenal es una emergencia potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato basado en la rápida reposición de líquidos para corregir la hipovolemia, el desequilibrio electrolítico y la hipoglucemia, así como la administración de HC endovenosa^(41,42).

Si es posible y la situación clínica lo permite, antes de instaurar el tratamiento médico es conveniente realizar una extracción analítica con determinación de gasometría, electrolitos, glucemia, ACTH, cortisol, actividad de la renina en el plasma, aldosterona y 17-OH-progesterona. En la [tabla IV](#) se expone de forma esquemática el tratamiento agudo de la crisis adrenal.

Prevención de la crisis suprarrenal

La educación del paciente y su familia es fundamental para prevenir la crisis suprarrenal. Deben conocer la importancia de la terapia de reemplazo durante toda la vida, así como la necesidad de incrementar la dosis usual de HC en situaciones de estrés y cirugía.

Tabla IV. Tratamiento de la crisis suprarrenal⁽⁴¹⁾.

Medidas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del paciente crítico • Monitorización de constantes • Canalización de vía venosa periférica y analítica (gasometría, iones y glucemia) • Monitorización electrocardiográfica: si presenta T picudas con QT corto, con alargamiento del intervalo PR y la duración de QRS, inicie tratamiento de la hiperpotasemia
Rehidratación	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo de suero salino fisiológico (20 ml/kg en una hora) • Si hay hipoglucemia, añada glucosa intravenosa (0,25-0,5 g/kg)
Hidrocortisona endovenosa (Actocortina®)	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial en dosis de 75-100 mg/m² o por grupos de edad: <ul style="list-style-type: none"> - Niños < 2 años: 25 mg - Niños 3-6 años: 50 mg - Niños > 6 años: 100 mg • Siguiendo 24 horas: 100 mg/m², divididos en cuatro dosis (cada seis horas) • Tras 24 horas, inicie pauta de descenso de hidrocortisona <ul style="list-style-type: none"> - Primer día: 50-75 mg/m²/día divididos en cuatro dosis - Segundo día: 30 mg/m²/día divididos en cuatro dosis

Fiebre y enfermedad

- Estrés moderado (fiebre > 38 °C, infecciones o traumatismos): duplicar la dosis.
- Estrés grave (fiebre alta, infecciones o traumatismos severos): triplicar o cuadruplicar la dosis.
- En casos de vómitos, la administración preferente será parenteral (intramuscular/intravenosa).
- En caso de actividad física extenuante se deben valorar incrementos entre 3 y 6 mg/m².
- Estrés menor (catarro, otalgia, febrícula < 38 °C): no precisa cambio de dosis.

Cirugía

- Administrar 50 mg/m² inmediatamente antes de la cirugía.
- Administrar 100 mg/m²/día (3-4 tomas/día) en el postoperatorio hasta su estabilización.
- Reducción posterior del 20% de la dosis hasta la habitual, de forma paulatina durante 2-3 días, si la evolución es favorable.

Recomendaciones generales para pacientes con riesgo de crisis suprarrenal

- Llevar una identificación de alerta médica y una tarjeta indicativa de IS.

- Evitar la interrupción brusca de tratamiento corticoide prolongado.
- Entrenamiento sobre el uso de HC intramuscular (*kit* de autoinyección).
- Información a los pacientes sobre el manejo del tratamiento en caso de enfermedades intercurrentes, accidentes, situaciones de estrés o intervenciones quirúrgicas.

Pauta de retirada de corticoides

La retirada de los corticoides se suele plantear cuando se llega al efecto terapéutico deseado, cuando no se obtiene beneficio o cuando aparecen efectos adversos importantes. Una retirada brusca puede causar recurrencia de la enfermedad, síndrome de abstinencia o IS.

Indicadores predictivos de posible insuficiencia suprarrenal tras corticoterapia⁽⁴³⁾

- Fenotipo Cushing: se considera inhibición completa del eje, por lo que la retirada de la corticoterapia debe hacerse lentamente, con independencia de la dosis recibida y de la duración.
- Tratamiento corticoide concomitante con anti-retrovirales o antifúngicos (por inhibición de la enzima CYP3A4 aumenta la biodisponibilidad corticoide).
- Corticoterapia prolongada:

- Vía oral: dosis suprafisiológicas durante > 2 semanas consecutivas o múltiples ciclos durante > 3 semanas en los últimos seis meses.
- Vía inhalada durante > 3-6 meses con dosis > 400-500 µg/día de fluticasona o > 800-1.000 µg/día de budesonida o beclometasona.

Los distintos métodos de retirada del tratamiento corticoide dependen de la duración y de la potencia del corticoide utilizado. Requiere conversión de la dosis del corticoide utilizado a dosis equivalente de HC (mg/m²/día) o prednisona según la potencia glucocorticoide (Tabla V).

No existe una evidencia clara de cómo realizar una retirada pautada de la terapia glucocorticoide y las recomendaciones actuales se basan en opiniones de expertos.

Muchos protocolos optan por una reducción gradual de la dosis de glucocorticoides.

La corticoterapia de menos de 14 días de duración se puede suspender abruptamente si ya no se requiere efecto antiinflamatorio ni se cumplen ninguna de las condiciones expuestas en el apartado previo.

Retirada gradual

- **1.ª etapa: descenso progresivo hasta la dosis fisiológica** (hasta 10-12 mg/m²/día de HC o 2,5-3 mg/m²/día de prednisona): el 20% de la dosis (variable dependiendo de la situación clínica del paciente) cada 2-4 días.
- **2.ª etapa: descenso desde la dosis fisiológica:** disminuir la dosis hasta 2 mg/m²/día, a ra-

zón de 1 mg/m² de HC, pautada una vez al día (matutina) y según la duración previa de la terapia:

- *Cada día*, si la duración previa era ≤ 20 días.
- *Cada dos días*, si la duración previa era de 21-30 días.
- *Dos veces por semana*, si la duración previa era de 31-40 días.
- *Cada semana*, si la duración previa era ≥ 41 días.

- **3.ª etapa: la retirada** tendrá lugar cuando la dosis de HC alcance los 2 mg/m²/día, con estudio de la función del eje HHS (para la suspensión definitiva).

Durante la 1.ª y la 2.ª etapas deberán incrementarse las dosis en situaciones de estrés.

Retirada rápida

El descenso rápido sólo debe contemplarse en situaciones muy concretas, relacionadas con efectos secundarios graves o cuando exista contraindicación para la terapia corticoide en dosis altas (infección ocular o sistémica por herpes virus que pueden conllevar secuelas irreversibles).

- Reducción de la dosis a 10-15 mg/m²/día de HC (2,5-3,5 mg/m²/día de prednisona) en 1-2 días.
- Si es posible, reducción al 3.º o 4.º día a 8-10 mg/m²/día de HC.

Tabla V. Vida media plasmática, equivalencia y potencia de los principales corticoides⁽⁴⁴⁾.

Corticoide		Nombre comercial	Dosis (mg) equivalente	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide	Dosis (mg) reemplazo	Vida media (minutos)
Acción breve <12 horas	Hidrocortisona	Hidroaltesona	20	1	1	20	80
	Cortisona		25	0,8	0,8	25	30
Acción intermedia (12-36 horas)	Prednisona	Dacortin	5	3,5-4	0,8	5	60
	Metilprednisolona	Urbason	4	5	0,5	4	200
	Deflazacort	Zamene	7,5	4	0,5		
	Fludrocortisona	Astonin	2	10	125	2	240
Acción prolongada <48 horas	Triamcinolona	Trigón	4	5	<0,01	4	200
	Parametasona	Cortidene	2	10	<0,01		
	Betametasona	Celestone	0,6	25	<0,01	0,5	300
	Dexametasona	Fortecortín	0,5	25-40	<0,01	0,5	300

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Faisal Ahmed S, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022; 43: 91-159.
2. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. Chapter 15. In Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 479-544.
3. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 324350.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
5. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 205-15.
6. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 527: 111206.
7. Bosch I, Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
8. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91.
9. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr* 2017; 87: 116.e1-10.
10. Rodríguez A, Pérez-Nanclares G, Fernández-Toral J, Rivas-Crespo F, López-Siguero JP, 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. Weber A, Wienke TF, Jung M. Linkage of the gene for a triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1999; 5: 2021-66.
12. Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. ACTH resistance: genes and mechanisms. *Endocr Dev* 2013; 24: 57-66.
13. Husebye ES, Lovas K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38: 389-405.
14. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882-90.
15. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 163-70.
16. Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clinical Pediatrics* 2012; 51: 1184-90.
17. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501-3.
18. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525-31.
19. Shulman I, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: 484-94.
20. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 925-8.

21. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Wauchope D, Hammer GD, et al. Guidelines on Primary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-89.
22. De Miguel P, Torres E, Palacios N, Moreira M, Solache I, Martínez de Salinas M, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr* 2014; 61(Supl 1): S1-35.
23. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrose B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4245-53.
24. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 0: 1-6.
25. Hindmarsh PC, Honour JW. Would cortisol measurements be a better gauge of Hydrocortisone replacement therapy? Congenital adrenal hyperplasia as an exemplar. *Int J Endocrinol* 2020; 13: 2470956.
26. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, Boonstra T, Ado OY, Brundage R. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension VS. Commercial tablets. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 452-7.
27. Lakhani O, Tripathi S, Indu K, Desai M. Levothyroxine replacement before glucocorticoid replacement leading to adrenal crisis in a case of autoimmune polyendocrine syndrome type II (Schmidt syndrome). *Thy Res Pract* 2015; 12: 116-8.
28. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, et al. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 7-12.
29. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 21-9.
30. Casterás A, Mogas E. Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 10: 14-8.
31. Johannsson G, Nilsson A.G, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 473-81.
32. Nilsson AG, Marelli C, Fitts D, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, et al. Prospective evaluation of long-term safety of dual-release hydrocortisone replacement administered once daily in patients with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 369-77.
33. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perrière A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2063-77.
34. Whitaker MJ, Huatan H, Ross RJ. Chronotherapy based on modified-release hydrocortisone to restore the physiological cortisol diurnal rhythm. *Drug Deliv Transl Res* 2023; 13: 1-8.
35. Oksnes M, Björnsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1665-74.
36. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, Imel EA, Madu IJ, Merke DP. Tildacerfont in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: results from two phase 2 studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e4666-79.
37. Schroder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 631-45.
38. Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, Ziegler CG, Ruiz-Babot G, Schedl A, et al. New horizons: novel adrenal regenerative therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3103-7.
39. Rushworth R, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 341-51.
40. Rushworth R, Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children:

- advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med* 2020; 68: 16-25.
41. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, et al. Endo ERN (MTG1). Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine* 2021; 71: 586-94.
42. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, Elder CJ, Gan HW, Hindmarsh PC, Katugampola H, Krone N, Salomon Estebanez M, Shenoy S, Tollerfield S, Wong SC, Regan F; Developed by the Paediatric Adrenal Insufficiency Group on behalf of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BS-PED). Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child*. 2023 Nov;108(11):871-878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37045.
43. Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, Jurenkak R, Krishnamoorthy P, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatrics Open* 2019; 3: e000569.
44. Galofré J. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53: 9-18.

Cuando la hipercolesterolemia no responde a las estatinas: sitosterolemia

When hypercholesterolemia does not respond to statins: sitosterolemia

Lourdes Rey Cordo¹, Iris González Cabaleiro¹, José Luis Chamorro Martín¹, Olga Lores González², Mercedes Castaño Garrido², Ana Concheiro Guisán²

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

² Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

Resumen

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que ocasiona una hiperabsorción de esteroides vegetales a nivel intestinal, asociada a una disminución de su eliminación hepática.

La acumulación en diferentes tejidos de esteroides de origen vegetal produce sintomatología sistémica, que incluye xantomas, artralgias, aterosclerosis prematura con eventos cardiovasculares precoces y manifestaciones hematológicas, que van desde la anemia hemolítica hasta alteraciones del volumen plaquetario.

A nivel analítico se detecta hipercolesterolemia, lo que, unido a las manifestaciones clínicas, plantea un diagnóstico diferencial con otras dislipidemias primarias.

El defecto genético consiste en la presencia de alteraciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* o *ABCG8*.

Característicamente, no responden al tratamiento con estatinas, pero sí a la ezetimiba y a los sequestradores de ácidos biliares, como la colestiramina.

Presentamos un caso de sitosterolemia en un paciente con una variante patógena en heterocigosis

con elevación moderada de esteroides en la sangre y adecuada respuesta a la ezetimiba.

Palabras clave: *sitosterolemia, hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular.*

Abstract

Sitosterolemia (or phytosterolemia) is an autosomal recessive disease of lipid metabolism that causes hyperabsorption of plant sterols in the intestine, associated with a decrease in their elimination by the liver.

The accumulation of plant-based sterols in different tissues produces systemic symptoms including xanthomas, arthralgias, premature atherosclerosis with early cardiovascular events and hematological manifestations, ranging from hemolytic anemia to platelet volume alterations. In the laboratory, hypercholesterolemia was detected, which, together with the clinical manifestations, posed a differential diagnosis with other primary dyslipidemias.

The genetic defect consists in the presence of alterations in homozygosity or compound heterozygosity in the *ABCG5* or *ABCG8* genes. Characteristically, they do not respond to statin treatment but their response to ezetimibe and bile acid sequestrants such as cholestiramine is positive.

We present a case of sitosterolemia in a patient with a heterozygous pathogenic variant with moderate elevation of blood sterols and adequate response to ezetimibe.

Key words: *sitosterolemia, hypercholesterolemia, cardiovascular risk.*

Correspondencia:

Lourdes Rey Cordo

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Avda. Clara Campoamor, 36312, Vigo, Pontevedra, España

E-mail: carmen.lourdes.rey.cordo@sergas.es

E-mail: elcorreoelectronicodelourdes@sergas.es

Introducción

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que ocasiona una hiperabsorción de esteroides vegetales a nivel intestinal, asociada a una disminución de su eliminación hepática⁽¹⁾.

Se considera una enfermedad extremadamente rara⁽²⁾. Se ha informado de que la incidencia de sitosterolemia es tan baja como <1/1.000.000.

Está causada por variantes patógenas en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* (2p21) y *ABCG8* (2p21)⁽³⁾.

La acumulación en diferentes tejidos de esteroides de origen vegetal (sitosterol, campesterol y estigmasterol) se manifiesta clínicamente como xantomas cutáneos y eventos cardiovasculares en edad temprana, y manifestaciones hematológicas características. Los pacientes pediátricos pueden presentar xantomas, artralgias, esplenomegalia y aterosclerosis precoz⁽⁴⁾.

Mención especial merecen las manifestaciones hematológicas⁽⁵⁾. Se ha concluido que la estomatocitosis/macrotrombocitopenia mediterránea (caracterizada por la presencia de estomatocitos en el frotis sanguíneo y aumento del volumen plaquetario) está causada por un exceso de fitoesteroides en la sangre y en ocasiones puede ser la única manifestación, por lo que la sitosterolemia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con plaquetas grandes.

El defecto genético consiste en la presencia de alteraciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* o *ABCG8*, que codifican las proteínas esterolina 1 y esterolina 2, respectivamente. Ambas proteínas forman heterodímeros que median en el transporte de esteroides de la dieta a través de la membrana celular del enterocito y a nivel del hepatocito participan en la excreción de esteroides hacia la bilis⁽⁶⁾.

Los sujetos sanos absorben menos del 5% de los esteroides vegetales. A diferencia de ellos, los pacientes afectados pueden absorber entre el 15 y el 60% de los sitosteroides ingeridos⁽⁷⁾, y el sitosterol es la forma predominante en la sangre.

En los últimos años se han descrito pacientes pediátricos con hipercolesterolemia afectados de variantes patógenas heterocigotas, que presentan niveles elevados de sitosteroides en la sangre. Así, se han descrito lactantes con hiperlipidemia inducida por la lactancia materna⁽⁸⁾ que pueden ser portadores de variantes en *ABCG5*. La dislipidemia en estos pacientes puede resolverse con el destete.

Es muy probable que la forma heterocigota esté infradiagnosticada. Los pacientes con sitosterolemia presentan manifestaciones clínicas (y, con frecuencia, antecedentes familiares) similares a las de hipercolesterolemias monocigotas, lo que confunde la sospecha clínica inicial. Por otro lado, los ensayos utilizados habitualmente en los laboratorios clínicos para determinar en el suero los fitosteroides del colesterol son ineficaces, ya que, estructuralmente, los esteroides vegetales comparten el mismo núcleo anular de escualeno que el colesterol y se diferencian únicamente por la adición en la cadena lateral de un grupo etilo (sitosterol), metilo (campesterol) o un doble enlace (estigmasterol), por lo que se interpretan falsamente como elevación de colesterol.

Para medir la concentración de sitosterol en sangre (fitosterol más abundante) se necesita cromatografía de gases-espectrometría de masas, no disponible en los laboratorios clínicos habituales.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes, se ha demostrado que pueden responder de manera óptima a la ezetimiba⁽⁹⁾. El mecanismo de acción de este fármaco es a través del bloqueo del receptor *NPC1L1* (Niemann Pick). Al disminuir la absorción de colesterol en el enterocito, los quilomicrones resultantes son menos ricos en colesterol, lo que de manera secundaria produce un efecto en el hepatocito de mayor reciclaje de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para aumentar la captación de colesterol, lo que produce descenso de los niveles de LDL en la sangre de manera secundaria. En general, se utiliza en los pacientes afectados de hipercolesterolemias primarias, generalmente asociadas a estatinas⁽¹⁰⁾, que, al inhibir la síntesis de colesterol a través de la inhibición competitiva de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintetasa, multiplica el efecto hipolipemiante.

En la sitosterolemia, el efecto hipolipemiante se debe al efecto de inhibición de la absorción de esteroides a nivel del enterocito⁽¹¹⁾ y al mejorar de manera secundaria la expresión de receptores de LDL que actúan disminuyendo la concentración de colesterol de LDL en la sangre.

Presentamos el caso de una paciente de 10 años afecta de hipercolesterolemia, portadora de una variante patógena en heterocigosis en el gen *ABCG8*, que no responde al tratamiento con atorvastatina, pero presenta una respuesta óptima al tratamiento con ezetimiba y dieta restringida en esteroides vegetales.

Enfatizamos la necesidad de un diagnóstico correcto a fin de mejorar la atención a estos pacientes.

Caso clínico

Niña de 10 años y 2 meses, de raza caucásica y de origen español, que consulta por primera vez en endocrinología pediátrica por el hallazgo incidental de elevación de colesterol total y fracción LDL en analítica realizada por dolor abdominal inespecífico periumbilical. No refiere antecedentes patológicos, salvo rinitis en relación con sensibilización al polen de las gramíneas, sin tratamiento de base.

Aporta analítica basal, realizada tras ayuno nocturno de 12 horas: colesterol total: 381 mg/dL; triglicéridos: 57 mg/dL; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL): 91 mg/dL; colesterol de LDL: 279 mg/dL; y hemograma, perfil renal y hepático, y iones sin alteraciones.

No refiere antecedentes familiares relacionados. Únicamente tiene un abuelo en tratamiento con estatinas en el contexto de diabetes de tipo 2. No refiere eventos cardiovasculares precoces en la familia. No hay xantomas ni xantelasmas.

Exploración física

Somatometría: Talla, 137 cm (p14, -1,12 desviaciones estándar [DE]); Peso, 27,8 kg (p26, -0,67 DE); Índice de masa corporal: 14,81% (p14, -1,1 DE) (referenciado a estudios españoles de crecimiento de 2010).

Tensión arterial: 80/57 mmHg. Estado puberal correspondiente a estadio Tanner 1. No hay lesiones cutáneas, xantomas ni xantelasmas. Armónica. Auscultación cardiopulmonar rítmica, sin soplos y murmullo vesicular fisiológico. Abdomen blando, depresible, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. No hay otros hallazgos relevantes.

Se solicita nuevo control analítico ampliando estudio a apolipoproteínas y lipoproteína a. Se confirman los niveles elevados de colesterol total y LDL; apolipoproteína B, 219 mg/dL (43-119); apolipoproteína A, 178 mg/dL (101-199); y lipoproteína A, 44 mg/dL (0-30).

Aunque no se referían antecedentes familiares, dados los valores analíticos y la ausencia de datos de hipercolesterolemia secundaria a otros procesos patológicos, se solicita estudio genético de genes relacionados con la hipercolesterolemia familiar (panel 13 genes *Health in code*) en el que no se demuestran variantes patógenas, aunque es portadora de la variante APO E E3/E4 (variante p. Cys130Arg en heterocigosis), que podría contribuir a la hipercolesterolemia poligénica.

Plan terapéutico inicial: recomendaciones dietéticas con dieta baja en grasas de origen animal + atorvastatina 10 mg/día.

En el control postratamiento se demuestra ausencia total de respuesta al tratamiento: colesterol total: 438 mg/dL; triglicéridos: 80 mg/dL; colesterol de HDL: 86 mg/dL; y colesterol de LDL: 336 mg/dL. La función tiroidea es normal.

Se repite la determinación de esteroides vegetales y se evidencia una clara elevación de β -colestanol (25,8 μ mol/L [2,2-12,6]) y sitosterol 35,3 μ mol/L [hasta 12]).

Ante este resultado se realiza estudio genético de sitosterolemia en el que se detecta la variante patológica NM_022437.2: c.1476T>A (NP_071882.1: p. Tyr492*) en el exón 10 del gen ABCG8 en heterocigosis.

Se inicia tratamiento con ezetimiba y dieta exenta en esteroides vegetales (Tabla I).

La analítica de control evidencia drástica disminución del colesterol total, colesterol de LDL y descenso de esteroides en la sangre (Tabla II) en el control realizado a los dos meses de inicio del tratamiento.

Discusión

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad genética muy poco frecuente de herencia autosómica recesiva⁽¹⁾.

Tabla I. Dieta recomendada en pacientes con sitosterolemia.

Alimentos prohibidos	Podrían usarse con moderación	Alimentos permitidos
Frutos secos: nueces, almendras, anacardos, pistachos	Especias: pimienta, chile, nuez moscada, romero	Cereales sin germen
Aguacate, aceituna		Verduras
Legumbres secas: garbanzos, habas		Huevos
Aceites vegetales: oliva, maíz, girasol, semillas de soja	Aceite de palma, margarinas, mayonesa	Carnes, pescado
Chocolate, <i>snacks</i> , patatas, galletas		Frutas

Tabla II. Niveles de colesterol, y fracciones y esteroides vegetales antes y tras los tratamientos aplicados.

	Antes de tratamiento mg/dL (VR)	Tratamiento con atorvastatina + dieta mg/dL (VR)	Tratamiento con ezetimiba + dieta mg/dL (VR)
Colesterol total	381 (100-200)	438 (100-200)	183 (100-200)
Colesterol de HDL	91 (40-60)	86 (40-60)	63 (40-60)
Colesterol de LDL	279 (<160)	336 (<160)	110 (<160)
Triglicéridos	57 (47-211)	80 (47-211)	52 (47-211)
	μmol/L (VR)		μmol/L (VR)
β-colestanol	25,8 (2,2-12,6)		10 (2,2-12,6)
Sitosterol	35,3 (hasta 12)		5,3 (hasta 12)
Campesterol	20,4 (hasta 15)		7 (hasta 15)

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VR: valor de referencia.

La primera descripción data de 1974, cuando Bhattacharyya y Connor⁽¹²⁾ describieron dos hermanas con xantomas tendinosos y tuberosos. Demostraron elevación de campesterol, β-sitosterol y estigmasterol en la sangre. En su publicación, proponen que el incremento de su absorción intestinal parece ser el mecanismo patógeno⁽¹³⁾.

Existen trabajos que demuestran una mayor prevalencia de esta entidad en pacientes con hipercolesterolemia. En un estudio⁽¹⁴⁾ en una amplia cohorte de 20.7926 pacientes adultos hipercolesterolémicos se demostró la relación entre ambas entidades, y se encontró que el 0,05% presentaba niveles de β-sitosterol $\geq 15 \mu\text{g/mL}$, compatibles con el diagnóstico de sitosterolemia.

Hallazgos similares se pudieron demostrar en la población pediátrica con hipercolesterolemia⁽¹⁵⁾: los niveles de sitosterol y campesterol aumentaron significativamente en los niños hipercolesterolémicos (media de $22 \pm 45,9 \mu\text{mol/L}$ para el sitosterol y $26 \pm 32,8 \mu\text{mol/L}$ para el campesterol) en comparación con los niños normocolesterolémicos (media de $12,1 \pm 4,9 \mu\text{mol/L}$ para el sitosterol y $14,8 \pm 6,7 \mu\text{mol/L}$ para el campesterol).

Por lo tanto, este diagnóstico debe considerarse también en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia. Nuestra paciente presenta niveles muy elevados de colesterol total y colesterol de LDL en el suero, pero no refería antecedentes familiares compatibles con hipercolesterolemia familiar, por lo que se sospechó inicialmente la presencia de interferencia por sitosteroides.

Los valores de referencia no están bien establecidos en los niños. Se ha descrito que el sitosterol y el colestano disminuyen significativamente con la edad⁽¹⁶⁾, mientras que el campesterol aumenta con la edad y no se observan diferencias relacionadas con el sexo.

En los pacientes afectados de sitosterolemia autosómica recesiva se encuentran niveles muy elevados de sitosteroides. En general, alrededor de 30 veces por encima de los valores encontrados en sujetos sanos. En nuestra paciente, los niveles encontrados son más bajos que los descritos en la sitosterolemia recesiva. Hay que tener en cuenta que nuestra paciente tiene 10 años y es portadora heterocigota. Inicialmente, los valores encontrados no se consideraron patológicos, al ser más bajos que los descritos en la bibliografía en las formas homocigotas.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos incluyeron xantomas, trastornos hematológicos, artralgia, esplenomegalia y aterosclerosis. Los pacientes adultos presentaron síntomas como aterosclerosis, xantomas, artralgia, esplenomegalia y trastornos hematológicos, que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución y pueden no estar presentes. Nuestro caso no presenta en el momento del diagnóstico ninguno de estos síntomas, salvo dolor abdominal, que mejoró tras el tratamiento.

En ocasiones, la elevación del colesterol en la sangre es patente y pacientes con hipercolesterolemia y plaquetas grandes son subsidiarios de medir fitosteroides en sangre para descartar la presencia de sitosterolemia asociada, sobre todo en los que las estatinas sean poco o nada eficaces. De este modo, la ausencia de respuesta a la estatina en nuestra paciente fue uno de los indicadores que fue determinante en la sospecha clínica de esta entidad.

Así, si bien la sitosterolemia es una enfermedad rara, un estudio reciente ha informado de que la incidencia de mutación de pérdida de función en el gen *ABCG5* o *ABCG8* es bastante habitual, incluso en 1 de cada 220 individuos, y sugiere que se deben examinar los niveles séricos de esteroides vegetales y considerar el tratamiento con ezetimiba en

pacientes con hipercolesterolemia resistentes a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa⁽¹⁷⁾.

La variante detectada en nuestra paciente fue descrita por primera vez por Hansel et al en una paciente de origen francés portadora heterocigota compuesta para esta variante y otra variante en el mismo gen⁽¹⁸⁾. Se ha descrito también en otros pacientes⁽¹⁹⁾ con enfermedad cardiovascular precoz (infarto cardíaco, arterioesclerosis e infartos cerebrales), y xantomas y xantelasmas. En todas estas familias, la variante aparecía en homocigosis o heterocigosis compuesta, como corresponde al carácter autosómico recesivo de esta entidad clínica. En otro estudio se encontró esta variante al analizar a pacientes con hipercolesterolemia, sin antecedentes familiares sugestivos de patología familiar⁽¹⁹⁾, como es nuestro caso.

En nuestra paciente, el tratamiento con ezetimiba produjo un descenso óptimo de los niveles de colesterol total y de LDL, a diferencia del tratamiento con estatina, ya que la atorvastatina no ejerce ningún efecto sobre la absorción de fitosteroles. Por otro lado, el mecanismo de acción de las estatinas, a través de la inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, únicamente mejora los niveles de colesterol en los pacientes que presentan, además, hipercolesterolemia. En nuestro caso, fue inefectiva.

Se ha demostrado que la dieta baja en esteroides contribuye, en gran medida, a la mejoría en el control de los niveles de fitosteroides en pacientes afectados.

Conclusiones

Es necesario ampliar el estudio en los pacientes con hipercolesterolemia que no responden de manera adecuada al tratamiento con estatinas.

Posiblemente, la prevalencia de fitosterolemia como rasgo heterocigoto sea mucho más prevalente que lo que sugiere la bibliografía.

Se necesitan más estudios a fin de valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes heterocigotos para defectos en *ABCG5/ABCG8*.

El tratamiento con ezetimiba y dieta baja en fitoesteroides es eficaz para reducir el colesterol total y de LDL en los pacientes portadores de variantes patógenas en heterocigosis en el gen *ABCG8*.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. p. 1993-2023.
2. Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 783-9.
3. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidakata H, Kojima H, Ose L, Stalenhoef AF, Miettinen T, Bjorkhem I, Bruckert E, Pandya A, Brewer HB Jr, Salen G, Dean M, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by *ABCG5* and *ABCG8*, respectively. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 278-90.
4. Xia Y, Duan Y, Zheng W, Liang L, Zhang H, Luo X, et al. Clinical, genetic profile and therapy evaluation of 55 children and 5 adults with sitosterolemia. *J Clin Lipidol* 2022; 16: 40-51.
5. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'marcaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol* 2005; 130: 297-309.
6. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidakata H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by *ABCG5* and *ABCG8*, respectively. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 278-90.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-5.
8. Yoshida A, Aoyama K, Yamaguchi N, Suzuki A, Mizuno H, Tada H, et al. An infant with a hetero-

- zygous variant of ABCG5 presented with hypercholesterolemia only during breastfeeding. *Clin Pediatr Endocrinol* 2023; 32: 114-8.
9. Nakano Y, Komiya C, Shimizu H, Mishima H, Shiba K, Tsujimoto K, et al. A case of ezetimibe-effective hypercholesterolemia with a novel heterozygous variant in ABCG5. *Endocr J* 2020; 67: 1099-105.
 10. Tada H, Okada H, Nomura A, Takamura M, Kawashiri M. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 3.
 11. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah Set al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
 12. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis: a newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974; 53: 1033-43.
 13. Bhattacharyya AK, Connor WE. Familial diseases with storage of sterols other than cholesterol. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 1978. p. 656-69.
 14. Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 152-61.
 15. Lee JH, Song DY, Jun SH, Song SH, Shin CH, Ki CS, et al. High prevalence of increased sitosterol levels in hypercholesterolemic children suggest underestimation of sitosterolemia incidence. *PLoS One* 2020; 15: e0238079.
 16. Wu M, Pei Z, Sun W, Wu H, Sun Y, Wu B, et al. Age-related reference intervals for serum phytosterols in children by gas chromatography-mass spectrometry and its application in diagnosing sitosterolemia. *Clin Chim Acta* 2023; 540: 117234.
 17. Pan-Lizcano R, Mariñas-Pardo L, Núñez L, Rebolal-Leal F, López-Vázquez D, Pereira A, et al. Rare variants in genes of the cholesterol pathway are present in 60% of patients with acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 16127.
 18. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard AS, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234: 162-8.
 19. Tada MT, Rocha VZ, Lima IR, Oliveira TGM, Chacra AP, Miname MH, et al. Screening of ABCG5 and ABCG8 genes for sitosterolemia in a familial hypercholesterolemia cascade screening program. *Circ Genom Precis Med* 2022; 15: e003390.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio

Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. A new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor

Nerea López Andrés¹, María Pilar Sevilla Ramos¹, Jesús González De Buitrago Amigo²

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara (España)

² Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Extremadura (España)

Resumen

Introducción. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una causa benigna de hipercalcemia de herencia autosómica dominante que no precisa habitualmente tratamiento. Es poco frecuente y en la mayoría de los casos se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor sensible al calcio (gen *CaSR*), que produce una insensibilidad generalizada al calcio en las glándulas paratiroides y células tubulares renales, provocando hipercalcemia leve o moderada, con hormona paratiroidea (PTH) normal o elevada y disminución de la excreción urinaria de calcio.

Objetivo. Presentamos dos casos pertenecientes a la misma familia con HHF que presentan una nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio.

Pacientes y métodos. Niño de 12 años remitido por detección de hipercalcemia en una analítica realizada por talla baja. Se encuentra asintomático. Presenta hipercalcemia leve (calcio total, 11,4 mg/dL; y calcio corregido por albúmina, 11,1 mg/dL), elevación de la PTH (160,8 pg/mL) y disminución de la 25-hidroxivitamina D (13 ng/mL). La exploración física es normal, con talla en el percentil 15 y talla genética en el percentil 11. Su padre había sido estudiado previamente, con diagnóstico de hipercal-

cemia hipocalciúrica. Se realiza ecografía de tiroides, paratiroides y abdominal (normales), electrocardiograma (normal) y edad ósea (13 años para una edad cronológica de 12 años y 2 meses). La determinación del índice calcio/creatinina en la orina es < 0,02 y, por tanto, compatible con HHF.

Resultados. El estudio genético de HHF (genes *CaSR*, *GNA11* y *AP2S1* por secuenciación masiva) realizado a nuestro paciente identifica la presencia en heterocigosis de una mutación inactivante en el gen *CaSR*, c.878G>A; p.Trp293Ter. Esta mutación no ha sido descrita previamente y su presencia se confirma también al realizar el estudio genético al padre del paciente.

Comentarios. La presencia de hipercalcemia mantenida obliga a realizar pruebas complementarias para determinar su etiología. La presencia de algún miembro afecto en la familia o la aparición de hipocalciuria es suficiente para sospechar HHF e indicar el estudio genético. En la mayoría de los casos se debe a una mutación inactivante en el gen *CaSR*, como en nuestro caso, en el que identificamos una nueva variante patógena no descrita previamente.

Palabras clave: Gen *CaSR*. Hipercalcemia. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Receptor sensible al calcio.

Correspondencia:

Nerea López Andrés
Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, C/Donante de sangre, s/n, 19002, Guadalajara, España
E-mail: nereal@sescam.jccm.es

Abstract

Introduction. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is a benign cause of hypercalcemia that is characterized by autosomal dominant inheritance

and it usually requires no treatment. It is a rare disorder. In most cases, it is caused by mutations of the gene that codes for the calcium-sensing receptor (*CaSR* gene). The resulting generalized calcium insensitivity in parathyroid glands and renal tubular cells causes mild or moderate hypercalcemia, a normal or high level of parathyroid hormone (PTH) and low urine calcium excretion.

Objective. We report two cases of FHH belonging to the same family, who are affected by a new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor.

Patients and methods. A 12-year-old child referred for hypercalcemia detected in a blood test that was performed because of short stature. He is asymptomatic. He has mild hypercalcemia (total calcium 11.4 mg/dL and calcium corrected for albumin 11.1 mg/dL), increased PTH (160.8 pg/mL) and decreased 25-hydroxyvitamin D (13 ng/mL). Physical examination is normal, with a height in the 15th percentile and genetic height in the 11th percentile. His father has been previously studied and diagnosed with hypocalciuric hypercalcemia. The following medical tests were carried out: parathyroid, thyroid and abdominal ultrasound images (normal), electrocardiogram (normal) and bone age (13 years with a chronological age of 12 years and 2 months). Urinary calcium /creatinine ratio was <0.02, and hence compatible with FHH.

Results. FHH genetic study (*CaSR*, *GNA11*, *AP2S1* massive gene sequencing) of our patient showed a heterozygous inactivating mutation in the *CaSR* gene, c.878G>A; p.Trp293Ter. This mutation has not been described before and was confirmed in the patient's father.

Comments. The etiology of persistent hypercalcemia must always be investigated through complementary tests. The presence of any other affected family members or reduced urinary calcium excretion is enough to suspect it, and it should be confirmed by a genetic study. In most cases, it is caused by an inactivating mutation of the *CaSR* gene, as in our case, and we have identified a new pathogenic variant not previously described.

Key words: *Calcium-sensing receptor. CaSR gene. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Hypercalcemia.*

Introducción

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un trastorno poco frecuente de herencia autosómica dominante, genéticamente heterogéneo, que está causado por mutaciones en heterocigosis en el gen que codifica para el receptor sensible al calcio (*CaSR*) y sus proteínas señalizadoras, lo que da

lugar a una sensibilidad disminuida a la calcemia circulante⁽¹⁻⁴⁾.

Se estima una prevalencia de 1/10.000-1/100.000^(3,5), aunque podría tratarse de un proceso poco detectado por su curso benigno o mal diagnosticado por su similitud con el hiperparatiroidismo primario (HPP)⁽³⁾. No hay diferencia en la distribución por sexos⁽⁶⁾.

El *CaSR* desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio y se expresa fundamentalmente en las glándulas paratiroides, riñones y huesos^(5,7). En condiciones normales, el incremento de las concentraciones plasmáticas del calcio iónico extracelular activa la proteína *CaSR* situada en la membrana de las células paratiroides, y activa señales intracelulares que inhiben la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH), de forma que se reduce la reabsorción tubular renal del calcio filtrado, la absorción intestinal de calcio y la actividad de reabsorción ósea en el tejido óseo^(1,2). A nivel renal, se inhibe el transporte activo de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, así como la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, lo que disminuye la diferencia de potencial transepitelial y disminuye la reabsorción pasiva de calcio⁽⁸⁻¹⁰⁾. Por tanto, se consigue una rápida normalización de las concentraciones plasmáticas de calcio (Figura).

En la mayoría de las ocasiones, la HHF está causada por mutaciones en el gen que codifica para *CaSR*, que produce una síntesis defectuosa de dicho receptor y una disminución de su sensibilidad al calcio. Como consecuencia, disminuye la capacidad de las células paratiroides para detectar la

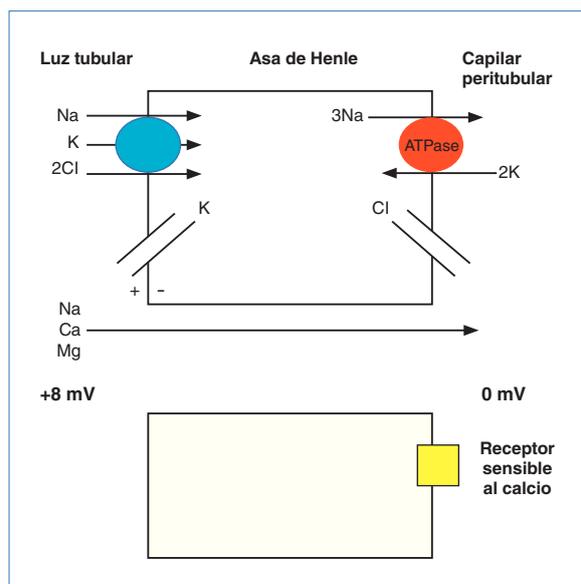


Figura. Reabsorción de calcio a nivel renal (rama ascendente gruesa del asa de Henle). Adaptada de Ubetagoyena¹⁰.

concentración extracelular real de calcio, por lo que aumenta la producción de PTH para mantener unas cifras de calcemia superiores a las normales. A nivel renal, se produce mayor reabsorción de calcio y magnesio, lo que da lugar a hipercalcemia con hipocalciuria y, frecuentemente, hipermagnesemia^(1,7).

La HHF se debe a la herencia en heterocigosis de un alelo mutado, que produce un cuadro clínico de curso benigno, asintomático u oligosintomático, que se diagnostica de forma incidental o al realizar el cribado de familiares afectados. Se caracteriza por hipercalcemia leve o moderada no progresiva y persistente, hipermagnesemia leve, y niveles de PTH y excreción urinaria de calcio no concordantes con la hipercalcemia: PTH normal o levemente elevada y excreción urinaria de calcio disminuida. La herencia en homocigosis o heterocigosis compuesta de dos alelos mutados del gen *CaSR* produce un cuadro de mayor intensidad, consistente en hiperparatiroidismo neonatal grave, con niveles de calcio y PTH muy elevados, que puede provocar daños graves en los órganos diana (desmineralización ósea importante, hipotonía, retraso del crecimiento) e incluso amenaza la vida del neonato^(2,4,11-13).

Se han descrito tres subtipos de HHF según la localización de la alteración genética. La penetrancia es casi completa con un patrón de herencia autosómico dominante, aunque hay nuevas mutaciones en el 15-30% de los casos⁽⁵⁾. La mayoría de las mutaciones se producen en el gen *CaSR* y producen un cambio en un único aminoácido que altera la función del receptor⁽⁹⁾:

- El tipo más frecuente es la HHF de tipo 1 (el 65% de los casos). Se conocen más de 200 mutaciones inactivantes en el gen *CaSR* localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.1)^(5,13,14).
- La HHF de tipo 2 (<5%) está causada por mutaciones inactivantes en el gen *GNA11*, que codifica para la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G (19p13.3), que interviene en la secuencia de señalización intracelular del CaSR^(1,5,12,13).

En la HHF de tipo 1 y de tipo 2, los síntomas de hipercalcemia están, por lo general, ausentes a lo largo de la vida, por lo que la edad del diagnóstico es variable. En la edad adulta pueden presentar pancreatitis y condrocalcinosis. En general, tienen buen pronóstico y la expectativa de vida es normal. No suelen requerir tratamiento^(1,3,5,7,13).

- La HHF de tipo 3 (20%) está causada por mutaciones inactivantes en el gen *AP2S1* (19q13.2-q13.3), que codifica la proteína AP2 α mediadora de la endocitosis del CaSR, y consecuentemente de su señalización^(5,12). Los pacientes cursan

con hipercalcemia más intensa y sintomática, y pueden presentar alteración fenotípica, pancreatitis y retraso psicomotor. Por este motivo, la edad del diagnóstico suele ser más temprana^(1,3,13). El curso es más agresivo y pueden requerir tratamiento médico y/o quirúrgico^(5,7,9,15).

La HHF, en los casos en los que no se descubre mutación, está raramente causada por autoanticuerpos contra CaSR⁽³⁾, y debe sospecharse en caso de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes^(3,5,6,8,9).

A continuación se presenta el caso clínico de una familia en la que dos miembros presentan HHF de tipo 1.

Pacientes y métodos

Motivo de consulta

Niño de 12 años y 4 meses que es remitido por su pediatra a consulta de endocrinología pediátrica por detección de leve hipercalcemia en una analítica realizada por talla baja. No presenta otra clínica asociada.

Antecedentes personales

Nacido de embarazo controlado de curso normal, parto vaginal a término con peso y longitud en el nacimiento normales. Las pruebas metabólicas fueron normales. Lactancia artificial con alimentación complementaria bien reglada y vacunación correcta. El paciente ingresó con 1 mes por cuadro febril sin presentar complicaciones. Recibe seguimiento en cardiología pediátrica por comunicación interventricular muscular cerrada de forma espontánea. No recibe tratamiento farmacológico. No presenta otros antecedentes medicoquirúrgicos de interés.

Antecedentes familiares

Madre con talla de 156 cm (p9; desviación estándar: -1,36). Presentó menarquia a los 12 años y medio. Sana.

Padre con talla de 170 cm (p13; desviación estándar: -1,16) y pubertad normal. Seguimiento previo en medicina interna con diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica sin realización de estudio genético (Tabla).

Padres no consanguíneos. Talla diana: 169,5 \pm 5 cm (p11; desviación estándar: -1,24).

Tabla. Hallazgos analíticos del paciente y su padre.

	Paciente Edad (años)	Calcio total (mg/dL) (VN: 8,4-10,2)	Calcio iónico (mmol/L) (VN: 1,15- 1,29)	Calcio corregido por proteínas/ albúmina (mg/dL) (VN: 8,4-10,2)	PTH (pg/mL) (VN: 15-65)	25-hidro- xivitamina D (pg/mL) (VN: 20-50)	Fósforo (mg/dL) (VN: 2,9-5,1)	Magnesio (mg/dL) (VN: 1,8-2,7)	Índice- Ca/Cr en la orina
Paciente índice	11 años	11,3	–	11,1/10,8	–	–	3,8	–	–
	12 años y 3 meses	11,4	–	–/11,1	160,8	13	5,6	–	<0,02
	12 años y 10 meses	10,4	1,41	10,3/10,1	397,1	4	4,0	2,4	0,01
	13 años y 9 meses	10,0	–	10,2/–	370,8	4 Inicio de vitamina D: 600 UI/ día	3,8	–	–
	14 años y 7 meses	10,5	–	10,5/9,9	174	8 Vitamina D: 800 UI/ día	4,9	–	<0,01
	15 años y 1 mes	10,3	–	10,5/–	–	15	3,7	–	–
Padre del paciente índice	41	10,9	–	10,7/–	–	–	3,2	–	–
	42	11,1	–	–/11	86,8	16	2,9	–	0,03
	43	11,7	–	11,3/11,3	67,8	30	3,2	–	0,09
	44	10,7	–	10,6/10,5	81,2	22	3	2,2	0,07
	47	10,9	–	–/10,6	–	14	–	–	–

Ca/Cr: calcio/creatinina; PTH: hormona paratiroidea; VN: valor normal.

Hermana nacida en 2005 sana.

Refieren antecedentes de patología tiroidea en la rama paterna, sin otros antecedentes familiares de tipo endocrinológico.

Exploración física

En la primera revisión en consulta con 12 años y 4 meses presenta la siguiente antropometría: peso: 43,2 kg (p34, desviación estándar: -0,43), talla: 146 cm (p15, desviación estándar: -1,06) e índice de masa corporal: 20,27% (p51, desviación estándar: +0,05). El pronóstico de talla adulta por el método Bayley-Pinneau (con edad ósea de 13 años) es de 166,7 ± 5 cm.

El fenotipo es normal sin tiroides palpable. La auscultación cardíaca es rítmica sin soplos; la auscultación pulmonar presenta buena ventilación bilateral sin ruidos sobreañadidos; el abdomen, blando y

depresible, no doloroso en la palpación; la exploración neurológica es normal. Presenta un estadio puberal de Tanner II.

Exploraciones complementarias

En la analítica realizada por su pediatra para estudio del crecimiento presenta elevación del calcio total: 11,4 mg/dL (8,8-10,8) y del calcio corregido por albúmina: 11,1 mg/dL (8,5-10,5); elevación de la PTH: 160,8 pg/mL (15-68,3); así como disminución de la 25-hidroxivitamina D: 13 ng/mL (20-50). Se realiza edad ósea, que es de 13 años, para una edad cronológica de 12 años y 2 meses.

Se completa el estudio con ecografía de tiroides, paratiroides y abdominal (normales), electrocardiograma (normal) y determinación del índice calcio/creatinina en la orina, con valor < 0,02, por tanto, compatible con hipercalcemia hipocalciúrica.

Estudio genético

Dada la detección de hipercalcemia hipocalciúrica en el paciente y el antecedente familiar de su padre, se realiza estudio genético de HHF (genes *CaSR*, *GNA11* y *AP2S1* por secuenciación masiva), identificando la presencia en heterocigosis de una variante patógena en el gen *CASR* c.878G>A; p.Trp293Ter, que consiste en un cambio *nonsense* que da lugar a una proteína truncada y que no se encuentra descrito en las bases de datos clínicas ni en la bibliografía hasta la fecha actual. Sin embargo, la variante c.879G>A; p.Trp293Ter, que produciría el mismo efecto en la proteína, sí está descrita en la base de mutaciones Human Gene Mutation Database, clasificada como patógena asociada a hipercalcemia hipocalciúrica⁽¹⁶⁾.

Se realiza un estudio genético al padre, que presenta la misma variante patógena en el gen *CaSR*.

Evolución clínica

No presenta síntomas, con desarrollo pondoestatural adecuado. Se realizan controles analíticos de sangre y orina seriados, y presenta un valor máximo de calcio total plasmático de 11,4 mg/dL y corregido por proteínas de 11,1 mg/dL, y PTH máxima de 397,1 pg/mL, y se detecta deficiencia de vitamina D, por lo que se añade tratamiento con 600 UI de vitamina D diaria, que precisa aumentar a 800 UI/día. El índice calcio/creatinina en la orina se mantiene en < 0,02 (Tabla).

Discusión

La hipercalcemia se define como concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11 mg/dL o de calcio iónico libre superiores a 1,35 mmol/L. Su incidencia en niños es desconocida, pero es menos frecuente que en adultos⁽¹⁾. La causa más frecuente de hipercalcemia en la infancia es el HPP, mientras que la HHF representa el 2% de los casos de hipercalcemia⁽⁹⁾.

La HHF debe considerarse en individuos que presentan hipercalcemia persistente asintomática asociada a hipocalciuria^(7,10,14). La sospecha diagnóstica se fundamenta en los siguientes criterios⁽³⁾:

- Hipercalcemia (obligatorio) e hipocalciuria.
- PTH inapropiadamente normal o en el cuartil elevado.
- Asintomático o presencia de síntomas leves de hipercalcemia.

- Historia familiar con patrón de herencia autosómico dominante.
- Ecografía o gammagrafía de paratiroides normales⁽⁹⁾.

El diagnóstico de confirmación se realiza con el estudio genético^(9,6,17). La asociación de hipercalcemia con hipocalciuria (índice calcio/creatinina $\leq 0,02$)^(6,7,18) o la presencia de algún miembro afecto en la familia es suficiente para sospecharla y realizar su confirmación diagnóstica mediante estudio genético^(9,10). Además, puede ser útil para distinguir la HHF de otras causas de hipercalcemia, como el HPP en casos dudosos^(8,14-16,19).

Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre el HPP y la HHF, ya que ésta es una patología benigna que no precisa tratamiento médico o quirúrgico en la mayoría de los casos, a diferencia del HPP, cuyo tratamiento es quirúrgico^(10,11,13,14,19-21). No obstante, se ha llegado a describir una tasa de paratiroidectomías innecesarias superior al 20% en la HHF⁽⁷⁾.

Para distinguir ambas entidades hay que considerar los hallazgos de laboratorio y los antecedentes familiares del paciente⁽¹⁹⁾. El parámetro de mayor utilidad para discriminar HPP e HHF es la excreción urinaria de calcio^(7,18,21); un índice calcio/creatinina > 0,02 es sugestivo de HPP y < 0,01 es sugestivo de HHF⁽⁹⁾. Aproximadamente el 80% de los pacientes con HHF tiene cociente calcio/creatinina < 0,01, mientras que un porcentaje similar o mayor en los pacientes con HPP tiene determinaciones por encima de este valor; sin embargo, el índice calcio/creatinina puede ser < 0,01 aproximadamente en el 20% de los pacientes con HPP, particularmente si se asocia con deficiencia de vitamina D^(14,21). Por tanto, puede resultar difícil diferenciar ambas entidades únicamente por la excreción urinaria de calcio, y se precisa un estudio genético para el correcto diagnóstico de HHF^(18,21).

Respecto al tratamiento médico, fármacos como los bisfosfonatos y el cinacalcet se han utilizado en los últimos años, principalmente en casos de hiperparatiroidismo neonatal grave o en un intento de disminuir la hipercalcemia previamente a la cirugía en pacientes con HPP⁽¹²⁾.

El cinacalcet es un calcimimético con actividad moduladora sobre el *CaSR*, que aumenta su sensibilidad al calcio iónico extracelular, y consigue de esta forma reducir la secreción de PTH. Su uso en pediatría sólo está aprobado en Europa para niños mayores de 3 años con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis que no esté controlado con tratamiento habitual. No obstante, se ha comunicado su efectividad en pacien-

tes con hiperparatiroidismo neonatal grave, portadores de adenomas múltiples de paratiroides y formas sintomáticas de HHF, pero no existe suficiente evidencia en pediatría para recomendar su empleo de forma rutinaria^(2,12,22).

Por otra parte, hay que destacar que el déficit de vitamina D aumenta la síntesis y secreción de PTH, por lo que se debe evitar su insuficiencia en estos pacientes. La suplementación con vitamina D es necesaria y segura, y se ha demostrado que concentraciones medias de calcidiol (entre 30 y 50 ng/mL) mantienen la calcemia y la calciuria estables^(8,12).

En la HHF, la paratiroidectomía no está indicada, salvo en pacientes homocigotos, los que presentan concentraciones de calcio en suero > 14 mg/dL o los que tienen gravedad clínica o pancreatitis recidivante, en los cuales la paratiroidectomía total puede resultar beneficiosa^(5,9,18-20).

Una vez diagnosticada HHF a un paciente, se recomienda el cribado familiar para evitar cirugías innecesarias^(6,19,20). Por otra parte, resulta de interés identificar a embarazadas con HHF, ya que una marcada hipercalcemia durante el desarrollo fetal puede inhibir la secreción endógena de PTH en el neonato, con riesgo de desarrollar hipocalcemia grave al nacer. Además, en recién nacidos en los que ambos padres presentan HHF, existe el riesgo de que se hereden los dos alelos afectados, y el 25% de los casos presenta hiperparatiroidismo neonatal grave^(9,19).

En conclusión, es importante diagnosticar a los pacientes afectados de HHF para evitar estudios diagnósticos y terapéuticos innecesarios, sobre todo por el buen pronóstico y la ausencia de comorbilidad asociada. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio genético, como en el caso presentado, en el que se ha encontrado una nueva variante patógena no descrita previamente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Moggas E, Clemente M. Patología del metabolismo

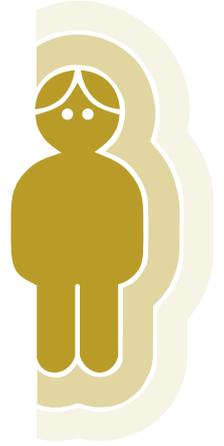
del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 217-37.

- Argente Oliver J, Martos Moreno GA, Soriano Guillén L, eds. Alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico: hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosforemia, hiperfosforemia, raquitismo, osteoporosis. En Argente Oliver J, Martos Moreno GA, Soriano Guillén L, eds. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. 3 ed. Majadahonda: Ergon; 2023. p. 235-272.
- Barasoain Millán A, Guerrero-Fernández J, González Casado I. Hipercalcemia. En Guerrero-Fernández J, González Casado I, eds. *Diagnóstico diferencial y tratamiento. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Majadahonda: Ergon; 2021. p. 388-99.
- Grau Bolado G, García Castaño A, Vela Desojo A, Rica I. Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S74-9.
- Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 609-19.
- Afzal M, Kathuria P. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Bahillo-Currieses MP, López-Casillas P, García-Castaño A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: caracterización bioquímica y genética de una familia. *Med Clin (Barc)* 2021; 156: 525-6.
- Mannstadt M. Disorders of the calcium-sensing receptor: familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. UpToDate. Fecha última consulta: 16.11.2023.
- Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V, Marín Patón M, Lara Ruiz A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116: e757-61.
- Ubetagoyena Arrieta M, Castaño González L, Pérez de Nanclares Leal G, Arruebarrena Lizarraga D, Imaz Murguiondo M, Areses Trapote R. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 47-50.
- Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Supl): S81-5.

12. Miñones-Suárez L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Rey Cordo L, De Sotto-Esteban D, Riaño Galán I, et al; Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica?. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2023; 14: 41-54.
13. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
14. Mijares Zamuner MB, Boix Carreño E, Maciá AL, Alfonso AP. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: una presentación atípica. *Endocrinol Nutr* 2013; 60: 270-1.
15. Rojo Álvaro J, Larrañaga Unanue I, Bilbao Garay I. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio como forma de presentación de hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo 1. *Med Clin (Barc)* 2023; 161: 552-3.
16. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, Krishnamurthy S, Smelser DT, Hannan FM, et al; Regeneron Genetics Center. Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 and autosomal-dominant hypocalcemia type 1: prevalence in a large healthcare population. *Am J Hum Genet* 2020; 106: 734-47.
17. Fernández López I, Fernández Peña I, Cózar León MV, Vitoria Peñas MM, Martínez De Pinillos Gordillo G, Fernández-Ladreda MT, et al. Usefulness of genetic tests in familial hypocalciuric hypercalcemia with atypical clinical presentation. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 325-30.
18. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 359-70.
19. Sumida A, Iizuka K, Kato T, Liu Y, Kubota S, Kubota-Okamoto S, et al. A case of familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 due to CASR p. Pro55Leu mutation. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 164.
20. Olivar Roldán J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Montoya Álvarez T, Fernández Martínez A, Monereo Megías S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol Nutr* 2008; 55: 267-9.
21. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 1): S13-7.
22. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia-a perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3933-6.

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2024

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2024

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 46 Congreso de la SEEP que se celebrará en 2024.
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.