



Sumario

Diciembre 2024, VOLUMEN 15 (2)

Editorial

Retos y futuro de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.....	1
<i>Challenges and future of Spanish Society of Pediatric Endocrinology</i>	

Originales

Caracterización de pacientes con teratoma de ovario en una institución pediátrica de Cali, Colombia	4
<i>Characterization of patients with ovarian teratoma in a pediatric institution in Cali, Colombia</i>	
Posibles factores modificadores de la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 en Euskadi, con especial atención a la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin.....	9
<i>Possible modifying factors in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Basque Country, with a particular focus on the BCG vaccine</i>	

Revisiones

Dislipidemia en la edad pediátrica.....	18
<i>Paediatric dyslipidemia</i>	

Cartas al director

Reflexiones y comentarios sobre la ponencia 'Aspectos psicológicos de la disforia de género y la transexualidad/transgenerismo'	25
<i>Reflections and comments on the paper 'Psychological aspects of gender dysphoria and transsexuality/transgenderism'</i>	

Casos clínicos

Síndrome de quilomicronemia familiar, a partir de un hallazgo incidental, en una edad inusual de presentación	29
<i>Familial hyperchylomicronemia syndrome from an incidental finding at an unusual age of presentation</i>	
Caso de hiperparatiroidismo neonatal grave secundario a una mutación heterocigota <i>de novo</i> en el gen del receptor sensor del calcio (CaSR) con adecuada respuesta al cinacalcet	35
<i>A case of severe neonatal hyperparathyroidism secondary to a de novo heterozygous mutation in the calcium-sensing receptor gene (CaSR) with a favorable response to cinacalcet</i>	

Premios

Convocatoria de Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2025.....	40
<i>FSEEP Awards 2025</i>	



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Marta Ramón Krauel

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Gema Grau Bolado

Contanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7ª 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

Gema Grau Bolado

Endocrinología Infantil

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo.

Bizkaia

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.



Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 8
08005 Barcelona
Caléndula 93
Complejo Miniparc III, Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid
Viale Abruzzi 13/a
20131 Milano
Edificio Premium Espaço Al.
Fernão Lopes, nº 16ª - 7º andar,
escritório 1
1495-190 Miraflores · Lisboa

- 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 15
Número 2

EDITORIAL

- Retos y futuro de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica..... 1
Challenges and future of Spanish Society of Pediatric Endocrinology
Marta Ramón Krauel

ORIGINALES

- Caracterización de pacientes con teratoma de ovario en una institución pediátrica de Cali, Colombia 4
Characterization of patients with ovarian teratoma in a pediatric institution in Cali, Colombia
Luis Felipe Muñoz Rozo, Liliana María Mejía Zapata, José Fernando Gómez Urrego
- Posibles factores modificadores de la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 en Euskadi,
con especial atención a la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin 9
*Possible modifying factors in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Basque Country,
with a particular focus on the BCG vaccine*
Ignacio Díez López, Sandra Maeso Méndez, Ruth Gago Martín, Carlos Sola Sarabia, Mikel Ogueta Lana,
colaboradores de Pediatría-MIR

REVISIONES

- Dislipidemia en la edad pediátrica..... 18
Paediatric dyslipidemia
Luis Salamanca Fresno

CARTAS AL DIRECTOR

- Reflexiones y comentarios sobre la ponencia 'Aspectos psicológicos de la disforia de género
y la transexualidad/transgenerismo'..... 25
*Reflections and comments on the paper 'Psychological aspects of gender dysphoria and
transsexuality/transgenderism'*
Marcelino Gómez Balaguer, Amadora Moral Martos, Cristina del Castillo Villaescusa

CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de quilomicronemia familiar, a partir de un hallazgo incidental, en una edad inusual
de presentación 29
Familial hyperchylomicronemia syndrome from an incidental finding at an unusual age of presentation
Cristina Muñoz Otero, Soraya Segura Ramos, Andrea Restrepo Hincapié, Cristina Guerra Patrón
- Caso de hiperparatiroidismo neonatal grave secundario a una mutación heterocigota *de novo*
en el gen del receptor sensor del calcio (*CaSR*) con adecuada respuesta al cinacalcet 35
*A case of severe neonatal hyperparathyroidism secondary to a de novo heterozygous mutation in the
calcium-sensing receptor gene (CaSR) with a favorable response to cinacalcet*
María Mora Loro, Silvia Gallego Gutiérrez, Leopoldo Tapia Ceballos, José Manuel Jiménez Hinojosa,
Mercedes Rivera Cuello, Isabel Leiva Gea

PREMIOS

- Convocatoria de Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología
Pediátrica (F.S.E.E.P) 2025..... 40
FSEEP Awards 2025

Retos y futuro de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Challenges and future of Spanish Society of Pediatric Endocrinology

Marta Ramón Krauel

*Jefa del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)
Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)*

Estimadas y estimados socios de la SEEP:

Es un gran honor para mí poder presidir la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) y la Fundación (FSEEP), y poder representar a toda esta gran comunidad durante los siguientes años.

Somos una sociedad científica con 47 años de historia y una de las sociedades pediátricas con mayor trayectoria. El objetivo de nuestra sociedad es promover y estimular el desarrollo de la endocrinología pediátrica y de la adolescencia en todas sus vertientes. Gracias a la implicación de todos, nuestra sociedad es muy activa y productiva, y quiero aprovechar este editorial para agradecer el esfuerzo y dedicación de las anteriores juntas directivas.

A pesar de la solidez de nuestra sociedad, nos enfrentamos a desafíos e incertidumbres frente a un entorno que cambia cada vez más rápidamente. Nuestra sociedad debe ser capaz de adaptarse, afrontar estos retos y buscar nuevas oportunidades.

Tras el voto de confianza depositado en mí por todos vosotros, quiero transmitir en este editorial de la revista de la SEEP las líneas estratégicas que me planteo para el rumbo que debe tomar nuestra sociedad.

Formación y docencia

El objetivo de la SEEP es promover y estimular el desarrollo de la endocrinología pediátrica, y el pilar

de todo ello es tener unos profesionales adecuadamente formados.

Desgraciadamente, la situación actual de no reconocimiento de nuestra especialidad, la falta de formación reglada y la contratación aleatoria por parte de la Administración dificultan que la atención se realice por especialistas adecuadamente formados. La junta directiva seguirá en la línea de la junta directiva anterior, trabajando para el reconocimiento de la endocrinología pediátrica como subespecialidad, y estamos activamente involucrados en una estrategia de la mano de la Asociación Española de Pediatría para los siguientes años.

La SEEP/FSEEP seguirá apostando y organizando actividades propias tan importantes para nuestra formación, así como para mantener una red activa de colaboración. Se apuesta por seguir con el congreso anual de forma presencial, el curso de avances anual organizado por uno de los grupos de trabajo, la jornada anual de actualización o de avances en diabetes, el curso de posgrado y los webinarios organizados por los grupos de trabajo. Los ADA *highlights* en el formato actual estaban llegando a un número reducido de beneficiarios, con un alto coste económico y sin patrocinio suficiente, por lo que estamos estudiando alternativas para ellos. Queremos dar difusión y visualización a los socios de más actividades formativas que ya se ofertan por otras sociedades y que también pueden ser enriquecedoras.

Por otro lado, creemos necesario expandir nuestra docencia a los pediatras de atención primaria y hospitalaria sin dedicación a la endocrinología, así como a los residentes MIR de pediatría, dada la relevancia de la patología endocrinológica en las consultas de pediatría general. Por ello, hemos abierto los webinarios de los grupos de trabajo a los

Correspondencia:

Marta Ramón Krauel
Jefa del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España; Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
E-mail: marta.ramon@sjd.es

socios de la Asociación Española de Pediatría, hemos actualizado el programa de la especialidad de endocrinología pediátrica en el Preparo Mi Rotación Por 2.0 dirigido a los residentes de pediatría y seguiremos apostando por actividades que puedan seguir beneficiando a su formación en la especialidad de endocrinología pediátrica.

Investigación

Siguiendo con los objetivos de nuestra sociedad de promover y estimular el desarrollo de la endocrinología pediátrica, la investigación es una pieza fundamental para seguir avanzando.

Para ello hay que impulsar los estudios colaborativos, y dar el soporte y herramientas necesarias desde la junta directiva. En nuestra sociedad disponemos de la herramienta RedCap, que permite hacer registros y estudios colaborativos, y compartir bases de datos sin coste. Varios grupos de trabajo ya la están utilizando, y también existen registros coordinados con otras sociedades científicas que nos permiten expandir nuestras posibilidades. Queremos seguir avanzando por esta interconexión y trabajos colaborativos en el marco de nuestra sociedad y sociedades afines en España. Creemos que el reto siguiente es tener una mirada más global y poder participar en los registros y estudios colaborativos europeos y mundiales, especialmente en el marco de las enfermedades minoritarias. La entrada en los registros facilita posteriormente la posibilidad de participar en ensayos clínicos, y creemos que España debe tener una participación importante. Queremos trabajar con los grupos de trabajo para conseguir este nuevo reto. Por ello, la junta directiva está actualmente trabajando en cómo debería ser el funcionamiento de los grupos de trabajo para su óptimo rendimiento.

Es voluntad de la SEEP/FSEEP seguir ofertando las becas y premios que permiten una dotación económica para dar un impulso a los proyectos, y de esta junta directiva ampliar algunas becas ofertadas o su importe económico para dar un mayor impulso a esta actividad.

Seguiremos dando apoyo a la revista de la SEEP para que aumente su calidad científica y podamos conseguir la tan deseada indexación. La revista debe ser una herramienta importante de difusión del conocimiento y los avances, y ayudarnos a posicionarnos como sociedad científica.

Organización

La gran actividad de la SEEP/FSEEP y las regulaciones actuales requieren un alto nivel de coordinación

y organización. La entrada de una secretaria técnica de soporte a la junta directiva fue una decisión importantísima que se hizo en su momento, sin la cual sería imposible el funcionamiento diario de nuestra sociedad. Sin embargo, el funcionamiento actual de nuestra sociedad sigue poco estandarizado y automatizado, por lo que desde la junta directiva actual estamos trabajando para la mejoría de procesos y de almacenamiento de la información para el óptimo funcionamiento de las próximas juntas directivas.

Economía

A nivel económico, encontrar recursos y fuentes de financiación de las actividades resulta cada vez más complejo, por lo que se pone en riesgo la sostenibilidad a largo plazo de la estrategia actual. Durante muchos años se ha trabajado para crear un 'colchón de seguridad' que nos da estabilidad y tranquilidad a la hora de organizar actividades. El deseo de esta junta es velar por la sostenibilidad de la FSEEP. Por ello, en estos últimos meses, estamos expandiendo activamente nuestras colaboraciones y posibilidades de financiación de las actividades con buen progreso. Nuestro deseo es que todos los fondos puedan revertir en nuestros socios para su formación continuada con asistencia a cursos, congresos y actividades de la FSEEP y de sociedades afines, así como promover la investigación con más apoyo en becas, y destinar los recursos e infraestructuras necesarias.

Estrategia de comunicación

Es voluntad de esta junta directiva seguir trabajando en las estrategias de comunicación para tener una mayor visibilidad interna para los miembros, así como para otras sociedades científicas, la Administración pública, los pacientes y familiares, y la visualización de la SEEP en toda la sociedad.

Apostamos por nuestra página web como elemento principal de comunicación, por lo que actualmente estamos trabajando activamente en la actualización y organización de los contenidos. Seguimos en las redes sociales y es voluntad de esta junta desarrollar un plan más exhaustivo de comunicación para mejorar nuestra visibilidad.

Relaciones institucionales y científicas

Es voluntad de esta junta directiva seguir trabajando con nuestras sociedades afines en España e incorporar nuevas colaboraciones.

El mundo ha cambiado y, en esta era digital y de fácil transporte, existen pocas fronteras. Nuestro

deseo es seguir avanzando en nuestras relaciones internacionales para ser facilitadores del intercambio y colaboración de socios de la SEEP con actividades y grupos de trabajo de referencia en todo el mundo. Mantendremos la relación e intercambio con la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, y queremos avanzar en la participación de nuestra sociedad en Europa.

Reto de futuro

Esta junta directiva se encuentra con el gran reto del relevo generacional, un tema clave para el futuro de nuestra sociedad. Desde la junta directiva queremos fomentar activamente la participación e integración de las nuevas generaciones a nuestra sociedad. Son las nuevas generaciones, con su nueva visión y valores, las que poco a poco deben ir integrándose y cogiendo posteriormente el liderazgo.

Desde la junta directiva hacemos un llamamiento a los socios a que animéis a los más jóvenes a hacerse socios de la SEEP y participar activamente. Debemos ser generosos, integrarlos y ayudar a su crecimiento para garantizar el futuro que nuestra sociedad se merece.

Caracterización de pacientes con teratoma de ovario en una institución pediátrica de Cali, Colombia

Characterization of patients with ovarian teratoma in a pediatric institution in Cali, Colombia

Luis Felipe Muñoz Rozo, Liliana María Mejía Zapata, José Fernando Gómez Urrego

Servicio de Pediatría. Universidad Libre - Seccional Cali. Fundación Clínica Infantil Club Noel. Cali, Valle del Cauca (Colombia)

Resumen

Antecedentes. Los tumores de ovario en niñas tienen una incidencia baja (2,2/100.000) y representan el 2-3% de los cánceres en niños. Los teratomas, tumores de células germinales, constituyen el 20-25% de las neoplasias ováricas. Pueden ser benignos (teratomas maduros) o malignos (inmaduros o asociados a otra neoplasia). El diagnóstico se realiza mediante ecografía o tomografía abdominal, y el tratamiento inicial suele ser la cistectomía ovárica. El seguimiento incluye la evaluación de la pubertad y fertilidad, y terapia hormonal.

Objetivo. Caracterizar a pacientes de 1 a 18 años con teratoma de ovario atendidas en un hospital pediátrico en Cali, Colombia, entre 2015 y 2021.

Métodos y resultados. Se revisaron las historias clínicas de 17 pacientes, con una edad media de 11,4 años. El 65% presentó masa palpable, y el 52,9%, dolor abdominal, con un tamaño promedio de 7,4 cm, con un 64,7% en el lado derecho. De los casos, 16 fueron teratomas maduros y uno inmaduro, que requirió quimioterapia. Los marcadores tumorales fueron negativos.

Análisis y conclusión. Aunque los teratomas ováricos pediátricos son mayormente benignos, es fundamental un diagnóstico temprano y seguimiento

adecuado para evitar complicaciones, como malignización en teratomas inmaduros. El manejo multidisciplinario, con oncología pediátrica, es clave para el tratamiento y la prevención a largo plazo.

Palabras clave: *teratoma, tumores, tumor de ovario, quistes ováricos, pediatría, niño.*

Abstract

Background. Ovarian tumors in girls have a low incidence (2.2/100,000) and account for 2-3% of cancers in children. Teratomas, which are germ cell tumors, constitute 20-25% of ovarian neoplasms. They can be benign (mature teratomas) or malignant (immature or associated with another neoplasm). Diagnosis is performed through ultrasound or abdominal tomography, and the initial treatment is usually ovarian cystectomy. Follow-up includes evaluation of puberty, fertility, and hormone replacement therapy.

Objective. To characterize patients with ovarian teratomas aged 1 to 18 years, treated at a pediatric hospital in Cali, Colombia, between 2015 and 2021.

Methods and results. The clinical records of 17 patients with an average age of 11.4 years were reviewed. Sixty-five percent had a palpable mass, and 52.9% had abdominal pain, with an average tumor size of 7.4 cm, 64.7% of which were located on the right side. Sixteen cases were mature teratomas and 1 was immature, requiring chemotherapy. The tumor markers were negative.

Analysis and conclusion. Although pediatric ovarian teratomas are mostly benign, early diagnosis and

Correspondencia:

Luis Felipe Muñoz Rozo
Pediatría, Universidad Libre - Seccional Cali; Fundación Clínica Infantil Club Noel; Cra 67a # 40-83, Cali, Valle del Cauca, Colombia
E-mail: pipe8826@gmail.com
E-mail: pipe8826@hotmail.com

adequate follow-up are essential to avoid complications such as malignancy in immature teratomas. Multidisciplinary management, including pediatric oncology, is crucial for long-term treatment and prevention.

Key words: *teratoma, tumors, ovarian tumors, ovarian cysts, pediatric, child.*

Introducción

Las neoplasias ováricas pediátricas son tumores poco frecuentes que pueden ser benignos, malignos o no neoplásicos. Se estima una incidencia de 2,2/100.000 en niñas de 0 a 15 años, lo que representa entre el 2 y el 3% de los cánceres infantiles. Aproximadamente el 60% de las masas ováricas son neoplasias^(1,2).

Los tumores de células germinales constituyen el 20-25% de los tumores ováricos. Los teratomas son una subcategoría dentro de estos, derivados de células germinales pluripotentes que dan lugar a una variedad de tejidos^(3,4). El término 'teratoma', derivado del griego 'teras' (monstruo), refleja su apariencia externa, debido a la variedad celular presente^(3,4), y los teratomas diferentes localizaciones, como se muestra en la [tabla 1](#).

Clasificación:

- Maduros (generalmente benignos).
- Inmaduros (predominantemente malignos).
- Malignos (con componentes de otra neoplasia).
- Monodérmicos (especializados, como el *struma ovarii* o el carcinoide).

Los teratomas pueden formar parte de síndromes paraneoplásicos, como la anemia hemolítica autoinmunitaria y la encefalitis por anticuerpos contra los receptores NMDA⁽⁵⁾.

Los teratomas maduros (quistes dermoides) son típicamente benignos y asintomáticos, con elemen-

Tabla 1. Localización de los teratomas.

Localización	Frecuencia (%)
Ovario	25-30
Testículos	3-5
Sistema nervioso central	5
Cabeza y cuello	6
Mediastino	7
Sacroccóccigeo	50

tos de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo⁽⁵⁾. Se encuentran con frecuencia en ecografías obstétricas sin causar síntomas graves durante la gestación.

Los teratomas inmaduros son más voluminosos y sólidos, con una mayor probabilidad de recurrencia y transformación maligna. Están asociados con elementos embrionarios, como el neuroepitelio y la neuroglía. Su estadificación depende de la diferenciación histológica, como se muestra en la [tabla 2](#).

Teratomas con transformación maligna

Se presentan en el 0,2-2% de los casos, y el carcinoma epidermoide es el más común. Los factores de riesgo para malignización incluyen tumor > 10 cm, crecimiento rápido y ultrasonido sospechoso de malignidad^(6,7).

Teratomas monodérmicos especializados

Presentan dos formas comunes: *struma ovarii* (tejido tiroideo maduro, que puede causar hipertiroidismo) y carcinoide (neoplasia neuroendocrina)⁽⁸⁾.

Clínica y diagnóstico

Los teratomas de ovario suelen diagnosticarse entre los 5 y 26 años, a menudo de manera asintomática o con dolor abdominal. En un 25% de los casos se presentan con torsión ovárica, que es bilateral en un 10%⁽⁹⁾. La masa abdominal se localiza generalmente en los flancos o el hipogastrio y es de crecimiento lento.

El diagnóstico se basa en la ecografía abdominopélvica, que permite identificar masas sólidas, quísticas o mixtas. El diagnóstico definitivo requiere escisión quirúrgica^(10,11). Y se conoce una clasificación preoperatoria, como lo muestra la [tabla 3](#)⁽¹²⁾.

Tabla 2. Diferenciación histológica y supervivencia a los cinco años.

Grado	Descripción	Supervivencia a los 5 años (%)
I	Inmadurez limitada a campo de baja magnificación	87%
II	Inmadurez con neuroepitelio en tres campos de baja potencia	81%
III	Inmadurez y neuroepitelio en cuatro o más campos	25%

Tabla 3. Estadificación preoperatoria.

Estadio	Características
I	Compromiso solo del ovario
II	Compromiso ovárico y tejidos pélvicos
III	Extensión a nódulos linfáticos retroperitoneales
IV	Metástasis distales o afectación hepática

Fuente: FIGO⁽¹²⁾

Tratamiento y seguimiento

La cistectomía ovárica es tanto diagnóstica como terapéutica y ayuda a evitar complicaciones como torsión, ruptura o malignización⁽¹¹⁾. El seguimiento debe ser multidisciplinario, evaluando la pubertad, la fertilidad, la necesidad de terapia hormonal y el riesgo de malignidad.

Materiales y métodos

El siguiente trabajo se desarrolló mediante revisión de historias clínicas y recolección retrospectiva de los datos de pacientes pediátricas con edades entre 1 mes y 18 años con diagnóstico de teratoma de ovario diagnosticados entre el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2015 y el 30 de septiembre de 2021 a partir de registros disponibles en la Fundación Clínica Infantil Club Noel, previa aprobación por el comité de ética institucional.

Se recibió una base de datos en Excel con los datos de 246 pacientes que tenían en sus historias clínicas el diagnóstico de masa ovárica, con sus respectivos códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, de búsqueda. Se revisaron estas historias y se encontraron los criterios de inclusión de historia completa, datos de patología y seguimiento institucional. Se obtuvieron 17 casos completos y se realizó la recolección en un formato único en Excel. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que tenían el diagnóstico errado, en quienes se haya descartado por patología el diagnóstico de teratoma; adicionalmente, se excluyó a quienes no se les había atendido en la institución de salud o que sobrepasaran la edad pediátrica (18 años). De esta forma, se descartaron 229 historias clínicas incompletas o con diagnósticos errados.

Se realizó un análisis estadístico mediante técnicas de estadísticas descriptiva. El estudio se puso en práctica según los principios establecidos en las normas internacionales, como la Declaración de Hel-

sinki, las pautas del Council for International Organizations of Medical Sciences y las Guías de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, con lo cual se garantizó que los participantes del estudio no corrieran riesgo alguno.

Resultados

Se recolectaron 17 historias clínicas de pacientes durante el período de estudio. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 11,4 años (desviación estándar ± 6). En cuanto a la presentación clínica:

- El 52,9% de las pacientes presentó dolor abdominal como síntoma principal.
- El 17% de las pacientes con dolor abdominal presentó un cuadro de abdomen agudo, lo que requirió manejo quirúrgico inmediato.
- El 65% de las pacientes presentó una masa palpable en la consulta inicial.
- No se informó de casos con sangrado vaginal como síntoma clínico.

En cuanto al tiempo de evolución antes del diagnóstico, se encontró un promedio de 59,7 días. Sorprendentemente, sólo dos pacientes consultaron en los primeros siete días de iniciados los síntomas (uno y cinco días), mientras que el resto consultó después de un mes, dos meses o hasta un año.

Marcadores tumorales y diagnóstico

Los marcadores tumorales más elevados se correlacionaron con el teratoma inmaduro, con valores de alfafetoproteína de 453,62 ng/mL (valor normal < 300 ng/mL) y CA125 de 540 U/mL (valor normal < 35 U/mL). El resto de las pacientes tuvo marcadores tumorales negativos.

Diagnóstico por imagenología

El 82% de las pacientes (14 casos) fueron evaluadas mediante ecografía y tomografía computarizada, y la mayoría encontró una masa quística con diferentes densidades internas.

Sólo una paciente se sometió a resonancia magnética de pelvis debido a la alta sospecha de malignidad.

El tamaño promedio de los teratomas fue de 7,4 cm (rango intercuartílico (RI): 5-12 cm), y la localización fue predominantemente en el lado derecho

(64,7% de los casos) frente al 35,3% (lado izquierdo).

Confirmación diagnóstica y tratamiento

El diagnóstico definitivo fue confirmado mediante histopatología en el 100% de los casos:

- A 16 pacientes (88%) se les diagnosticó teratoma maduro.
- A una paciente (6%) se le diagnosticó teratoma inmaduro, y recibió tratamiento quimioterápico con etopósido, carboplatino y bleomicina.

Los teratomas maduros mostraron una amplia variedad de tejidos diferenciados, incluyendo piel con anexos, tejido adiposo, cartilago, epitelio respiratorio, hueso y encéfalo, entre otros. Los marcadores tumorales en la mayoría de los pacientes fueron negativos, con excepción del teratoma inmaduro, que mostró alteraciones en los marcadores.

Seguimiento y evolución

Hasta la fecha de análisis de los datos, ninguna paciente presentó recaídas o muertes. El seguimiento se mantuvo adecuado en todas las pacientes, sin pérdida de seguimiento.

Se realizó un seguimiento multidisciplinario para las pacientes, que incluyó la participación de los siguientes servicios médicos: cirugía pediátrica, endocrinología pediátrica y, para el caso del teratoma inmaduro, también se incluyó a oncología pediátrica.

Discusión

Los teratomas se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino, y en nuestro estudio identificamos a 17 niñas diagnosticadas con esta condición. La bibliografía médica señala que la edad de presentación de los teratomas varía entre los 5 y los 26 años, con un pico de incidencia en la segunda y la tercera décadas de la vida. En nuestro caso, la edad media de presentación fue de 11,4 años (desviación estándar $\pm 6,6$), lo que es consistente con la información internacional. Varios estudios coinciden en que la mayoría de los teratomas ováricos se diagnostica en niñas y adolescentes, lo que respalda nuestra observación sobre la distribución de edad en el estudio.

En cuanto a la presentación clínica, los teratomas pueden ser asintomáticos o manifestarse con una amplia gama de síntomas, como dolor abdominal, distensión o masa palpable. En nuestro estudio, el

síntoma predominante fue el dolor abdominal, que se presentó en el 52,9% de los casos, lo que es consistente con estudios previos, que señalan que éste es uno de los síntomas más comunes en las pacientes con teratoma ovárico⁽⁸⁾. Sin embargo, algunos estudios notifican una mayor variabilidad en los síntomas, incluyendo la torsión ovárica, que puede estar presente hasta en un 10% de los casos. En nuestro análisis no se observó bilateralidad, lo que difiere de algunos estudios que informan de una incidencia de bilateralidad hasta en un 10% de los casos de teratomas⁽⁹⁾. Este dato resalta la necesidad de realizar un seguimiento y un diagnóstico preciso para identificar cualquier anomalía bilateral en casos futuros.

El teratoma quístico maduro, que representa entre el 27 y el 44% de los tumores ováricos benignos, es el tipo más frecuente en mujeres jóvenes, y hasta el 70% de los tumores ováricos benignos en mujeres menores de 30 años son teratomas maduros^(4,5). En nuestra población, un notable 94% de los casos fueron diagnosticados como teratomas quísticos maduros, lo que refleja una alta prevalencia de este tipo de tumor benigno en comparación con otros tipos. Estos hallazgos son consistentes con la bibliografía, que indica que los teratomas maduros son predominantemente benignos y muy comunes en mujeres jóvenes.

Los teratomas inmaduros, que son más raros y a menudo se presentan con características malignas, son generalmente más frecuentes en pacientes mayores de 15 años, donde el riesgo de malignización aumenta entre un 0,2 y un 2%⁽⁶⁾. En nuestro estudio, uno de los casos presentó un teratoma inmaduro con transformación maligna, lo que requirió un enfoque terapéutico multidisciplinario, incluyendo quimioterapia. Este hallazgo resalta la importancia de realizar un seguimiento adecuado y un diagnóstico temprano, especialmente en pacientes mayores de 15 años, para identificar posibles transformaciones malignas en los teratomas. Este caso también subraya la diferencia en el comportamiento de los teratomas según la edad, tal como se señala en la bibliografía, donde los teratomas inmaduros son más agresivos y tienen un mayor riesgo de malignización en adolescentes y adultos jóvenes.

En resumen, nuestros resultados son consistentes con la bibliografía existente en cuanto a la edad de presentación, la frecuencia de los teratomas maduros y la baja incidencia de bilateralidad. Sin embargo, la detección de un caso de teratoma inmaduro en una niña de 9 años subraya la necesidad de monitorización continua y de un enfoque multidisciplinario para la gestión de estos tumores, ya que presentan un riesgo potencial de malignización que debe ser considerado, especialmente en los casos menos comunes.

El estudio realizado sobre los teratomas ováricos pediátricos en nuestra población refuerza los hallazgos descritos en la bibliografía mundial, y destaca que estos tumores son predominantemente benignos, con una mayor frecuencia en niñas y adolescentes. La edad promedio de diagnóstico fue de 11,4 años, un dato que concuerda con los rangos de presentación notificados globalmente. El dolor abdominal se presentó como el síntoma más común (52,9%) en las pacientes, lo que es consistente con otros estudios que mencionan esta manifestación clínica. Sin embargo, en nuestra muestra no se observó bilateralidad en los teratomas, lo que difiere de algunas series que informan hasta de un 10% de casos bilaterales.

El tipo más común de teratoma en nuestro estudio fue el teratoma maduro, diagnosticado en el 94% de los casos, lo que es consistente con la bibliografía, que señala que los teratomas maduros son los más frecuentes en mujeres jóvenes y se caracterizan por ser benignos. Sin embargo, un hallazgo importante fue la presencia de un caso de teratoma inmaduro con transformación maligna en una paciente de 9 años, lo que subraya la importancia de un seguimiento adecuado en estos casos, dado que los teratomas inmaduros pueden tener un mayor riesgo de malignización, especialmente en pacientes mayores de 15 años.

Conclusión

En conclusión, aunque los teratomas ováricos pediátricos son generalmente benignos, es esencial realizar un diagnóstico temprano y un seguimiento adecuado para detectar posibles transformaciones malignas, especialmente en casos de teratomas inmaduros. El manejo multidisciplinario, que incluya oncología pediátrica en casos de teratoma inmaduro, es crucial para el tratamiento y la prevención de complicaciones a largo plazo. Además, nuestros resultados resaltan la necesidad de una monitorización continua de los pacientes, con énfasis en la detección precoz de cualquier signo de malignización.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

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

Bibliografía

1. Coto Chaves C, Jiménez Víquez M, Naranjo Alfaro S. Teratoma: masa anexial en mujeres jóvenes. *Rev Med Sinergia* 2019; 4: 31-9.
2. Barksdale EM, Obokhare I. Teratomas in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 344-9.
3. Braungart S, Craigie R, Farrelly P, Losty P. Ovarian tumors in children: how common are lesion recurrence and metachronous disease? A UK CCLG Surgeons Cancer Group nationwide study. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 2026-9.
4. Arenas JC, Romo JA, López-Bello L. Teratoma extragonadal del omento mayor, una localización poco usual: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2020; 35: 689-94.
5. Łuczak J, Bałaj M. Ovarian teratoma in children: a plea for collaborative clinical study. *J Ovarian Res* 2018; 11: 75.
6. Medina M, Santana D, Beltrán MI, Serrano O. Síndrome de teratoma creciente: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol* 2015; 19: 244-248.
7. Olaya M, Gamboa J, Espinosa L, Escalante P, Uribe AUJM. Teratomas congénitos en el Hospital Universitario San Ignacio, serie de casos. *Universitas Médica* 2011; 52: 442-51.
8. Peterson CM, Buckley C, Holley S, Menias CO. Teratomas: a multimodality review. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012; 41: 210-9.
9. Universidad Libre - Recursos Virtuales. Tumores de células germinales de ovario: patología, epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. 2021 Aug 8. URL: <https://login.sibulgem.unilivre.edu.co/login?url=https://www.uptodate.com%2fcontents%2fapproach-to-the-patient-with-an-adnexal-mass%2fprint%3fsearch%3dteratoma>. Fecha última consulta: 28.11.2024.
10. Vasquez Gutiérrez E. Tumores ováricos en pediatría: experiencia institucional de 15 años. Tesis. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 2002.
11. Urcuqui LN, Ozaeta D, Suárez A, Mesa S, Graziano F, Forero M. Teratoma congénito gigante de la órbita: reporte de caso. *Rev Colomb Cancerol* 2015; 19: 53-8.
12. Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called 'embryonal carcinoma' of the ovary. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 407-29.

Posibles factores modificadores de la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 en Euskadi, con especial atención a la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin

Possible modifying factors in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Basque Country, with a particular focus on the BCG vaccine

Ignacio Díez López¹, Sandra Maeso Méndez², Ruth Gago Martín², Carlos Sola Sarabia³, Mikel Ogueta Lana³, colaboradores de Pediatría-MIR⁴

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Grupo de Investigación de Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil. Bioaraba; Universidad del País Vasco UPV/EHU. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría – UD de Vitoria. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

² Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

³ Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza. Departamento de Salud. Vitoria, Álava (España)

⁴ Laura Costa Serra, Andrea Gainzarain Serna, Annabel Prigent Diaz, Eider Jauregui Benito. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica de etiología autoinmunitaria muy prevalente en la infancia. En la última década se está estudiando la posibilidad de usar la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG) para el tratamiento de esta enfermedad, gracias a su acción inmunomoduladora.

Otras causas que pueden actuar modificando la respuesta inmunitaria son la infección COVID-19 o un cambio de la base poblacional por la inmigración.

Objetivos. El objetivo de este trabajo es estudiar la incidencia de DM1 en una cohorte de niños de Euskadi en los últimos 15 años, relacionándola con la administración o no de la vacuna BCG.

Métodos. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la evidencia disponible hasta la actualidad. Para el estudio epidemiológico en Euskadi se ha hecho una comparación de incidencias acumuladas entre grupos poblacionales vacunados y no vacunados.

Resultados. Los resultados de nuestro estudio no fueron concluyentes, pero creemos necesario realizar estudios con una población mayor y/o a más largo plazo en la línea del actual.

Conclusiones. En el presente estudio no encontramos diferencias en la incidencia acumulada de DM1 entre la población pediátrica que recibió la vacuna BCG y la que no la recibió, aunque sí se aprecia una tendencia al aumento en la incidencia de DM1 en nuestra región en los últimos años, siendo su origen probablemente diverso.

Palabras clave: BCG, COVID-19, diabetes tipo 1, epidemiología, inmigración, tuberculosis.

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease with autoimmune etiology that is highly

Correspondencia:

Ignacio Díez López

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Grupo de Investigación de Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil. Bioaraba; Universidad del País Vasco UPV/EHU. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría – UD de Vitoria. Vitoria-Gasteiz, Álava, España

E-mail: ignacio.diezlopez@osakideta.eus

E-mail: idlcorreo@hotmail.com

prevalent in childhood. In the last decade, the possibility of using the Bacillus Calmette-Guérin vaccine to treat this disease has been studied due to its immunomodulatory action. Other causes that may modify the immune response are COVID-19 infection, and a change in the population base due to immigration.

Objectives. The objective of this paper is to study the incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in a cohort of children from the Basque Country in the last 15 years, relating it to the administration or otherwise of the Bacillus Calmette-Guérin vaccine.

Methods. An exhaustive bibliographic search for the evidence available to date was performed. The accumulated incidences between vaccinated and unvaccinated population groups were compared for the epidemiological study in the Basque Country.

Results. The results of our study were not conclusive, but we believe further studies with a larger and/or longer-term population along the lines of the present study are necessary.

Conclusions. We found no differences in the cumulative incidence of DM1 between the paediatric populations that received BCG vaccination and those that did not. However, there is a trend towards an increased incidence of DM1 in our region in recent years, which probably has various causes.

Key words: BCG, COVID-19 pandemic, diabetes mellitus type 1, epidemiology, immigration, tuberculosis.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica muy frecuente en la infancia. Se trata de una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos T destruyen las células beta del páncreas, generando una disminución en los niveles de insulina. Su incidencia en España se sitúa alrededor de los 10-12 casos por cada 100.000 niños menores de 14 años, con dos picos de edad característicos: entre los 4 y los 6 años y entre los 10 y los 14 años⁽¹⁾. En el caso concreto del País Vasco, su incidencia en menores de 14 años oscila entre 9,5 y 16 casos por cada 100.000 niños; es mínima en el grupo etario de los 0-5 años y máxima entre los 13 y los 14 años. Además, en población pediátrica no se encuentran diferencias de incidencia en cuanto al sexo⁽²⁾.

En la última década, se está estudiando la posibilidad de que la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG) pueda tener una acción co-

adyuvante del tratamiento de la DM1 a través de su acción inmunomoduladora. Por una parte, estimula la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual 'destruye' los linfocitos T autoinmunes; y, por otra parte, aumenta la producción de linfocitos T reguladores mediante modificaciones epigenéticas. Además, es capaz de generar cambios en el metabolismo de la glucosa para, finalmente, disminuir los niveles de glucemia.

La vacuna BCG se eliminó del calendario de vacunación del País Vasco el 1 de enero de 2013. Era la única comunidad autónoma española que la usaba para todos los recién nacidos y se administraba como una dosis única al mes de vida. Creemos, por lo tanto, que tenemos un buen escenario para valorar si su uso influye o no en la incidencia de DM1.

Por ello, el objetivo del presente estudio es analizar el posible efecto inmunomodulador de la vacuna BCG en la DM1 en la población pediátrica del País Vasco después de su retirada del calendario de vacunación infantil al quedar toda la cohorte de menores nacidos a partir de 2013 no expuesta a la vacuna BCG.

Como factores 'confundentes' en este análisis, que pueden haber influido también en un cambio en la incidencia de DM1, hemos de tener presente la potencial influencia de la pandemia de COVID-19 a principios del año 2020 (son múltiples los trabajos que han postulado una relación entre esta infección y cambios inmunológicos múltiples, como la aparición de trombosis reactivas, síndrome SIMPED, etc.) y el cambio poblacional que la inmigración ha producido en nuestra región en los últimos 15 años (datos de EUSTAT, <https://www.eustat.eus/indice.html> visitada en diciembre 2024), lo mismo que en el resto del país, con un significativo incremento de la población menor de edad de origen inmigrante^(2,3). Hay trabajos previos similares al que proponemos aquí del grupo de Gago et al⁽³⁾ (que compara seis años antes de la retirada de la vacuna BCG con seis años después). Parte de los datos utilizados en este original tienen como fuente esa publicación. El trabajo presente es una ampliación de los datos existentes reevaluando la metodología utilizada para corroborar o no los resultados previos con la adición de los nuestros.

Material y métodos

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión bibliográfica para recopilar la información más relevante sobre la relación que existe entre el efecto inmunomodulador de la vacuna BCG y la DM1. Para la búsqueda de los documentos bibliográficos, fundamentalmente artículos científicos, se utilizaron

bases de datos nacionales e internacionales. Los descriptores que se usaron para la búsqueda fueron: 'vacuna BCG', 'Diabetes Mellitus tipo 1' y '*Mycobacterium tuberculosis*', con sus equivalentes en inglés: '*Diabetes Mellitus, Type 1*', '*BCG vaccine*' y '*Mycobacterium tuberculosis*'.

En segundo lugar, para conformar la muestra de estudio se seleccionó el número de casos nuevos de DM1 en el País Vasco en menores de 19 años en el período comprendido entre los años 2012 y 2022 (es decir, una década entera tras la retirada de la BCG). Los datos del estudio fueron facilitados por el Departamento de Salud Pública y el Departamento de Información Sanitaria y de Calidad del Servicio Público de Salud Vasco (Osakidetza).

Los datos comprendían, para cada año, el número total de casos nuevos por rango de edad (de 0 a 19 años) y por sexo (masculino y femenino), así como la distribución por áreas sanitarias. Asimismo, a través de la página web del Instituto Vasco de Estadística (<https://www.eustat.eus/indice.htmls>) se extrajo la información epidemiológica sobre la cuantificación de la población menor de 19 años en el País Vasco para cada uno de los años incluidos en el estudio.

Con los datos del estudio se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra y se realizaron cálculos de incidencia acumulada (IA) para cada uno de los años, utilizando la siguiente fórmula (basada en Royo et al [2009] y su método epidemiológico de la Escuela Nacional de Sanidad-ISCIII. Madrid):

- $IA = \frac{\text{número de casos nuevos de una enfermedad durante el seguimiento}}{\text{total de la población expuesta durante el seguimiento}} \left(IA = \frac{N}{\Sigma \text{población}} \right)$

No se ha requerido paso por el comité ético de investigación clínica de forma específica, ya que se han utilizado datos anonimizados, agregados y sin trazabilidad, aportados por parte del propio Departamento de Salud del Gobierno Vasco. El registro, el almacenamiento y la explotación de estos datos siguen la normativa de uso de datos de salud pública del Departamento de Salud, respetando la normativa de la Ley General de Protección de Datos, Ley Orgánica 03/2018, y de la propia normativa de re-

gistro y uso de datos autonómica Ley 07/2021 y Ley 16/2023. Los propios garantes y gestores de la base de datos del Departamento de Salud son coautores de este original y proporcionaron el acceso seguro a los datos.

El número de casos susceptibles de enfermar se calculó diferenciando, en cada cohorte de un año, los expuestos y no a la vacuna BCG según el año de nacimiento

Finalmente, para la comparación de datos se calculó la media y se utilizó el test de la *t* de Student como prueba estadística, con una inferencia de $p = 0,05$. Se utilizó el programa SPSS v. 19.0.

Resultados

Resultados del análisis descriptivo de la muestra de estudio

La **tabla 1** muestra los datos poblacionales de personas residentes menores de 19 años en el País Vasco desde la retirada de la vacuna en 2012 hasta una década después (2022).

La población media de la cohorte de menores de 19 años a lo largo de la década de estudio es de casi 400.000 individuos para una población total de 2,5 millones de habitantes (el 16% de la población).

En las **tablas 2 y 3** se recogen los datos del análisis descriptivo para el período de tiempo comprendido entre los años 2013 y 2022.

Resultados de los cálculos de incidencia acumulada

En la **tabla 4** y en la **figura 1** se recogen los valores de incidencia acumulada de DM1 en población pediátrica menor de 19 años en el País Vasco en los seis años previos a la retirada de la vacuna (2007-2012) y en los 10 años posteriores a su retirada (2013-2022).

En la **tabla 5** y en la **figura 2** se muestran los valores de incidencia acumulada de DM1 en los 10 años

Tabla 1. Distribución de la población del País Vasco en número de habitantes por año/género durante el período de estudio.

EDAD	AÑO	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 - 19	Total	384.490	387.782	389.411	393.289	396.028	399.169	400.409	401.766	401.529	399.734	392.372
	Hombres	197.672	199.388	200.192	202.082	203.625	205.144	205.729	206.528	206.752	206.147	201.586
	Mujeres	186.818	188.394	189.219	191.207	192.403	194.025	194.680	195.238	194.777	193.587	190.786

Tabla 2. Número de nuevos casos de diabetes mellitus de tipo 1 detectados en población pediátrica (0-19 años) entre 2013 y 2022 distribuidos por sexo y año.

Año	Nuevos casos
2012	58
Hombres	36
Mujeres	22
2013	61
Hombres	36
Mujeres	25
2014	52
Hombres	28
Mujeres	24
2015	57
Hombres	29
Mujeres	28
2016	55
Hombres	28
Mujeres	27
2017	56
Hombres	28
Mujeres	28
2018	52
Hombres	32
Mujeres	20
2019	64
Hombres	40
Mujeres	24
2020	56
Hombres	28
Mujeres	28
2021	82
Hombres	42
Mujeres	40
2022	70
Hombres	42
Mujeres	28

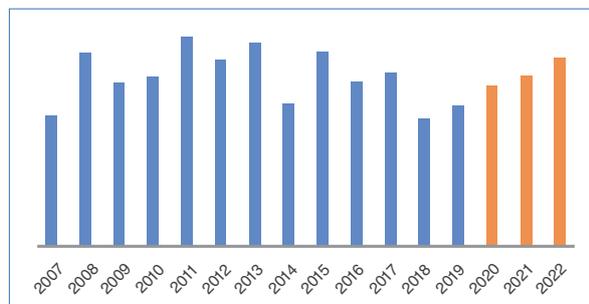


Figura 1. Incidencia acumulada de casos total. Distribución por año. En naranja, representación de la pandemia de COVID-19.

Tabla 3. Número de nuevos casos de diabetes mellitus de tipo 1 detectados en población pediátrica (0-19 años) entre 2013 y 2022 distribuidos según exposición a la vacuna BCG o no.

Año	Número de casos en vacunados	Número de casos en no vacunados
2012	58	0
2013	61	0
2014	50	2
2015	49	6
2016	50	5
2017	44	12
2018	34	18
2019	40	24
2020	35	21
2021	47	35
2022	28	42

Tabla 4. Incidencia acumulada de casos de diabetes mellitus de tipo 1 por cada 100.00 niños según el año de estudio.

Año	Incidencia acumulada
2007	9,36
2008	13,89
2009	11,77
2010	12,19
2011	15,03
2012	13,4
2013	14,59
2014	10,23
2015	13,96
2016	11,8
2017	12,43
2018	9,14
2019	10,12
2020	11,54
2021	12,26
2022	13,5

Tabla 5. Incidencia acumulada de casos. Distribución por año. Representación en función de estado vacunal de BCG.

Año	Global	Con BCG	Sin BCG
2012	15,08	15,08	0
2013	14,96	15,73	0
2014	13,1	13,68	7,79
2015	13,48	13,99	10,46
2016	13,64	15,6	5,29
2017	13,03	13,7	10,79
2018	12,74	13,37	11,03
2019	15,18	15,13	15,3
2020	13,95	14,85	12,24
2021	19,26	18,66	20,24
2022	17,33	15,07	20,35
MEDIA periodo	14,70	14,99	10,32

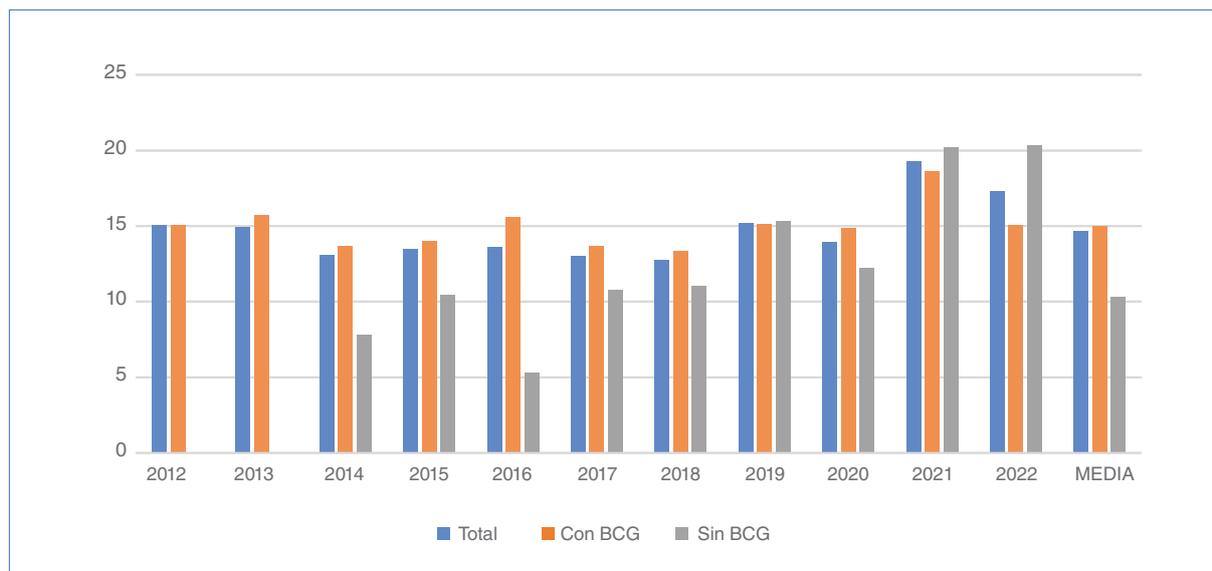


Figura 2. Incidencia acumulada según estado vacunal y por año de estudio.

posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2022) según si la población pediátrica había recibido o no la vacuna. Recordemos que la vacuna BCG se administraba de manera obligatoria en todos los recién nacidos como dosis única al mes de vida y que, por lo tanto, tras su retirada, encontraremos parte de la población infantil vacunada y parte no vacunada.

Resultados del análisis comparativo de incidencias acumuladas

La incidencia acumulada media de DM1 en población pediátrica menor de 19 años en los seis años previos a la retirada de la vacuna fue de 13,607 casos por cada 100.000 niños. Por su parte, la incidencia media acumulada en los seis años posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2022) fue de 14,7 casos por cada 100.000 niños, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,23$) entre ambos períodos.

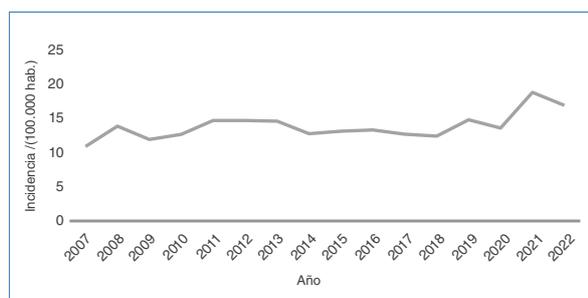


Figura 3. Líneas de tendencia de incidencia/100.000 habitantes según año de estudio.

Por otro lado, en el período comprendido entre 2013 y 2022, tras la retirada de la vacuna del calendario, la incidencia acumulada media de DM1 en la población infantil vacunada fue de 14,99 casos por cada 100.000 niños, frente a una incidencia acumulada media de 10,32 casos por cada 100.000 niños no vacunados. En este caso tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,08$), aunque hay una tendencia al ascenso de casos entre los no vacunados frente a los vacunados, sobre todo a partir de la cohorte del año tras la pandemia de COVID-19.

La incidencia de casos cada año aparece bastante estable, pero con tendencia al ascenso desde 2018 (figura 3).

Tal y como los autores han podido comprobar según fuentes de datos oficiales (datos de EUSTAT, <https://www.eustat.eus/indice.html> - en https://www.eustat.eus/elementos/ele0022700/en-2024-residen-217489-personas-de-nacionalidad-extranjera-en-la-ca/not0022778_c.html, visitada en diciembre 2024), la proporción de menores de origen extranjero en Euskadi se ha visto incrementados en los últimos años y ha llegado a ser de media el 16% en la actualidad.

La distribución es asimétrica según territorios, con un peso mayor en las capitales y alguna zona rural. Este incremento del número de menores de origen extranjero, o cuyos padres lo son, es constante en los últimos años.

La mayor parte de la población extranjera procede de territorios donde la prevalencia de enfermedades infecto contagiosas como la tuberculosis es

mayor (territorios nativos de tuberculosis), como zonas de Oriente Medio, el Magreb o países latinoamericanos. Además de los factores epidemiológicos de estos países de origen, existen también factores genéticos que pueden explicar una mayor tasa de DM1 en estos colectivos^(1,2).

Discusión

La vacuna BCG se sintetizó por primera vez en 1921 a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis*. Se trata de una vacuna viva atenuada que se utiliza, fundamentalmente, para la protección frente a la tuberculosis⁽⁴⁾.

Cada vez son más frecuentes los estudios que proponen que algunas vacunas podrían tener efectos heterólogos o efectos no específicos, diferentes del uso principal para el que fueron diseñadas⁽⁵⁾. Así, por ejemplo, la vacuna BCG se usa para el tratamiento del cáncer de vejiga en fases iniciales.

Tradicionalmente, se ha considerado que el mecanismo por el cual las vacunas son capaces de generar respuesta inmunitaria duradera es a través de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de la existencia de memoria inmunológica en la inmunidad innata. En este sentido, se postula que cada vez que las células de la inmunidad innata se exponen a un antígeno quedan 'entrenadas' para exposiciones posteriores a dicho antígeno. Por ello, a este tipo de memoria inmunológica se le denomina inmunidad entrenada (*trained immunity*)⁽⁶⁾.

Se ha observado que, gracias a la inmunidad entrenada, la vacuna BCG podría llegar a prevenir infecciones causadas por patógenos no relacionados con la tuberculosis que son responsables de sepsis neonatal o infecciones en la vía aérea inferior en la infancia. Asimismo, en la actualidad hay dos estudios en desarrollo que buscan la protección frente a la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 con la vacuna BCG. Pero, además, se investiga su uso para el tratamiento o la prevención de otros procesos infecciosos, y también autoinmunitarios, alérgicos u oncológicos, aunque con resultados muy dispares^(7,8).

En la actualidad, el tratamiento de la DM1 se basa en la administración exógena de insulina. Pero, tal y como hemos comentado con anterioridad, la DM1 es una enfermedad autoinmunitaria, por lo que, en la última década, se han llevado a cabo estudios sobre la inmunoterapia en el tratamiento de esta enfermedad. Así, se ha descubierto que el TNF, uno de los agentes inductores de muerte celular o apoptosis más importante⁽⁹⁾, podría llegar a ser un tratamiento inmunodepresor específico frente a

esta enfermedad. Este hecho se debe a que los linfocitos T autoinmunes responsables de la destrucción de las células beta del páncreas tienen más sensibilidad a la apoptosis inducida por el TNF que los linfocitos T sanos. Por lo tanto, el TNF activaría de manera selectiva la muerte celular o apoptosis en los linfocitos T autoinmunes, respetando los linfocitos T sanos. Sin embargo, el TNF no se puede administrar directamente en el organismo por su elevada toxicidad a nivel sistémico^(10,11).

En la infección por tuberculosis, la respuesta inmunitaria innata desempeña un papel muy importante, al ser la primera línea de defensa frente a la infección. Así pues, los macrófagos tienen una dualidad funcional: por un lado, se encargan de fagocitar las micobacterias y, por otro lado, les presentan los antígenos proteicos resultado de la fagocitosis a los linfocitos T. Estos linfocitos se encargan de producir diferentes sustancias, como el TNF-alfa, que activan la respuesta inflamatoria granulomatosa para evitar la progresión de la infección⁽¹²⁾. Basándonos en el mecanismo fisiopatológico de la infección por tuberculosis, podemos suponer que la vacuna BCG también es capaz de estimular la producción de TNF sin resultar tóxica para el organismo. Este hecho abre la puerta a la posibilidad de usar la vacuna BCG frente al tratamiento de la DM1.

En un estudio llevado a cabo por Faustman et al (2012) se demuestra que la vacuna BCG administrada de manera repetida en pequeñas dosis disminuye de manera selectiva las poblaciones de linfocitos T autoinmunes y, además, se observa un aumento en los niveles de péptido C⁽¹³⁾. De este modo, 'eliminando' los linfocitos responsables de la enfermedad autoinmunitaria conseguiríamos mejorar el daño ocasionado a las células beta pancreáticas y permitir su regeneración (de ahí que aumenten los niveles de péptido C). Igualmente, se ha comprobado que, incluso en fases avanzadas de la enfermedad se sigue produciendo péptido C. Por lo tanto, cualquier terapia que permita la regeneración de las células beta del páncreas será muy útil para prevenir las complicaciones a largo plazo de la DM1⁽¹⁴⁾.

No obstante, la destrucción selectiva de los linfocitos T autoinmunes no es el único mecanismo por el cual la vacuna BCG podría usarse en el tratamiento de la DM1. Los linfocitos T reguladores desempeñan un papel fundamental en el control de la inmunidad. De este modo, una disminución de linfocitos T reguladores favorece las enfermedades autoinmunes y, sin embargo, su exceso predispone a procesos oncológicos y enfermedades infecciosas⁽¹⁵⁾.

En la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se ha objetivado que se produce un aumento impor-

tante de los linfocitos T reguladores para intentar controlar la respuesta inmunitaria del organismo con el fin de detener el proceso infeccioso⁽¹⁶⁾. Asimismo, varios estudios han puesto de manifiesto que tras una infección tuberculosa se producen cambios epigenéticos en algunas células para desarrollar una respuesta inmunológica más efectiva. Estos cambios epigenéticos incluyen, entre otros, la modificación en las histonas, la metilación y desmetilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), las modificaciones postranscripcionales o la expresión de ácido ribonucleico (ARN) no codificante (sobre todo micro-ARN)⁽¹⁷⁾.

En este sentido, se ha comprobado que la vacuna BCG es capaz de favorecer procesos de desmetilación del ADN en los genes que codifican los linfocitos T reguladores. proceso que no sólo favorece un aumento en la cantidad de linfocitos T reguladores, sino que también favorece la síntesis de diferentes micro-ARN. Todo ello podría llegar a frenar la respuesta autoinmunitaria responsable de la DM1^(4,17).

Además, otro mecanismo por el cual la vacuna BCG podría ser útil en el tratamiento de la DM1 es su capacidad para producir cambios en el metabolismo de la glucosa. En la infección tuberculosa se producen cambios metabólicos en los macrófagos alveolares como parte de la potente respuesta inmunológica innata inicial. Una de las modificaciones metabólicas más importantes es el cambio de la fosforilación oxidativa de la glucosa por glucólisis aeróbica. Este cambio en el metabolismo glucídico parece que limita la supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* en las células infectadas⁽¹⁸⁾.

En el caso de la vacuna BCG⁽¹⁹⁾, se ha observado que también es capaz de inducir un cambio en el metabolismo glucídico desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis aeróbica. Este cambio favorece una utilización acelerada de la glucosa por parte de las células que se traduce en una disminución en los niveles de glucemia y, por lo tanto, de la hemoglobina glicosilada⁽⁴⁾.

Tras la pandemia de COVID-19 han sido varios los autores que han mostrado la posible relación con un incremento no sólo de las enfermedades autoinmunes en general, sino de la DM1 en particular⁽²⁰⁾. Se ha postulado por un incremento de la actividad autoinmune tras la infección por COVID-19⁽²¹⁾, un retraso en el diagnóstico, un aumento de la prevalencia de cetoacidosis^(22,23) y otras causas aún por determinar.

Por otro lado, es conocida la relación entre el origen geográfico y la mayor o menor prevalencia de enfermedades, entre ellas la DM1⁽²⁴⁾, así como los condicionamientos socioeconómicos y de origen

de los grupos poblacionales, incluido el pediátrico⁽²⁵⁾. Euskadi no es ajena a todo ello y, en los últimos 15 años, objeto de nuestro estudio, ha visto incrementado el número de personas y niños de orígenes diversos (EUSTAT). Esto puede contribuir como un sesgo a la hora de interpretar estudios poblacionales y epidemiológicos.

La incidencia de DM1 en el País Vasco sigue siendo baja respecto a los estudios poblacionales y de incidencia publicados^(1,2), pero, en nuestra población, aparece una tendencia al alza, de momento no estadísticamente significativa. Este incremento de casos podría deberse a diversos factores que convendría valorar:

- Un incremento real de la incidencia de casos en la cohorte no expuesta a la vacuna BCG frente a la expuesta.
- El efecto de un sesgo positivo tras la pandemia de COVID-19^(7,8), ya que esta infección podría tener diferentes efectos en el desarrollo y la evolución de enfermedades de carácter autoinmune, entre ellas la propia DM1.
- Cambios poblacionales vividos en nuestra región en los últimos 10 años.

Conclusiones

En el presente estudio no encontramos diferencias en la incidencia acumulada de DM1 entre las poblaciones pediátricas que recibieron vacuna BCG y la que no la recibió.

Aunque las diferencias no son significativas estadísticamente, sí se aprecia una tendencia al aumento en la incidencia de DM1 en nuestra región en los últimos años, y su origen probablemente es diverso.

Sería deseable que otros grupos pudiesen corroborar estos datos obtenidos de la observación clínica y epidemiológica; que se pudiese reevaluar la situación de nuestra propia población objeto de estudio en un horizonte de 5 ó 10 años más, confirmando los hallazgos presentados; o desarrollar una nueva metodología de trabajo con nuevas variables estudiadas que permitiesen encontrar respuesta a las cuestiones planteadas o eliminar supuestos sesgos.

Financiación y conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido financiación ni tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

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

Bibliografía

1. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189.e1-12.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10.
3. Gago Martín R, Gorostiaga Allende L, Sarasua Miranda A, Lorente Blázquez I, Sola Sarabia C, Ogueta Lana M, et al. Uso de la vacuna Bacilo Calmette-Guérin en la diabetes mellitus tipo 1. Correlación epidemiológica en Euskadi entre dos décadas de vacunación frente a la tuberculosis y la incidencia de diabetes mellitus Bol S Vasco-Nav Pediatr 2022; 54: 16-21.
4. Kührtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines* 2018; 3: 1-14.
5. Shann F. The nonspecific effects of vaccines and the expanded program on immunization. *J Infect Dis* 2011; 204: 182-4.
6. Goodridge HS, Ahmed S, Curtis N, Kollmann TB, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 392-400.
7. Ristori, G, Romano S, Cannoni S, Visconti A, Tinelli E, Mendozzi L, et al. Effects of Bacille Calmette-Guérin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology* 2014; 82: 41-8.
8. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 246-53.
9. Muñoz Cendales DR, Cuca Suárez LE. Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Rev Colomb Cancerol* 2016; 20: 124-34.
10. Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function. *J Clin Invest* 2001; 108: 63-72.
11. Ban L, Zhang J, Wang L, Kührtreiber W, Burger D, Faustman DL. Selective death of autoreactive T cells in human diabetes by TNF or TNF receptor 2 agonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13644-9.
12. García MA, Sarmiento ME, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. *VacciMonitor* 2009; 18: 25-34.
13. Faustman DL, Wang L, Okubo Y, Burger D, Ban L. Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Clinical Trial of Bacillus-Calmette-Guérin for Treatment of Long-Term Type 1 Diabetes. *PLoS One* 2012; 7: e41756.
14. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care* 2012; 35: 465-70.
15. Okubo Y, Torrey H, Butterworth J, Zheng H, Faustman DL. Treg activation defect in type 1 diabetes: correction with TNFR2 agonism. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: e56.
16. Scott-Browne JP, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, Rudensky AY, et al. Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2159-69.
17. Yadav V, Dwivedi VD, Bhattacharya D, Mittal A, Moodley P, Daset G. Understanding the host epigenetics in mycobacterium tuberculosis infection. *J Genet Genome Res* 2015; 2: 016.
18. Gleeson LE, Sheedy F, Palsson-McDermott EM, Triglia D, O'Leary SM, O'Sullivan MP, et al. Cutting edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J Immunol* 2016; 196: 2444-9.
19. Arts RJ, Carvalho A, La Rocca C, Matarese G, Van Crevel R, Netea MG. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep* 2016; 17: 2562-71.

20. Varol F, Ozyilmaz LGB, Sahin EG, Can YY, Altas U, Cam H, et. Does the severity of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes change during the COVID-19 pandemic? A single-center experience from a pediatric intensive care unit. *North Clin Istanbul* 2022; 9: 429-35.
21. Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weirauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2021; 122: 154842.
22. Al-Qahtani MH, Bukhamseen FM, Al-Qassab AT, Yousef AA, Awary BH, Albuali WH, et al. The impact of COVID-19 lockdown on the incidence of type 1 dm and the glycemic control of diabetic children: findings from a teaching hospital, Saudi Arabia. *Rev Diabet Stud* 2022; 18: 152-6.
23. Kashfi K, Anbardar N, Asadipooya A, Asadipooya K. Type 1 Diabetes and COVID-19: a literature review and possible management. *Int J Endocrinol Metab* 2023; 21: e139768.
24. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, Nagaraju GP. pathophysiology, etiology, epidemiology of type 1 diabetes and computational approaches for immune targets and therapy. *Crit Rev Immunol Actions* 2019; 39: 239-65.
25. Dickson CA, Ergun-Longmire B, Greydanus DE, Eke R, Giedeman B, Nickson NM, et al. Health equity in pediatrics: current concepts for the care of children in the 21st century. *Dis Mon* 2024; 70: 101631.

Dislipidemia en la edad pediátrica

Paediatric dyslipidemia

Luis Salamanca Fresno

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Bases conceptuales

Se consideran hiperlipidemia o dislipidemia valores superiores al percentil 95 para la edad y el sexo de colesterol total, colesterol-lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) o triglicéridos, o bien valores inferiores al percentil 10 de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (Tabla 1).

La prevalencia de dislipidemias en la edad pediátrica no está bien establecida, debido a que actualmente no se realiza un cribado sistemático y sus consecuencias sobre la salud se expresan generalmente años después. No obstante, algunas publicaciones estiman en un 10% la proporción de adolescentes con cifras elevadas de colesterol, aunque probablemente menos del 1% de la población pediátrica reuniría los criterios de tratamiento farmacológico.

Se clasifican en:

- Hiperlipidemias primarias (Tabla 2): producidas por factores genéticos. Lo más frecuente es que sean poligénicas (varios genes implicados), menos graves que las formas monogénicas y más modificables por factores ambientales.
- Hiperlipidemias secundarias a enfermedades endocrinas, renales, infecciosas, hepáticas o inflamatorias, o a fármacos, entre otros (Tabla 3).

Padecer hiperlipidemia en la infancia aumenta el riesgo de ateromatosis⁽¹⁾, y los niveles de lípidos y lipoproteínas en la infancia/adolescencia guardan relación con los que se mantendrán en la edad adulta. Por eso, identificar y controlar sus niveles en

la edad pediátrica contribuye a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular adulta, ya que su alteración puede ser su única forma de presentación.

Procedimiento diagnóstico ante una hiperlipidemia

El hallazgo analítico de una dislipidemia puede resultar incidental ante una petición de laboratorio por otro motivo o viene dado de un cribado selectivo⁽²⁾, que se resume en la tabla 4.

- Historia clínica, en busca de posibles causas secundarias evidentes, además de factores de riesgo, etc.
- Anamnesis:
 - Historia familiar de enfermedad cardiovascular o dislipidemia.
 - Historia personal de condiciones de riesgo, toma de fármacos, alteraciones analíticas previas y posibles causas de dislipidemia secundaria (Tabla 3).
- Exploración física:
 - Peso, talla e índice de masa corporal.
 - Presión arterial.
 - Xantomas, arco corneal, estigmas de síndrome metabólico, acantosis *nigricans*, adiposidad, etc.
- Analítica sanguínea. Además del perfil lipídico (su confirmación exige repetirse por segunda vez, entre 2 semanas y 3 meses después, y hallar el promedio de los valores), es preciso descartar causas secundarias que puedan no ser evidentes en la historia clínica:

Correspondencia:

Luis Salamanca Fresno
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España
E-mail: lusosf@hotmail.com

Tabla 1. National Cholesterol Education Program (NCEP).

	Bajo (mg/dL)	Aceptable (mg/dL)	Límite (mg/dL)	Alto (mg/dL)
CT	–	<170	170-199	>200
C-LDL	–	<110	110-129	≥130
C-no HDL	–	<120	120-144	≥145
Apolipoproteína B	–	<90	90-109	≥110
TG < 10 años	–	<75	75-99	≥110
TG 10-19 años	–	<90	90-129	≥130
C-HDL	<40	>45	40-45	–
Apolipoproteína A1	<115	>120	115-120	–

C-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Tabla 2. Hiperlipidemias primarias.

	Prevalencia	Herencia	Defecto	Perfil lipoproteico (mg/dL)
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Homocigotos: 1/1.000.000 Heterocigotos: 1-2/1.000	AD	Receptor de LDL	Homocigotos: CT (≥1.000) y C-LDL (≥600) Heterocigotos: CT (270-550) y C-LDL (≥160)
Hipercolesterolemia poligénica	2-5/100	Poligénica	¿?	Elevaciones de CT y C-LDL
Hipercolesterolemia familiar combinada o mixta	Homocigotos: 3-5/1.000 Heterocigotos: 1/1.000	AD	¿?	CT y C-LDL elevados asociado a elevaciones en TG y C-VLDL, y a descensos en C-HDL
Déficit de Apo-B100	1-1,5/1.000	AD	Apo-B100 defectuosa	Elevación de CT y C-LDL
Hipertrigliceridemia familiar	Homocigotos: 1/100 Heterocigotos: 1/1.000	¿?	Déficit de lipoproteína lipasa, entre otros	Elevaciones importantes de TG y C-VLDL
Hipoalfalipoproteinemia familiar	¿?	AD/AR	Apo-AI	Disminución de C-HDL
Disbetalipoproteinemia familiar	0,5/1.000	AR	Apo-E	Elevaciones de CT y TG
Sitosterolemia	¿?	–	Mutación del transportador <i>ABCG5/ABCG8</i>	Elevaciones de C-LDL y esteroides vegetales

AD: autosómica dominante; Apo: apolipoproteína; AR: autosómica recesiva; C-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; C-VLDL: colesterol-lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.

Tabla 3. Hiperlipidemias secundarias.

Exógenas	<ul style="list-style-type: none"> Fármacos: corticoides, anticonceptivos orales, retinoides, antirretrovirales, quimioterápicos (alquilantes), betabloqueantes, etc. Alcohol y tabaquismo Obesidad y sedentarismo
Endocrinometabólicas	Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, y lipodistrofias
Renales	Enfermedad renal crónica, síndrome hemolítico urémico y síndrome nefrótico
Infecciosas ^a	Infección aguda vírica o bacteriana: VIH y hepatitis
Digestivas-hepáticas	Hepatopatía obstructiva, síndromes colestásicos, cirrosis biliar, síndrome de Alagille y enteropatía pierdeproteínas
Inflamatorias	Lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil
Enfermedades de depósito	Glucogenosis de tipo I, enfermedad de Gaucher, cistinosis, enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Niemann-Pick
Otras	Embarazo, enfermedad de Kawasaki, anorexia nerviosa, pacientes trasplantados de órgano sólido, supervivientes de cáncer infantil, progeria, porfiria aguda intermitente, hipercalcemia idiopática, síndrome de Klinefelter y síndrome de Werner

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. ^a Es recomendable esperar al menos tres semanas tras la infección para confirmar el origen.

Tabla 4. Criterios para realizar un cribado selectivo de dislipidemia en la infancia.

Historia familiar positiva
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular precoz (<55 años en el varón y <65 años en la mujer) en padres, abuelos, tíos o hermanos. Se consideran: infarto de miocardio, angina, colocación de <i>bypass/stent</i>/angioplastia coronaria, muerte súbita de causa cardíaca • Padres con dislipidemia conocida o niveles de CT \geq 240 mg/dL
Factores de alto riesgo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica precoz en el niño
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial que requiera tratamiento farmacológico • Tabaquismo • Obesidad: IMC \geq percentil 97 para la edad y el sexo • Otras condiciones de alto riesgo: diabetes de tipo 1 y de tipo 2, enfermedad renal crónica/terminal/postrasplante renal, trasplante cardíaco, enfermedad de Kawasaki con aneurismas, vasculopatía en trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños supervivientes de cáncer
Factores de riesgo moderado de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica precoz en el niño
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial que no requiera tratamiento farmacológico • IMC \geq percentil 95 y < percentil 97 para la edad y el sexo • C-HDL < 40 mg/dL • Otras condiciones de riesgo moderado: enfermedad de Kawasaki con aneurismas en regresión, enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis crónica juvenil), infección por el VIH y síndrome nefrótico

C-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- Perfil lipídico en ayunas de 12 horas, sin modificaciones de la dieta habitual y en ausencia de enfermedad intercurrente en las últimas 2-3 semanas.
- Hemograma, bioquímica (función hepática y renal, proteínas totales y albúmina) y hormonas tiroideas (hipotiroidismo).
- Lipoproteína(a): se recomienda determinarla una vez en la vida, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, pobre respuesta al tratamiento con estatinas, estenosis aórtica o eventos isquémicos recurrentes, y, obviamente, en los familiares de pacientes con lipoproteína(a) elevada. Los pacientes con lipoproteína(a) muy elevada (>180 mg/dL; 430 nmol/L) tienen un riesgo cardiovascular equivalente al de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- Niños < 10 años: principalmente requerirán cambios en el estilo de vida. En caso de factores de riesgo cardiovascular, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o hipercolesterolemia primaria grave (C-LDL > 400 mg/dL), pueden beneficiarse de terapia farmacológica precoz.
- Niños > 10 años: medidas no farmacológicas: cambios en el estilo de vida cardiosaludables, modificaciones dietéticas, actividad física, pérdida de peso y evitar el humo del tabaco. La terapia farmacológica (principalmente estatinas) está reservada para pacientes de alto riesgo que no responden adecuadamente a cambios en el estilo de vida:

- Pacientes en la categoría de alto riesgo + C-LDL > 130 mg/dL: cambios en el estilo de vida y terapia con estatinas simultáneamente. El objetivo del tratamiento es un C-LDL < 100 mg/dL.
- Pacientes en las categorías de riesgo moderado: el tratamiento inicial son los cambios en el estilo de vida. Las estatinas se reservan si a los 3-6 meses el LDL es \geq 160 mg/dL. El objetivo del tratamiento es un C-LDL < 130 mg/dL.

Actitud terapéutica ante una dislipidemia LDL

Tratamiento en relación con el riesgo

- Hipercolesterolemia franca: posible dislipidemia primaria (hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota grave). Probablemente no responda exclusivamente a dieta y modificaciones del estilo de vida y precise intervención farmacológica con múltiples agentes.
- Pacientes con hipercolesterolemia sin otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: el tratamiento inicial son los cambios en el estilo de vida. Si el C-LDL es \geq 190 mg/dL a pesar de un tratamiento inicial, se recomienda inicio de tratamiento con estatinas. Deben remitirse a una unidad especializada en lípidos,

ya que es probable que tengan una hipercolesterolemia familiar heterocigota u otro trastorno genético que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Tratamiento escalonado

- Estilo de vida cardiosaludable: para todos los pacientes con hipercolesterolemia es la terapia inicial, e incluye modificaciones dietéticas, ejercicio físico, pérdida de peso en caso de obesidad, maximizar el sueño de buena calidad y evitar la exposición al humo del tabaco (activos o pasivos). En niños con comorbilidades, factores de alto riesgo o niveles de C-LDL > 190 mg/dL, esta medida aislada probablemente no será suficiente y precisa asociar terapia farmacológica.

- Las modificaciones dietéticas⁽³⁾ mejoran modestamente los niveles lipídicos en pacientes pediátricos con y sin hipercolesterolemia. Aunque la alimentación habitual de los niños no suele contener grandes cantidades de colesterol, en niños mayores y adolescentes es aconsejable revisar la dieta por si se precisan recomendaciones adicionales sobre el aporte de alimentos de origen animal para evitar una ingesta excesiva de colesterol:

» Debe reducirse el aporte de grasas saturadas y *trans*, e incrementar el consumo de fibra a través de frutas, verduras y productos integrales.

» Debe incrementarse el consumo de grasas poli- y monoinsaturadas; aunque el aporte total de grasas no debería superar el 30% del aporte energético, siempre el aporte de grasas *trans* y saturadas no debe superar el 10%.

» Como medidas adicionales, especialmente en los pacientes con hipertrigliceridemia, se

debe limitar el consumo de azúcares simples y añadidos.

» En caso de hipertrigliceridemia asociada, pueden usarse suplementos de ácidos grasos omega-3, así como reducir (ya se ha referido) el consumo de azúcares refinados.

- Los suplementos dietéticos (esteroles vegetales y ésteres de estanol) también mejoran modestamente el C-LDL^(4,5).

- Existe evidencia de que una actividad física diaria vigorosa y la reducción de las actividades sedentarias mejoran los niveles lipídicos y reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular precoz. No queda claro si es independiente o va asociado a la pérdida de peso.

Es importante recalcar que ante una falta de respuesta a la terapia de los apartados previos, es necesario remitir a una unidad pediátrica especialista en lípidos.

- Estatinas (Tabla 5): constituyen los agentes de primera línea en el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia⁽⁶⁻¹¹⁾ en la infancia cuando falla lo anterior. La *Food and Drug Administration* estadounidense aprueba el uso en la infancia de la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la rosuvastatina y la atorvastatina.

- Edad de inicio:

» Rosuvastatina: a partir de los 6 años.

» Pravastatina: a partir de los 8 años.

» Fluvastatina: a partir de los 9 años.

» Para el resto de las estatinas, la edad de inicio se establece a partir de los 10 años.

- Debe comenzarse con la dosis más baja, una vez al día y preferiblemente de forma noctur-

Tabla 5. Estatinas más utilizadas en pediatría.

Nombre	Dosis diaria de inicio	Dosis diaria estudiada en estudios pediátricos (generalmente ≥ 10 años)	Dosis máxima diaria en adultos (adolescentes > 50 kg)
Atorvastatina	5-10 mg	20 mg	80 mg
Fluvastatina	20 mg	80 mg	80 mg
Lovastatina	10 mg	40 mg	80 mg
Pravastatina	10 mg	40 mg (14-18 años) 20 mg (8-13 años)	80 mg
Rosuvastatina	5 mg	20 mg	40 mg
Simvastatina	10 mg (≥ 10 años) 5 mg (10 años)	40 mg	40 mg

na, ya que la síntesis de C-LDL ocurre en este período. La adherencia al tratamiento es buena generalmente.

- De media reducen los niveles de C-LDL 25-40 mg/dL y la progresión de aterosclerosis subclínica (el grosor de la íntima-media carotídea y la dilatación mediada por flujo). Además, cuanto más precoz sea el tratamiento, los beneficios parecen mantenerse con el tiempo, reduciendo los posibles eventos cardiovasculares futuros.
 - Los efectos secundarios son raros e incluyen miopatía, elevación de las enzimas hepáticas e hiperglucemia. Son más frecuentes con altas dosis y en combinación con otras medicaciones (particularmente ciclosporina, antifúngicos azólicos, y otras medicaciones y alimentos [pomelo] que actúan a través del citocromo P450).
 - Deben suspenderse/reducir dosis ante:
 - » Elevación de enzimas hepáticas ≥ 3 veces el límite alto de la normalidad.
 - » CK ≥ 10 veces el límite alto de la normalidad.
 - » Cifras de glucemia compatibles con diabetes (cifra ≥ 126 en ayunas del desayuno y/o posprandiales ≥ 200 mg/dL).
 - Agentes farmacológicos de segunda línea: se reservan en caso de alcanzarse la máxima dosis tolerada de estatinas sin alcanzar el objetivo de C-LDL o si no se toleran adecuadamente.
 - Ezetimiba (inhibidor de la absorción del colesterol): es el más utilizado como agente de segunda línea debido a su perfil de seguridad y sus escasos efectos secundarios⁽¹²⁾. En monoterapia en niños es capaz de reducir los niveles de C-LDL hasta un 28% y el colesterol total hasta un 21% según los estudios. Se utiliza ≥ 10 años y su dosis es de 10 mg/día.
 - Secuestrantes de ácidos biliares: no son tan eficaces como las estatinas para reducir los niveles de C-LDL. Además, presentan efectos secundarios (estreñimiento, flatulencias y malabsorción de otros medicamentos) que provocan una escasa adherencia. Son altamente seguros, ya que no se absorben de forma sistémica. Se han descrito descensos del C-LDL entre el 10 y el 20%. Las opciones en la infancia son:
 - » Colestiramina: 2-4 g o 240 mg/kg/día (dosis máxima: 8 g).
 - » Colestipol: 2,5-5 g/día (dosis máxima: 12 g).
- » Colesevelam: 1,25 g/día (dosis máxima: 3,75 g).
 - Otros:
 - » Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab): son anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PCSK9, una proteína cuyo papel es regular los niveles plasmáticos de C-LDL. En Estados Unidos, el evolocumab está aprobado en pacientes ≥ 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. En Europa, el uso de evolocumab⁽¹³⁾ se reserva para pacientes ≥ 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. El alirocumab está aprobado en pacientes pediátricos de 8 años y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica como tratamiento complementario a la dieta. Su uso es subcutáneo, pero presentan buena seguridad y escasos efectos secundarios, entre los que destacan los síntomas pseudogripales. Las reducciones de LDL son aproximadamente hasta de un 40%. Estudios en adultos han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares. El inclisiran es un agente subcutáneo de acción lenta que reduce la síntesis de PCSK9 mediante un efecto de silenciamiento génico.
 - » Ácido bempedoico: inhibe la vía enzimática por encima de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (el sitio de acción de las estatinas). De esta forma sobrerregula los receptores de LDL e incrementa el metabolismo del C-LDL.
 - » Evinacumab: es un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3. Se ha utilizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota con actividad del receptor de LDL prácticamente ausente o alterada que no responde a inhibidores de PCSK9. Hay estudios en pacientes adultos y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota que demuestran una reducción significativa en los niveles de C-LDL.
 - » Lomitapida: se utiliza también principalmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o en formas heterocigotas graves. Se administra por vía oral, pero presenta un elevado riesgo de hepatotoxicidad, por lo que su uso no está extendido en la infancia.
 - Alternativa para casos graves refractarios:
 - » Lipoaféresis: para pacientes con riesgo muy elevado de eventos cardiovasculares graves (pacientes con hipercolesterolemia homocigota).

gota) en los que los objetivos de C-LDL no se han alcanzado con otros tratamientos.

» Trasplante hepático.

Actitud terapéutica ante una hipertrigliceridemia

Se considera hipertrigliceridemia en pediatría (Tabla 1):

- Cifras de triglicéridos ≥ 100 mg/dL en < 10 años.
- Cifras de triglicéridos ≥ 130 mg/dL entre los 10 y los 19 años.

No supone *per se* un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, pero sí que se asocia a condiciones como la obesidad y la diabetes, que sí que asocian riesgo de afectación cardiovascular.

Tratamiento

- Hábitos dietéticos saludables (reducir el consumo de carbohidratos, especialmente los simples, y aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3), actividad física y fomento de la pérdida de peso; habitualmente, el tratamiento se centra en estos tres pilares⁽¹⁴⁾.
- Tratamiento médico: sólo ante cifras muy elevadas (triglicéridos ≥ 400 -600 mg/dL) es necesaria la terapia farmacológica⁽¹⁵⁾ para evitar el riesgo de pancreatitis:
 - Hay pocos estudios en la edad pediátrica en relación con el tratamiento con ácidos grasos omega-3, pero en pacientes adultos y adolescentes se utilizan en dosis de entre 2 y 4 g/día.
 - Los fibratos (gemfibrocilo y fenofibrato) se reservan para cifras de triglicéridos > 1.000 mg/dL en niños, pero pueden considerarse en adolescentes para cifras entre 400-1.000 mg/dL.
 - Las estatinas sólo estarían indicadas en caso de conjunción con elevación de colesterol no-HDL o de apolipoproteína B.

Seguimiento del paciente con dislipidemia

- Previo al inicio de tratamiento hipolipemiante: realizar determinación en sangre del perfil lipídico en ayunas, la creatinina, las transaminasas, la glucosa y la hemoglobina glucosilada.

Si existe indicación, realizar un test de embarazo.

- Tras cuatro semanas de iniciar el tratamiento: determinar el perfil lipídico en ayunas, la creatinina, las transaminasas, la glucosa y la hemoglobina glucosilada para evaluar la respuesta y los posibles efectos adversos. En caso de terapia con estatinas, debe realizarse control analítico tras cuatro semanas de cada cambio de dosis.
- En pacientes con tratamiento estable: determinar cada seis meses el perfil lipídico, la glucosa y la hemoglobina glucosilada en sangre, junto con otros determinantes de salud cardiovascular (por ejemplo, la presión arterial).
- Transaminasas y creatinina: generalmente no es necesaria la monitorización si no hay síntomas. Determinar si aparece clínica relacionada (mialgias o debilidad) o comorbilidades (por ejemplo, hepatopatía).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

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

Bibliografía

1. 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.
2. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198.
3. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006; 117: 544.
4. Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, Siimes MA, Miettinen TA. Red cell and plasma plant

- sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2003; 142: 524.
5. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr* 2006; 148: 495.
 6. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331.
 7. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006401.
 8. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 74.
 9. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547.
 10. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312: 1055.
 11. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statins in children. *Acta Paediatr* 2013; 102: 857.
 12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387.
 13. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 1317.
 14. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr* 2003; 142: 253.
 15. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009; 123: 458.

Reflexiones y comentarios sobre la ponencia 'Aspectos psicológicos de la disforia de género y la transexualidad/transgenerismo'

Reflections and comments on the paper 'Psychological aspects of gender dysphoria and transsexuality/transgenderism'

Marcelino Gómez Balaguer¹, Amadora Moral Martos², Cristina del Castillo Villaescusa³

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Identidad de Género. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (España)

² Servicio de Endocrinología Pediátrica. Equipo Territorial de Atención Pediátrica Garraf. Institut Català de Salut. Barcelona (España)

³ Servicio de Pediatría. Unidad de Identidad de Género. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (España)

Resumen

Palabras clave: *disforia de género, identidad de género, incongruencia de género.*

Abstract

Key words: *gender dysphoria, gender identity, gender incongruence.*

Contenido

Señora directora:

Hemos leído con interés la ponencia que J. Errasti desarrolló en el 46.º congreso de la SEEP/FSEEP: 'Aspectos psicológicos de la disforia de género y la transexualidad/transgenerismo', recientemente publicada en su revista⁽¹⁾, y sobre ella deseáramos realizar algunas consideraciones.

Es crucial luchar en pro de una información completa y veraz respecto a la atención de personas

trans (cuya identidad de género no se corresponde con la que normalmente se asocia con el sexo de nacimiento), sobre todo en ámbitos académicos, y su revista es especialmente importante para este fin.

Manifestamos nuestra gran preocupación cuando el autor considera que, en el tema que nos ocupa y, por tanto, en las unidades de identidad de género, se tiene una 'visión de la atención médica desde la lógica de los centros comerciales'. Esto no se ciñe a la realidad, y además puede resultar ofensivo. Nuestra práctica clínica sólo busca mejorar la calidad de vida de estas personas sin interés económico alguno.

También propondríamos adoptar propuestas de la Organización Mundial de la Salud sustituyendo transexualidad/transgenerismo por incongruencia/discordancia de género o transgénero, término ya asimilado en la bibliografía científica⁽²⁾.

Efectivamente, se ha producido un incremento de demanda asistencial, sobre todo en ciertas franjas de edad⁽³⁾. La razón no es de fácil interpretación, y es objeto de debate desde la medicina, la psicología y la sociología. Aunque parece ser multifactorial, el autor afirma que es de causa única. Desde siempre ha habido personas que han cuestionado su género (que no sexo), y no por ello se identifican como personas trans ni solicitan ninguna medicalización, y hoy en día son más visibles. Estas personas piden respeto para explorar el género en entor-

Correspondencia:

Cristina del Castillo Villaescusa
Servicio de Pediatría. Unidad de Identidad de Género,
Hospital Universitario Doctor Peset, Avenida Gaspar Aguilar,
90, 46017, Valencia, España
E-mail: crisidc@gmail.com
E-mail: delcastillo_cri@gva.es

nos seguros, sin ser sancionadas ni reprimidas por su identidad ni por la expresión social. Este complejo tema no admite aseveraciones contundentes como las que nos plantea el autor, pero no deja de ser su opinión.

Igualmente se afirma que ‘sería razonable estimar que nos encontramos ante un problema nuevo, sin perjuicio de que el fenómeno clásicamente conocido como transexualidad siga existiendo con sus tasas de prevalencia habituales’. ¿Cuáles son las ‘tasas habituales’? Recordemos que hasta hace poco la atención a personas con incongruencia de género no se contemplaba en carteras de servicio, y en épocas no muy lejanas la libre expresión de la identidad de género estaba sancionada y oculta. No conocemos la ‘tasa normal de transexualidad’. Estamos ante un proceso que, aunque se visibiliza más, siempre ha estado presente. La tasa ‘normal’ de incongruencia de género depende de zonas geográficas, culturales y religiosas, y es variable en el tiempo. En epidemiología comparada no debemos hablar de incidencia/prevalencia, sino de demanda asistencial, que es lo que ha aumentado⁽⁴⁾.

Habla el autor de actuaciones médicas realizadas en niños. Queremos hacer constar que en las unidades de identidad de género nadie realiza actuaciones farmacológicas en prepubéres.

Cita también el juramento hipocrático sobre la obligación del médico de no hacer daño. Estamos de acuerdo, pero también cabe recordar que el daño puede generarse negando una atención a las personas que sí que lo necesitan⁽⁵⁾.

Coincidimos que en medicina transgénero existen escasos estudios, nivel de evidencia y seguimientos cortos. Nos preguntamos por qué no se han realizado estos necesarios estudios. Hemos de promover investigaciones capaces de dar respuestas a nuestras dudas y no apostar todo a la feroz crítica y a la oposición sistemática generadora de discusiones estériles.

Se posiciona el autor contra el ‘tránsito social’, definiéndolo como que ‘está lejos de ser un proceso inocuo y reversible’. No queda claro qué entiende por tránsito social. Creemos que el tránsito social no consiste en pasar de ‘vivir en rosa a vivir en azul’. Deberíamos evitar escenarios que separen personas y adjudiquen roles y etiquetas considerados ‘normales’ o propios de su sexo. Seamos prudentes al prohibir, reprimir y sancionar expresiones no normativas de género, ya que podemos generar importantes problemas psicológicos.

El autor define ‘terapia médico-afirmativa’ como ‘una intervención de talla única en cuatro pasos’ (tránsito social, bloqueo puberal, tratamiento hor-

monal cruzado y cirugías), lo que no se ajusta a la realidad y a la necesaria individualización que precisa la persona. Sería más adecuado usar el término ‘atención afirmativa de género’ o ‘terapia afirmativa de género’, que engloban aspectos más amplios y no solo fármaco-quirúrgicos⁽⁶⁾.

Para nosotros, atención afirmativa de género implica no cuestionar ni reprimir la identidad de género y su libre expresión. A veces, medidas psicoeducativas y sociales son suficientes, y esto forma parte también de la atención afirmativa de género, dado que el ecosistema en el que se vive puede condicionar la aparición de la disforia, entendida como un malestar clínicamente significativo, por lo que, al modificar dicho entorno e integrar puede ésta desaparecer y, por tanto, no siempre serán necesarias actuaciones fármaco-quirúrgicas. Pero retrasar innecesariamente los tratamientos puede ser igualmente perjudicial. Además de la *World Professional Association for Transgender Health*, la [tabla 1](#) recoge algunas sociedades científicas que apoyan este tipo de asistencia, incluidos los menores de edad.

Respecto a ‘terapia exploratoria’, en la práctica clínica habitual encontramos terapeutas que vierten sobre sus pacientes ideas preconcebidas, malentendiendo su papel y no siempre ajustándose a las necesidades de la persona. Algunos centran su trabajo en sancionar, reprimir y realinear mente y cuerpo, con nefastas consecuencias, por lo que puede confundirse ‘terapia exploratoria’ con ‘terapia de reconversión’. Nos hubiera gustado que el autor distinguiera claramente la diferencia entre ellas.

Expresa su preocupación por las destransiciones con arrepentimiento, cosa que compartimos. Aunque el viraje a una identidad cisgénero es posible y en algunas series es aproximadamente del 2%, las destransiciones no tienen por qué ir acompañadas de arrepentimiento^(7,8). Destransición no es sólo

Tabla 1. Sociedades científicas que apoyan una atención afirmativa de género.

American Medical Association
American College of Physicians
Endocrine Society
American College of Obstetricians and Gynecologists
American Academy of Pediatrics
American Psychiatric Association
World Association for Sexual Health
Asociación Española de Pediatría
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Tabla 2. Consideraciones relevantes sobre la terapia afirmativa de género y las destransiciones.

Terapia afirmativa significa no dudar, restringir ni sancionar la identidad de género y su libre expresión. No siempre supone actuaciones farmacológicas, ya que en ocasiones sólo son necesarias medidas psicoeducativas y sociales. No toda persona con incongruencia de género tiene disforia ni necesita tratamientos farmacológicos
La medicina sigue estando en disposición de ayudar a mejorar la disforia, entendiendo que la medicalización es sólo una vía más (aunque no la única) y complementa las vías psicoeducativas y emocionales
El ecosistema en el que viven y con el que interactúan las personas condiciona la aparición de la disforia. Modificar el entorno e integrar puede mejorar o hacer desaparecer la disforia, por lo que se aboga por un abordaje holístico
Las destransiciones primarias son escasas y representan alrededor del 2% en las series publicadas. En estas destransiciones primarias hay un cambio en la identidad expresada, aunque no siempre las destransiciones se acompañan de un cambio en la identidad
Las destransiciones también abarcan la 'desmedicalización' o abandono de los tratamientos por múltiples motivos, entre ellos el empoderamiento de la persona para vivir su género sin medicación o el cambio en el ecosistema social, las intolerancias farmacológicas o las frustraciones no resueltas. En estos casos no hay pérdida de la identidad. No toda destransición se acompaña de arrepentimiento
La mayoría de las personas atendidas en unidades de identidad de género en España agradece el acompañamiento que se les ofrece, y las destransiciones primarias son poco frecuentes en nuestro país
En las unidades de identidad de género se actúa con prudencia y se consideran todos los aspectos necesarios para ofrecer una asistencia garantista, holística e integral, y no exclusivamente las actuaciones farmacológicas. Retrasar en adolescentes innecesariamente los tratamientos farmacológicos puede ser igualmente perjudicial

cambio de identidad sentida y expresada. Destransición es un concepto más amplio y puede abarcar la 'desmedicalización' (abandono de tratamientos) por múltiples motivos, entre ellos el empoderamiento para vivir su género sin fármacos, cambios del ecosistema, intolerancias farmacológicas o frustraciones no resueltas⁽⁹⁾. Trabajar la autoestima y los entornos hostiles o transfobos también se realiza en las unidades de identidad de género, y es parte de la terapia 'transafirmativa'.

Las destransiciones con arrepentimiento son procesos que hay que acompañar y prevenir con una adecuada valoración de la persona y su entorno (necesidades, expectativas, violencias recibidas, circunstancias personales u otras de interés). En la práctica, la gran mayoría agradece el acompañamiento, y las destransiciones primarias son poco frecuentes^(7,10-12). Las vías psicoterapéuticas deben explorarse, pero negar la ayuda médica farmacológica quizás tampoco sería ético^(5,13,14).

En la [tabla 2](#) sintetizamos las ideas más relevantes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

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

Bibliografía

1. Errasti J. Aspectos psicológicos de la disforia de género y la transexualidad/transgenerismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2024; 15 (Supl 2): S85-92.
2. Endocrine Society and Pediatric Endocrine Society. Position Statement Transgender Health. URL: https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/advocacy/position-statement/position_statement_transgender_health_pes.pdf Fecha última consulta: agosto 2024
3. Expósito-Campos P, Gómez-Balaguer M, Hurtado-Murillo F, Morillas-Ariño C. Evolution and trends in referrals to a specialist gender identity unit in Spain over 10 years (2012-2021). *J Sex Med* 2023; 20: 377-87.
4. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgender Health* 2022; 23 (Suppl 1): S1-259.
5. Riaño Galán I, del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, de Montalvo Jáaskeläinen F. Posicionamiento técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación

- con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva multidisciplinar. *An Pediatr* 2018; 89: 123.e1-123.e6.
6. Clayton, A. Gender-affirming treatment of gender dysphoria in youth: a perfect storm environment for the placebo effect—The implications for research and clinical practice. *Arch Sex Behav* 2023; 52: 483-94.
 7. Durwood L, Kuvalanka KA, Kahn-Samuels S, Jordan AE, Rubin JD, Schnelzer P, et al. Retransitioning: the experiences of youth who socially transition genders more than once. *Int J Transgender Health* 2022; 23: 409-27.
 8. Ashley F. The clinical irrelevance of 'desistance' research for transgender and gender creative youth. *Psychology of Sexual Orientation and Gender Diversity* 2022; 9: 387-97.
 9. Expósito-Campos P, Gómez-Balaguer M, Hurtado-Murillo F, Garcia-Moreno RM, Morillas-Ariño C. Medical detransition following transgender identity reaffirmation: two case reports. *Sex Health* 2022; 18: 498-501.
 10. Pazos Guerra M, Gómez Balaguer M, Gómes Porras M, Hurtado Murillo F, Solá Izquierdo E, Morillas Ariño C. Transitions, detransitions, and regrets in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020; 67: 562-7.
 11. Hurtado F, Peris C, Moreno M, Gómez M, Morillas C. Incongruencia de género en infancia y pubertad: un análisis de la persistencia identitaria. *Psicosom Psiquiatr* 2022; 23: 16-25.
 12. Olson KR, Durwood L, Horton R, Gallagher NM, Devor A. Gender identity 5 years after social transition. *Pediatrics* 2022; 150: e2021056082.
 13. Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez-Balaguer M, Rica Echevarría I, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, et al. Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors. *An Pediatr (Engl Ed)* 2022; 96: 349.e1-349.e11.
 14. Moral Martos A, Gómez-Balaguer M, Riaño Galán I, Yeste Fernández D. Reflections in bioethics key to the document Clinical guidelines for the care of transsexual, transgender and diverse gender minors. Authors reply. *An Pediatr (Engl Ed)* 2024; 100: e31-3.

Síndrome de quilomicronemia familiar, a partir de un hallazgo incidental, en una edad inusual de presentación

Familial hyperchylomicronemia syndrome from an incidental finding at an unusual age of presentation

Cristina Muñoz Otero¹, Soraya Segura Ramos², Andrea Restrepo Hincapié³, Cristina Guerra Patrón⁴

¹ Medicina interna pediátrica. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

² Pediatra. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

³ Residente de pediatría. Universidad Libre. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

⁴ Residente de pediatría. Universidad del Norte. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

Resumen

Introducción. El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva poco común secundaria a un trastorno del metabolismo de las lipoproteínas. El cuadro clínico típico cursa con dolor abdominal, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* y pancreatitis aguda, entre otros síntomas que suelen manifestarse en pacientes en edad escolar y durante la adolescencia. Presentamos un caso clínico de SQF en una lactante menor en la que se sospechó un trastorno metabólico debido a las características macroscópicas de una muestra de sangre venosa.

Caso clínico. Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, con sintomatología consistente en fiebre, intolerancia a la vía oral e irritabilidad. Se detectó urocultivo positivo, lo que requirió hospitalización. Se ampliaron estudios bioquímicos ante hallazgo de suero lipémico en el que los resultados generaron la presunción diagnóstica de SQF, independientemente del componente clínico, el cual no tuvo un comportamiento usual para esta patología. Se pudo demostrar alteración a nivel del gen *LPL*.

Correspondencia:

Andrea Restrepo Hincapié
Residente de pediatría. Universidad Libre. Barranquilla,
Atlántico, Colombia
E-mail: andreacrish@gmail.com

Conclusiones. La mayoría de los casos confirmados de SQF son producto de mutaciones en el gen *LPL*, que codifica y regula el funcionamiento de la lipoproteína lipasa, una enzima crucial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Algunos pacientes son asintomáticos, y el suero lechoso es el único hallazgo característico. La sospecha clínica es excepcional en lactantes y el diagnóstico se confirma con pruebas genéticas. El tratamiento convencional para este grupo de edad consiste en el uso de fórmulas nutricionales que contengan triglicéridos de cadena media.

Palabras clave: gen *LPL*, lipoproteína lipasa, quilomicronemia familiar, triglicéridos.

Abstract

Introduction. Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive disorder resulting from a lipoprotein metabolism disorder. Typical clinical presentation includes abdominal pain, eruptive xanthomas, retinal lipemia, and acute pancreatitis, usually manifesting in school-aged children and during adolescence. We present a clinical case of FCS in a young infant with a suspected metabolic disorder due to the macroscopic characteristics of a venous blood sample.

Clinical case. A 3-month-old female patient presented with fever, oral intolerance, and irritability.

A positive urine culture led to hospitalization. Biochemical studies were expanded after finding lipemic serum, leading to a presumptive diagnosis of FCS, despite the clinical presentation not following the usual pattern for this condition. Alteration in the *LPL* gene was demonstrated.

Conclusions. Most confirmed cases of FCS are caused by mutations in the *LPL* gene, which encodes and regulates the function of lipoprotein lipase, an enzyme crucial for the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. Some patients are asymptomatic, with milky serum being the only characteristic finding. Clinical suspicion of the syndrome is rare in infants, and the diagnosis is confirmed by genetic testing. Conventional treatment for this age group consists of nutritional formulas containing medium-chain triglycerides.

Key words: *familial chylomicronemia, lipoprotein lipase, LPL gene, triglycerides.*

Introducción

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad metabólica hereditaria poco común de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por el acúmulo de quilomicrones en sangre como causa de un déficit de lipoproteinlipasa. Fue descrito por primera vez en 1932 por Burger y Grutz⁽¹⁾. Posteriormente Fredrickson lo clasificó como parte de los trastornos metabólicos de hiperlipidemia familiar o primaria, y el SQF también se denominó de tipo I⁽²⁾. Tiene una prevalencia estimada de 1/300.000, con un rango de 1/100.000 a 1/1.000.000 en Europa y América del Norte⁽³⁾. En Colombia no existen datos epidemiológicos concretos. El objetivo del presente artículo es describir, a partir de un hallazgo incidental, las características de la enfermedad en la población pediátrica, incrementando así la sospecha diagnóstica.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, que acude a servicio de urgencias por cuadro clínico de 24 horas de evolución caracterizado por picos febriles cuantificados asociado a episodios eméticos e irritabilidad.

- Antecedentes prenatales, natales y posnatales: nace a las 36 semanas de edad gestacional, y durante sus primeras horas de vida presenta un episodio de crisis neonatal e hipoglucemia, que requirió hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

- Antecedentes de alimentación: desde el nacimiento se le alimenta con sucedáneo de leche materna para lactantes sanos acorde con su grupo de edad.
- Antecedentes patológicos: en seguimiento por oftalmología por antecedente de catarata subcapsular posterior en el ojo derecho y afaquia en el ojo izquierdo.
- Antecedentes familiares: abuela paterna con diagnóstico de hipertensión arterial.

En la exploración física la paciente está irritable, pero con períodos de somnolencia e hipoactividad, y signos vitales en los rangos adecuados para su grupo etario. Se toman exámenes en sangre y orina, en los que se confirma infección urinaria, por lo que se inicia tratamiento antibiótico. Durante la estancia hospitalaria, la paciente evoluciona favorablemente, sin fiebre y con buena tolerancia alimentaria.

En cuanto a los laboratorios ordenados en suero, informan de muestra lipémica, por lo que se solicita perfil lipídico ante dicho hallazgo incidental, que se encuentra descrito en la [tabla 1](#). La paciente tiene hipertrigliceridemia grave, lo que sugiere trastorno metabólico, probablemente de origen genético, teniendo en cuenta la edad de la paciente y los antecedentes descritos. Se solicitan enzimas pancreáticas con alteración en los niveles de la lipasa ([Tabla 2](#)), lo que aumenta la sospecha clínica de SQF, aunado a una pancreatitis secundaria; por lo anterior, se solicita estudio genético, en el que finalmente se confirma el diagnóstico con la identificación de variantes homocigotas en el gen

Tabla 1. Perfil lipídico.

Parámetro	Resultado	Rango normal
Colesterol total	273 mg/dL	114-199 mg/dL
Colesterol HDL	12,28 mg/dL	>60 mg/dL
Colesterol LDL	83,91 mg/dL	<100 mg/dL
Triglicéridos	3.526 mg/dL	26, 1-139,8 mg/dL
Apolipoproteína B	63,78 mg/dL	17-120 mg/dL

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2. Enzimas pancreáticas.

Parámetro	Resultado	Rango normal
Lipasa	378,97 U/L	<38 U/L
Amilasa	30 U/L	22-80 U/L

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica.

Tabla 3. Resultado del panel genético del síndrome de quilomicronemia familiar: *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *LPL*.

Gen	Variante	Tipo de variante	Radio alélico	Cigosis	Significado clínico	Referencia
<i>LPL</i> (NM_000237.3)	c.680T>G (p.Val227Gly)	Missense	1	Homocigosis	Probablemente patogénica	rs528243561
Resultado genético: positivo						
Se ha identificado una variante homocigota probablemente patogénica en el gen <i>LPL</i> , asociado con deficiencia de lipoproteína lipasa, que permite dar soporte al diagnóstico de quilomicronemia familiar.						

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica.

LPL asociado a deficiencia de lipoproteinlipasa (Tabla 3).

El equipo médico tratante suspende el sucedáneo de leche materna y ordena la administración de líquidos intravenosos provisionalmente. De igual manera, después de evaluar las condiciones clínicas de la paciente, recomienda una fórmula láctea especial y completa, con bajo contenido de grasas, la cual es ideal para pacientes con alteraciones linfáticas y del metabolismo lipídico. Se explica a los familiares la importancia de un seguimiento integral, por tratarse de una lactante menor con enfermedad crónica en inicio.

Discusión

Para el caso descrito, se trata de una paciente femenina pretérmino tardío, con antecedente de hipoglucemia neonatal y trastorno visual congénito (catarata subcapsular posterior derecha y afaquia izquierda). El incremento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros ha dado cabida a una mayor prevalencia de alteraciones visuales graves como resultado de la encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipoglucemia y otros desequilibrios metabólicos⁽⁴⁾. Las cataratas en pediatría pueden ser hereditarias o adquiridas; en el primer grupo se ha encontrado una asociación a enfermedades metabólicas, como la galactosemia, la enfermedad de Wilson y la enfermedad de Fabry, entre otros trastornos; sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado una asociación entre cataratas congénitas y SQF⁽⁵⁾. Por último, la afaquia primaria congénita se considera una enfermedad rara *per se*, con una prevalencia de 1-5 casos por cada 10.000 nacimientos; al igual que el SQF, es de herencia autosómica recesiva y, sin embargo, la aparición suele ser frecuente en recién nacidos y lactantes. Esta anomalía está causada por variantes del gen *FOXE3*, que, a su vez, están asociadas con un fenotipo mixto variable de trastornos oculares del desarrollo, que incluyen disgenesia del segmento anterior, microftalmia, anomalía de Peters, esclerocórnea, glaucoma, coloboma ocular y catarata de

inicio temprano⁽⁶⁾. Aunque no se ha descrito una relación directa entre las cataratas congénitas y el SQF, las anomalías visuales en esta paciente representan un reto diagnóstico adicional, que podría estar relacionado con otras comorbilidades congénitas o infecciones TORCHS, ya que este grupo de entidades es frecuente en nuestro medio.

Asimismo, el espectro clínico del SQF varía desde pacientes asintomáticos, con un único hallazgo característico, como es el suero lechoso (lipémico o lácteo), hasta síntomas comunes, como dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* y pancreatitis aguda recurrente, que suelen presentarse desde la niñez o la adolescencia⁽⁷⁾. En este caso, la paciente ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico agudo sugerente de infección de las vías urinarias, confirmado finalmente por urocultivo, por lo que requirió hospitalización para tratamiento antibiótico endovenoso empírico. Sin embargo, los resultados paraclínicos revelaron alteración macroscópica en muestra de sangre venosa consistente en suero lipémico, y este hallazgo incidental fue el único que se pudo relacionar con la sospecha clínica de un trastorno metabólico. En 2019 se publicó una serie de casos de SQF en pacientes pediátricos en Argentina, en la que en nueve de 20 pacientes se llegó al diagnóstico por el hallazgo de suero lechoso en un análisis de laboratorio, y en orden de frecuencia los pacientes presentaron los siguientes signos y/o síntomas: xantomas eruptivos, pancreatitis aguda, dolor abdominal recurrente, hepatoesplenomegalia y *lipemia retinalis*⁽⁸⁾.

Debido a este hallazgo incidental, se ampliaron las ayudas diagnósticas complementarias, incluyendo estudios bioquímicos con informe de hipertrigliceridemia y lipasa muy por encima del valor normal superior. La elevación marcada de triglicéridos puede afectar a los equipos de medición e inducir a la subestimación de los niveles de amilasa, electrolitos y hemoglobina, por lo que los niveles normales de amilasa notificados no excluyeron la sospecha diagnóstica de pancreatitis aguda, teniendo en cuenta que hasta un 85% de los pacientes con hi-

pertrigliceridemia grave de cualquier etiología desarrollará esta complicación⁽⁹⁾.

Los pacientes con SQF tienen un alto riesgo de evolucionar a pancreatitis crónica. Aunque este mecanismo no está completamente descrito en la actualidad, algunos supuestos incluyen la formación excesiva de radicales oxidados a partir de ácidos grasos libres catabolizados por la lipasa pancreática o la inflamación provocada por la sobrecarga mitocondrial, así como la hiperviscosidad de la sangre por los quilomicrones circulantes excesivos que llevan a isquemia local y acidosis dentro del páncreas⁽¹⁰⁾.

En 2018 se reunieron expertos clínicos europeos, quienes establecieron criterios para determinar la probabilidad de padecer SQF mediante un sistema de puntuación, conocido mundialmente como puntuación diagnóstica de Moulin⁽¹¹⁾. Inicialmente debe sospecharse en pacientes con valores de triglicéridos mayores de 885 mg/dL, los cuales son sometidos a esta clasificación para determinar el nivel de probabilidad (Tabla 4). Para el caso descrito, se obtuvieron 10 puntos, por lo que se consideró caso muy probable de SQF y se solicitó estudio genético, que finalmente confirmó el diagnóstico por detección de mutación en el gen *LPL*.

El SQF resulta en más de un 80% de los casos por mutaciones en el gen *LPL*, que codifica y regula el funcionamiento de la lipoproteinlipasa, una enzima crucial en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que lleva a una acumulación sig-

nificativa de quilomicrones en la sangre (quilomicronemia) y, por lo tanto, a un aumento en los niveles plasmáticos de triglicéridos⁽⁸⁾. Asimismo, existen otros genes descritos relacionados con el desarrollo del síndrome, como *APOC2*, *APOAV*, *LMF-1* e *GPIHBP-1*, que codifican para proteínas que regulan la maduración, el transporte o la polimerización de la lipoproteinlipasa⁽¹²⁾. El patrón de herencia es autosómico recesivo, por lo que la enfermedad sólo la presentan los homocigotos y, en algunos casos, los heterocigotos compuestos. Las mutaciones presentes reducen o eliminan la actividad de la lipoproteinlipasa, evitando que la enzima hidrolice eficazmente los ácidos grasos de los quilomicrones, permaneciendo éstos en el torrente circulatorio tras el ayuno, lo que se traduce en hipertrigliceridemia grave. Dado el avance de las técnicas de secuenciación genética, el diagnóstico de deficiencia de lipoproteinlipasa puede comprobarse con pruebas moleculares mediante la identificación de variantes bialélicas⁽¹³⁾.

De acuerdo con el último consenso realizado en Brasil en 2023, el tratamiento convencional del SQF es no farmacológico y consiste principalmente en la restricción del consumo de grasa en la dieta, la cual debe aportar un máximo de 15-20 g por día, con el objetivo de prevenir síntesis de quilomicrones, ya que estas partículas se forman exclusivamente en el enterocito y, a su vez, son responsables del transporte de grasa y colesterol de origen alimentario. Aunque la restricción de grasas es la forma más importante en el tratamiento del SQF, la dieta también debe ser sin azúcares añadidos, con el fin de indu-

Tabla 4. Puntuación de Moulin para el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF).

Parámetro	Puntos
1) Triglicéridos en ayunas > 885 mg/dL (10 mmol/L) en tres mediciones consecutivas en sangre	+5
2) Triglicéridos en ayunas > 1.760 mg/dL (20 mmol/L) al menos una vez	+1
3) Alguna medición previa de triglicéridos < 175 mg/dL (2 mmol/L)	-5
4) Sin factor secundario (excepto embarazo y uso de etinilestradiol)	+2
5) Antecedentes de pancreatitis	+1
6) Dolor abdominal recurrente inexplicado	+1
7) Falta de respuesta a la terapia hipolipemiente	+1
8) Sin antecedente de hiperlipidemia familiar combinada	+1
9) Inicio de síntomas según la edad	
• <40 años	+1
• <20 años	+2
• <10 años	+3
Suma de puntos y nivel de probabilidad	
SQF muy probable	≥10
SQF poco probable	≤9
SQF muy poco probable	≤8

Fuente: Puntuación diagnóstica para el síndrome de quilomicronemia familiar (adaptado de Moulin et al, 2018).

cir vías lipógenas hepáticas, y además debe ser libre de alcohol, ya que su consumo es directamente proporcional a la concentración plasmática de triglicéridos. Por otro lado, preparar un plan de alimentación para lactantes y niños portadores de SQF es un desafío para el nutricionista y para la familia en cuanto a garantizar las cantidades recomendadas de macro- y micronutrientes, debido a la estricta restricción de grasas. Para los pacientes con SQF que son amamantados, se recomienda interrumpir la lactancia tan pronto como se haga el diagnóstico, teniendo en cuenta que la leche materna tiene aproximadamente un 3,2% de grasas, con una fracción lipídica compuesta por aproximadamente un 98% de triglicéridos. En lugar de leche materna, se recomiendan fórmulas lácteas especiales, que se parecen parcialmente a la composición nutricional de la leche materna. Respecto al contenido de grasa, las fórmulas deben prepararse exclusivamente con ácidos grasos de cadena media (cáprico, caprílico y caproico), además de aportar vitaminas liposolubles y cantidades permitidas de ácidos grasos esenciales⁽¹⁴⁾.

Hasta la fecha hay disponible una terapia inyectable capaz de reducir los triglicéridos séricos en un 77%. Se trata de un oligonucleótido antisentido denominado volanesorsén, fármaco que disminuye de manera significativa los niveles de apolipoproteína CIII, lo que conlleva una mayor expresión de la lipoproteinlipasa. Si bien este efecto ya se ha demostrado en varios estudios, se requieren ensayos clínicos en población pediátrica, ya que su uso está aprobado para adultos con diagnóstico de SQF confirmado⁽¹⁵⁾.

Para el caso de la paciente, ante el diagnóstico de pancreatitis asociado a SQF, se decidió mantener el ayuno con líquidos endovenosos, y de manera paralela se evaluaron, con un equipo multidisciplinario, las diferentes alternativas de fórmulas lácteas especiales a base de triglicéridos de cadena media disponibles en el mercado, teniendo en cuenta que, de acuerdo con los lineamientos nacionales de regulación de medicamentos, estas preparaciones tienen indicación para pacientes mayores de 12 meses.

La estrategia terapéutica principal de este trastorno es reforzar las medidas no farmacológicas a través de la armonización de la dieta y la modificación de las pautas de alimentación en el núcleo familiar; sin embargo, estas restricciones son tan estrictas que representan un reto en cuanto a adherencia y mantenimiento a largo plazo. En cuanto al seguimiento, es importante un abordaje interdisciplinario que incluya consejo genético con el fin de determinar la presencia de un patrón de herencia que aún no es reconocido en la familia y que sería un dato crucial para establecer un diagnóstico precoz.

Conclusión

Con este caso clínico de SQF, destacamos la importancia de una detección temprana de enfermedades raras, partiendo de un alto índice de sospecha clínica frente a un hallazgo inusual. Asimismo, y aunque éste sea diagnóstico incidental, consideramos fundamental establecer programas de cribado metabólico en todos los países adecuados a sus medios y posibilidades.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

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

Bibliografía

1. Balasubramanian S, Aggarwal P, Sharma S. Lipoprotein lipase deficiency. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al; Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 1-12.
3. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 305-10.
4. Chhablani PP, Kekunnaya R. Neuro-ophthalmic manifestations of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62: 992-5.
5. Taylan Şekeroğlu H, Utine GE. Congenital cataract and its genetics: the era of next-generation sequencing. *Turk J Ophthalmol* 2021; 51: 107-13.
6. Orphanet: Afaquia primaria congénita. URL <https://www.orpha.net/es/disease/detail/83461>. Fecha última consulta: 29.10.2024.
7. Vargas-Uricoechea H, Ruiz JÁ, Monsalve Arango C, Castillo Barcias JA, Román-González A,

- Colón Peña CA, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre el enfoque global del diagnóstico y manejo de la quilomicronemia familiar en el adulto. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2022.
8. Araujo MB, Eiberman G, Etcheverry N, Pacheco G. Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120: e123-7.
 9. Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 348-58.
 10. Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren MC. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Revista Colombiana de Cardiología. Publicaciones permanentes*; 2021; 28: 274-83.
 11. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Characterisation of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) and multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS): establishment of an FCS clinical diagnostic score. *Data Brief* 2018; 21: 1334-6.
 12. Garay García KJ, Chong Menendez RJ, Nogueira JP, Piedra Andrade JS. Familial chylomicronemia syndrome: the first case reported in Ecuador. *Clin Investig Arterioscler* 2022; 34: 326-9.
 13. Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Familial chylomicronemia and multifactorial chylomicronemia. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33 (Suppl 2): S56-62.
 14. Izar MCO, Santos Filho RDD, Assad MHV, Chagas ACP, Toledo Júnior AO, Nogueira ACC, et al. Brazilian position statement for familial chylomicronemia syndrome - 2023. *Arq Bras Cardiol* 2023; 120: e20230203.
 15. Navarro Hermoso A, Valdivielso P. Treatment of chylomicronemia. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33 (Suppl 2): S75-9.

Caso de hiperparatiroidismo neonatal grave secundario a una mutación heterocigota *de novo* en el gen del receptor sensor del calcio (*CaSR*) con adecuada respuesta al cinacalcet

A case of severe neonatal hyperparathyroidism secondary to a *de novo* heterozygous mutation in the calcium-sensing receptor gene (*CaSR*) with a favorable response to cinacalcet

María Mora Loro¹, Silvia Gallego Gutiérrez², Leopoldo Tapia Ceballos², José Manuel Jiménez Hinojosa², Mercedes Rivera Cuello², Isabel Leiva Gea²

¹ *Pediatría. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga. Málaga (España)*

² *Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga. Málaga (España)*

Resumen

Se presenta un caso de hiperparatiroidismo neonatal grave secundario a una mutación heterocigota *de novo* en el gen del receptor sensor del calcio (*CaSR*) no descrita previamente con respuesta favorable al cinacalcet. La paciente recibió inicialmente tratamiento con fluidoterapia intravenosa y calcitonina subcutánea. El tratamiento con cinacalcet (0,2 mg/kg/día) se inició a los dos meses de vida y se consiguió la normalización de la calcemia tras seis meses de tratamiento. Se propone el uso del cinacalcet en el tratamiento a largo plazo de pacientes con hiperparatiroidismo neonatal grave.

Palabras clave: *hiperparatiroidismo neonatal grave, cinacalcet, receptor del canal sensor de calcio, mutación heterocigota.*

Abstract

We present a case of severe neonatal hyperparathyroidism secondary to a previously undescribed *de novo* heterozygous mutation in the

calcium-sensing receptor gene (*CaSR*) with a favorable response to cinacalcet. The patient initially received treatment with intravenous fluid therapy and subcutaneous calcitonin. Treatment with cinacalcet (0.2 mg/kg/day) began at two months of age, and calcemia was normalized after 6 months of treatment. The use of cinacalcet in the long-term management of patients with severe neonatal hyperparathyroidism is proposed.

Key words: *cinacalcet, calcium-sensing receptor, heterozygous mutation, neonatal severe hyperparathyroidism.*

Introducción

El hiperparatiroidismo neonatal grave es una condición rara con sólo aproximadamente 100 casos descritos en la bibliografía⁽¹⁾. Es un trastorno potencialmente mortal que normalmente se manifiesta en las primeras semanas de vida, caracterizado por fallo de medro, dificultad respiratoria, hipotonía y alteraciones óseas características⁽²⁾. La fisiopatología se debe a niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) sérica e hipercalcemia secundaria a una pérdida de función en el gen que codifica el receptor sensor de calcio (*CaSR*), ubicado en el cromosoma 3q13.21⁽³⁾. *CaSR* es un receptor acoplado a la proteína G transmembrana localizado principalmente en las glándulas paratiroideas y los túbulos renales. Es responsable de detectar las concentraciones de

Correspondencia:
María Mora Loro
Pediatría, Hospital Materno Infantil Regional de Málaga,
Málaga, España
E-mail: mmora0325@gmail.com

calcio plasmático circulante y regular la secreción de PTH y la excreción urinaria de calcio para mantener la homeostasis⁽³⁾. Las mutaciones con pérdida de función en el gen *CaSR* disminuyen la sensibilidad del receptor al calcio circulante, lo que lleva a un aumento en la secreción de PTH y, consecuentemente, a una mayor concentración sérica de calcio.

Las mutaciones bialélicas inactivantes, homocigotas o heterocigotas compuestas, son responsables de la condición, mientras que las mutaciones heterocigotas pueden dar lugar a una forma más leve de presentación conocida como hipercalcemia hipocalciúrica familiar⁽⁴⁾. Sin embargo, existen casos de hiperparatiroidismo neonatal grave relacionados con mutaciones heterocigotas compuestas, y su gravedad clínica depende de la funcionalidad residual del receptor.

El tratamiento consiste en manejar la hipercalcemia aguda con fluidoterapia intravenosa, diuréticos e infusión de bisfosfonatos⁽⁵⁾, seguido de tratamiento a largo plazo. Hasta hace poco, la paratiroidectomía era el tratamiento definitivo. Sin embargo, a pesar de reducir los niveles de calcemia, la paratiroidectomía tiene efectos adversos y puede impactar negativamente en la calidad de vida de los pacientes^(6,7). En los últimos años, los fármacos calcimiméticos, como el cinacalcet, han surgido como tratamiento alternativo. El cinacalcet actúa uniéndose al dominio extracelular de *CaSR*, promoviendo su activación, aumentando la sensibilidad a la calcemia y normalizando la secreción de PTH⁽⁶⁾.

Sin embargo, se han descrito casos de hiperparatiroidismo neonatal grave que no responden al cinacalcet, particularmente en casos homocigotos con función proteica residual mínima o con sitios de

unión truncados para cinacalcet en el dominio extracelular del receptor^(5,7-11). Por lo tanto, el uso de cinacalcet debe ser individualizado⁽¹²⁾.

Caso clínico

Describimos el caso de una recién nacida primogénita de 22 días de vida, con peso, longitud y perímetro cefálico adecuados para la edad gestacional, sin incidencias prenatales ni perinatales. No tenía antecedentes familiares de interés. Consultó en atención primaria por fallo de medro con una pérdida ponderal del 14,6% desde el nacimiento. Se alimentaba con lactancia artificial, con dificultad en la succión-deglución, así como con estreñimiento, regurgitaciones y vómitos frecuentes. El examen físico reveló disminución del tejido subcutáneo y masas induradas palpables a nivel costal. El examen neurológico mostró una marcada hipotonía en suspensión horizontal y vertical. Los análisis de sangre revelaron un calcio corregido de 12,9 mg/dL (rango de referencia [RR]: 8-11,3 mg/dL), calcio iónico de 1,61 mmol/L (RR: 1,08-1,3 mmol/L) y fósforo de 5,2 mg/dL (RR: 4,8-7,4 mg/dL). La PTH fue de 195 pg/mL (RR: 10-65 pg/mL), con niveles de fosfatasa alcalina de 423 U/L (normal: <1.076 U/L) y 25-hidroxi-vitamina D de 36,8 pg/mg (normal: >30 pg/mg). La relación calcio:creatinina urinaria en una muestra aislada de orina fue de 0,43 (normal: <0,86). Una serie radiológica esquelética mostró una caja torácica en forma de campana y múltiples fracturas costales. El estudio radiológico también evidenció desmineralización ósea difusa con fracturas distales en los húmeros y fémures con reacción perióstica laminar. Además, se observó asimetría en la osificación epifisaria de ambos fémures y húmeros, que era mayor en las extremidades derechas (Fig. 1).

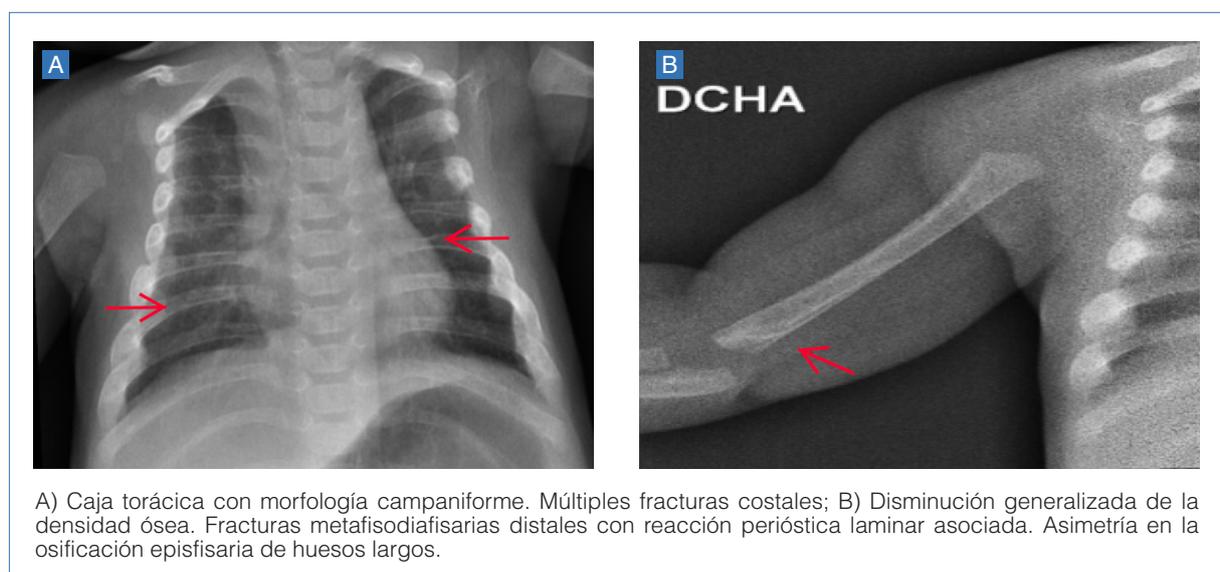


Figura 1. Fracturas y deformidades óseas.

Un electrocardiograma y una ecografía renal realizados para descartar complicaciones por hipercalcemia no mostraron hallazgos significativos. Ante la sospecha de hiperparatiroidismo primario de inicio precoz en las primeras semanas de vida, se solicitó estudio genético, que detectó una mutación heterocigota (c.658C>T; Arg220Trp) en el gen *CaSR*, correspondiente a una mutación *nonsense* no descrita previamente, compatible con hiperparatiroidismo neonatal grave. El estudio genético se extendió a la madre, quien no portaba la variante patógena. Dado que ella era la única cuidadora de la niña, no se pudo obtener el estudio genético paterno.

Se inició fluidoterapia intravenosa (suero salino 0,9%/glucosa 5% intravenoso) junto con furosemida (3 mg/kg/día), y se logró una disminución inicial de la calcemia a 11,7 mg/dL (RR: 8-11,3 mg/dL). La paciente también requirió alimentación por sonda nasogástrica debido a incoordinación de la succión-deglución. Se produjo un aumento posterior de la calcemia unos días después, lo que llevó al inicio de calcitonina subcutánea (4 mg/kg/día). Después de 10 días de tratamiento con calcitonina subcutánea y discontinuación de la terapia diurética, la paciente mostró niveles estables de calcio sérico alrededor de 12 mg/dL (RR: 8-11,3 mg/dL) y fosforemia de 4,9 mg/dL (RR: 4,8-7,4 mg/dL).

Tras la revisión de la bibliografía, que reveló varios casos de heterocigosis tratados exitosamente con cinacalcet, y dadas las limitaciones de la paratiroidectomía en el manejo de esta condición, se propuso tratamiento fuera de indicación, que fue aprobado por la madre. Se inició tratamiento con cinacalcet oral diluido (tableta de 1,5 mg diluida en 5 mL de agua) en la dosis mínima según la bibliografía (0,2 mg/kg/día), con aumentos progresivos de dosis según respuesta y ganancia de peso. Se monitorizó la tolerancia del paciente y se midieron regularmente las concentraciones séricas y urinarias de calcio y fósforo. Los niveles de PTH se midieron mensualmente, y al tercer y sexto mes de tratamiento.

Después del inicio del tratamiento con calcitonina y cinacalcet, los niveles de calcio se estabilizaron en el límite superior del rango normal durante los primeros seis meses y se normalizaron los niveles de PTH (Fig. 2). Se logró un control óptimo del calcio a partir del sexto mes, con una dosis de cinacalcet de 2,7 mg/kg/día. Posteriormente, la dosis se ajustó según el peso, hasta una dosis máxima de 4 mg/kg/día al noveno mes de tratamiento.

Discusión y conclusiones

Describimos un caso de hiperparatiroidismo neonatal grave con una mutación puntual heterocigota C>T en el nucleótido c.658 en el exón 4 (c.658C>T),

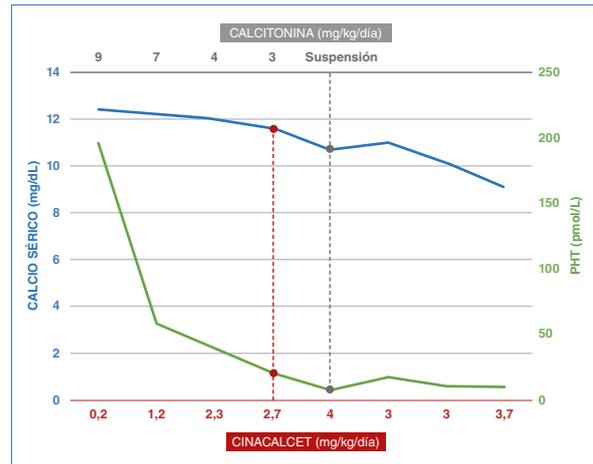


Figura 2. Evolución de los niveles de calcio y hormona paratiroidea séricos tras el inicio del tratamiento.

que da lugar al reemplazo de arginina por triptófano en el codón 220 (Arg220Trp) del gen *CaSR* manejado exitosamente con cinacalcet. Hasta la fecha, sólo se han tratado exitosamente nueve casos, seis de los cuales involucraban mutaciones heterocigotas compuestas^(2,12-16), y tres, mutaciones homocigotas de *CaSR*⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Los casos restantes descritos no mostraron respuesta favorable al cinacalcet y requirieron tratamiento a largo plazo con paratiroidectomía o bisfosfonatos^(5,7-11).

El hiperparatiroidismo neonatal grave es una enfermedad potencialmente letal que generalmente ocurre en los primeros meses de vida, y el diagnóstico tardío puede dar lugar a una tasa de mortalidad superior al 50%⁽²⁰⁾. Su prevalencia se desconoce, sin estudios publicados de su distribución mundial hasta la fecha⁽²¹⁾. Debe sospecharse en neonatos con síntomas compatibles con hipercalcemia y alteraciones bioquímicas subyacentes, como aumento de calcio, PTH y fosfatasa alcalina sérica, junto con niveles disminuidos de fósforo. La presencia de fracturas óseas y desmineralización esquelética apoya el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere un estudio genético.

El tratamiento inicial tiene como objetivo controlar los niveles de calcio para prevenir complicaciones agudas y fármacos hipocalcemiante, como diuréticos, calcitonina o bisfosfonatos intravenosos⁽⁵⁾. En las últimas décadas, el tratamiento a largo plazo ha consistido en paratiroidectomía curativa, y la paratiroidectomía total sin autotrasplante es la que muestra las tasas más bajas de fallo y recurrencia descritas hasta la fecha⁽⁷⁾. Sin embargo, esta técnica reduce la PTH a niveles indetectables, lleva a hiperparatiroidismo secundario y requiere administración de calcio y análogos de vitamina D (calcitriol frente a alfalcidol) de por vida⁽⁶⁾.

El cinacalcet es un fármaco calcimimético que actúa uniéndose al dominio extracelular de CaSR e induciendo un cambio conformacional que promueve su activación⁽⁶⁾. En este sentido, su mecanismo de acción es similar al del aumento fisiológico de calcio en individuos sanos, evitando efectos indeseables derivados de la paratiroidectomía. Actualmente, su uso en pacientes pediátricos está restringido a niños mayores de 3 años con enfermedad renal crónica avanzada para reducir el remodelado óseo secundario a la deficiencia de 1,25-dihidroxitamina D. Su aprobación en el tratamiento del hiperparatiroidismo neonatal queda por definir.

Este artículo presenta un caso de hiperparatiroidismo neonatal grave con mutación heterocigota que muestra respuesta adecuada al tratamiento a largo plazo con cinacalcet y logra la normalización de los niveles de calcio al sexto mes de tratamiento con una dosis de 2,7 mg/kg/día, consistente con las dosis máximas descritas en otros artículos⁽¹³⁾. La dosis máxima alcanzada fue de 4 mg/kg/día al noveno mes de tratamiento, en comparación con la dosis máxima notificada en la bibliografía de 9,6 mg/kg/día⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, no todos los casos de hiperparatiroidismo tratados con cinacalcet muestran una respuesta adecuada. Inicialmente, se postuló que el principal factor determinante de la respuesta al cinacalcet era la gravedad de la mutación genética y, consecuentemente, la funcionalidad residual del receptor codificado. Así, se esperaba que los individuos con mutaciones homocigotas que dieran lugar a proteínas truncadas con funcionalidad mínima tuvieran poca o ninguna respuesta al cinacalcet^(13,22). No obstante, en los últimos años se han descrito casos con mutaciones homocigotas que muestran respuesta al tratamiento⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, lo que sugiere que deben estar involucrados factores adicionales. Revisiones recientes indican que la integridad del sitio de unión del cinacalcet en el dominio extracelular es otro factor determinante⁽¹²⁾, lo que potencialmente amplía el número de individuos con hiperparatiroidismo que podrían ser candidatos para tratamiento con cinacalcet. Sin embargo, muchas preguntas permanecen sin respuesta, y se necesitan más estudios sobre la funcionalidad del receptor sensor de calcio para establecer conclusiones definitivas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

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

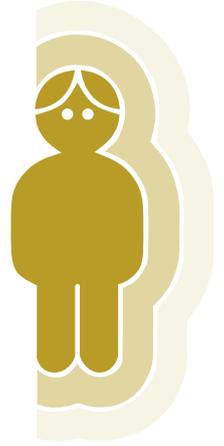
Bibliografía

1. Marx SJ, Sinaii N. Neonatal severe hyperparathyroidism: novel insights from calcium, PTH, and the CASR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1061-78.
2. Forman TE, Niemi AK, Prahalad P, Shi RZ, Nally LM. Cinacalcet therapy in an infant with an R185Q calcium-sensing receptor mutation causing hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 305-10.
3. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2016; 57: R127-42.
4. Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Janin A, Odou MF, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 19.
5. Ahmad N, Bahasan M, Al-Ghamdi BAA, Al-Enizi HF, Al-Zahrani AS. Neonatal severe hyperparathyroidism secondary to a novel homozygous CASR gene mutation. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 354-8.
6. Hannan FM, Olesen MK, Thakker RV. Calcimimetic and calcilytic therapies for inherited disorders of the calcium-sensing receptor signaling pathway. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 4083-94.
7. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, Kumar AP, Swathi S, Kumar S, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism: a series of four cases and their long-term management in India. *Indian J Endocrinol Metab* 2020; 24: 196-201.
8. Atay Z, Bereket A, Haliloglu B, Abali S, Ozdogan T, Altuncu E, et al. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene (CASR) in neonatal severe hyperparathyroidism-lack of effect of cinacalcet. *Bone* 2014; 64: 102-7.
9. Capozza M, Chinellato I, Guarnieri V, Di Lorgi N, Accadia M, Traggiai C, et al. Case report: acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatr* 2018; 18: 340.

10. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, Lacassie Y, Gómez R, Vargas A, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: a rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 227-31.
11. Savas-Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, Magdelaine C, Lienhardt-Roussie A, Kurnaz E, et al. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1103-10.
12. Leunbach TL, Hansen AT, Madsen M, Cipliene R, Christensen PS, Schou AJ. A novel case of neonatal severe hyperparathyroidism successfully treated with a type II calcimimetic drug. *Bone Rep* 2021; 14: 100761.
13. Fisher MM, Cabrera SM, Imel EA. Successful treatment of neonatal severe hyperparathyroidism with cinacalcet in two patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150040.
14. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: a case study and review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 7-11.
15. Gorvin CM. Insights into calcium-sensing receptor trafficking and biased signalling by studies of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2018; 61: R1-12.
16. Reh CM, Hendy GN, Cole DE, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CASR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E707-12.
17. Gulcan-Kersin S, Kirkgoz T, Eltan M, Rzayev T, Ata P, Bilgen H, et al. Cinacalcet as a first-line treatment in neonatal severe hyperparathyroidism secondary to calcium sensing receptor (CaSR) mutation. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 313-21.
18. Sun X, Huang L, Wu J, Tao Y, Yang F. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene in neonatal severe hyperparathyroidism responding to cinacalcet therapy: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13128.
19. Wilhelm-Bals A, Parvex P, Magdelaine C, Girardin E. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 2012; 129: e812-6.
20. Hashim R, Levine MA, Somasundaram K, Lamahewage A, Atapattu N. Neonatal severe hyperparathyroidism due to a homozygous mutation of calcium-sensing receptor; a challenging case. *Ceylon Med J* 2019; 64: 155-7.
21. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
22. García Soblechero E, Ferrer Castillo MT, Jiménez Crespo B, Domínguez Quintero ML, González Fuentes C. Neonatal hypercalcemia due to a homozygous mutation in the calcium-sensing receptor: failure of cinacalcet. *Neonatology* 2013; 104: 104-8.

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2025

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria de Premios y Becas de la Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2025

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 47 Congreso de la SEEP que se celebrará en 2025.
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.