



## ACCESO ABIERTO

## EDITADO POR

Julian Nevado,  
Fundación para la Investigación Biomédica del  
Hospital Universitario La Paz (FIBHULP),  
España

## REVISADO POR

Sergio Serrada-Tejeda,  
Universidad Rey Juan Carlos, España  
Mónica Burdeus,  
Servicio de Salud de Madrid, España

## \*CORRESPONDENCIA

Mari Luz Moreno  
✉ ml.moreno@ucv.es

RECEPCIÓN 17 de julio de 2025

ACEPTADO el 30 de septiembre de 2025

PUBLICADO el 16 de octubre de 2025

## CITACIÓN

Carrera-Juliá S, Vega-Bello MJ,  
Gómez-Taylor B, Drehmer E, Navarro MÁ y  
Moreno ML (2025) Síndrome de Phelan-  
McDermid en niños españoles: manifestaciones  
gastrointestinales en relación con la ingesta  
nutricional. *Front. Nutr.* 12:1668101.  
doi: 10.3389/fnut.2025.1668101

## COPYRIGHT

© 2025 Carrera-Juliá, Vega-Bello,  
Gómez-Taylor, Drehmer, Navarro y  
Moreno. Este es un artículo de acceso  
abierto  
distribuido bajo los términos de la [licencia  
Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#).  
Se permite su uso, distribución o reproducción  
en otros foros, siempre que se mencione al  
autor o autores originales y a los titulares de los  
derechos de autor, y se cite la publicación  
original en esta revista, de acuerdo con las  
prácticas académicas aceptadas. No se permite  
ningún uso, distribución o reproducción que no  
cumpla con estos términos.

# Phelan- Síndrome de McDermid en niños españoles: manifestaciones gastrointestinales en relación con la ingesta nutricional

Sandra Carrera-Juliá<sup>1</sup>, María Jesús Vega-Bello<sup>2</sup>,  
Bárbara Gómez-Taylor<sup>1</sup>, Eraci Drehmer<sup>3</sup>, Mari Ángeles Navarro<sup>4</sup>  
y Mari Luz Moreno<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición y Dietética, Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir», Valencia, España, <sup>2</sup> Departamento de Anatomía y Fisiología Humana, Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir», Valencia, España, <sup>3</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir», Torrente, España, (<sup>4</sup>) Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir», Torrente, España

**Antecedentes:** El síndrome de Phelan-McDermid (SPM) es un trastorno genético poco frecuente asociado con retraso en el desarrollo neurológico, trastornos del habla y síntomas gastrointestinales frecuentes. Si bien el control de la alimentación puede influir en los resultados de salud en enfermedades poco frecuentes, hay pocos datos sobre el perfil nutricional de los pacientes con SPM. El objetivo de este estudio fue evaluar la ingesta alimentaria, los síntomas digestivos y los parámetros de crecimiento en niños españoles con SPM.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que participaron 37 niños españoles (de 1 a 18 años) diagnosticados con SPM. Los síntomas digestivos y las intolerancias alimentarias se recopilaron a través de los historiales de los pacientes. La ingesta dietética se evaluó mediante un diario alimentario de 7 días y un cuestionario de frecuencia alimentaria,

analizados con el software Easy Diet®. La adecuación nutricional se evaluó según las recomendaciones nacionales (SENC, FESNAD) e internacionales (OMS).

Las mediciones antropométricas (peso, altura e IMC) se realizaron de acuerdo con los estándares ISAK.

**Resultados:** La mayoría de los participantes (75,7 %) presentaban síntomas digestivos, con diferencias significativas entre sexos en cuanto a dificultades para tragar, reflujo y gases. El análisis de la dieta reveló deficiencias significativas en energía, fibra, calcio, hierro y vitaminas D y E, y excesos en azúcares simples, proteínas, grasas saturadas, colesterol y ciertas vitaminas y minerales. Los datos antropométricos mostraron un peso, una altura y un IMC medios en torno al percentil 50, y las puntuaciones z medias de la OMS se acercaron a la mediana de referencia (WAZ = 0,03, HAZ = -0,15, BAZ = 0,16), lo que respalda un patrón de crecimiento global adecuado.

**Conclusión:** Dados los síntomas gastrointestinales observados en los niños españoles con PMS, se requiere una supervisión nutricional especializada, en la que los profesionales de la nutrición eduquen a los niños, los padres y los cuidadores sobre estrategias como el aumento de la ingesta de fibra y calcio/vitamina D, con suplementos cuando sea necesario, y la limitación de los azúcares simples, las grasas saturadas y las carnes procesadas. Estas intervenciones tienen por objeto corregir los desequilibrios identificados y mejorar la calidad de vida de las personas con PMS.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Phelan-McDermid, macronutrientes, micronutrientes, ingesta nutricional, crecimiento, enfermedad genética, enfermedad rara.

## 1 Introducción

Según OMIM, el síndrome de Phelan-McDermid (PMS) puede estar causado por una delección génica contigua heterocigótica en el cromosoma 22q13 o por una mutación en el gen *SHANK3* (606230), que se encuentra dentro de la región crítica mínima (1). El tamaño del segmento eliminado varía entre menos de 100 kb y más de 9 Mb (2, 3). Dentro de esta región hay más de 90 genes, pero la región crítica identificada para la manifestación del síndrome es un área de aproximadamente 100 kb que contiene principalmente tres genes: *ACR*, *SHANK3* y *RABL2B*, de los cuales *SHANK3* se considera el gen característico para el desarrollo del síndrome de Phelan-McDermid (4, 5). La deficiencia en la actividad del gen *SHANK3* conduce a una reducción del número de dendritas y a un desequilibrio en la transmisión sináptica (6). Este déficit se asocia a alteraciones graves del desarrollo que afectan a múltiples sistemas orgánicos con distintos grados de gravedad (7-9).

El PMS está infradiagnosticado y su incidencia real sigue siendo desconocida. En 2020 se habían notificado aproximadamente 2000 casos en todo el mundo, de los cuales unos 201 se produjeron en España. En los últimos años, su incidencia en España ha ido en aumento, con entre 25 y 35 nuevos casos notificados anualmente (10). El síndrome se da por igual en mujeres y hombres y puede ser hereditario o *de novo* (80 % de los casos) (9, 11).

Los síntomas clínicos más característicos son retraso global del desarrollo, ausencia o retraso grave del habla y alteraciones morfológicas como pestañas largas, orejas grandes o prominentes, nariz bulbosa, mentón puntiagudo, manos carnosas y uñas de los pies displásicas

(1). Otros síntomas que pueden presentarse están relacionados con anomalías estructurales del cerebro, convulsiones, déficits motores, hipotonía y, en diversos grados de gravedad, trastorno del espectro autista (1-4). Los síntomas gastrointestinales son comunes en el PMS e incluyen reflujo gastroesofágico, estreñimiento y diarrea (12-15). También se han descrito vómitos cíclicos en algunos pacientes (15, 16). Las dificultades para comer también son frecuentes (2, 13) y pueden estar relacionadas con un tono muscular bajo.

A pesar de los beneficios que una dieta adecuada puede aportar para favorecer resultados positivos en enfermedades raras (17, 18), hay poca evidencia sobre la ingesta nutricional en estas poblaciones. Investigaciones anteriores han demostrado que los niños con discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista suelen presentar patrones alimentarios subóptimos, como un consumo elevado de grasas saturadas y azúcares y un consumo insuficiente de fibra, vitaminas y minerales, lo que puede agravar los síntomas gastrointestinales, el riesgo metabólico y las dificultades de comportamiento (19, 20). Teniendo en cuenta que el síndrome de Phelan-McDermid comparte características clínicas con los trastornos del espectro autista, es plausible que este grupo presente retos nutricionales similares. Por lo tanto, el presente estudio analiza la ingesta nutricional de un grupo de pacientes españoles menores de 18 años diagnosticados con SPM. Además, se evalúan los síntomas digestivos clínicos y las mediciones antropométricas con el objetivo de correlacionarlos con los factores mencionados anteriormente. Aunque de naturaleza exploratoria, este estudio se guió por la expectativa de que los niños con SPM pudieran presentar desequilibrios consistentes o mayores que los descritos en otros trastornos del desarrollo neurológico, lo que subraya la importancia de una evaluación nutricional específica en esta población.

## 2 Materiales y métodos

### 2.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo transversal en seres humanos con el fin de estudiar la ingesta nutricional de un grupo de niños españoles diagnosticados con PMS y su influencia en el estado de su sistema digestivo y su crecimiento.

### 2.2 Características de los participantes

Este estudio se llevó a cabo con una muestra poblacional de 37 niños españoles de entre 1 y 18 años, de los cuales 19 eran niñas y 18 eran niños, todos ellos diagnosticados con SPM. Los 37 pacientes fueron reclutados exclusivamente a través de la Asociación Española del Síndrome de Phelan-McDermid, que sirvió de puente con las familias afectadas. Los participantes proporcionaron informes médicos de las pruebas a las que se sometieron en hospitales o centros médicos. Los criterios de inclusión fueron: edad inferior a 18 años y diagnóstico de SPM, y capacidad para alimentarse por vía oral sin necesidad de nutrición enteral o parenteral. Los criterios de exclusión incluyeron a los pacientes que utilizaban sondas de alimentación, aquellos con otras enfermedades neurológicas raras o concomitantes, y aquellos cuyos cuidadores no pudieron completar los cuestionarios sobre alimentación. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki (21) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir» (número de procedimiento UCV/01819-108). Todos los participantes y sus padres firmaron un formulario de consentimiento informado por escrito que contenía detalles sobre los procedimientos y la naturaleza del estudio.

### 2.3 Estado digestivo

Además de la información sociodemográfica del paciente (edad, sexo, etc.), se registró la presencia de intolerancias alimentarias y síntomas digestivos a partir de la historia clínica del paciente. El término «síntomas digestivos» se utiliza como término general para representar cualquier tipo de manifestación que cause molestias o malestar en el tracto gastrointestinal del paciente. Por otro lado, se midieron los síntomas digestivos específicos (mal aliento, dificultades para tragar, gases e hinchazón, reflujo, estreñimiento y diarrea).

### 2.4 Evaluación de la ingesta alimentaria

Se utilizó el Cuestionario de Frecuencia Alimentaria (22) para recopilar información sobre la frecuencia con la que los niños consumían los diferentes grupos de alimentos: productos lácteos, frutas, verduras, carne, pescado, arroz, legumbres, pasta, huevos, zumos, frutos secos, marisco, aperitivos, dulces, etc. El cuestionario autoadministrado preguntaba sobre la frecuencia con la que se consumían determinados grupos de alimentos en una semana. Además, los padres de cada niño registraron su ingesta de alimentos sólidos y líquidos durante 7 días en un diario alimenticio. Este periodo nos permitió recopilar datos suficientes sobre la dieta normal de los niños, reduciendo el riesgo de sesgo asociado a la elección de un día a la semana (23). Los padres también tomaron nota del tipo de alimentos que consumían y de los diferentes ingredientes utilizados para preparar cada plato.

y la cantidad consumida por ingesta (un vaso, una ración, una taza, un plato, etc.) o el peso exacto del alimento o la bebida. El uso de suplementos dietéticos se excluyó del análisis de la ingesta de nutrientes porque nuestro objetivo era determinar la calidad y el patrón de la dieta de los pacientes sin tener en cuenta aportes adicionales, como el uso de suplementos. Para ayudar a los padres a completar la tarea, se les proporcionó información sobre el peso de cada porción y las medidas domésticas más comunes.

(24). Una vez a la semana, se llamaba por teléfono a los cuidadores de los pacientes y se les pedía que informaran sobre cómo estaban completando los FFQ y los diarios alimentarios. Durante estas llamadas telefónicas, los cuidadores explicaban cómo estaban registrando los datos y nuestros nutricionistas-dietistas del grupo de investigación respondían a cualquier pregunta que plantearan. Además, se instruyó a los cuidadores para que registraran las comidas en una rutina diaria, de modo que no se olvidara nada. En algunos casos, los cuidadores incluso enviaban fotos de las comidas para verificar si la cantidad del plato coincidía con los gramos que habían registrado en el diario alimenticio.

Con la información del diario alimenticio de los niños durante 7 días y el Cuestionario de Frecuencia Alimentaria, se calibró la calidad de la dieta utilizando el software Easy Diet-Programa de gestión de la consulta®

(25). Con este software, se calculó un perfil nutricional que contiene el

La ingesta energética diaria y la distribución porcentual de macronutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos) y micronutrientes (vitaminas y minerales) se obtuvieron a partir de las comidas introducidas en el programa. Además, para evaluar si la dieta era adecuada o no, se utilizaron como referencia las guías nutricionales de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) y la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) a nivel nacional (26, 27), así como las recomendaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El índice de adecuación nutricional (AI) se calculó como la relación entre la ingesta observada de un nutriente y la ingesta recomendada, expresando el resultado en porcentaje. El AI es un indicador que mide si la ingesta de un nutriente específico cumple con las recomendaciones dietéticas establecidas para una población determinada. Los valores superiores al 100 % indicarían un exceso de ingesta de ese nutriente, mientras que los valores inferiores al 100 % indicarían

una deficiencia.

## 2.5 Evaluación de los parámetros antropométricos

Las evaluaciones antropométricas del estudio se ajustaron a los protocolos de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría (ISAK) (28). Todas las mediciones se realizaron con equipos validados y calibrados. Las mediciones fueron tomadas por un antropometrista certificado por la ISAK de nivel III.

Se utilizó una báscula clínica portátil SECA (Hamburgo, Alemania) para medir el peso corporal. Esta báscula tiene un rango de 150-200 kg y una precisión de 100 g, lo que garantiza mediciones de peso precisas. Para medir la altura con una precisión de 0,1 cm, se utilizó un estadiómetro modelo SECA 220. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (kg) por la altura al cuadrado ( $m^2$ ). Los percentiles de referencia para los niños españoles se obtuvieron de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) según el sexo y la edad (29). Además, se calcularon las puntuaciones z de peso para la edad (WAZ), altura para la edad (HAZ) e IMC para la edad (BAZ) según los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para los niños menores de

Para los menores de 5 años, se utilizaron las Normas de Crecimiento Infantil de la OMS de 2006, y para los participantes de entre 5 y 19 años, la Referencia de Crecimiento de la OMS de 2007 (AnthroPlus). Los valores de corte fueron: WAZ: bajo peso =  $z < -2$  DE; bajo peso grave =  $z < -3$  DE; HAZ: retraso en el crecimiento =  $z < -2$  DE; retraso grave en el crecimiento =  $z < -3$  DE; BAZ: delgadez =  $z < -2$  DE; delgadez grave =  $z < -3$  DE; sobrepeso =  $z > +1$  DE; obesidad =  $z > +2$  DE.

## 2.6 Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, número de pacientes o porcentaje relativo al número total de muestras. Los datos se analizaron utilizando Microsoft Excel y el software Statgraphics Centurion XVII (Stat Point, Inc., Herndon, Virginia 187, Estados Unidos). El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.23 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Cuando los datos seguían una distribución normal, se aplicaron pruebas t de Student para las comparaciones entre dos grupos; en caso contrario, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas, se realizaron pruebas de chi-cuadrado. Debido al pequeño tamaño de la muestra en algunas categorías, se aplicó la prueba exacta de Fisher en lugar de la prueba de chi-cuadrado. No se identificaron datos faltantes en las variables principales, ya que los diarios alimentarios se revisaron con las familias para garantizar su integridad antes del análisis. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05. Dada la naturaleza exploratoria del estudio, no se aplicaron correcciones por comparaciones múltiples, y los resultados deben interpretarse con precaución.

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, número de pacientes o porcentaje relativo al tamaño total de la muestra. Los datos se analizaron utilizando Microsoft Excel y el software Statgraphics Centurion XVII (Stat Point, Inc., Herndon, VA, Estados Unidos). Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS v.23 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). La distribución de las variables se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando los datos seguían una distribución normal, se aplicaron pruebas t de Student para las comparaciones entre dos grupos; en caso contrario, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas, se realizaron pruebas de chi-cuadrado. No se identificaron datos faltantes en las variables principales, ya que los diarios alimentarios se revisaron con las familias para garantizar su integridad antes del análisis. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05. Dada la naturaleza exploratoria del estudio, no se aplicaron correcciones por comparaciones múltiples, y los resultados deben interpretarse con precaución.

## 3 Resultados

### 3.1 Características generales de los pacientes

La muestra del estudio estuvo compuesta por un total de 37 pacientes, de los cuales 18 eran niños y 19 niñas, lo que representa el 48,6 % y el 51,4 %, respectivamente. La edad media de la muestra fue de  $9,5 \pm 5,6$  años.

La muestra del estudio se estratificó por etapa de desarrollo (Tabla 1). La etapa preescolar (1-5 años) incluyó a 9 pacientes, lo que representa el 24,3 % de la muestra total. El grupo en edad escolar (6-9 años) comprendió a 11 pacientes, lo que representa el 29,7 % del total. La etapa preadolescente y adolescente (10-19 años) estuvo compuesta por 17 pacientes, lo que representa el 45,9 % de la muestra.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo, lo que sugiere una distribución comparable de niñas y niños con PMS en nuestra muestra.

### 3.2 Síntomas digestivos

El análisis de los síntomas digestivos (Tabla 2) reveló que el número de pacientes que presentaban dichos síntomas era significativamente mayor ( $p = 0,001$ ) que el de aquellos que no informaron de ningún problema relacionado con la digestión (Tabla 2). Concretamente, un total de 28 pacientes (75,7 %) informaron de molestias que afectaban al sistema digestivo, frente a 9 pacientes (24,4 %) que no lo hicieron. Entre los que experimentaron síntomas, había 14 niñas (73,7 %) y 14 niños (77,8 %).

En cuanto a las intolerancias alimentarias, 10 pacientes (27 %) informaron de ellas, mientras que 27 pacientes (73 %) no lo hicieron. La intolerancia a la lactosa se identificó como la más frecuente entre los casos notificados.

En cuanto a la presencia de mal aliento, 14 pacientes informaron de este síntoma, lo que representa un 37,8 %. Al analizar la deglución

Dificultades: 4 pacientes (10,8 %) informaron haber experimentado este tipo de problemas. Se detectó que un total de 10 pacientes (27 %) padecían reflujo gastroesofágico. En cuanto a los gases y la hinchazón, estos síntomas fueron reportados por 8 pacientes (21,6 %). Un total de 12 pacientes (32,4 %) padecían estreñimiento. Por último, el análisis de la diarrea indicó que 5 pacientes (13,5 %) la padecían. Aunque las pruebas realizadas no alcanzaron significación estadística, los porcentajes del 27 al 37,8 %, que representan alrededor de un tercio de la muestra, podrían considerarse clínicamente significativos, aunque no lo sean desde el punto de vista estadístico. Cabe añadir que las intolerancias alimentarias, el mal aliento, las dificultades para tragar, el reflujo, los gases y la hinchazón, el estreñimiento y la diarrea podrían verse influidos y agravados por los malos hábitos alimenticios observados (véase la sección 3.3).

En cuanto a las diferencias por género, se aplicó la prueba exacta de Fisher y se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables dificultades para tragar ( $p = 0,042$ ), reflujo ( $p = 0,020$ ) y gases ( $p = 0,048$ ). Concretamente, los niños experimentaron mayores dificultades para tragar en comparación con las niñas, mientras que se observó lo contrario en el caso del reflujo gastroesofágico y la presencia de gases.

TABLA 1 Distribución de la muestra del estudio por sexo y edad.

Etapa	Total		Niñas		Niños	
	N	%	N	%	N	%
Preescolar (1-5 años)	9	24,3	4	21,1	5	27,8
Escuela (6-9 años)	11	29,7	6	31,6	5	27,8
Preadolescentes y adolescentes (10-19 años)	17	45,9	9	47,3	8	44,4

TABLA 2. Diferentes síntomas digestivos presentados por los pacientes de la muestra del estudio.

		Total		Niñas		Niños	
		N	%	N	%	N	%
Síntomas digestivos** ( $p = 0,001$ )	Sí	28	75,7	14	73,7	14	77,8
	No	9	24,3	5	26,3	4	22,2
Intolerancias alimentarias	Sí	10	27	5	26,3	5	27,8
	No	27	73	14	73,7	13	72,2
Mal aliento	Sí	14	37,8	7	36,8	7	38,9
	No	23	62,2	12	63,2	11	61,1
Dificultades para tragar	Sí	4	10,8	1	5,3	3 <sup>e</sup> ( $p = 0,042$ )	16,7
	No	33	89,2	18	94,7	15	83,3
Reflujo	Sí	10	27	8 <sup>e</sup> ( $p = 0,020$ )	42,1	2	11,1
	No	27	73	11	57,9	16	88,9
Gases y distensión abdominal	Sí	8	21,6	6 <sup>e</sup> ( $p = 0,048$ )	31,6	2	11,1
	No	29	78,4	13	68,4	16	88,9
Estreñimiento	Sí	12	32,4	7	36,8	5	27,8
	No	25	67,6	12	63,2	13	72,2
Diarrea	Sí	5	13,5	3	15,8	2	11,1
	No	32	86,5	16	84,2	16	88,9

El término «síntomas digestivos» se utiliza como término general para referirse a cualquier tipo de manifestación que cause molestias o malestar en el tracto gastrointestinal del paciente. Por otro lado, se midieron los síntomas digestivos específicos (mal aliento, dificultades para tragar, gases e hinchazón, reflujo, estreñimiento y diarrea). En este análisis estadístico se aplicó la prueba exacta de Fisher. Por eso, el número de pacientes con síntomas únicos no suma el total de 28. La diferencia estadística se indica como \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*  $p \leq 0,05$  cuando la presencia (sí) de un síntoma fue significativamente mayor que la ausencia (no). Además, se muestran las diferencias estadísticas (<sup>ns</sup>  $p \leq 0,01$ ; (<sup>e</sup>)  $p \leq 0,05$  entre niños y niñas. Los datos significativos se resaltan en negrita.

TABLA 3 Descripción de la ingesta nutricional diaria media de macronutrientes en la muestra del estudio.

Variable nutricional	AI (%)		p (1) CDR OMS	p (2) CDR SENC
	Media	DE		
Energía (Kcal/día)	76,75	14,98	0,000**	–
Hidratos de carbono (%/día)	74,63	9,22	0,000**	–
Carbohidratos simples (%/día)	486,15	123,04	0,000**	–
Proteínas (%/día)	240,28	77,03	0,000**	–
Lípidos (%/día)	114,16	10,98	–	0,000**
Ácidos grasos monoinsaturados (%/día)	209,15	20,67	–	0,000**
PUFA (%/día)	263,15	47,58	–	0,000**
Ácidos grasos saturados (%/día)	416,22	70,86	–	0,000**
Colesterol (mg/día)	149,96	49,16	–	0,000**
Fibra (g/día)	15,36	5,03	–	0,000**

AI, Índice de Adecuación; RDA, Ingesta Dietética Recomendada; MUFA, Ácidos Grasos Monoinsaturados; PUFA, Ácidos Grasos Poliinsaturados; SFA, Ácidos Grasos Saturados; OMS, Organización Mundial de la Salud. SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. p (1) en comparación con las recomendaciones de la OMS sobre la CDR. p (2) en comparación con las recomendaciones de la SENC. La ingesta dietética de referencia (IDR) para cada nutriente analizado no se presenta en la tabla, ya que los valores difieren según el sexo y el rango de edad de cada paciente de la muestra del estudio. En este análisis estadístico se aplicó la prueba t de Student. La diferencia estadística se indica como \*\*  $p \leq 0,01$ .

### 3.3 Ingestas nutricionales

#### 3.3.1 Macronutrientes

Se realizó un estudio sobre la ingesta dietética habitual de los pacientes (Tabla 3), analizando las siguientes variables: energía, macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos), perfil lipídico, colesterol y fibra.

A partir de los datos obtenidos y tras analizar la dieta diaria y los hábitos alimenticios de la población estudiada, el índice de adecuación (IA) medio para la energía diaria fue del 76,75 %. En cuanto a la ingesta de carbohidratos, fue del 74,73 % de las recomendaciones, mientras que el índice de adecuación medio de los carbohidratos simples fue del 486,15 %. En cuanto a las proteínas, el IA fue del 240,28 %. En el grupo de los lípidos, el IA de los ácidos grasos fue del 114,16 %. Más concretamente, el IA de los ácidos grasos monoinsaturados fue del 209,15 %, el de los ácidos grasos poliinsaturados fue del 263,15 % y el de los ácidos grasos saturados fue del 416,22 % en comparación con las recomendaciones. Por último, el IA medio para el colesterol fue del 149,96 % y del 15,36 % para la fibra (Tabla 3).

Los índices de adecuación separados por género (niños y niñas) no se muestran en la tabla 3, ya que no se encontraron diferencias significativas entre sexos. En resumen, la cantidad de energía aportada por la dieta, junto con los carbohidratos y la fibra, fue significativamente inferior ( $p = 0,000$ ) a los niveles recomendados, siendo especialmente notable la fibra, ya que su ingesta fue inferior a una quinta parte de la cantidad recomendada. Por el contrario, la ingesta de azúcares simples, proteínas, MUFA, PUFA, SFA y colesterol superó significativamente ( $p = 0,000$ ) las recomendaciones dietéticas en todos los casos.

casos, algunos de los cuales alcanzan niveles hasta cuatro veces superiores.

#### 3.3.2 Micronutrientes

La tabla 4 presenta los datos resumidos de la ingesta nutricional diaria media de micronutrientes en la muestra del estudio. La IA media de la vitamina B1 fue del 145,12 % de las recomendaciones de la OMS. Las IA de la niacina y el ácido fólico fueron del 147,48 % y el 75,03 %, respectivamente. Del mismo modo, el índice de adecuación de la vitamina B12 fue del 243,28 % y, en la misma línea, la vitamina C mostró un IA del 240,04 %. Por el contrario, las ingestas de vitaminas D y E estuvieron por debajo de los niveles recomendados, con índices de adecuación del 44,74 % y el 84,90 %, respectivamente. Los IA de estas vitaminas y

Los minerales según las recomendaciones de la FESNAD se presentan en la Tabla 4 y siguen un patrón similar al de las directrices de la OMS. En cuanto a los minerales, las ingestas de calcio y hierro fueron insuficientes, correspondiendo al 87,70 % y al 85,20 % de las recomendaciones de la OMS, respectivamente. Por el contrario, las ingestas de magnesio y fósforo fueron excesivas, alcanzando el 204,21 % y el 158,18 % de los niveles recomendados. En el caso del zinc, se observó un índice de adecuación del 110,46 % según recomendaciones de la FESNAD.

De manera similar a lo observado con los macronutrientes, no se muestran los índices de adecuación separados por género (niños y niñas), ya que no se encontraron diferencias significativas entre sexos.

En resumen, la ingesta de vitaminas B1, B3, magnesio, fósforo y zinc fue significativamente superior a los niveles recomendados ( $p = 0,000$ , excepto en el caso del zinc,  $p = 0,028$ ). Las vitaminas B12 y C fueron especialmente notables, con ingestas que duplicaban con creces las cantidades recomendadas. Por el contrario, las ingestas de vitamina E, calcio y hierro fueron significativamente inferiores a las recomendaciones dietéticas ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,033$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). La deficiencia de vitamina D fue especialmente pronunciada, con niveles de ingesta inferiores a la mitad de la cantidad recomendada.

### 3.4 Crecimiento

Se evaluaron el peso, la altura y el IMC, así como sus percentiles correspondientes, en la población estudiada con el fin de determinar si los niños crecían con normalidad.

El peso medio de los niños era de  $34,99 \pm 19,92$  kg, sin que se observaran diferencias significativas entre el peso medio de los niños y el de las niñas. En cuanto a los percentiles de peso, el grupo se situó en torno al percentil 50 ( $49,84 \pm 20,96$  %), lo que indica un peso adecuado. Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre niños y niñas ( $p = 0,0311$ ), ya que las niñas superaron el percentil 50 (aproximadamente el 55 %), mientras que los niños se mantuvieron por debajo de él (aproximadamente el 45 %). La figura 1A muestra los valores de peso individuales representados gráficamente en función de la edad. En las niñas, el peso osciló entre 10 y 81 kg (media  $38,5 \pm 22,5$  kg), mientras que en los niños el rango fue de 11 a 66 kg (media  $31,3 \pm 16,6$  kg). Ambos

TABLA 4 Descripción de la ingesta nutricional diaria media de micronutrientes en la muestra del estudio.

Variable nutricional	% AI (OMS)			% AI (FESNAD)		
	Media	DE	p (1) CDR OMS	Media	DE	p (2) CDR FESNAD
Vitamina B1-tiamina (mg/día)	145,12	46,87	0,000**	144,13	44,34	0,000**
Vitamina B3-Niacina (mg/día)	147,48	44,68	0,000	141,71	30,05	0,000**
Vitamina B9-Ácido fólico (µg/día)	75,03	37,20	0,000	112,26	59,40	0,218
Vitamina B12-Cianocobalamina (µg/día)	243,28	94,79	0,000**	320,6	121,94	0,000**
Vitamina C-Ácido ascórbico (mg/día)	240,04	125,00	0,000	176,71	87,81	0,000**
Vitamina D (µg/día)	44,74	27,16	0,000**	42,96	27,81	0,000**
Vitamina E (mg/día)	84,90	26,01	0,001	67,89	24,58	0,000**
Calcio (mg/día)	87,70	33,66	0,033	86,50	24,77	0,002**
Hierro (mg/día)	85,20	24,74	0,001	93,33	29,15	0,173
Magnesio (mg/día)	204,21	107,00	0,000**	139,42	66,26	0,001**
Fósforo (mg/día)	158,18	57,69	0,000	174,97	38,93	0,000**
Zinc (mg/día)	–	–	–	110,46	27,81	0,028*

IA, Índice de Adecuación; IDA, Ingesta Dietética Recomendada; FESNAD, Federación Española de Sociedades de Nutrición; Vit, Vitamina. p (1) en comparación con las recomendaciones de la OMS sobre la IDA. p (2) en comparación con las recomendaciones de la FESNAD. OMS: Organización Mundial de la Salud. La ingesta dietética de referencia (IDR) para cada nutriente analizado no se presenta en la tabla, ya que el valor varía según el sexo y el rango de edad de cada paciente de la muestra del estudio. En este análisis estadístico se aplicó la prueba t de Student. La diferencia estadística se indica como \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*  $p \leq 0,05$ .

Los sexos mostraron un aumento progresivo del peso corporal con la edad. La dispersión de los valores se amplió durante la adolescencia, lo que refleja una mayor variabilidad interindividual. Aunque las trayectorias fueron similares, las niñas tendieron a presentar valores de peso más altos a edades más avanzadas.

En cuanto a la estatura, la media fue de  $1,30 \pm 0,82$  m, sin diferencias significativas entre sexos. En cuanto a los percentiles de estatura, el grupo presentó valores cercanos al percentil 50 ( $46,46 \pm 21,87$  %), lo que sugiere una estatura normal. En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre niños y niñas. La figura 1B presenta la distribución de la estatura por edad. Las niñas mostraron estaturas entre 0,88 y 1,67 m (media  $1,32 \pm 0,22$  m), mientras que los niños oscilaron entre 0,84 y 1,85 m (media  $1,27 \pm 0,27$  m). Se observó un aumento constante de la estatura en ambos sexos a lo largo de la infancia y la adolescencia. Después de los 10 años aproximadamente, la dispersión se hizo más pronunciada, en consonancia con el inicio del crecimiento puberal. En general, los niños tendían a presentar valores medios de estatura ligeramente superiores a los de las niñas durante la adolescencia tardía.

Por último, el IMC de los niños fue de  $18,72 \pm 3,95$  kg/m<sup>2</sup>, lo que indica un estado de peso generalmente normal para la población. Sin embargo, cuando se analizó por sexo, se encontraron diferencias significativas ( $p = 0,0001$ ): los niños tenían un IMC medio ligeramente inferior al peso normal ( $17,61 \pm 1,79$  kg/m<sup>2</sup>), mientras que las niñas tenían un IMC medio más alto. Los percentiles del IMC no mostraron diferencias significativas entre sexos, con una media de la población total en torno al percentil 50 ( $54,49 \pm 22,21$  %). La figura 1C muestra el IMC según la edad. En las niñas, el IMC osciló entre 14,4 y 30,5 kg/m<sup>2</sup> (media  $19,7 \pm 5,0$ ), mientras que en los niños los valores se extendieron entre 14,8 y 21,5 kg/m<sup>2</sup> (media  $17,6 \pm 1,8$ ). Los valores del IMC se mantuvieron relativamente estables durante la infancia, con una tendencia moderada al alza durante la adolescencia. Las niñas mostraron una mayor variabilidad, con varias personas que superaron los 25 kg/m<sup>2</sup> mientras que

Los niños presentaron una distribución más estrecha. Estos hallazgos sugieren trayectorias comparables del IMC entre ambos sexos, pero con una mayor dispersión entre las niñas.

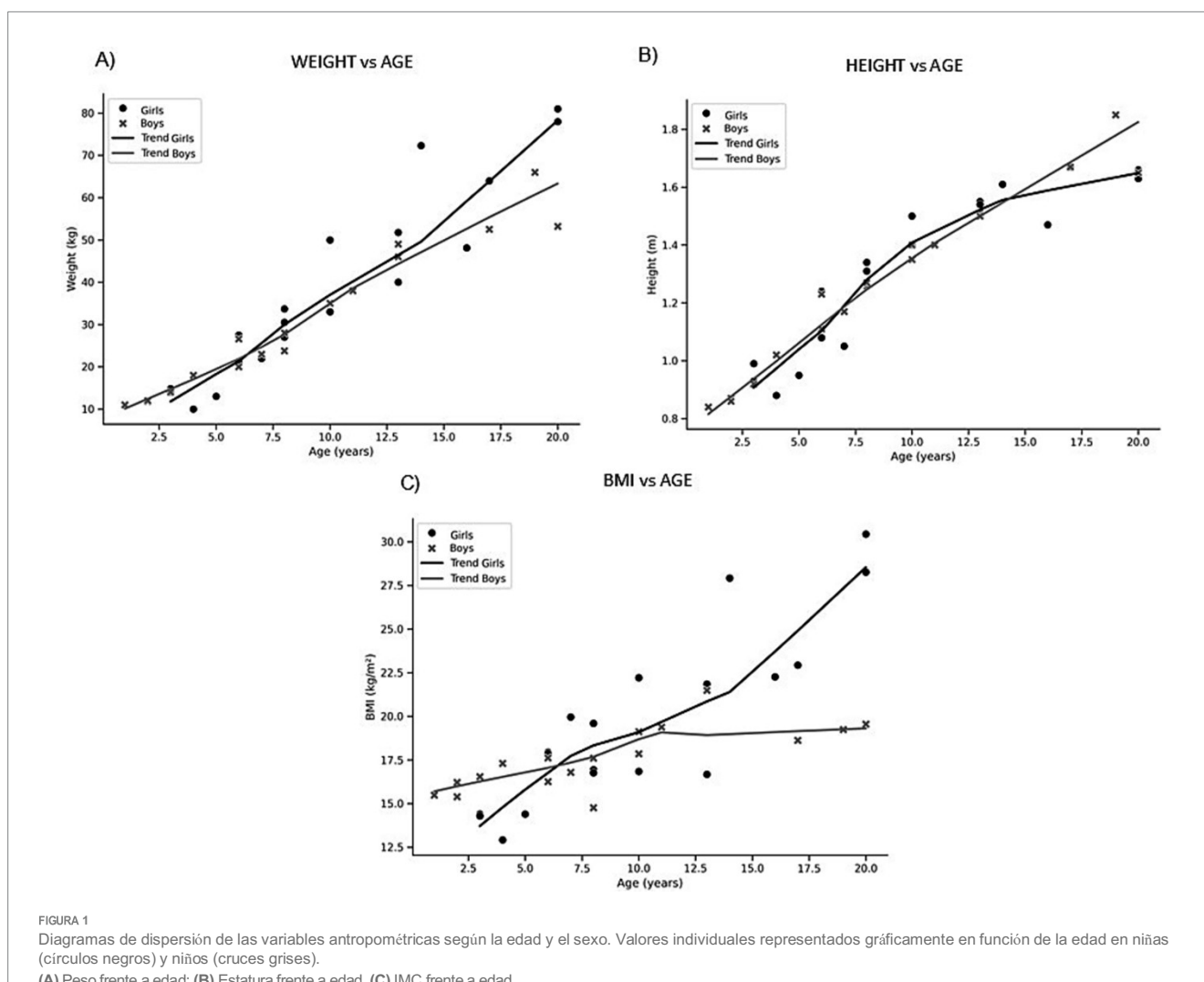
Según los estándares de crecimiento de la OMS, ninguno de los participantes fue clasificado como con bajo peso ( $WAZ < -2$  DE) o con retraso en el crecimiento ( $HAZ < -2$  DE). Del mismo modo, no se observaron casos de delgadez grave ( $BAZ < -3$  DE) ni de delgadez ( $BAZ < -2$  DE). Sin embargo, seis niños fueron clasificados como con sobrepeso ( $BAZ > +1$  DE), mientras que ningún participante cumplió los criterios de obesidad ( $BAZ > +2$  DE). Cuando se estratificó por sexo, las puntuaciones z medias fueron similares entre niños y niñas. Los niños tenían una WAZ media de  $-0,15$ , en comparación con  $+0,19$  en las niñas ( $p = 0,13$ ). La HAZ media fue de  $-0,07$  en los niños y de  $-0,22$  en las niñas ( $p = 0,54$ ). En cuanto a la BAZ, los niños tuvieron una media de  $-0,05$  y las niñas  $+0,37$ , con una tendencia hacia valores más altos en las niñas ( $p = 0,078$ ), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En resumen, los niños españoles con síndrome de Phelan-McDermid parecen experimentar un crecimiento normal a pesar de su afección y de sus hábitos alimenticios subóptimos.

## 4 Discusión

Hasta la fecha, ningún estudio en España ha examinado a fondo la ingesta nutricional de los pacientes con SPM. Por lo tanto, este estudio es importante, ya que es el primero en describir conjuntamente los patrones de ingesta nutricional, los síntomas digestivos y el crecimiento en los niños españoles afectados por este trastorno.

En la muestra analizada no se encontraron diferencias significativas entre sexos en cuanto a prevalencia, lo que sugiere una distribución equitativa entre niños y niñas en nuestra muestra. Este hallazgo concuerda con estudios previos, que estimaron una prevalencia de 0,4/10 000 habitantes (30), sin diferencias significativas por sexo (10).



## 4.1 Sintomatología digestiva e ingesta nutricional

Las pruebas anteriores han indicado que los problemas digestivos son comunes en pacientes con SPM y pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los niños (31). Nuestros resultados concuerdan con esto, ya que un número significativamente mayor de pacientes presentó síntomas digestivos en comparación con los que no los presentaron. Cabe destacar que la intolerancia a la lactosa fue el síntoma más frecuente, lo que puede contribuir al malestar intestinal observado.

Se observó que la ingesta de calcio era significativamente inferior a las recomendaciones establecidas, un hallazgo que podría estar relacionado con la prevalencia de intolerancia a la lactosa en nuestra muestra. Dado que los productos lácteos (como la leche, el yogur y el queso) son una fuente dietética primaria de calcio, los niños que siguen una dieta restringida en lactosa pueden estar predispuestos a una ingesta inadecuada de calcio (32). Las entrevistas individuales con los padres y cuidadores revelaron que, en la mayoría de los casos, la restricción de lactosa se gestionaba evitando los productos lácteos en lugar de consumir alternativas sin lactosa. En consecuencia, no solo se eliminaron las fuentes tradicionales de calcio de los lácteos, sino que los niños tampoco compensaron con otros alimentos ricos en calcio y sin lactosa debido a la falta

de concienciación. Esto sugiere una posible relación entre la intolerancia a la lactosa y una menor ingesta de calcio en esta población.

Aunque el crecimiento lineal se encontraba dentro de los rangos normales, una ingesta inadecuada de calcio puede afectar a la densidad mineral ósea más que a la estatura (33). Esta hipótesis debería confirmarse mediante estudios específicos de densidad ósea en la población analizada.

Más de la mitad de los pacientes con SPM presentan dificultades para masticar y tragar, secundarias a hipotonía muscular y anomalías dentales como maloclusión, diastemas y paladar ojival (34). Sin embargo, en este estudio solo se identificaron cuatro niños con dificultades para tragar. Esto puede deberse a que todos los participantes podían alimentarse por vía oral, sin necesidad de modificaciones dietéticas importantes en cuanto a la textura u otras adaptaciones que se suelen utilizar en pacientes con disfagia. No se encontraron diferencias significativas entre los participantes con y sin reflujo gastroesofágico, un síntoma comúnmente reportado en personas con PMS (35). Se observaron resultados similares para los gases y la hinchazón, a pesar de que estos síntomas se consideran característicos del síndrome.

Además del tamaño reducido de la muestra, una posible explicación de la falta de asociaciones estadísticamente significativas puede estar relacionada con las diferencias en la gestión nutricional entre las familias. Aunque nuestro estudio no

Aunque no se recopilan datos sobre la formación de los cuidadores ni sobre la orientación profesional, es posible que algunas familias apliquen estrategias dietéticas para reducir los síntomas digestivos, como evitar los alimentos que producen gases o los alimentos asociados con el reflujo. Esta variabilidad podría influir tanto en la prevalencia de los síntomas digestivos como en la ingesta nutricional, pero se necesitan más investigaciones para confirmar estas posibles asociaciones. Aclarar estos factores en futuros estudios también podría ayudar a comprender las diferencias observadas en los patrones de síntomas entre los sexos.

En lo que respecta al estreñimiento, diversos factores asociados al síndrome premenstrual (como la hipomotilidad gastrointestinal, el control deficiente de la defecación, la hidratación inadecuada, el uso de determinados medicamentos y la movilidad reducida) pueden contribuir a su aparición (35). Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estreñimiento. No obstante, se identificó una ingesta deficiente de fibra en la muestra, lo que puede ser un factor subyacente relevante, dada la evidencia de que una ingesta adecuada de fibra dietética puede reducir el estreñimiento en la población pediátrica (36). Se puede hacer una interpretación similar para los casos de diarrea. En esta línea, las repercusiones clínicas del estreñimiento y, en particular, de la diarrea pueden incluir dolor abdominal, malestar digestivo, incontinencia, riesgo de deshidratación y malabsorción de nutrientes. Por lo tanto, la presencia de estreñimiento y/o diarrea tiene claras implicaciones clínicas, que pueden incluso contribuir a una pérdida de autonomía cuando los pacientes las experimentan de forma grave.

## 4.2 Crecimiento e ingesta nutricional

Los resultados de nuestro estudio muestran que los niños españoles con SPM presentan parámetros antropométricos medios cercanos al percentil 50 de los valores de referencia. Sin embargo, al analizar los percentiles en detalle, se observó que las niñas superaban ligeramente el percentil 50 en peso e IMC, mientras que los niños se situaban por debajo. Estas diferencias entre niños y niñas también se han observado en niños con trastorno del espectro autista (TEA) (37, 38). En conjunto, estos hallazgos sugieren un crecimiento adecuado en general en esta cohorte de niños con PMS.

Este patrón de crecimiento normal concuerda con la descripción clásica del PMS. La literatura destaca que la estatura normal es una característica común en el PMS (39). Estudios previos indican que la mayoría de estos pacientes se encuentran dentro de los rangos de crecimiento normales. Por ejemplo, se ha informado que aproximadamente el 78 % de las personas con PMS tenían una estatura dentro del rango normal (con solo el 11 % por debajo del percentil 5 y el 11 % por encima del 95) (39). De manera similar, Schön et al. informaron un crecimiento posnatal normal en la mayoría de los casos, con solo el 10 % de los pacientes por debajo del percentil 3 de estatura y el 20 % por encima del 95, según su revisión de la literatura (40). En nuestro estudio, los percentiles de peso y estatura se situaron cerca del percentil 50, lo que respalda la conclusión de que los niños con PMS crecen con normalidad. Solo una minoría mostró valores extremos, lo que pone de relieve la ausencia de un patrón generalizado de retraso en el crecimiento.

Hay varias explicaciones que pueden dar cuenta de esta aparente paradoja (los parámetros de crecimiento son normales incluso con dietas subóptimas). En primer lugar, es posible que los mecanismos fisiológicos compensatorios ayuden a mantener un crecimiento adecuado, incluso en presencia de una ingesta nutricional subóptima, al menos a corto plazo. En segundo lugar, las adaptaciones de los padres en las prácticas de alimentación pueden influir: las familias suelen modificar las dietas para garantizar una ingesta calórica adecuada o para evitar alimentos que agravan los síntomas gastrointestinales, lo que puede equilibrar inadvertidamente algunos déficits. En tercer lugar, no podemos descartar que algunas deficiencias nutricionales se hayan

sobreestimadas debido a las limitaciones inherentes a las herramientas de evaluación de la dieta, en particular dada la dependencia de los diarios alimentarios informados por los cuidadores. Si bien el crecimiento parece normal en la cohorte estudiada, los desequilibrios nutricionales pueden seguir ejerciendo efectos negativos sobre la salud a lo largo del tiempo, lo que subraya la necesidad de un seguimiento longitudinal.

La literatura muestra que la mayoría de los niños con PMS no tienen sobrepeso y, como adultos, suelen mantenerse dentro de un rango de peso normal. Sin embargo, alrededor del 10 % aumenta de peso de forma excesiva debido a la inactividad o a la alimentación compulsiva (39). Nuestros hallazgos con respecto al IMC medio también se encuentran dentro del rango esperado para la edad, lo que indica un crecimiento generalmente normal.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es la diferencia basada en el sexo: las niñas mostraron percentiles de peso ligeramente más altos y un IMC significativamente más alto en comparación con los niños ( $p = 0,0001$ ). La literatura carece de informes claros sobre las diferencias de sexo en el crecimiento entre las personas con PMS, lo que hace que este resultado sea novedoso. Una posible explicación es la maduración puberal. Se ha documentado una pubertad precoz en aproximadamente el 13 % de los pacientes con SPM y es más común entre las niñas (14, 41). Este inicio temprano de la pubertad podría dar lugar a un aumento relativo del peso y la grasa corporal a una edad temprana. No obstante, estas diferencias también podrían deberse a la variabilidad de la muestra.

Estos hallazgos ponen de relieve que los niños españoles con PMS de nuestra cohorte muestran un crecimiento normal en general, a pesar de los problemas digestivos y de alimentación. Las niñas tendían a presentar medidas corporales ligeramente superiores a las de los niños, posiblemente debido a efectos hormonales o de maduración (40, 41), lo que justifica una investigación más profunda. En la práctica clínica, estos hallazgos subrayan la importancia de controlar cuidadosamente el estado nutricional de los pacientes con PMS (peso, altura, IMC, ingesta dietética) en cada visita. Este enfoque garantiza un crecimiento óptimo y la detección precoz de cualquier desviación, lo que ayuda a garantizar que (incluso con dietas restrictivas) los niños alcancen su potencial de desarrollo.

## 4.3 Otras consecuencias de una ingesta nutricional deficiente

El análisis de la ingesta nutricional de los pacientes y su comparación con las IDR reveló que la dieta de los niños era calóricamente inadecuada y desequilibrada en términos de distribución de macronutrientes y micronutrientes, lo que podría comprometer la densidad nutricional de la dieta.

En particular, la ingesta de fibra dietética era extremadamente baja (aproximadamente el 15 % de la cantidad recomendada), lo que probablemente estaba relacionado con el consumo insuficiente de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, frutos secos, entre otros), tal y como se observó en el análisis de los registros dietéticos de 7 días y el cuestionario de frecuencia alimentaria. Este hallazgo es digno de mención porque el consumo de fibra puede estar relacionado con síntomas digestivos (como el estreñimiento) y la configuración de la microbiota intestinal. Las pruebas científicas sugieren que la microbiota intestinal se altera en los pacientes con PMS. En concreto, un estudio español que comparó la microbiota fecal de niños con PMS y controles sanos encontró diferencias significativas en la composición bacteriana y los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (42). En particular, se observó una menor abundancia de géneros bacterianos clave, como *Faecalibacterium* y *Agathobacter*, en pacientes con PMS. Además, los niveles de AGCC (acetato, propionato y butirato) se redujeron en el grupo con PMS (42). Estos hallazgos subrayan la gran relevancia de la fibra como nutriente clave en estos

pacientes, ya que los niños con PMS presentan una microbiota intestinal y un perfil de AGCC distintos, lo que puede contribuir a los síntomas gastrointestinales y a los problemas de desarrollo neurológico (retraso en el desarrollo y comportamientos similares al trastorno del espectro autista) observados en este síndrome (42). Por lo tanto, es esencial proporcionar educación nutricional a los niños, los padres y los cuidadores, fomentando el consumo de alimentos ricos en fibra a través de recetas saludables y apetecibles.

Además, se descubrió que la dieta era excesivamente rica en proteínas (240 % de la ingesta diaria recomendada), lo que indica un predominio de fuentes de origen animal (carne y productos cárnicos procesados), un patrón identificado mediante un análisis detallado de los registros dietéticos de 7 días y el cuestionario de frecuencia alimentaria. El consumo excesivo de proteínas animales suele estar asociado con una ingesta elevada de grasas y colesterol, así como de alimentos procesados. El consumo elevado de grasas, en particular de ácidos grasos saturados, se ha relacionado con un aumento del estrés oxidativo, un factor clave en la disfunción mitocondrial (43). Cabe destacar que las personas con SPM podrían ser más propensas a la disfunción mitocondrial, una afección que contribuye al aumento del estrés oxidativo basal. Este desequilibrio redox podría verse agravado por una dieta rica en lípidos, lo que sugiere un posible efecto sinérgico entre los factores genéticos y dietéticos en el empeoramiento del daño mitocondrial en esta población (43).

En cuanto a los micronutrientes, la ingesta de vitaminas D y E, ácido fólico, calcio y hierro estaba por debajo de los niveles recomendados. En particular, la ingesta de vitamina D mostraba una marcada deficiencia (45 % de la cantidad recomendada), lo que sugiere una presencia limitada en la dieta de pescados grasos, productos lácteos, frutos secos y verduras de hoja verde. La deficiencia de vitamina D afecta a la salud ósea al condicionar una mala deposición de calcio en los huesos. Sería recomendable animar a las familias de los pacientes a aumentar el consumo de alimentos ricos en vitamina D (pescado azul, yemas de huevo, productos lácteos) e intentar incorporarlos a su dieta diaria. Además, se debe fomentar la exposición al sol para sintetizar más vitamina D. La ingesta deficiente de calcio se combina con una ingesta elevada de fósforo, lo que podría considerarse potencialmente perjudicial debido a su contribución al desequilibrio entre estos dos nutrientes esenciales (44, 45). Estos dos minerales desempeñan un papel esencial en el metabolismo del fósforo y el calcio, la función neuromuscular y la mineralización (44, 45). Esta ingesta excesiva de fósforo podría atribuirse a un alto consumo de derivados cárnicos o refrescos, que a menudo contienen ácido fosfórico como conservante. Este estudio encontró que ciertos pacientes consumían refrescos y derivados cárnicos a diario, sin cumplir con las recomendaciones. En consecuencia, los pacientes con PMS podrían beneficiarse de una dieta que incluya alimentos ricos en calcio, como productos lácteos, verduras crucíferas y frutos secos, y que limite los productos ultraprocesados ricos en fósforo y sus variantes. Esto es relevante si se tiene en cuenta que la muestra del estudio está formada por niños, y que una proporción significativa de ellos aún se encuentra en fase de crecimiento. Además, un estudio realizado en un modelo con ratas reveló que la deficiencia de vitamina D durante el desarrollo produce comportamientos relacionados con el autismo (46). Dado que el PMS comparte ciertas características neurológicas y de desarrollo con el autismo, la deficiencia de vitamina D puede influir en la maduración del cerebro, el funcionamiento del sistema inmunitario y la expresión génica relacionada con el comportamiento social (46-48). La deficiencia de vitamina D en las primeras etapas de la vida puede afectar negativamente a funciones cognitivas básicas como la memoria, el lenguaje y la atención (46-48). En el caso del hierro, desempeña un papel crucial en la prevención de la anemia y en garantizar la síntesis adecuada de glóbulos rojos (49). La ingesta de hierro debe aumentarse a través de fuentes de origen animal, como la carne roja, el hígado y otros despojos, el pescado y

mariscos y aves, así como fuentes vegetales como lentejas, garbanzos, soja, espinacas, pistachos, almendras, semillas de calabaza y quinoa.

Por el contrario, la ingesta de vitaminas B1, B3, B12 y C superó con creces las recomendaciones (aproximadamente entre el 145 % y el 240 % de la ingesta adecuada), lo que refleja un alto consumo de carnes, cereales enriquecidos y cítricos. Estos niveles elevados de vitaminas no suelen suponer un riesgo de toxicidad, ya que se eliminan a través de la orina. Del mismo modo, los niveles de magnesio y zinc eran elevados, probablemente debido al alto consumo de carne. No se encontraron diferencias significativas entre sexos o grupos de edad en cuanto a ningún nutriente, lo que indica que este patrón alimentario está presente tanto en niños como en niñas con PMS y en todas las edades. Evidencias recientes sugieren que las alteraciones en los niveles de zinc pueden contribuir a las manifestaciones gastrointestinales y del desarrollo neurológico del PMS. Aunque la ingesta de zinc en la dieta de nuestra cohorte no es deficiente, varios estudios en humanos han demostrado que puede producirse una deficiencia funcional de zinc a pesar de una ingesta aparentemente adecuada (50). Los pacientes con PMS presentan una expresión reducida de los transportadores de zinc en los enterocitos, lo que conduce a una absorción deficiente y a una deficiencia sistémica de zinc. Además, el zinc es un regulador crítico de la proteína SHANK3, cuya alteración subyace al PMS: el andamiaje sináptico de SHANK3 depende del zinc, y los déficits en la disponibilidad de zinc pueden exacerbar la disfunción sináptica (51).

El perfil nutricional observado (caracterizado por un alto consumo de alimentos ricos en azúcares y grasas y un bajo consumo de fibra y micronutrientes esenciales) concuerda con las comorbilidades descritas en este trastorno: obesidad, hígado graso, caries dental, diabetes, problemas de conducta y otros problemas metabólicos (14, 34). En conjunto, estos resultados revelan que la dieta de los niños con PMS proporciona cantidades excesivas de ciertos nutrientes (azúcares, proteínas, grasas, ciertas vitaminas B) y carece de otros que son esenciales (fibra, vitaminas D y E, ácido fólico, calcio, hierro). Este desequilibrio alimentario se aleja de los patrones nutricionales óptimos y puede tener un impacto negativo en su salud general. Estos hallazgos son coherentes con estudios previos realizados en niños españoles sanos. Está bien establecido que la dieta pediátrica media en España ya tiende a superar las ingestas recomendadas de azúcar (52) y grasas (53), y que muchos niños presentan deficiencias de vitamina D y calcio (54). Sin embargo, en los niños con PMS incluidos en este estudio, estas desviaciones parecen ser más pronunciadas.

En conclusión, los profesionales de la nutrición deben implementar estrategias educativas específicas para niños, padres y cuidadores con el fin de promover una ingesta adecuada de macro y micronutrientes. Esto puede incluir orientación dietética, recursos prácticos sobre fuentes de alimentos y, cuando sea necesario, suplementos nutricionales en casos de deficiencias graves. Las intervenciones grupales o los talleres dentro de la Asociación del Síndrome de Phelan-McDermid podrían mejorar aún más estos esfuerzos.

#### 4.4 Limitaciones del estudio e investigaciones futuras

El tamaño limitado de la muestra del estudio restringe la potencia estadística y la generalización de los resultados; no obstante, las observaciones indican que se justifica seguir investigando. Además, los estudios futuros con muestras de mayor tamaño deberían incluir estimaciones del tamaño del efecto para complementar los análisis.

Un reto importante en esta investigación es la ausencia de ingestas dietéticas recomendadas específicas para pacientes con PMS. Estos pacientes presentan necesidades nutricionales distintas en comparación con niños sanos de la misma edad, debido a factores como alteraciones metabólicas, dificultades en la absorción de nutrientes, variaciones en la composición corporal y requisitos específicos para el desarrollo cognitivo y neuroconductual. La falta de valores de referencia adaptados a esta población limita la capacidad de evaluar con precisión la adecuación nutricional. Esta laguna de conocimiento constituye una limitación del estudio y pone de relieve la importancia de futuros trabajos para definir recomendaciones dietéticas específicas para niños con SPM. Además, la falta de un grupo de control impide determinar si los patrones nutricionales observados son específicos del SPM o si también se dan en la población pediátrica general.

La falta de estudios similares realizados en España también limitó la comparación directa de nuestros hallazgos con la literatura existente, lo que subraya el carácter pionero de esta investigación sobre la ingesta nutricional de los pacientes españoles con PMS. Es fundamental reconocer que los hábitos alimenticios pueden variar significativamente dentro de un mismo país; por lo tanto, se debe tener en cuenta la diversidad de orígenes geográficos de nuestra cohorte de pacientes al interpretar los resultados. En consecuencia, es posible que los hallazgos de este estudio no sean directamente generalizables a las poblaciones con PMS de otros países con patrones alimenticios diferentes.

Las limitaciones metodológicas incluyeron el software dietético-nutricional utilizado en este estudio, que no proporcionó datos sobre el consumo de carbohidratos simples. Además, carecía de la capacidad para determinar la ingesta media de nutrientes antioxidantes clave, como los polifenoles, y nutrientes antiinflamatorios, incluidos los ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)). Dado el papel potencial de estos nutrientes en la mitigación del estrés oxidativo y la inflamación, especialmente en el contexto de la disfunción mitocondrial y su influencia en el desarrollo neuronal, se recomienda encarecidamente su inclusión en futuras evaluaciones dietéticas.

Además, no se evaluó la exposición a la luz solar como fuente de vitamina D, a pesar de la baja ingesta dietética observada de esta vitamina esencial entre los participantes del estudio. La falta de validación bioquímica de las deficiencias nutricionales (por ejemplo, vitamina D sérica, calcio, ferritina) es una limitación significativa de nuestro estudio. Si bien los datos sobre la ingesta dietética proporcionan información valiosa sobre los patrones de consumo de nutrientes, no pueden determinar de manera concluyente la presencia de deficiencias bioquímicas. Los estudios futuros deberían incorporar marcadores bioquímicos para evaluar con mayor precisión el estado nutricional de esta población. También sería interesante analizar si los pacientes utilizan suplementos nutricionales para determinar su impacto en los niveles de nutrientes.

También se debe considerar la evaluación de la densidad mineral ósea en estos pacientes, posiblemente mediante técnicas como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), si se considera apropiado y seguro para la población pediátrica. Esto es particularmente pertinente dada la baja ingesta observada de calcio y vitamina D, la exposición al sol desconocida y la alta ingesta de fósforo.

## 5 Conclusión

Teniendo en cuenta los síntomas gastrointestinales observados en los niños españoles con PMS, se hace evidente la necesidad de una supervisión nutricional especializada

. La participación de profesionales clínicos cualificados en nutrición es esencial para desarrollar pautas dietéticas adaptadas a las necesidades específicas de estos pacientes, con el objetivo de corregir los desequilibrios observados en este estudio y mejorar así la calidad de vida de las personas afectadas por el PMS.

## Declaración de disponibilidad de datos

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo/material complementario; para más información, puede dirigirse al autor correspondiente.

## Declaración ética

Los estudios con seres humanos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación con Personas de la Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir» (número de procedimiento UCV/01819-108). Los estudios se llevaron a cabo de conformidad con la legislación local y los requisitos institucionales. Los tutores legales o familiares más cercanos de los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

## Contribuciones de los autores

SC-J: Curación de datos, análisis formal, redacción del borrador original, revisión y edición. MV-B: Curación de datos, redacción del borrador original. BG-T: Conceptualización, curación de datos, supervisión, redacción, revisión y edición. ED: Curación de datos, redacción, revisión y edición. MN: Curación de datos, redacción, revisión y edición. MM: Conceptualización, análisis formal, supervisión, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

## Financiación

Los autores declaran que han recibido apoyo financiero para la investigación y/o publicación de este artículo. Este trabajo ha sido financiado con fondos de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir (número de subvención: UCV-18-267-001).

## Agradecimientos

Los autores desean expresar su especial agradecimiento a los niños afectados por el síndrome premenstrual que han colaborado en el estudio, así como a sus familias. También desean agradecer al Dr. Germán Martín su ayuda en el procesamiento estadístico de los datos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo sin ninguna relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre IA generativa

Los autores declaran que se ha utilizado IA generativa en la creación de este manuscrito. Declaración sobre el uso de IA generativa y tecnología asistida por IA: Se ha utilizado ChatGPT 5 para la revisión lingüística y la edición de la figura 1. Cualquier texto alternativo (texto alt) que se proporcione junto con las figuras de este artículo ha sido generado por Frontiers con el apoyo de inteligencia artificial.

## Referencias

- OMIM. Síndrome de Phelan-McDermid; PMS. Entrada OMIM n.º 606232, (2025). Disponible en línea en: <https://www.omim.org/entry/606232> (consultado el 12 de septiembre de 2025).
- Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, et al. Síndrome de delección 22q13.3: análisis clínico y molecular mediante array CGH. *Am J Med Genet A*. (2010) 152A:573-81. doi: 10.1002/ajmg.a.33253
- Sarasua SM, Dwivedi A, Boccutto L, Rollins JD, Chen CF, Rogers RC, et al. La asociación entre el tamaño de la delección y fenotipos importantes amplía la región genómica de interés en el síndrome de Phelan-McDermid (síndrome de delección 22q13). *J Med Genet*. (2011) 48:761-6. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100225
- Anderlid BM, Schoumans J, Annerén G, Tapia-Paez I, Dumanski J, Blennow E, et al. Mapeo FISH de una delección terminal de 100 kb en 22q13. *Hum Genet*. (2002) 110:439-43. doi: 10.1007/s00439-002-0713-7
- Tabet AC, Rolland T, Ducloy M, Lévy J, Buratti J, Mathieu A, et al. Un marco para identificar los genes que contribuyen en pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. *NPJ Genom Med*. (2017) 2:32-10. doi: 10.1038/s41525-017-0035-2
- Vitrac A, Leblond CS, Rolland T, Cliquet F, Mathieu A, Maruani A, et al. Análisis de la región 22q13 para explorar la diversidad genética y fenotípica de los pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. *Eur J Med Genet*. (2023) 66:104732. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104732
- Bonaglia MC, Giorda R, Borgatti R, Felisari G, Gagliardi C, Selicomi A, et al. La alteración del gen ProSAP2 en una t(12;22)(q24.1;q13.3) se asocia con el síndrome de delección 22q13.3. *Am J Hum Genet*. (2001) 69:261-8. doi: 10.1086/321293
- Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Deleciones teloméricas 22q13 resultantes de anillos, deleciones simples y translocaciones: análisis citogenéticos, moleculares y clínicos de 32 nuevas observaciones. *J Med Genet*. (2003) 40:690-6. doi: 10.1136/jmg.40.9.690
- Phelan MC. Síndromes de delección 22q13.3. *Orphanet J Rare Dis*. (2008) 3:14. doi: 10.1186/1750-1172-3-14
- Gómez Taylor B, Moreno ML, Drehmer E, Carrera Juliá S, Nevado J, Sempere F. Prevalencia del síndrome de Phelan-McDermid en España. *Rev Esp Salud Pública*. (2020) 94:e202012121
- Hernández-Gómez M, Meléndez-Hernández R, Ramírez-Arroyo E, Mayén-Molina DG. Síndrome de Phelan-McDermid: informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex*. (2018) 39:42-51. doi: 10.18233/APM39No1pp42-511539
- Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. Síndrome de delección 22q13. *Am J Med Genet*. (2001) 101:91-9. doi: 10.1002/1096-8628(20010615)101:2<91::aid-ajmg1340>3.0.co;2-c
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Investigación prospectiva del autismo y las correlaciones genotipo-fenotipo en el síndrome de delección 22q13 y la deficiencia de SHANK3. *Mol Autism*. (2013) 4:18. doi: 10.1186/2040-2392-4-18
- Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Evaluación clínica y genómica de 201 pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. *Hum Genet*. (2014) 133:847-59. doi: 10.1007/s00439-014-1423-7
- Cusmano-Ozog K, Manning MA, Hoyme HE. Síndrome de delección 22q13.3: un síndrome de malformación reconocible asociado con un retraso marcado del habla y el lenguaje. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. (2007) 145C:393-8. doi: 10.1002/ajmg.c.30155
- Phelan K, McDermid HE. El síndrome de delección 22q13.3 (síndrome de Phelan-McDermid). *Mol Syndromol*. (2012) 2:186-201. doi: 10.1159/000334260
- Briglia M, Allia F, Avola R, Signorini C, Cardile V, Romano GL, et al. Dieta y nutrientes en trastornos neurológicos raros: evidencia biológica, bioquímica y fisiopatológica. *Nutrients*. (2024) 16:3114. doi: 10.3390/nu16183114
- Hettiarachchi D, Lakmal K, Dissanayake VHW. Una revisión concisa de las intervenciones dietéticas cetogénicas en el tratamiento de enfermedades raras. *J Nutr Metab*. (2021) 2021:1-12. doi: 10.1155/2021/6685581
- Arija V, Esteban-Figuerola P, Morales-Hidalgo P, Jardi C, Canals-Sans J. Ingesta y adecuación de nutrientes en niños con trastorno del espectro autista: estudio epidemiológico EPINED. *Autism*. (2023) 27:371-88. doi: 10.1177/13623613221098237
- AlFaris NA, Alshwaiyat NM, ALTamimi JZ, Alagal RI, AlSalehi SM, Al Zarah RI, et al. Estado nutricional y hábitos alimenticios de los niños con discapacidades intelectuales o del desarrollo en Arabia Saudita: una revisión sistemática. *J Multidiscip Healthc*. (2024) 17:3371-99. doi: 10.2147/JMDH.S473107
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en las que participan seres humanos. *JAMA*. (2013) 310:2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053
- Trinidad Rodríguez I, Fernández Ballart J, Cucó Pastor G, Biarnés Jordá E, Arija VV. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: Reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp*. (2008) 23:242-52.
- Ortega RM, Pérez-Rodrigo C, López-Sobaler AM. Métodos de evaluación de la ingesta actual: Registro o diario dietético. *Nutr Hosp*. (2005) 21:34-41. doi: 10.14642/RENC.2015.21.sup1.5048
- Dapcich V, Salvador G, Ribas L, Pérez C, Aranceta J, Serra LL. Guía de Alimentación Saludable. Barcelona: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (2004).
- Academia Española de Nutrición y Dietética. EasyDiet – Programa de gestión de la consulta exclusivo para dietistas-nutricionistas. Disponible en línea en: <https://www.easydiet.es> (consultado el 13 de septiembre de 2025).
- Aranceta J, Serra-Majem L. Grupo Colaborativo para la actualización de los Objetivos Nutricionales para la Población Española. Objetivos Nutricionales para la Población Española 2011. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). *Rev Esp Nutr Comunitaria*. (2011) 17:178-99.
- Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra (2010).
- Esparza Ros F, Vaquero Cristóbal R, Marfell JM. Protocolo Internacional Para la Valoración Antropométrica. Murcia: UCAM Universidad Católica de Murcia (2019).
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr*. (2008) 55:484-93.
- Gillentine MA, Wang T, Eichler EE. Estimación de la prevalencia de los trastornos monogénicos del desarrollo neurológico de novo a partir de estudios de cohortes amplios. *Biomedicina*. (2022) 10:2865. doi: 10.3390/biomedicines10112865
- Srivastava S, Sahin M, Buxbaum JD, Berry-Kravis E, Soorya LV, Thurm A, et al. Directrices consensuadas actualizadas sobre el tratamiento del síndrome de Phelan-McDermid. *Am J Med Genet A*. (2023) 191:2015-44. doi: 10.1002/ajmg.a.63312
- Buchowski MS. Calcio: química, análisis, función y efectos. *I.a ed.* Cambridge: The Royal Society of Chemistry (2015).
- Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Suplementación de calcio doble ciego y controlada y acumulación de minerales óseos en niños acostumbrados a una dieta baja en calcio. *Am J Clin Nutr*. (1994) 60:744-50. doi: 10.1093/ajcn/60.5.744

Se han realizado todos los esfuerzos razonables para garantizar la exactitud de la información, incluyendo la revisión por parte de los autores siempre que ha sido posible. Si detecta algún error, póngase en contacto con nosotros.

## Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores y los revisores. Ningún producto que pueda evaluarse en este artículo, ni ninguna afirmación que pueda realizar su fabricante, está garantizado o respaldado por el editor.

34. Ivanoff C, Ivanoff AE. Síndrome de deleción 22q13: lo que el dentista debe saber para tratar eficazmente a los niños con síndrome de Phelan-McDermid. *J Tenn Dent Assoc.* (2014) 94:15–8.
35. Matuleviciene A, Siauryte K, Kuiper E, Grabrucker AM. Recomendaciones consensuadas sobre problemas de masticación, deglución y gastrointestinales en el síndrome de Phelan-McDermid. *Eur J Med Genet.* (2023) 66:104763. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104763
36. Flogan C, Dahl W. Efectos de los alimentos enriquecidos con fibra en niños con estreñimiento: posible mejora de la frecuencia de las deposiciones y disminución de la ingesta energética. *Childhood Obes Nutr.* (2010) 2:312–7. doi: 10.1177/1941406410383980
37. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Índice de masa corporal en niños y niñas con autismo infantil. *Autismo.* (2002) 6:197–205. doi: 10.1177/1362361302006002006
38. Kahathuduwa CN, West BD, Blume J, Dharavath N, Moustaid-Moussa N, Mastergeorge A. El riesgo de sobrepeso y obesidad en niños con trastornos del espectro autista: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Obes Rev.* (2019) 20:1667–79. doi: 10.1111/obr.12933
39. Phelan K, Rogers RC, Boccuto L. Síndrome de Phelan-McDermid relacionado con SHANK3. En: MP Adam, J Feldman y GM Mirzaa, editores. *GeneReviews*. Seattle: Universidad de Washington (2005)
40. Schön M, Lapunzina P, Nevado J, Mattina T, Gunnarsson C, Hadzisevic K, et al. Definición y variabilidad clínica del síndrome de Phelan-McDermid relacionado con SHANK3. *Eur J Med Genet.* (2023) 66:104754. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104754
41. Samogy-Costa CI, Varella-Branco E, Monfardini F, Ferraz H, Fock RA, Barbosa RHA, et al. Una cohorte brasileña de personas con síndrome de Phelan-McDermid: correlación genotipo-fenotipo e identificación de un caso atípico. *J Neurodev Disord.* (2019) 11:13. doi: 10.1186/s11689-019-9273-1
42. Alba C, Herranz C, Monroy MA, Aragón A, Jurado R, Díaz-Regañón D, et al. Análisis metataxonómico e inmunológico de las heces de niños con o sin síndrome de Phelan-McDermid. *Microorganismos.* (2024) 12:2006. doi: 10.3390/microorganisms12102006
43. Frye RE, Cox D, Slattey J, Tippett M, Kahler S, Granpeesheh D, et al. La disfunción mitocondrial puede explicar la variación de los síntomas en el síndrome de Phelan-McDermid. *Sci Rep.* (2016) 6:19544. doi: 10.1038/srep19544
44. Calvo MS, Tucker KL. ¿Es el consumo de fósforo que excede los requisitos dietéticos un factor de riesgo para la salud ósea? *Ann N Y Acad Sci.* (2013) 1301:29–35. doi: 10.1111/nyas.12300
45. Calvo MS. Los efectos de una ingesta elevada de fósforo en la homeostasis del calcio. *Adv Nutr Res.* (1994) 9:183–207. doi: 10.1007/978-1-4757-9092-4\_11
46. Tamang MK, Ali A, Pertile RN, Cui X, Alexander S, Nitert MD, et al. La deficiencia de vitamina D durante el desarrollo produce comportamientos relacionados con el autismo y alteraciones asociadas a la salud intestinal en un modelo con ratas. *Transl Psychiatry.* (2023) 13:204. doi: 10.1038/s41398-023-02513-3
47. Wang J, Huang H, Liu C, Zhang Y, Wang W, Zou Z, et al. Avances en la investigación sobre el papel de la vitamina D en el trastorno del espectro autista. *Front Behav Neurosci.* (2022) 16:859151. doi: 10.3389/fnbeh.2022.859151
48. Eyles DW. Vitamina D: cerebro y comportamiento. *JBMR Plus.* (2020) 5:e10419. doi: 10.1002/jbmr.4.10419
49. Jullien S. Detección de la anemia ferropénica en la primera infancia. *BMC Pediatr.* (2021) 21:337. doi: 10.1186/s12887-021-02725-w
50. Pfäender S, Sauer AK, Hagemeyer S, Mangus K, Linta L, Liebau S, et al. Deficiencia de zinc y reducción de la expresión del transportador de zinc en los enterocitos en pacientes humanos con síndrome de Phelan-McDermid. *Orphanet J Rare Dis.* (2017) 12:168. doi: 10.1038/srep45190
51. Hagemeyer S, Sauer AK, Grabrucker AM. Perspectivas de la suplementación con zinc en los trastornos del espectro autista y las shankopatías, como el síndrome de Phelan-McDermid. *Front Synaptic Neurosci.* (2018) 10:11. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00011
52. Palma-Morales M, Mesa-García MD, Huertas JR. Consumo de azúcares añadidos en niños españoles (7–12 años) y densidad nutricional de los alimentos que contribuyen a dicho consumo: un estudio observacional. *Nutrients.* (2023) 15:560. doi: 10.3390/nu15030560
53. Madrigal C, Soto-Méndez MJ, Hernández-Ruiz A, Valero T, Ávila JM, Ruiz E, et al. Ingesta energética, perfil de macronutrientes y fuentes alimentarias de los niños españoles de entre uno y <10 años: resultados del estudio EsNuPI. *Nutrients.* (2020) 12:893. doi: 10.3390/nu12040893
54. López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adecuación de la ingesta habitual de vitaminas y minerales en niños y adolescentes españoles: estudio ENALIA. *Nutrients.* (2017) 9:131. doi: 10.3390/nu9020131