REVISTA ESPAÑOLA
Endocrinología Pediátrica
Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2021

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2021

FUNDACIÓN SEEP

Premios *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* de la FSEEP

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 43 Congreso Virtual de la SEEP que se celebrará del 9 al 11 de junio de 2021.

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.

REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia
Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general
Marta Ferrer Lozano

Tesorería
Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales
Roque Cardona Hernández
Paloma Cabanas Rodríguez
José Mª Gómez Vida

43 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente
Jesús Barreiro Conde

Vicepresidentas
Paloma Cabanas Rodríguez
Lidia Castro Feijóo

Secretaria
Rosaura Leis Trabazo

Presidente de Honor
Manuel Pombo Arias

Vocales
Antonio Bello Fernández
Alicia Cepedano Dans
José Luis Chamorro Martín
Natalia González Alonso
Gemma Novoa Gómez
Ana Prado Carro
Lourdes Rey Cordo
Mercedes Rodicio García
Marián Rodríguez Blanco
Adriana Torrado Chouciño

COMITÉ DE HONOR

Conselleiro de Sanidade. Xunta de Galicia
Julio García Comesaña

Gerente del Área Sanitaria de Santiago de Compostela
Eloína Nuñez Masid

Decano de la Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela
Julián Álvarez Escudero

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Federico Martinón Torres

Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Itxaso Rica Echevarría

Presidente del Comité Organizador del 43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Jesús Barreiro Conde

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta
Itxaso Rica Echevarría

Vocales
Jesús Barreiro Conde
Marta Ferrer Lozano
Francisco Javier Arroyo Díez
Roque Cardona Hernández
Paloma Cabanas Rodríguez
Jose Mª Gómez Vida

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Lidia Castro Feijóo

Directores asociados
Laura Audí
Diego De Sotto
Concepción Fernández Ramos
José Mª Gómez Vida
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

PULSO ediciones

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2021 SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. 06500 (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

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

- ISSN 2013-7788 Endocrinología pediátrica (Internet)
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

© 2021 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Publicado por Pulso ediciones, S.L. Todos los derechos reservados.

sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2021

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 12
Suplemento Congreso SEEP
Junio 2021

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021
Santiago de Compostela
Congreso Virtual

Editorial

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica....5
Jesús Barreiro Conde

Conferencia

Medicina personalizada y el Proyecto de Un Millón de Genomas....6
Angel Carracedo

Tall stature and/or accelerated growth: diagnostic and therapeutic approach....8
Jan M. Wit, Peter Lauffer, Christiaan de Bruin, Wilma Oostdijk

Update on Congenital Adrenal Hyperplasia....18
Nils P. Krone

Mesa Redonda. Crecimiento y pubertad. Simposio SLEP-SEEP

A practical approach in genetic investigation of children with isolated short stature....19
Alexander Jorge

Papel de la epigenética en el crecimiento del niño PEG....23
Abel López Bermejo

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Actualización genética y clínica....25
José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau

Mesa Redonda. Diabetes mellitus

Prevención e intervención precoz de complicaciones....39
Sharona Azriel Mira

Update on new therapies for pediatric diabetes....46
Thomas Danne

Impacto del avance de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus....47
Luis Castaño, Inés Urrutia, Laura Saso

Encuentro con el Experto

Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico....56
Francisco Javier Mejorado Molano, Leandro Soriano Guillén

Nanotecnología ¿Qué sabemos y cuál es su papel en el desarrollo de nuevos medicamentos?....67
María J. Alonso

Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las Hiperlipemias....68
Fco Javier Arroyo Díez

Epigenómica en Endocrinología y Nutrición....80
Ana B Crujeiras

Resúmenes

Comunicaciones orales. Premios FSEEP....86
Comunicaciones orales....94
Pósteres. Premios FSEEP....116
Pósteres....125

Índice de autores....283

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2021

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 12
Suplemento Congreso SEEP
Junio 2021

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021
Santiago de Compostela
Congreso Virtual

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Conferencias		
6	Inaugural: Medicina personalizada y el Proyecto de Un Millón de Genomas.	9-junio-21	1
8	Plenaria: Tall stature and/or accelerated growth: diagnostic and therapeutic approach.	10-junio-21	1
18	Clausura: Update on Congenital Adrenal Hyperplasia.	11-junio-21	1
	Mesa Redonda. Crecimiento y Pubertad.		
	Simposio SLEP-SEEP		
19	A practical approach in genetic investigation of children with isolated short stature.	10-junio-21	1
23	Papel de la epigenética en el crecimiento del niño PEG.	10-junio-21	2
25	Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Actualización genética y clínica.	10-junio-21	3
	Mesa Redonda. Diabetes mellitus		
39	Prevención e intervención precoz de complicaciones.	11-junio-21	1
46	Update on new therapies for pediatric diabetes.	11-junio-21	2
47	Impacto del avance de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus.	11-junio-21	3
	Encuentro con el Experto		
56	Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico.	10-junio-21	1
67	Nanotecnología ¿Qué sabemos y cuál es su papel en el desarrollo de nuevos medicamentos?	10-junio-21	2
68	Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las Hiperlipemias.	11-junio-21	1
80	Epigenómica en Endocrinología y Nutrición.	11-junio-21	2
	Comunicaciones Orales		
86	Premios FSEEP	10-junio-21	1-8
94	Metabolismo y nutrición	10/11-junio-21	9-15
99	Paratiroides - Metabolismo Óseo	10/11-junio-21	16
100	Diabetes - Páncreas endocrino	10/11-junio-21	17-22
106	Tiroides	10/11-junio-21	23,24
108	ADS	10/11-junio-21	25,26
110	Gónadas - Pubertad	10/11-junio-21	27
111	Crecimiento	10/11-junio-21	28-30
113	Misceláneas	10/11-junio-21	31,32

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2021

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 12
Suplemento Congreso SEEP
Junio 2021

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021
Santiago de Compostela
Congreso Virtual

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Pósteres		
116	Premios FSEEP	10-junio-21	33-40
125	Crecimiento	10/11-junio-21	41-56
138	Displasias óseas	10/11-junio-21	57-68
149	Diabetes - Páncreas endocrino	10/11-junio-21	69-126
200	Gónadas - Pubertad	10/11-junio-21	127-144
214	ADS	10/11-junio-21	145-153
220	Hipotálamo-Hipófisis	10/11-junio-21	154-164
229	Genética	10/11-junio-21	165-178
241	Suprarrenales	10/11-junio-21	179-186
248	Paratiroides - Metabolismo Óseo	10/11-junio-21	187-191
252	Tiroides	10/11-junio-21	192-199
259	Metabolismo y nutrición	10/11-junio-21	200-219
274	Misceláneas	10/11-junio-21	220-228

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.662

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

43 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology

Jesús Barreiro Conde
Presidente del 43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (S.E.E.P) nos ha concedido la organización del 43 Congreso anual en Santiago de Compostela. Para nuestra Unidad de Endocrinología Pediátrica es un orgullo y un revulsivo científico, que compartimos con todos los que ejercemos la Endocrinología Pediátrica en Galicia.

Habíamos puesto todo nuestro empeño en poder celebrarlo en Santiago de Compostela, ciudad meta de todos los caminos y coincidiendo con Año Santo Xacobeo. Pero, una vez más, la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) nos ha obligado a realizar un congreso virtual.

El comité organizador ha trabajado con la misma ilusión para mantener el nivel científico adaptándolo a un formato virtual. El objetivo fue planificar un encuentro que ponga de manifiesto el dinamismo de la S.E.E.P. Por tanto, se ha elegido como lema del Congreso "**Caminando Juntos**", que quiere reflejar la travesía que la Endocrinología Pediátrica ha seguido en nuestro país como área de conocimiento específica dentro de la Pediatría, con un pasado espléndido, un presente prometedor y un futuro seguro que brillante. Nuestro máximo interés ha sido diseñar un programa científico que refuerce y mejore nuestros conocimientos, que suponga un estímulo para poder desarrollar nuestro compromiso profesional con el niño, su entorno y la sociedad.

La actividad científica de este 43 Congreso se expresa en este suplemento de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica: tres conferencias plenarias, dos mesas redondas y cuatro sesiones con el experto. En ellas se han reunido la experiencia y el conocimiento de trece líderes nacionales e internacionales en sus respectivas áreas de conocimiento. Han sido tratados temas de crecimiento, pubertad, diagnóstico y tratamiento de la talla alta, hiperplasia suprarrenal, indicaciones terapéuticas y avances en el conocimiento y manejo de la diabetes y complicaciones a largo plazo. Los encuentros con el experto abordan temas como la diabetes insípida, nanotecnología ¿que sabemos y cuál es su papel en el desarrollo de nuevos medicamentos?, diagnóstico y tratamiento de las dislipemias y el papel de la epigenómica en la endocrinología y nutrición. Se han presentado 228 comunicaciones y 13 simposios satélites. Todos estos temas tratados suponen el legado científico del 43 Congreso de la S.E.E.P.

Seguramente echaremos en falta el contacto personal, social, humano y el intercambio de opiniones científicas, que tanto enriquecen a los congresistas y repercuten en el mejor cuidado de nuestros pacientes. Un congreso presencial nunca podrá ser sustituido por uno virtual, porque la presencia tiene un valor añadido que debemos mantener y no perder. Aunque sin duda, la innovación digital y los avances tecnológicos enriquecerán nuestras próximas reuniones y congresos.

El Comité Organizador quiere agradecer el esfuerzo y el compromiso de todos los participantes en el desarrollo de este congreso virtual. Quiero acabar esta editorial mostrando mi agradecimiento a todos los miembros de la Junta Directiva y del Comité Organizador, a ponentes, moderadores, congresistas, a las casas comerciales y a todos los que han contribuido a hacer posible este 43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Nuestro deseo era recibiros a todos en nuestra querida ciudad de Santiago de Compostela, pero también ha sido una satisfacción y una gran experiencia poder realizar este Congreso. Nuestra esperanza es que el próximo congreso de la S.E.E.P sea presencial y podamos reencontrarnos finalmente en la ciudad de Oviedo. ¡ULTREIA!

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.660

Medicina personalizada y el Proyecto de Un Millón de Genomas

Personalised medicine and the One Million Genomes Project

Angel Carracedo

Universidad de Santiago de Compostela y Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS). Santiago de Compostela, A Coruña (España)

La Medicina personalizada o de precisión trata de estratificar la enfermedad en grupos en los que los medicamentos tengan más eficacia, así como buscar biomarcadores de respuesta a tratamientos.

El uso de biomarcadores en medicina personalizada tiene tres fases bien diferenciadas: descubrimiento, validación regulatoria y traslación.

La mayoría de los biomarcadores que poseemos en la actualidad provienen de la genómica, aunque cada vez hay más marcadores en otras ómicas u otras áreas. La integración de datos (genómica, imagen, microbioma…) y la bioinformática y biología de sistemas están ya siendo vitales en esta nueva fase de identificación de grupos de biomarcadores y su interacción.

A nivel germinal, los avances en el descubrimiento de biomarcadores genómicos para estratificación de la enfermedad y respuesta al tratamiento se han producido gracias a la secuenciación de nueva generación, especialmente para aquellas enfermedades o mendelianas o con una heredabilidad muy elevada las cuales comienzan a tener cada vez más tratamientos específicos de la mano de la terapia génica y celular.

Las expectativas del IRDiRC son que en el año 2027 habrá tratamiento para unas mil quinientas enfermedades raras, que pasarán a representar una parte muy relevante del gasto sanitario, lo que abre el otro debate de la medicina personalizada que es su sostenibilidad para los sistemas públicos de salud. Otro objetivo es que en esa fecha el 90% de las enfermedades raras sean diagnosticadas en un año a partir de los síntomas, lo que implica que, para conseguirlo en nuestro país, habrá que hacer cambios importantes en el modelo actual y una adecuada inversión.

En la enfermedad común, los grandes avances fueron producidos por los estudios masivos de asociación de genomas completos (GWAS) y la organización de grandes consorcios nacionales e internacionales.

En mutación somática en cáncer, la secuenciación de nueva generación que permite no solo un análisis de mutaciones, sino de RNA y metilación, y los grandes consorcios internacionales han sido claves para que sea sin duda el campo donde más avances se han realizado en medicina personalizada en los últimos años.

La iniciativa europea en la que participa España de 1+Million Genomes (https://ec.europa.eu/digital-single- market/en/european-1-million-genomes-initiative) es con seguridad la acción internacional más importante en el avance de la Medicina personalizada.

Como base estructural de la próxima Estrategia Nacional de Medicina de Precisión, el ISCIII lanzó el programa IMPaCT con tres subprogramas, uno de cohortes (una cohorte nacional de 200,000 personas con información clínica y genómica), un programa de datos (la magnitud de la información que se recoge es enorme) y otro de Medicina Genómica en el que se establecen en principio tres centros de secuenciación de altas capacidades en España, y tres ejemplos de uso: uno en enfermedades raras, otro en cáncer y otro

en farmacogenética y genómica poblacional en donde se pretende realizar análisis genómicos de complejidad (más allá del diagnóstico habitual) y que incluye genomas completos o transcriptomas en pacientes no diagnosticados con el fin de que se beneficien de las nuevas tecnologías genómicas y así contribuir al proyecto de Un Millón de Genomas.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Mar.640

Tall stature and/or accelerated growth: diagnostic and therapeutic approach

Talla alta y/o crecimiento acelerado: diagnóstico y enfoque terapéutico

Jan M. Wit[1], Peter Lauffer[2], Christiaan de Bruin[1], Wilma Oostdijk[1]

[1]Department of Paediatrics. Leiden University Medical Center. Leiden (Netherlands)
[2]Department of Paediatrics. Amsterdam University Medical Centers. Amsterdam (Netherlands)

Abstract

The clinical assessment of children with tall stature and/or accelerated growth (TS/AG) is complicated because of several reasons. First, there are different criteria with arbitrary cut-off limits (tall for the population, tall for target height, accelerated growth). Second, there are many possible causes, and most are rare to extremely rare, and usually, no cause can be found (idiopathic tall stature, familial or non-familial). Third, the conditions with the most important therapeutic implications (Klinefelter syndrome and Marfan syndrome) may be difficult to diagnose in childhood by mere physical exam and growth trajectories alone. Fourth, these three issues have made it difficult to establish effective guidelines for referring patients from preventive health care to paediatric clinics, and for an appropriate diagnostic approach, including genetic analysis. In addition to obtaining a proper diagnosis, an additional goal is to predict adult height and offer rational advice to patients and parents on possible interventions to reduce adult height. Since the administration of high doses of sex steroids has shown to be associated with later fertility problems in females, and the balance between the limitation of adult height and adverse events is suboptimal in males, bilateral percutaneous epiphysiodesis of distal femur and proximal tibia is currently the only available treatment to reduce adult height.

Introduction

The diagnostic approach of children and adolescents who are referred to the clinic of the paediatrician and paediatric endocrinologist because of tall stature (TS) and/or accelerated growth (AG) is challenging for several reasons.

The first issue concerns the definition of this patient group. A child can be tall in relation to population reference charts or in relation to parental heights or both, and the shape of the growth curve can show an upward trend compared with the standard deviation score (SDS) lines of the population reference charts, or not. This implies that the clinician has to assess these three criteria. For each of these criteria cut-off limits are needed, but obviously these are statistical and to some extent arbitrary. In this review paper we use the abbreviation TS/AG for a clinical presentation in which at least one of the criteria is met.

The second challenge is that there are many possible causes of TS/AG, which are different in terms of frequency (but usually the incidence is low to extremely low), growth pattern, additional clinical features (and therefore associated with variable degrees of difficulty to diagnose in childhood), and clinical relevance. In this context it is important to mention that the two clinical syndromes that are relatively frequent causes of tall stature in childhood with also significant clinical relevance, Klinefelter syndrome (KS) and Marfan syndrome (MFS) (with an estimated incidence of 1-1.5/1000 and 2.3/10,000, respectively [(1)]), may present with a height SDS of <2 for population reference charts. However, this does not only apply to these two syndromes: in almost all syndromes associated with tall stature mean height SDS is increased, but the spread of the distribution of height SDS overlaps with the spread of height SDS in the reference population.

The third issue is that for these two disorders an early diagnosis has shown to be very difficult. For KS, the main reason appears to be that the most common presentation includes behavioural problems, learning disabilities, and delayed motor and speech development, which is rarely reason to visit a doctor, and even more rarely reason to be referred to a paediatrician. The only physical sign in infancy or childhood that may be a reason to be referred to a doctor is micropenis and/or cryptorchidism, but this is usually insufficient reason to carry out a genetic assessment. Only in late adolescence a delayed puberty, small testicular size, scoliosis, kyphosis or gynaecomastia can be an indication to visit the paediatrician or paediatric endocrinologist. For MFS the physical signs can be mild and height can be within the reference range and close to the mid-parental height (Target height, TH), especially if there is an undiagnosed, affected parent with MFS. This leads to a substantial delay in referral to paediatricians and paediatric endocrinologists.

Fourth, these three challenges have made it complicated to design effective guidelines for referral criteria that can be used by preventive child health organisations and family practitioners. Equally difficult has it been to develop an optimal diagnostic approach for children presenting with TS/AG at the office of the paediatrician or paediatric endocrinologist. In the Netherlands, two multidisciplinary working groups have recently published practical guidelines on referral criteria for physicians working in preventive child health [2] and on the diagnostic approach for general paediatricians [1], but their efficacy has still to be assessed under field conditions.

In the present contribution we wish to focus on several complicating issues in the diagnostic approach of children referred for TS/AG to the paediatric (endocrine) clinic, including the role of genetic analysis. We shall also shortly discuss the management of such children and adolescents.

The role of the three growth criteria in the definition of tall stature and/or growth acceleration

As explained previously [1], we chose to define TS/AG in childhood or adolescence if linear growth complies with one or more of the following criteria:

1) tall for the ethnic population;

2) tall in comparison to parental heights; or

3) growth acceleration, defined as a positive change of height SDS (HSDS).

For practical purposes, tall for the ethnic population is defined as a HSDS >+2.0, based on suitable reference charts for height for age, sex and ethnicity.

The criterion for being tall for the genetic background (represented by parental heights) is based on the difference between HSDS and the sex-corrected mid-parental height SDS (Target height, TH). Unfortunately, there is no consensus among paediatric endocrinologists about which mathematical equation for TH should be used, which difference between HSDS and THSDS is statistically abnormal, and whether secular trends should be incorporated. As explained in more detail elsewhere [1], we favour the use of the conditional THSDS (adjusted for assortative mating and regression bias) and a cut-off of 1.6 SDS around HSDS-THSDS [3].

For the third criterion (AG) it appears logical to use a positive change in HSDS over time, away from the THSDS. We favour to use the delta HSDS rather than height velocity (cm/year), because we assume that the former is less age dependent. We took a pragmatic approach and consider a positive change of HSDS > 1 SDS over an undetermined time interval, before the onset of puberty, as “accelerated”.

During puberty none of the three indicators is believed to have a good sensitivity or specificity for detecting pathological causes, and the clinician should try to compare the growth pattern with what he or she expects at the pertinent pubertal phase.

Causes of TS/AG, and their estimated frequency, presentation and clinical relevance

In accordance with the ICPED classification [4], the causes of TS/AG are divided into three main groups: primary growth disorders (assumed to be associated with a disorder within the epiphyseal growth plate), secondary growth disorders (influencing the growth plate via the blood circulation) and idiopathic tall stature (ITS) (subdivided into familial, non-familial and constitutional advanced growth (CAG)) [1].

Table 1 shows the list of major causes, with their estimated incidence, presenting growth patterns (regarding the three indicators mentioned above), additional clinical features, and clinical relevance. Regarding estimated frequency, the great majority of causes is rare (<1/1000) to extremely rare (<1/100.000). Most relatively frequent causes (estimated incidence of >1/1000) have a low clinical relevance (e.g. idiopathic tall stature) or are easily diagnosed at physical examination (e.g. obesity and precocious puberty).

The only relatively frequent condition associated with a high clinical relevance is KS (for detailed arguments in favour of early diagnosis, see [1,5,6]). Unfortunately, this diagnosis is rarely established in childhood and adolescence [7], because the growth curve is usually within the population reference, the growth acceleration is mild and confined to a special age interval (3-8 years), and the clinical presentation is nonspecific and

Table 1. Major causes of tall stature and/or growth acceleration and their estimated frequency, presentation and clinical relevance.

Cause[a]	Freq[b]	Tall[c]	Tall for parents[d]	Acc[e]	Additional clinical features[f]	Clinical relevance[g]
Primary disorders						
Klinefelter S, other sex chromosome abnormalities	**F**	±	±	3-8y	Behavioural problems, autism, delayed motor and speech development, late puberty, cryptorchidism, scoliosis, kyphosis, gynaecomastia, hypotonia	+
Triple SHOX	VR	+	±		Long extremities, gonadal failure	-
Fragile X S	VR	±	+	±	Behavioural problems, autism, developmental delay, facial dysmorphisms	+
Marfan(-like) S	R	±	±	±	Scoliosis, lens dislocation, retinal detachment, wrist and thumb sign, arach-nodactyly, pectus excavatum, cardiac anomalies, thin, joint hypermobility	+
MEN 2B[h]	ER	±	±	±	Mucosal neuromas, risk of malignancies	+
Simpson-Golabi-Behmel S	ER	+	+		Behavioural problems, dysmorphisms, risk of malignancies	+
Sotos S	VR	+	+	0-3y	Behavioural problems, macrocephaly, autism, intellectual disability, hypoto-nia, macrocephaly, advanced bone age, kidney and heart anomalies	+
Weaver S	ER	+	+		Developmental delay, macrocephaly, facial dysmorphisms, advanced bone age, risk of malignancy	+
Beckwith-Wiedemann S	ER	±	+		Neonatal hypoglycaemia, macrosomia, macroglossy, hemihyperplasia, omphalocele, renal abnormalities, risk of malignancy (Wilms)	+
PTEN-related syndromes[i]	ER	±	±		Developmental delay, macrocephaly, risk of malignancy	+
Secondary disorders						
Pituitary gigantism	ER	+	+	+	Neurologic symptoms, hypertension, thick palmar skin	+
Hyperthyroidism	VR	±	+	+	Heat intolerance, sweating, goitre, weight loss, palpitations, advanced bone age	+
Precocious puberty	**F**	±	+	+	Early puberty, advanced bone age	+
Familial glucocorticoid def[j]	ER	+	+	+	Hyperpigmentation, hypoglycaemia, recurrent infections, failure to thrive	+
Gonadotrophin deficiency	ER	±	+	-	Amenorrhea, stagnation of puberty, micropenis, cryptorchidism, anosmia	+
Oestrogen deficiency	ER	+	+	-	Osteoporosis, eunuchoid body proportions	+
Obesity	**F**	±	±	±	Advanced bone age	-
Idiopathic						
Familial	**F**	+	-	-		±
Non-familial	**F**	+	+	-		±
Constitutional advanced growth		±	±	+		-

Adapted from Lauffer et al, 2019. [a]Based on International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. [b]Estimated incidence (F=relatively frequent, >1/1000; R=rare, <1/1000; VR=very rare, <1/10,000; ER=extremely rare, <1/100,000. [c]The symbol + indicates that virtually all children with this condition have a height>2 SDS; ± indicates that mean height SDS is in the upper half of the reference range.[d]the symbol + indicates that almost all children have a height SDS above the TH range; ± indicates that children have a height within the TH range or slightly above; - indicates that height SDS is usually within the TH range. [e]the symbol + indicates that height usually increased >1 SD in the previous time interval; ± indicates that growth acceleration is usually less than 1 SD; - indicates no change in height SDS over time. [f]Summary of reported clinical features. [g]Estimated clinical relevance regarding secondary prevention: + signifies relevant; – little relevant. [h]Children with MEN2B syndrome are usually short; tall stature only seen in 2/24 patients [10]. [i]In children with PTEN-related syndromes height is usually normal. Tall stature was observed in 20% of males and 0% of girls [11]. [j]Mean (SD) height SDS 1.8 (1.5) in familial glucocorticoid def [13]. Abbreviations: Acc, accelerated growth; def, deficiency; Freq, frequency (estimated incidence); S, syndrome; TH, target height.

mainly associated with behavioural problems (Table 1). We assume that most KS cases are not seen by a medical specialist before young adulthood, and even less by a paediatrician or paediatric endocrinologist.

Another condition with a high clinical relevance is MFS (or one of the Marfanoid syndromes), with an estimated incidence of 0.2/1000 [8]. This disorder also frequently escapes medical attention [9], because the physical signs can be mild and nonspecific, and height can be within the population reference range and often within the TH range (particularly if one of the parents is also affected). In a Danish cohort, the diagnosis only became apparent because of a major cardiac event in 12.9% of patients [9].

Other examples of primary growth disorders associated with TS are very or extremely rare, and usually present with typical clinical features (Table 1), which usually enable the clinical geneticist or paediatrician to suspect the diagnosis and confirm this by genetic analysis. For some syndromes tall stature is a less frequently occurring clinical feature than previously assumed. For example, in a retrospective study on MEN2B syndrome, only 2 out of 24 children were tall and most patients were short [10]. In children with PTEN-related syndromes, height is usually normal, and tall stature was observed in 20% of males and none of the affected girls, while macrocephaly was observed in almost all patients [11].

There are only few secondary growth disorders associated with TS/AG, and most are extremely rare, except for hyperthyroidism (estimated incidence 1-6.5/100.000) [12], precocious puberty (boys <5/10,000, girls: 20/10,000) and obesity (prevalence dependent on the country). Also in these conditions height SDS can be within the reference range. For example, the mean (SD) height of children with familial glucocorticoid deficiency in a large cohort was 1.8 (1.5) SDS [13].

If no cause can be found in a tall child, the term "constitutional tall stature" has often been used. We prefer the term "idiopathic tall stature" (ITS), mirroring the term "idiopathic short stature (ISS). ITS is further subdivided into familial and non-familial, based on the distance between HSDS and THSDS. "Constitutional advancement of growth" (CAG) is the assumed mirror image of constitutional delay of growth and puberty (CDGP) [14].

In the few available reports the diagnostic yield of a pathologic cause of TS/AG was low (1.5-12%) [15-17].

Initial diagnostic approach of the child with TS/AG

In our recent guideline [1], we proposed a stepwise diagnostic approach, with an emphasis on trying to increase the percentage of children with KS or MFS diagnosed in childhood, and other pathological causes. A secondary goal is to adequately predict adult height based on the growth pattern and bone age, which allows for appropriate information and advice to the patients and parents [1].

A simplified version of the flow chart [1] is shown in Figure 1. The flow chart aims at offering the most ra-

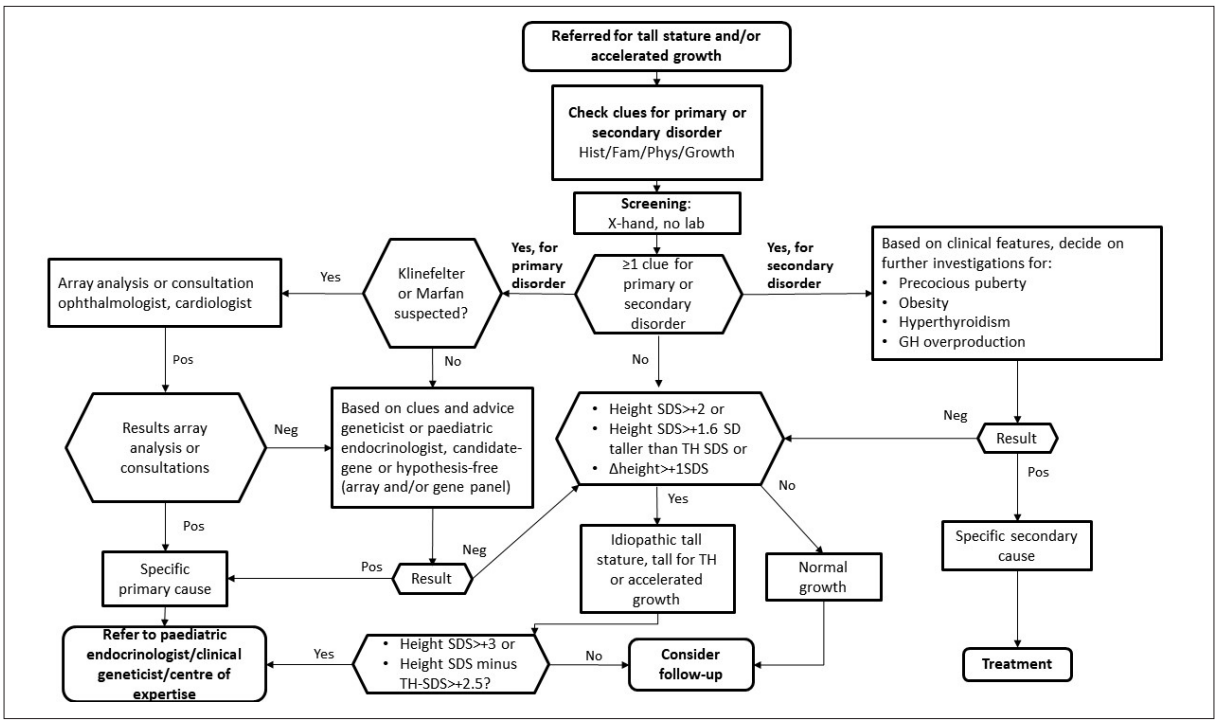


Figure 1. Simplified flow chart for diagnosis of children referred for tall stature and/or accelerated growth.

tional and efficient diagnostic approach for children referred for TS/AG, focusing on important diagnostic clues in medical history and physical examination, the shape of the growth curve as a diagnostic clue, and the role of additional laboratory and genetic testing.

When taking a full medical history, performing a full physical examination and examining the growth curve, the clinician should have a basic knowledge of the symptoms, physical signs and growth patterns associated with pathological causes of TS/AG. We believe that such clinical assessment should be done irrespective of whether the growth pattern is "abnormal" in the statistical sense, since several syndromes associated with TS/AG often present with a height within the population range. Tables with diagnostic clues for a primary of secondary growth disorder can be found in our previous publication [1]. Based on the presence or absence of diagnostic clues for primary or secondary growth disorders, the clinician may decide to perform laboratory investigations or third-line consultations.

Without going into much detail, we wish to mention a few important issues regarding the medical history (for an exhaustive list, please see Table 1 in Lauffer et al [1]). For example, information on foetal growth (particularly birth length, or first measured postnatal length) is vital, since excessive foetal growth is suggestive of a primary growth disorder. Another diagnostic clue for primary growth disorders is any form of developmental delay (including delay in development of speech and language), or behavioural problems. Information about the onset and presentation of pubertal signs (as a clue for a central or pseudo-precocious puberty) should of course be collected. In the family history, information should be collected about a possible dominant pattern of tall stature, cardiac or eye conditions at a relatively young age in family members (as a clue for MFS) and a positive history in one or both of the parents for advancement of growth in the first decade of life with a normal adult height (for constitutional acceleration of growth).

Regarding relevant issues in the physical examination (for more details, see Table 2 in Lauffer et al [1]), we emphasize that besides height, weight and head circumference, it is generally advised to assess body proportions. The main reason is that increased length of the extremities is considered a diagnostic clue for MFS, KS and *SHOX* duplications [16].

There are two body measurements needed to assess body proportions: sitting height and arm span. Sitting height is used to calculate the sitting height/height ratio, and convert this to an SDS based on suitable reference data (for example [18] in Spain). Arm span is used to assess the relationship between arm span and height, either by calculating arm span minus height [19] or arm span/height ratio [20]. However, there is some

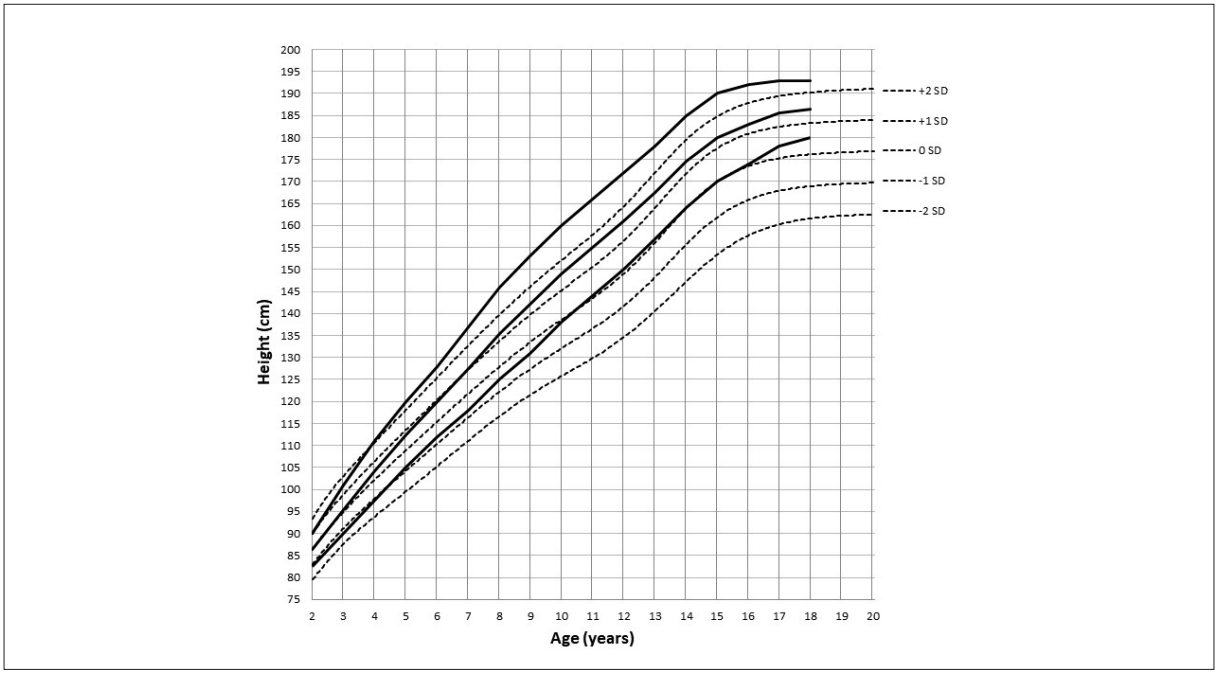


Figure 2. Range of growth curves of boys with Klinefelter syndrome against populations references.
The middle continuous line is the mean of the cohort, and the upper and lower continuous lines show the upper and lower ranges of the cohort, respectively. While in most boys HSDS stays within the population range, mean height of the cohort accelerates from 3 years onward, which is particularly clear between 5 to 8 years. The population references (dotted lines) are based on the 2000 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) stature-for-age charts for males aged 2 to 20 [51]. Redrawn from Ratcliffe et al [5]. Previously published by Lauffer et al [1]. Reproduced with permission from the Publisher S. Karger AG, Basel, and authors.

doubt about the diagnostic value of body proportions as part of the criteria to perform genetic testing for these two conditions. If sitting height/height ratios of adolescents with MFS were plotted on a graph of sitting height/height ratio SDS versus height SDS in healthy children [21], only 3 out of 10 adolescents showed a value of -2 SDS adjusted for height SDS.

There is also doubt about the diagnostic value of arm span/height ratio as part of the criteria for MFS. In the revised Ghent nosology [20] an increased arm span/height ratio (>1.05) is still part of the guideline for adults [20], but its diagnostic value may be limited in children [22] and in people of Asian origin [23,24]. This limitation may be related to the fact that arm span/height is age dependent and also varies across ethnicities [25,26].

Similarly, the diagnostic value of an increased arm span/height ratio for children and adolescents with KS may be less than initially estimated. Adult KS patients typically show a positive arm span/height ratio, with span length exceeding height with at least 2 centimeters [27], but this cut-off applies to more than half of the healthy male population in Western countries [25], and there is little information about its value in children and adolescents. Still, arm span appears to vary depending on the origin of the supernumerary X-chromosome [28]. More data are needed of body proportions in genetically confirmed individuals with MFS and KS.

Special attention have to be paid to dysmorphic features that are associated with growth disorders, as well as Tanner stage (details are shown in Table 3 in Lauffer et al [1]). Observations obtained at physical examination can be compared with the lists of clinical features of KS [7] and MFS [20]. Regarding MFS, it has been argued that in children a lower threshold (≥ 3-4 points compared to ≥ 7 points in adults) should be sufficient to consider cardiac ultrasonography and/or genetic testing for MFS [29]. Expert consensus and/or review articles are also available for many other syndromes associated with TS (listed in [1]).

As discussed in the first paragraph, the analysis of the linear growth curve essentially includes three elements: HSDS, HSDS minus THSDS and change of HSDS. Several syndromes are associated with characteristic growth patterns. While most boys with KS have a height within the population range, growth accelerates from 3 years onward, which is particularly clear between 5 to 8 years, predominantly due to an increased leg growth, while the pubertal growth spurt varies [5,7,28,30,31] (Figure 2). Most boys have an HSDS in the upper half of the reference range [32] and average adult height is 4-10 cm above the mean for the population [5,32].

Figure 3 shows growth curves of Korean male and female MFS patients [24], compared with the Korean reference chart. The mean HSDS is consistently above +2 SDS from age 2 onwards, but not all patients have a height >2 SDS. For a typical growth curve of a child with a growth hormone producing pituitary adenoma we refer to our previous publication [1].

The last element of the clinical assessment is the radiograph of the left hand and wrist. The first purpose

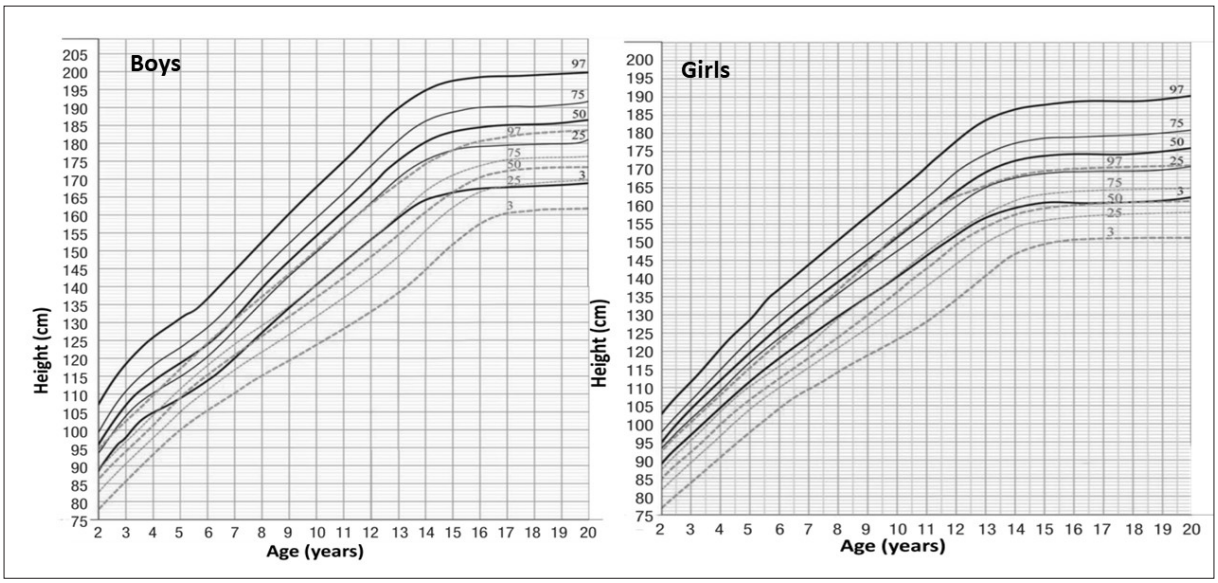


Figure 3. Range of growth curves of Korean boys and girls with Marfan syndrome against population references.
The mean HSDS in this cohort is consistently above +2 SDS from age 2 onwards. The population references (dotted lines) are for Korean boys and girls, respectively. The ranges are given in percentiles. It is noteworthy that not all patients are tall compared with the reference charts. Redrawn from Kwun et al. [24]. Reproduced by permission of the Korean Academy of Medical Sciences. Previously published by Lauffer et al [1]. Reproduced with permission from the Publisher S. Karger AG, Basel, and authors.

is to assist in the diagnostic process, because several pathological causes are associated with severely advanced bone age (e.g. Sotos syndrome, Weaver syndrome, (pseudo)precocious puberty, hyperthyroidism and CAG) [14,33,34]. Bone age is usually assessed using the Greulich & Pyle method [35], and predicted adult height (PAH) via the Bayley & Pinneau (B&P) tables [36], either using the atlas or a computerized system [37]. For extensive reviews on bone age, the reader is referred to the review papers of Martin et al [38,39]. In fact, adult height prediction is a frequent reason for referring a tall child.

Further, the gestalt of the hand can suggest certain diagnoses, such as long slender phalanges in MFS, and bone age serves as the basis of adult height prediction in children above approximately 10 years.

Further targeted diagnostic procedures

In case of at least one clue for a primary growth disorder, and particularly if the initial assessment is suggestive for KS, MFS or other syndromes, genetic investigations are indicated.

Traditionally, a clinical suspicion of KS is confirmed by karyotyping, but in our laboratory we prefer an array analysis (SNP-array or CGH-array) as the first diagnostic step. The advantage of using a microarray is that it also allows for detection of copy number variants (CNVs, microdeletions and microduplications), for example a duplication of the SHOX gene. Triple SHOX gene copy syndrome is associated with very tall stature and relatively long legs [16]. It also enables the detection of uniparental disomy (UPD), for example Beckwith-Wiedemann syndrome [40]. However, one should note that a normal chromosomal microarray result does not always exclude UPD, as shown for UPDs in chromosome 15 [41]. Further, the difference in costs between the two diagnostic tools may play a role in the decision.

If MFS appears likely because of the compliance with the Revised Ghent criteria [20], a clinical geneticist (preferably affiliated to a Marfan expert clinic) may differentiate between MFS and several Marfan-like syndromes and perform genetic testing of *FBN1* and/or a panel of genes including *FBN1*. In case of a positive diagnosis, genetic counselling is offered to the patient and family.

In children with clinical features consistent with another primary growth disorder, further diagnostic workup by a clinical geneticist or paediatric endocrinologist may be warranted. Traditionally, a candidate gene approach is taken if clinical features are highly suggestive for a specific genetic syndrome, for example based on one of the established clinical scores. Presently, targeted gene panels are being increasingly used in such cases, (reviewed in [1]). In cases with an apparent novel form of syndromic TS, nontargeted trio exome sequencing may be indicated. This can indeed lead to unsuspected novel causes, such as an activating variant of *NPR2* [42] or an inactivating variant of *NPR3* [43].

If a secondary growth disorder appears likely, further diagnostic procedures depend on the specific clinical features. Obese children display an accelerated growth and an advanced bone age [44], which sometimes presents as HSDS > +2. However, pubertal and skeletal development are usually advanced and consequently adult height is within the normal range [45]. AG due to hyperthyroidism is very rare, and can easily be diagnosed by serum FT4 and TSH. Important diagnostic clues for familial glucocorticoid deficiency include hyperpigmentation, hypoglycaemia and seizures [13]. GH overproduction is extremely rare in the paediatric age range but should be excluded if the physical exam, growth charts and serially elevated IGF-1 levels are suggestive of this condition and no other cause be identified.

Management of the tall child

Obviously, management is primarily dependent on the underlying diagnosis. In most cases no pathologic cause can be found (ITS), and in some of them the predicted adult height is so tall that children and their parents may ask for a treatment to limit adult height. This request can also come from very tall syndromic children.

If the child and parents are indeed worried that adult height will become excessive, the estimated PAH plays an important role. Obviously, the accuracy of PAH increases by age, but at the same time the potential reduction of adult height by an intervention decreases. In the Netherlands, we advise to repeat a bone age and PAH estimation if the PAH is >2.3 SDS and if current height is 15 cm lower, so that a timely and informed decision can be made whether or not the patient and his or her family are seeking height-reducing treatment or not. For the tall population of the Netherlands, a PAH of 2.3 SDS equals 200 cm for boys and 185 cm for girls. When patients present at a later stage, epiphysiodesis is not effective anymore. If puberty starts late or shows a slow progression, one should be aware of the possibility that attained height may be substantially higher than predicted, so that more frequent bone age assessments may be indicated.

If the tall adolescent and the parents indeed consider an intervention to reduce adult height, it is the task of the paediatric endocrinologist to fully discuss the pros and cons of such intervention with them. In the past, high doses of sex hormones were prescribed in such cases, but the risk of later fertility problems in treated women has made this treatment obsolete [46,47]. At present, the only intervention we offer is percutaneous epiphysiodesis. In the discussion with the patient and

parents it is important to assess their perspective and coping abilities, and inform them about the predicted effect on adult height and about the possible adverse effects. The predicted effect is a loss of one third of the expected residual growth and the adverse events (e.g. complications of the operation) are usually mild [48-50]. Clearly, this is a personal decision from the part of the patient and his or her parents, based on their personal values, concerns and future outlook on life as an extremely tall adult. In our experience, only a subset of patients that are offered the option of epiphysiodesis, ultimately choose for surgical intervention and in cases of persistent doubt, we typically advise patients to refrain from any type of surgical therapy.

Conclusion

Diagnosis and management of children and adolescents with TS/AG is a challenge because of the arbitrary definitions, large number of potential (mostly rare) causes and the nonspecific presentation of the most relevant disorders (KS and MFS), including a height within the reference range. Increased awareness of the clinical features of KS and MFS at all echelons of preventive and curative medicine is needed to increase the percentage of cases diagnosed in childhood. If KS is suspected, microarrays appear a more efficient tool than karyotyping if microarrays are readily available to the practitioner at a reasonable cost. Management is primarily dependent on the diagnosis, but also includes an accurate adult height prediction. In case of a tall predicted adult height, a balanced discussion with the child and parents is needed about pros and cons of surgical intervention.

Acknowledgements

This paper is based on the Dutch guideline on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children and Adolescents", initiated by the Paediatric Association of the Netherlands, summarized by Lauffer et al [1]. We acknowledge the contributions of all members of the Working Group (Drs G.A.Kamp, B. Bakker, J. de Wilde, S.G. Kant) and dr. L.A. Menke.

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

JMW is member of advisory boards of Merck, Ammonett, Aeterna Zentaris, and Agios and received speaker's fees from Pfizer, Versartis, Sandoz, Lilly, Novo Nordisk, JCR, Merck and Ipsen. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The authors received no funding for writing this paper.

Conflicts of interest

Authors declare no potential Conflicts of Interest.

References

1. Lauffer P, Kamp GA, Menke LA, on behalf of the Dutch Working Group on T, et al. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Tall Stature and/or Accelerated Growth to the General Paediatrician. Horm Res Paediatr. 2019;91(5):293-310.

2. van Dommelen P, van Zoonen R, Vlasblom E, Wit JM, Beltman M, Expert C. Guideline for referring short or tall children in preventive child health care. Acta Paediatr. 2021;110(4):1231-8.

3. Hermanussen M, Cole J. The calculation of target height reconsidered. Horm Res. 2003;59(4):180-3.

4. Quigley CA, Ranke MB. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Rotterdam: Growth Analyser; 2016 [cited 2018 2018 April 5]. Available from: http://www.icped.org.

5. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. Arch Dis Child. 1999;80(2):192-5.

6. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):622-6.

7. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2013;163C(1):55-63.

8. Chiu HH, Wu MH, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. Mayo Clin Proc. 2014;89(1):34-42.

9. Groth KA, Stochholm K, Hove H, et al. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. Clin Res Cardiol. 2017;106(2):105-12.

10. Redlich A, Lessel L, Petrou A, Mier P, Vorwerk P. Multiple endocrine neoplasia type 2B: Frequency of physical stigmata-Results of the GPOH-MET registry. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(2):e28056.

11. Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Phenotype-Driven Diagnostic of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Macrocephaly, But Neither Height nor Weight Development, Is the Important Trait in Children. Cancers (Basel). 2019;11(7).

12. Leger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):373-86.

13. Chung TT, Chan LF, Metherell LA, Clark AJ. Phenotypic characteristics of familial glucocorticoid deficiency (FGD) type 1 and 2. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(5):589-94.

14. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: Constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):4535-41.

15. Thomsett MJ. Referrals for tall stature in children: a 25-year personal experience. J Paediatr Child Health. 2009;45(1-2):58-63.

16. Upners EN, Jensen RB, Rajpert-De Meyts E, Duno M, Aksglaede L, Juul A. Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. Acta Paediatr. 2017;106(10):1651-7.

17. Stalman SE, Pons A, Wit JM, Kamp GA, Plotz FB. Diagnostic work-up and follow-up in children with tall stature: a simplified algorithm for clinical practice. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(4):260-7.

18. de Arriba Munoz A, Dominguez Cajal M, Rueda Caballero C, Labarta Aizpun JI, Mayayo Dehesa E, Ferrandez Longas A. Sitting height/standing height ratio in a Spanish population from birth to adulthood. Arch Argent Pediatr. 2013;111(4):309-14.

19. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozen A, Bekiroglu N. Upper segment/lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children. Acta Paediatr. 2005;94(4):407-13.

20. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47(7):476-85.

21. Fredriks AM, Van Buuren S, van Heel WJ, Dijkman-Neerincx RH, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child. 2005;90(8):807-12.

22. Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, et al. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. Genet Med. 2014;16(3):246-50.

23. Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, et al. Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proved Marfan syndrome in a Japanese population. Am J Cardiol. 2009;103(8):1146-8.

24. Kwun Y, Kim SJ, Lee J, et al. Disease-specific Growth Charts of Marfan Syndrome Patients in Korea. J Korean Med Sci. 2015;30(7):911-6.

25. Quanjer PH, Capderou A, Mazicioglu MM, et al. All-age relationship between arm span and height in different ethnic groups. Eur Respir J. 2014;44(4):905-12.

26. Gerver WJM, Gkourogianni A, Dauber A, Nilsson O, Wit JM. Arm Span and Its Relation to Height in a 2- to 17-Year-Old Reference Population and Heterozygous Carriers of ACAN Variants. Horm Res Paediatr. 2020;93(3):164-72.

27. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med. 1998;158(12):1309-14.

28. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):E508-17.

29. Faivre L, Collod-Beroud G, Ades L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? Clin Genet. 2012;81(5):433-42.

30. Schibler D, Brook CGD, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. Helv Paediat Acta. 1974;29(4):325-33.

31. Ratcliffe SG, Butler GE, Jones M. Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. IV. Birth Defects Orig Artic Ser. 1990;26(4):1-44.

32. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. Acta Paediatr. 2011;100(6):793-806.

33. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome. J Med Genet. 1990;27(9):571-6.

34. Gibson WT, Hood RL, Zhan SH, et al. Mutations in EZH2 cause Weaver syndrome. Am J Hum Genet. 2012;90(1):110-8.

35. Greulich WW, Pyle SJ. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. California: Stanford University Press; 1959.

36. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. J Pediatr. 1952;40(4):423-41.

37. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):4868-74.

38. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice - part 2. Horm Res Paediatr. 2011;76(1):10-6.

39. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice - part 1. Horm Res Paediatr. 2011;76(1):1-9.

40. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2010;18(1):8-14.

41. Tucker T, Schlade-Bartusiak K, Eydoux P, Nelson TN, Brown L. Uniparental disomy: can SNP array data be used for diagnosis? Genet Med. 2013;14(8):753-6.

42. Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Premsler T, et al. An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):E1988-E98.

43. Boudin E, de Jong TR, Prickett TCR, Let al. Bi-allelic Loss-of-Function Mutations in the NPR-C Receptor Result in Enhanced Growth and Connective Tissue Abnormalities. Am J Hum Genet. 2018;103(2):288-95.

44. de Groot CJ, van den Berg A, Ballieux B, et al. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. Horm Res Paediatr. 2017;87(4):254-63.

45. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. Int J Obes (Lond). 2012;36(4):535-41.

46. Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, et al. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5233-40.

47. Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, et al. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):1098-105.

48. Benyi E, Berner M, Bjernekull I, et al. Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysiodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys. Int J Pediatr Endocrinol. 2010;2010:740629.

49. Goedegebuure WJ, Jonkers F, Boot AM, et al. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. Arch Dis Child. 2018;103(3):219-23.

50. Hindmarsh PC. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. Arch Dis Child. 2018;103(3):207-8.

51. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Fet al. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000(314):1-27.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.659

Update on Congenital Adrenal Hyperplasia

Actualización sobre hiperplasia suprarrenal congénita

Nils P. Krone

University of Sheffield. Sheffield (United Kingdom)

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) represents a group of autosomal recessive disorders in steroid hormone biosynthesis causing deficient cortisol biosynthesis. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in the general population of Western countries is approximately 1 in 10,000 to 1 in 15,000 life births with about 95% of cases caused by 21-hydroxylase deficiency. After the introduction of replacement therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids in the 1950s, CAH has become a chronic life-long condition with associated comorbidities and long-term health implications. Increasing evidence suggests that unfavourable outcomes can involve all organ systems. Thus, an important emerging task for paediatricians providing care for children and young people with CAH is the prevention of such long-term health problems. The caring physician should be aware of co-morbidities involving cardiovascular disease, metabolic complications, fertility problems, psychosexual and psychologic health. Patients are ideally looked after by a multi-disciplinary team. A key challenge remains the pharmacotherapy with current approaches that struggle to keep the balance between glucocorticoid overexposure and androgen excess. Over the life-span type and relative dose of glucocorticoid can change. The relative mineralocorticoid dose per body surface area declines with increasing age. Recent evidence suggests that significant differences in treatment regimens persist that are not necessarily explained by interindividual differences. Replacement doses are monitored by clinical and biochemical parameters, with suppression of steroid hormones commonly indicating overtreatment. Several novel experimental pharmacotherapies with the aim to reduce glucocorticoid exposure and to mimic physiological glucocorticoid secretion are under development. The approach to treatment and monitoring remains highly variable and the effects on long-term outcomes remain elusive. This presentation will provide an update on current developments covering care provision, novel adrenal-specific biomarkers with the potential to improve monitoring and experimental approaches. All these ongoing efforts have in theory the potential to improve CAH management; however, the evidence for improved long-term outcomes and large cohorts is still suboptimal.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.649

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

A practical approach in genetic investigation of children with isolated short stature

Un enfoque práctico en la investigación genética de niños con talla baja aislada

Alexander Jorge

Genetic Endocrinology Unit. University of Sao Paulo School of Medicine. Sao Paulo (Brazil)

Short stature is defined by height more than 2 standard deviation scores below the mean observed in age and sex reference population (height SDS <-2) and, by definition, affects 2.3% of children. The majority of children with short stature are healthy and do not present any alteration in clinical or laboratory exam that could elucidate the cause of their growth impairment [1]. These children are classified according to their birth weight and length as having idiopathic short stature (ISS) or born small for gestational age (SGA), which can also be called as non-syndromic or isolated short stature.

Human height is a high heritable trait [2]. Several common variants (with a minor allele frequency greater than 5%) located throughout the genome explain around 25% oh height variability in general population [3]. Each of these frequent variants has an impact of 1-2 mm on height. Additionally, rare variants (with frequency less than 1%) may exert an effect of 10 to 20 times greater [4-6]. Although short stature can be caused by a combination of common genetic variants with a small impact on growth in a polygenic inheritance, especially in mild and isolated cases, several monogenic defects have been appointed as cause of the growth impairment in children with ISS or born SGA [7]. Multiple studies have applied multigene sequencing analysis [whole exome sequencing (WES) or targeted gene panel] to investigated children with isolated short stature. A recurrent observation of these studies is that approximately 1.5% of children with isolated short stature are the mildest clinical presentation of Noonan syndrome or neurofibromatosis type 1 [8-10]. Additionally, defects in several genes were associated with short stature and unspecific or absence of additional clinical symptoms and/or signals.

Defects located in genes related to somatotropic axis, as intuitively expected, were identified in several children classified as ISS or born SGA. The growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are the key components of the somatotropic axis, which is recognized as the main endocrine regulator of longitudinal growth. For this reason, defects in genes that participate in the GH/IGF-1 pathway have always been the target of researches looking for genetic causes of short stature. These gene defects (summarized in Table 1) can disrupt from the synthesis of GH to the action of IGF-1. Although typical alterations in laboratory tests may indicate a candidate gene, some affected individuals have subtle findings of GH/IGF-1 deficiency or resistance and are classified as having ISS or SGA.

Longitudinal bone growth occurs due to endochondral ossification process that takes place in the growth cartilage. Proliferation and differentiation of the chondrocytes are part of that process, as well as the synthesis of extracellular matrix. Endochondral ossification is regulated by endocrine, paracrine and autocrine factors. Defects in genes that encode or regulate the expression of these factors have been recognized as cause of several skeletal dysplasias. More recently, it has increased the number of genes related to growth plate which are also associated with ISS or SGA (summarized in Table 1). Some affected individuals may have mild disproportionate short stature and/or nonspecific skeletal abnormalities.

Defects in the most genes described in Table 1 were firstly associated with extreme phenotypes and/or syndromic forms of growth disorders. Over the past years, with the greater availability of next-generation sequencing (NGS) techniques, it has become possible to identify an increasing number of genetic causes of short stature in children with the mildest spectrum of the diseases.

As a rule, the diagnoses of genetic conditions associated with short stature are realized based on clinical and

Table 1. Genes associated with isolated short stature.

Gene	Additional features	Year of first association with ISS	Ref
Genes related to the GH/IGFs axis			
GHR	Laboratory evaluation suggests partial GH insensitivity	1995	(11)
GH1	Low growth velocity and delayed bone age	2003	(12)
IGF1R	Children usually were born small for gestational age, have microcephaly and have high levels of IGF-1 (basal and/or during GH therapy)	2003	(13)
IGFALS	Very low levels of IGF-1 and IGFBP-3 with mild short stature	2004	(14)
GHSR	ISS and DGH phenotype within the same family; delay in puberty in some children	2006	(15)
IGF1	Birth weight and birth length in the lower limit of the normal range	2012	(16
PAPPA2	High levels of IGF-1 and IGFBP-3	2016	(17)
STAT5B	Laboratory evaluation suggests partial GH insensitivity; elevated IgE and eczema	2018	(18)
Genes related to the growth plate			
SHOX	Abnormal body proportion; presence of Madelung deformity in relatives	1997	(19)
NPR2	Nonspecific skeletal abnormalities; some children have abnormal body proportion	2013	(20)
ACAN	Advanced bone age, poor pubertal spurt and early-onset osteoarthritis	2014	(21)
FGFR3	Normal body proportion was described in only one family	2015	(22)
NPPC	Small hands; only six affected individuals from two families were described	2018	(23)
IHH	Abnormal body proportion in most cases; shortening of the middle phalanx of the 5th finger	2018	(24)
COL2A1, COL11A1/2	Abnormal body proportions and nonspecific skeletal abnormalities	2021	(25)

laboratory findings. In these cases, where the diagnosis was made based on the patient's phenotype, genetic testing is generally targeted for a particular gene or genetic defect, a candidate gene approach. This strategy mainly serves to confirm the diagnosis and subcategorization. In this scenario, genetic tests become especially important in mild or atypical cases where the clinical diagnosis is difficult. However, this candidate gene approach is not feasible when there are no specific findings to guide the recommendation of the specific genetic test, it is the case of most children with ISS or SGA.

In the absence of a particular phenotype that helps in the indication of a specific genetic testing, a broad evaluation of the genome is the logical choice to conduct a genetic investigation. In the Figure 1 there is a suggestion on how to proceed to genetic evaluation of a child with isolated short stature. The candidate gene approach may be useful if there is a characteristic finding, but a multiple-gene testing approach is generally preferable. The option of using a targeted gene panel or WES is dependent on availability, but with the gradual reduction in cost, it is likely that WES will soon be the most used methodology, and the analysis will be guided by knowledge of the genes capable of generating phenotype of isolated short stature.

Identifying the genetic etiology of short stature has important consequences:

1. Enables accurate genetic counseling
2. Allows the identification of other affected members of the family fast and at a lower cost
3. Provides information that should guide patient follow-up and treatment

The proportion of ISS and SGA children with an identified monogenic defect is relatively small (approximately 15%) and information on specific approaches is still

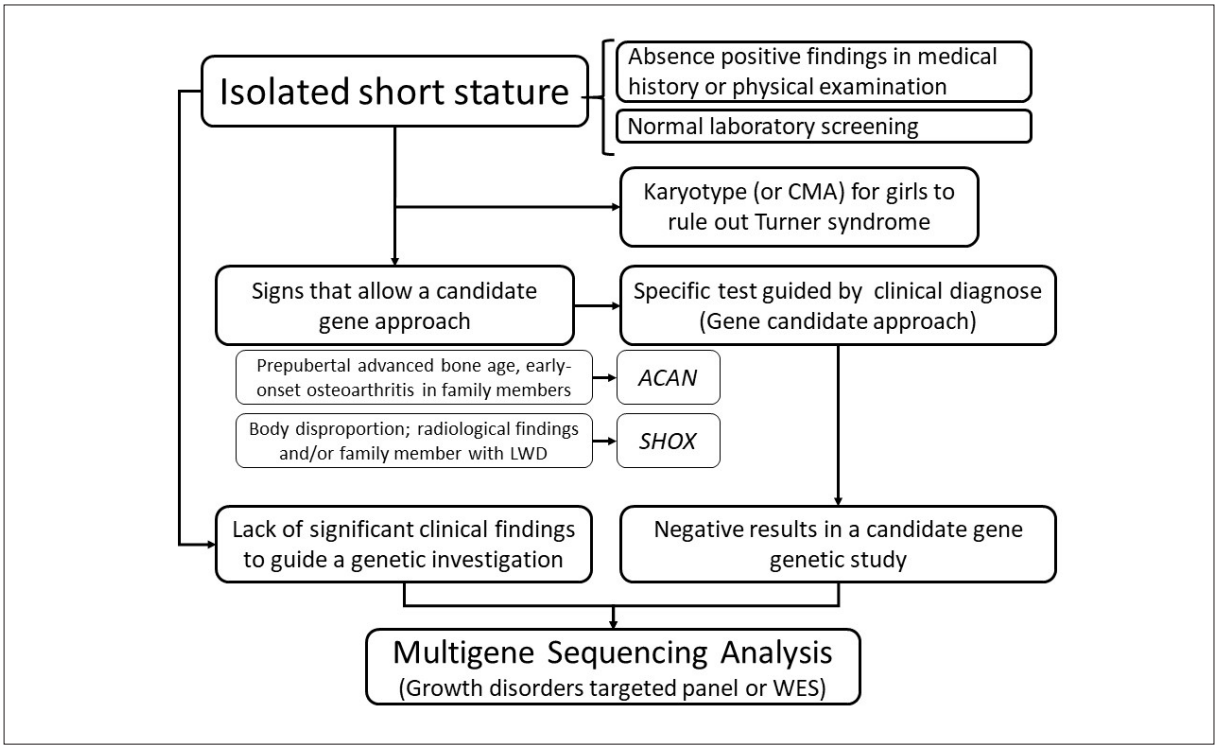


Figure 1. Flowchart suggesting how to proceed to genetic evaluation of a child with isolated short stature. CMA = chromosomal microarray. Leri-Weill dyschondrosteosis = LWD. Whole exome sequencing = WES.

limited. However, it is expected that new protocols will be proposed aiming at a more accurate approach to treat growth disorders based on their genetic cause.

Conflicts of interests

AALJ has received consulting fees from NovoNordisk and Biomarin.

References

1. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. Growth Horm IGF Res. 2019;44:20-32.

2. Jelenkovic A, Sund R, Hur YM, et al. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. Sci Rep. 2016;6:28496.

3. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700000 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2018;27(20):3641-9.

4. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. Nature. 2017;542(7640):186-90.

5. Zoledziewska M, Sidore C, Chiang CWK, et al. Height-reducing variants and selection for short stature in Sardinia. Nat Genet. 2015;47(11):1352-6.

6. Scalco RC, Hwa V, Domene HM, et al. STAT5B mutations in heterozygous state have negative impact on height: another clue in human stature heritability. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):291-6.

7. Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(1):70-8.

8. Freire BL, Homma TK, Funari MFA, et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2023-30.

9. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. Genet Med. 2018;20(6):630-8.

10. Wang SR, Carmichael H, Andrew SF, et al. Large-scale pooled next-generation sequencing of 1077 genes to identify genetic causes of short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):E1428-37.

11. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idio-

pathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. N Engl J Med. 1995;333(17):1093-8.

12. Millar DS, Lewis MD, Horan M, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. Hum Mutat. 2003;21(4):424-40.

13. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med. 2003;349(23):2211-22.

14. Domene HM, Bengolea SV, Martinez AS, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. N Engl J Med. 2004;350(6):570-7.

15. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. J Clin Invest. 2006;116(3):760-8.

16. Batey L, Moon JE, Yu Y, et al. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight Into IGF1 haploinsufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):E153-9.

17. Dauber A, Munoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. EMBO Mol Med. 2016;8(4):363-74.

18. Klammt J, Neumann D, Gevers EF, et al. Dominant-negative STAT5B mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. Nat Commun. 2018;9(1):2105.

19. Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. Hum Mol Genet. 2001;10(26):3083-91.

20. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):E1636-44.

21. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):E1510-8.

22. Kant SG, Cervenkova I, Balek L, et al. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. Eur J Endocrinol. 2015;172(6):763-70.

23. Hisado-Oliva A, Ruzafa-Martin A, Sentchordi L, et al. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. Genet Med. 2018;20(1):91-7.

24. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(2):604-14.

25. Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al. Familial short stature - a novel phenotype of growth plate collagenopathies. J Clin Endocrinol Metab. 2021;dgab084. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab084. Online ahead of print.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.655

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

Papel de la epigenética en el crecimiento del niño PEG

Role of epigenetics in the growth of the SGA children

Abel López Bermejo

Endocrinología Infantil. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona, Girona (España)

La epigenética estudia los mecanismos que regulan la expresión génica sin causar modificación en la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos son la modificación de histonas, la metilación del DNA y los ARN de interferencia (un tipo de ARN no codificante). Puesto que algunos de estos mecanismos responden a factores ambientales, se ha señalado la epigenética como la mediadora entre el ambiente y la expresión génica[1].

En pediatría, destaca el papel de la epigenética en la ontogenia del individuo, específicamente, en el crecimiento pre y postnatal, el desarrollo del sistema nervioso central y el metabolismo. Aproximadamente unos 200 genes (1% del total de genes codificantes) presentan una regulación epigenética especial, de tal manera que se expresan exclusivamente bien por el alelo materno, bien por el paterno. Son conocidos como genes de impronta genética. Dicha impronta genética obedece a cambios complejos en la metilación del DNA y a la regulación por ARNs no codificantes[2].

Los niños con bajo peso al nacimiento (PEG) presentan frecuentemente alteraciones epigenéticas. En los últimos 20 años se han podido caracterizar gran parte de las bases epigenéticas del síndrome de Silver-Russell y de otros síndromes de impronta genética que cursan con hipocrecimiento pre y postnatal[3]. Nuestro grupo y otros han descrito como la regulación epigenética y, particularmente, la impronta genética pueden afectar también al crecimiento pre y postnatal en niños sanos de la población general[4,5].

Se describe el papel de la epigenética en el crecimiento pre y postnatal así como las alteraciones epigenéticas más importantes descritas en niños PEG. La presentación se centra en la metilación del DNA y en la impronta genética (otros mecanismos de regulación epigenética están fuera del alcance de este trabajo).

La importancia de la epigenética en el crecimiento prenatal queda reflejada por el hecho de que el grado de metilación de tan solo 23 genes en placenta y sangre de cordón pueda explicar el 70-85% de la varianza del peso al nacimiento, mientras que los estudios de variación genética sólo han podido explicar un 10-15%. Entre estos genes, destaca *GRB10*, que inhibe la señal intracelular de los receptores de IGF-I y de insulina (esenciales para el crecimiento prenatal) y cuya duplicación por disomía uniparental materna es una causa conocida del S. de Silver-Russell[6].

Se han descrito también alteraciones de la metilación del propio gen *IGF1* (no improntado) y de la región de impronta genética del *IGF2* en relación con el crecimiento prenatal en la población general. Alteraciones en esta región improntada (que conllevan a una disminución de la expresión de *IGF2* por el alelo paterno) se han descrito adicionalmente en niños PEG no sindrómicos y en pacientes con S. de Silver-Russell[4,7,8]. De hecho, es conocido que la hipometilación de la región de control de la impronta genética del *IGF2* es la principal causa de S. de Silver-Russell[9].

El *DLK1* es un gen improntado involucrado en el desarrollo y función del tejido adiposo. La ausencia de expresión por pérdida del alelo paterno en caso de disomía uniparental materna causa el S. de Temple, cuya expresión clínica se solapa con la del S. de Silver-Russell y el S. de Prader-Willi[10]. Nuestro grupo ha descrito además cómo variaciones en los valores normales de expresión y metilación del locus de impronta genética del *DLK1* se asocian al crecimiento pre y postnatal en la población general[5].

En conjunto, estos resultados indican que los genes improntados paternos promueven el crecimiento prenatal (mientras que los maternos lo limitan). Estos estudios indican también que los diferentes síndromes de impronta genética comparten similitudes en los

mecanismos de regulación y en sus manifestaciones clínicas[11]. Finalmente, las modificaciones epigenéticas descritas en niños PEG se asocian también al crecimiento pre y postnatal en niños sanos.

Ampliando los estudios de la regulación epigenética del crecimiento pre y postnatal, hemos descrito cómo el grado de metilación de la región de impronta genética *C19MC* (implicado en la diferenciación celular; aun sin correlato con patología humana) explica, al menos en parte, la relación entre el tamaño materno y el de la descendencia[12]. Estos resultados indican que la relación entre madres más altas e hijos más altos no se debe exclusivamente a la herencia genética, sino que es también consecuencia de modificaciones epigenéticas que afectan a la diferenciación celular.

Finalmente, se resume la indicación de estudios epigenéticos en niños PEG con talla baja, dentro del contexto de la aproximación diagnóstica al hipocrecimiento que caracteriza a estos niños[13].

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. Hum Reprod Update. 2011 May-Jun;17(3):397-417.

2. What is Genomic Imprinting? (2021, 10 de mayo). Geneimprint. https://www.geneimprint.com

3. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay DJ, Grønskov K, Riccio A, Linglart A, Netchine I. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular change affecting imprinted loci. Clin Epigenetics. 2015 Nov 14;7:123.

4. St-Pierre J, Hivert MF, Perron P, Poirier P, Guay SP, Brisson D, Bouchard L. IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. Epigenetics. 2012 Oct;7(10):1125-32.

5. Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Bassols J, Cavelier P, Magret A, Sabench C, de Zegher F, Ibáñez L, Feil R, López-Bermejo A. The placental imprinted DLK1-DIO3 domain: a new link to prenatal and postnatal growth in humans. Am J Obstet Gynecol. 2017 Sep;217(3):350.e1-350.e13.

6. Turan N, Ghalwash MF, Katari S, Coutifaris C, Obradovic Z, Sapienza C. DNA methylation differences at growth related genes correlate with birth weight: a molecular signature linked to developmental origins of adult disease? BMC Med Genomics. 2012 Apr 12;5:10.

7. Le Stunff C, Castell AL, Todd N, Mille C, Belot MP, Frament N, Brailly-Tabard S, Benachi A, Fradin D, Bougnères P. Fetal growth is associated with CpG methylation in the P2 promoter of the IGF1 gene. Clin Epigenetics. 2018 Apr 19;10:57.

8. Bouwland-Both MI, van Mil NH, Stolk L, Eilers PH, Verbiest MM, Heijmans BT, Tiemeier H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW, Steegers-Theunissen RP. DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the generation R study. PLoS One. 2013 Dec 12;8(12):e81731.

9. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliek J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2017 Feb;13(2):105-124.

10. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. J Med Genet. 2014 Aug;51(8):495-501.

11. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 8;106(3):802-813

12. Prats-Puig A, Xargay-Torrent S, Carreras-Badosa G, Mas-Parés B, Bassols J, Petry CJ, Girardot M, D E Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB, Feil R, López-Bermejo A. Methylation of the C19MC microRNA locus in the placenta: association with maternal and chilhood body size. Int J Obes (Lond). 2020 Jan;44(1):13-22.

13. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. Endocr Rev. 2018 Dec 1;39(6):851-894.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.654

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Actualización genética y clínica

Constitutional delay in growth and puberty. Clinical and genetic update

José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau

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

Resumen

El retraso constitucional del crecimiento y pubertad es de etiología desconocida pero frecuentemente tiene una presentación familiar. Los estudios de asociación de genoma completo y de secuenciación de nueva generación han permitido elucidar las bases genéticas del retraso puberal. El retraso puberal y el hipogonadismo hipogonadotropo comparten mecanismos moleculares de manera que se especula que ambas entidades formarían parte de un mismo espectro clínico. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el retraso puberal puede tener implicaciones para la salud en la edad adulta. Variantes genéticas asociadas al hipogonadismo hipogonadotropo se encuentran con más frecuencia en los pacientes con retraso puberal que en la población control. Se han identificado defectos monogénicos en los genes IGSF10, HS6ST1, FTO y EAP1 asociados al retraso puberal aislado. El diagnóstico diferencial del retraso puberal con el hipogonadismo hipogonadotropo puede ser difícil de realizar y se fundamenta en la evaluación clínica y en ocasiones es necesario realizar estudios hormonales dirigidos que incluye la determinación de los niveles de LH y de inhibina B. El tratamiento no suele ser necesario salvo si existe afectación psicológica.

Palabras clave: Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, Pubertad retrasada, Hipogonadismo, Variantes genéticas

Abstract

Constitutional delay of growth and puberty is of unknow etiology but it is frequently associated with a clear family history of delayed puberty. Genome wide association studies and next generation sequencing techniques have contributed to elucidate the molecular basis of self-limited delayed puberty. Delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism show similar clinical presentation and share molecular basis. Long term follow-up studies of patients with constitutonal delayed of puberty have showed potential medical consequences in adulthood. Genetic variants associated with hypogonadotropic hypogonadism are more frequent in patients with self-limited delayed puberty than controls. Monogenic causes of constitutional delayed puberty have been found in genes such as IGSF10, HS6ST1, FTO and EAP1. Differential diagnosis of constitutonal delay of puberty with hypogonadotropic hypogonadism may be difficult and should be based on a carefully clinical evaluation and in certain cases in specific serum hormonal determinations that should include inhibin B and LH. Treatment is only indicated if the patient shows pshycological disturbances.

Key Words: Constitutional delay of growth and puberty, Delayed puberty, Hypogonadism, Genetic variants

Introducción

El inicio de la pubertad es el resultado final de la interacción de determinantes genéticos y de un gran número de factores reguladores que incluyen elementos endógenos y señales ambientales. La reactivación de la actividad pulsátil de GnRH es el elemento clave en el inicio de la pubertad y este evento parece estar iniciado por dos mecanismos complementarios como son la pérdida del tono inhibitorio y la activación de los estímulos favorecedores, que provienen tanto de señales transinápticas como de la glia [1,2]. El descubrimiento de las kispeptnias ha contribuido a mejorar el conocimiento de la regulación de la secreción de GnRH; son secretadas por neuronas hipotalámicas y estimulan la síntesis de GnRH y a su vez su síntesis es sensible a los niveles de esteroides gonadales y al estado nutricional y metabólico. Todo ello ha hecho que las kispeptinas sean un factor primordial en la neurorregulación de la pubertad.

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (condiciones intrauterinas, estado nutricional, ambiente afectivo, enfermedades crónicas, disruptores endocrinos). Esta variabilidad, tanto en el inicio (*timing*) como en la progresión (*tempo*) es muy importante considerarla antes de poder hablar de un trastorno patológico de la pubertad. Desde un punto de vista clínico el inicio de la pubertad lo marca la aparición de los caracteres sexuales secundarios, botón mamario en la mujer y testes de 4 mL en el varón. El estudio longitudinal Andrea Prader aporta datos de normalidad en cuanto al inicio y a la secuencia del desarrollo puberal [3] que sigue una secuencia predecible y que está categorizada los estadíos por Tanner. La edad de inicio puberal muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos de condiciones de vida similares (entre 8-13 años en las mujeres y entre 9-14 años en los varones). Trabajos recientes, como el estudio longitudinal español de crecimiento [4], dividen el crecimiento en 5 grupos diferentes según la forma de madurar y se demuestra que todos ellos, en ambos sexos, pese a comenzar la pubertad a edades diferentes y tener una duración distinta, alcanzan una talla adulta similar y acorde a su genética.

Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos y ambientales. Estudios epidemiológicos y en gemelos indican que el inicio de la pubertad es altamente heredable con una regulación genética muy importante de manera que hasta un 50-80% de la variabilidad encontrada en la población normal se explicaría por factores genéticos [5].

El retraso puberal es una situación frecuente en la práctica asistencial. Las alteraciones que cursan con retraso puberal pueden tener diversas formas de presentación y no existe un consenso claro en su definición. Se entiende por pubertad retrasada a la ausencia de cualquier signo de pubertad a la edad en que la ha iniciado el 97% de la población general de la misma área geográfica, es decir, a una edad cronológica superior a 2-2.5 desviaciones estándar respecto a la media de la población de referencia. Desde el punto de vista práctico, se considera que un varón tiene un retraso puberal cuando no ha alcanzado un volumen testicular de 4 mL a los 14 años de edad cronológica y en una niña, cuando no ha iniciado el desarrollo mamario a la edad de 13 años. En ausencia de una causa identificable, el retraso puberal simple habitualmente se resuelve de manera espontánea ya que todos los pacientes alcanzan un desarrollo puberal completo. Es por ello que muchos autores la denominan un retraso constitucional de la pubertad o del desarrollo o pubertad retrasada aislada o "*self-limited delayed puberty*" o retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP) ya que en muchas ocasiones esta situación está acompañada de un retraso del crecimiento. Se trataría del grado extremo de una variante de la normalidad que consiste en un trastorno temporal de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales por retraso madurativo.

Se entiende por pubertad no progresiva, pubertad detenida o pubertad incompleta cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, presenta una ausencia de progresión de los caracteres sexuales durante dos años o cuando transcurren más de 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo en el varón y la menarquia en la mujer, en la que el término amenorrea primaria indica la ausencia de la menarquia a los 15 años de edad [6,7]. Se han publicado recientemente nomogramas que evalúan la progresión de la pubertad, expresándolo en desviación estándar por año, permitiendo identificar una progresión anormal en forma de precocidad o retraso [8,9].

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples y se pueden agrupar en tres categorías. Además del RCCP, está el hipogonadismo hipogonadotropo (HH) y el hipogonadismo hipergonadotropo. El HH incluye todas las condiciones clínicas que asocian, bien de forma permanente o transitoria, ya sea por causa congénita o adquirida, una secreción deficiente de gonadotropinas y secundariamente una insuficiencia gonadal y déficit de esteroides sexuales. Su etiología es diversa y puede ser origen hipotalámico o hipofisario. En este grupo se incluye el retraso puberal secundario a enfermedades crónicas resultado de un HH funcional. El hipogonadismo hipergonadotropo está producido por daño gonadal primario que determina unos niveles disminuidos de esteroides gonadales y secundariamente una elevación de las gonadotropinas debido a la pérdida del retrocontrol negativo; puede ser de causa congénita, como síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter, o adquirida en dónde el tratamiento del cáncer por radioterapia y/o quimioterapia adquiere especial importancia.

El RCCP es la causa más frecuente de retraso puberal y se produce en un 2-2.5% de la población. En diferentes series analizadas supone aproximadamente el 65-82% de las causas de retraso puberal en los varones y el 30-56% en las mujeres. El hipogonadismo hipogonadotropo funcional por enfermedad crónica es la segunda causa más frecuente y supone aproximadamente el 16%-20% de los casos, siendo más frecuente en mujeres y ligado a patología nutricional. La tercera causa sería el hipogonadismo hipogonadotropo permanente (congénito y tumoral) que afecta aproximadamente al 15% de las mujeres y 8% de los varones que consultan por retraso puberal y finalmente el hipogonadismo hipergonadotropo, especialmente de origen sindrómico [10,11,12]. El término de RCCP indica la coexistencia de un retraso de crecimiento que aparece ya en la primera infancia con un crecimiento lento prepuberal; sin embargo no todos los pacientes presentan este retraso de crecimiento por lo que el término no es completamente acertado. El

término constitucional refleja también la transitoriedad de la condición de manera que todos los pacientes alcanzan un desarrollo puberal completo a los 18 años, bien de manera espontánea o tras una tanda corta de esteroides sexuales.

Genética

El RCCP es de etiología desconocida, y aunque pueden existir casos esporádicos, la gran mayoría de las veces es de origen familiar. Hasta un 50-80% de los casos presentan antecedentes familiares positivos; el 80% de los varones y el 75% de las mujeres tienen un familiar de primer grado afecto de RCCP [13]. Los familiares de primer y segundo grado de probandos afectos de RCCP tienen un riesgo superior de 4.8 y 3.2, respectivamente, de presentar retraso puberal en relación a la población control [14]. El estudio de diferentes series indica que la prevalencia del retraso puberal es igual de frecuente en mujeres que en varones, si bien los varones consultan con mayor frecuencia. El retraso puberal se observa con frecuencia en muchos miembros de diferentes generaciones de una misma familia y de manera frecuente el rasgo se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante, si bien no siempre con penetrancia completa, posiblemente por la interacción de modificadores ambientales. También se han descrito otros modos de herencia como autosómica recesiva, ligado al X y bilineal [13,14].

La aplicación de los estudios de asociación de genoma completo (*Genome Wide Association Studies,* GWAS) y la secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing*) han contribuido a elucidar las bases genéticas del retraso puberal. Los estudios de asociación de genoma completo indican que un amplio número de señales genéticas intervienen en la variabilidad puberal de la población normal. Por el contrario, el retraso puberal con agrupación familiar se heredaría a través de un único o reducido número de genes. Estudios de meta análisis de GWAS sobre la edad de la menarquia han aislado 380 señales independientes que se asocian de manera significativa con la edad de la menarquia. Cada uno de estos alelos tienen un efecto variable entre 1 semana y 5 meses y todos ellos explicarían el 7.4% de la variabilidad de la edad de la menarquia de la población normal y ello correspondería al 25% de la heredabilidad del inicio puberal. De todo ello se concluye que de manera aislada, cada uno de estas variantes tiene un impacto mínimo y que existe un alto grado de heterogeneidad en los determinantes genéticos del inicio puberal. Estos datos son aplicables tanto al varón como a la mujer. Existe un solapamiento entre ciertos genes o regiones génicas asociadas al inicio y tempo puberal con las bases genéticas del HH y del síndrome de Kallmann (SK), en genes como *LEPR* (receptor de leptina), *TACR3* (receptor de neurokinina B) y *KISS1* (kispeptina) o *ANOS1* (anosmina 1) y *PCSK1* (prohormona convertasa 1) [15].

La presencia de retraso puberal en el 10% de los familiares de pacientes con HH idiopático (HHI), en contraposición con una prevalencia del 2.5% en la población general, y la posibilidad de una reversibilidad espontánea en el 15-20% de pacientes con HHI ha llevado a hipotetizar que el retraso puberal constitucional y el HH comparten mecanismos moleculares de manera que el retraso puberal aislado y el HH formarían parte de un mismo espectro clínico; el primero sería una deficiencia transitoria, que se resuelve siempre a los 18 años, y el segundo una forma permanente de deficiencia de GnRH con posibilidad de resolución más allá de los 18 años. En concordancia con esta idea se acepta que el HH, ya sea idiopático o formando parte de un SK, tiene un espectro clínico muy variable tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar.

Variantes genéticas probablemente patogénicas relacionadas con el HH idiopático se encuentran en el 53% de los familiares de pacientes con HH que presentan retraso puberal mientras que solamente están presentes en el 12% de los familiares que tienen una pubertad normal [16]. A su vez, cuando se analizan familias con historia de retraso puberal, pero en las que no existe ningún caso con HH, la prevalencia de variantes en genes relacionados con el HH es del 14.3%, mientras que en los controles es del 5.6%. Las variantes genéticas con probable patogenicidad aparecen en heterozigosis en genes como *GNRHR* (receptor del GnRH), *TAC3* (neruokinina B), *TACR3* (receptor de neurokinina B), *SEMA3* (semaforin 3A) e *IL17RD* (receptor D de interleucina 17). El hecho de que estas variantes también se encuentren en población control, si bien con menor prevalencia, y la existencia de una penetrancia incompleta y una variable expresividad de las mismas, hace que el diagnóstico diferencial genético entre HH y retraso puberal sea en ocasiones difícil. Por otro lado, Cassatella *et al* [17] al estudiar 24 genes relacionados con deficiencia de GnRH en diferentes cohortes encuentran que el 51% de los pacientes con HH asocia mutaciones en algunos de esos genes mientras que éstos solamente se encuentran en el 7% de los casos con RCCP y en el 18% de los controles. A su vez la herencia oligogénica se encuentra en el 15% de los casos de HH y solamente en el 1.4% y 2% de RCCP y controles, respectivamente. Estas observaciones llevaban a estos autores a sugerir que estas el RCCP y el HH tienen diferentes mecanismos moleculares.

Las primeras observaciones sobre la presencia de mutaciones génicas en pacientes con RCCP viene de la observación en casos de SK y de HH de familiares con retraso puberal aislado que comparten la misma mutación que el probando; esta situación se ha observado en familias con mutaciones en los genes *FGFR1* (receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico), *GNRHR* y *HS6ST1* (heparan sulfato 6 sulfo transferasa 1) [18,19]. En muchos de estos casos se produce el mecanismo de heterogeneidad alélica de manera que

diferentes mutaciones en un mismo alelo producen fenotipos variables. Este mecanismo también estaría presente en el caso de genes del eje gonadal como en los genes de las subunidades beta de la LH y de la FSH (*LHB* y *FHSB*) y de sus receptores (*LHR* y *FSHR*) en dónde el fenotipo puede ser muy variable desde retraso puberal, amenorrea primaria, infertilidad, hipogonadismo o hermafroditismo. Mediante el estudio de secuenciación del exoma completo se han encontrado variantes potencialmente patogénicas en casos con RCCP en genes que asocian una deficiencia de GnRH como *GNRHR, TAC3* y su receptor *TACR3, IL-17RD* y *SEMA3A*; sin embargo, sin estudios in vivo e in vitro que evidencien la patogenicidad de estas variantes es difícil explicar su causalidad [20,21].

La aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación ha permitido identificar genes relacionados con el retraso puberal. Se conocen dos genes que intervienen en la regulación de la secreción de GnRH y que están implicados en el RCCP. El gen ***IGSF10*** (***inmunoglobulin superfamily 10***) fue identificado en una cohorte de 111 sujetos provenientes de 18 familias [22]. Estos autores hallaron mutaciones patogénicas en este gen con un patrón de herencia autosómico dominante si bien también puede presentarse como mutación de novo y con penetrancia incompleta. Los pacientes con este gen mutado presentan olfacción normal y crecimiento normal hasta la pubertad. Estudios *in vivo* y en *in vitro* han demostrado que este gen está implicado en la migración y desarrollo de neuronas secretoras de GnRH en una fase embrionaria inicial. Este trabajo propone el concepto que defectos en la migración neuronal durante la fase embrionaria podrían presentarse con un fenotipo de retraso puberal en la adolescencia. Un insulto en esta fase podría producir una disminución en el número de neuronas a nivel hipotalámico y ello produciría un defecto funcional del eje hipotalámico productor de GnRH que elevaría el nivel de umbral para desencadenar el inicio puberal y ello conllevaría un retraso del mismo. También se han encontrado mutaciones del gen *IGSF10* en pacientes con insuficiencia ovárica prematura, en aproximadamente el 10% de los HH congénitos y en casos con HH funcional de inicio en la edad adulta como la amenorrea hipotalámica [20,21]. Estos hallazgos sugieren un solapamiento entre el RCCP y el HH funcional y en base a ello se propone que en ciertos casos con mutación en IGSF10 se requeriría un “segundo golpe” en forma de factor ambiental precipitante, como ejercicio intenso o pérdida de peso [23], para desencadenar un HH.

El segundo gen identificado es el gen ***HS6ST1*** (***heparan sulfate 6 sulfo transferase 1***) [24]. Se han encontrado mutaciones en heterocigosis en 6 familiares de tres generaciones diferentes con un fenotipo clínico de retraso puberal sin retraso de crecimiento y con talla adulta normal. Este gen se expresa en el núcleo arcuato y supraventricular, que es dónde se encuentran las neuronas KNDy (kispeptina, neurokinina B y dinorfina), y por lo tanto se encargaría de modular la actividad de las neuronas secretoras de GnRH de manera que la menor actividad sulfotransferasa a este nivel alteraría la secreción de GnRH. No se ha demostrado que produzca una disminución en el número de neuronas [20,21,25]. Se han encontrado mutaciones en este gen en el 2% de pacientes con HH idiopático [23] y se describe un patrón de herencia complejo implicándose factores epigenéticos y/o mutaciones en genes adicionales.

Se sabe que la homeostasis energética, a través de la regulación de la masa grasa y de la producción de adipoquinas, interviene en el inicio del desarrollo puberal y es frecuente la asociación entre IMC elevado y pubertad adelantada, especialmente en las niñas. Se han encontrado dos variantes raras en el gen ***FTO*** (***fat mass and obesity-related***) en pacientes con RCCP que presentan un IMC bajo durante la infancia sugiriendo una participación del metabolismo energético en el desarrollo puberal. *FTO* ejercería su acción a través de la regulación de la familia de proteínas mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) que regulan la expresión de kispeptina en función del ambiente metabólico. En animales de experimentación *in vivo* estas variantes se asocian con una pubertad retrasada [26]. Aparte de las variantes encontradas en genes relacionados con la interfase entre metabolismo y eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, como en el gen *FTO* y en genes relacionados con la acción de la leptina, se han descrito mutaciones en el gen *GHSR* (*growth hormone secretagogue receptor*) que asocian retraso puberal [27]. Recientemente se han identificado mutaciones en el gen *KLB* (*klotho-beta*) en pacientes con HH y obesidad e insulinoresistencia y en un reducido número de familiares con retraso puberal simple [28].

El control del inicio puberal está regulado por diferentes niveles de genes unos activadores y otros represores. El gen ***EAP1*** (***Enhanced At Puberty-1***) es uno de esos genes implicados en la regulación suprahipofisaria de la secreción de GnRH. Se han identificado dos variantes alélicas raras en pacientes con retraso puberal sin ningún rasgo fenotípico destacable. El gen *EAP1* codifica un factor de transcripción nuclear capaz de actuar bien a través de la transactivación del promotor del gen GnRH o por inhibición del promotor de la proencefalina, que en condiciones normales antagoniza la secreción de GnRH [29]. Otros mecanismos moleculares que intervienen en la regulación genética del inicio puberal son la impronta génica y el ARN no codificante ya que ambos mecanismos interfieren con la expresión de genes implicados en la regulación puberal a través de la interacción entre ambiente y genoma. En la tabla 1 se presentan las principales características clínicas de los defectos monogénicos asociados a retraso puberal constitucional [23].

Tabla 1. Características clínicas de los defectos monogénicos asociados con retraso puberal [23].

Gen	Probandos y Sexo	Herencia	Desarrollo puberal	Clínica asociada
HS6ST1	n = 1 (varón)	HAD	14.3	Olfación normal Crecimiento prepuberal normal
IGSF10	n = 10 (9 varones y 1 mujer)	HAD (penetrancia incompleta / novo)	13.9 – 16.5	Olfación normal Crecimiento prepuberal normal
FTO	n = 3 (varones)	HAD	-	IMC disminuido
EAP1	n = 2 (varones)	HAD	15.7 y 16.5	-

HS6ST1: Heparan sulfate 6 sulfo transferase 1; *IGSF10*: Immunoglobulin superfamily 10; *FTO*: Fat mass and obesity-related; *EAP1*: Enhanced at puberty-1

En resumen, el control genético del inicio puberal está sometido a una interacción compleja de diferentes estímulos, unos inhibitorios y otros estimuladores, que actúan conjuntamente de manera que en la infancia ejercen un control represivo que se torna liberador en el momento de iniciar el desarrollo puberal. Aquellos defectos genéticos que alteran el normal desarrollo del eje neuroendocrino encargado de la liberación de GnRH producen fenotipos variables desde un retraso puberal simple a un HH. Adicionalmente, la homeostasis energética es de vital importancia para el desarrollo puberal y defectos en este equilibrio puede condicionar un RCCP. En cualquier caso, los defectos monogénicos representan una minoría en el grupo de pacientes con RCCP y, a su vez, no existe una sintomatología característica que permita identificarlos clínicamente. Se necesitan estudios *in vitro* e *in vivo* y análisis de la segregación del fenotipo de retraso puberal en familias afectas que permitan establecer una causalidad entre las variantes alélicas encontradas en dichos genes y el retraso puberal. Por ello, los estudios genéticos en pacientes con retraso puberal solamente se justificarían en el marco de un proyecto de investigación autorizado [20,21,23].

Clínica

El RCCP es un motivo muy frecuente de consulta, tanto de talla baja como de retraso puberal. Los varones consultan con más frecuencia que las mujeres, sobre todo por la talla baja acompañante; con menos frecuencia, el motivo de consulta es la afectación psicológica por el retraso puberal, especialmente cuando la talla no está muy afectada. El RCCP se caracteriza por presentar un tempo lento de maduración que da lugar a un retraso del crecimiento con un patrón típico en el que el retraso de la talla es armónico con el retraso de la edad ósea. El patrón de crecimiento clásico de estos niños/as es muy característico y se podría resumir de la siguiente manera [30]:

a. peso y talla normales al nacimiento;

b. velocidad de crecimiento normal durante los primeros 12-18 meses de vida con disminución posterior hasta los 2-4 años, en la que el percentil de talla se sitúa en su carril genético;

c. desde los 2-4 años hasta el período prepuberal, la velocidad de crecimiento adquiere un ritmo normal pero por debajo de la media;

d. el fenómeno de disminución prepuberal de la velocidad de crecimiento se encuentra exacerbado, mostrando un distanciamiento más acusado de la curva normal de talla para su edad cronológica;

e. retraso de la talla importante para la edad cronológica, pero no para la edad ósea, la cual presenta un retraso de 2-3 años; y

f. el estirón puberal es tardío, pero acorde a la edad ósea, y se caracteriza por presentar un menor intervalo de tiempo desde el comienzo de la pubertad hasta iniciar el estirón y por ser un pico de velocidad de crecimiento inferior y menos intenso cuanto mayor sea el retraso [31].

Estudios que han evaluado longitudinalmente el crecimiento en varones con diagnósticos de RCCP una vez alcanzada la talla adulta demuestran una pérdida significativa de talla SDS ya desde el nacimiento hasta los 2 años que se mantiene hasta los 5 años a diferencia de los pacientes con HH que no experimentan pérdida de talla SDS durante los primeros 5 años de vida [32].

Los signos clínicos de pubertad empiezan a una edad ósea apropiada, aproximadamente los 11-12 años en las niñas y los 13-14 años en los niños y no se retrasan más allá de los 16 años y los 18 años de edad cronológica, respectivamente. Todos los niños/as alcanzan de forma espontánea, aunque más tarde, una maduración puberal completa y la mayoría, una talla adulta normal y adecuada para la talla genética si bien en un porcentaje variable de pacientes la talla adulta se sitúa por debajo de la talla esperada familiar.

Implicaciones para salud adulta

Se desconoce el impacto que el RCCP tiene en la salud en la edad adulta. Existen algunos trabajos que indican una afectación negativa sobre la talla adulta, densidad mineral ósea, funcionamiento psicosocial, nivel educacional y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. Por otro lado, el RCCP ejercería un papel protector para el desarrollo de cáncer de mama y de endometrio y cáncer de próstata [33].

En relación a su efecto sobre la **talla adulta** no todos los estudios indican los mismos resultados. El retraso de la pubertad aisladamente considerado no tiene impacto en una pérdida de talla y la mayoría de estudios indican que los pacientes alcanzan una talla adulta dentro de lo esperado para su rango genético. No obstante, existe un porcentaje variable de pacientes cuya talla adulta se sitúa entre 0.6 y 1.5 SDS por debajo de su talla genética [33-36]. Posiblemente las diferencias en los resultados finales tienen que ver con los diferentes criterios de inclusión. Esta menor talla adulta en relación a la talla genética estaría en relación con un menor periodo de tiempo entre el inicio de la pubertad y el brote puberal y con un menor pico de velocidad de crecimiento. Los niños con menor talla al inicio de la pubertad, mayor distancia de su talla genética, menor velocidad de crecimiento y menor grado de desproporción de segmentos alcanzarían una menor talla adulta [37]. Los pacientes que asocian una talla baja familiar y/o una velocidad de crecimiento disminuida a lo largo de la infancia y durante el periodo prepuberal tienen más riesgo de no alcanzar su rango genético [35,38]. Por el contrario, los niños con antecedentes de talla alta familiar tienden a igualar o superar su talla genética [39,40]. Igualmente, se sabe que el tratamiento con esteroides sexuales para inducir la pubertad cuando se inicia a una edad superior a 14 años en niños o 12 años en niñas no tiene impacto en la talla adulta [33].

El efecto del retraso puberal sobre la **densidad mineral ósea** en la edad adulta ha sido estudiado por diferentes autores. Los estudios en varones han mostrado resultados variables y no uniformes, posiblemente debido a la utilización de criterios de inclusión diferentes en cuanto al modo de definir pubertad retrasada y a la diferente edad en el momento de la evaluación. A su vez, no todos los estudios analizan la DMO volumétrica directamente sino que la infieren a partir de la DEXA y su relación con la talla y muy posiblemente la valoración de la DMO por DEXA infraestima la DMO en sujetos de retraso de crecimiento, incluso tras corrección de la misma para la talla [33,41]. En mujeres, una menarquia a una edad tardía se asocia con una menor DMO en la edad adulta estando ello en relación con un menor tiempo de exposición a la acción de los estrógenos. La presencia de una menor DMO en la edad prepuberal en mujeres que han presentado posteriormente una menarquia tardía indicaría que el tiempo de exposición a los estrógenos no es el único factor implicado debiendo considerar también la influencia de factores de tipo genético y ambiental [33,42]. Estudios de asociación mendeliana sugieren que la relación entre inicio puberal y DMO es causal, y no dependiente de otros factores de confusión, de modo que en mujeres se demuestra una disminución de la DMO de 0.072 a 0.074 gr/cm^2 por cada año de retraso, tanto a nivel lumbar como del cuello femoral, y en varones una disminución de 0.113 a 0.119 gr/cm^2 en varones, respectivamente [43,44]. Una edad tardía en el inicio de la pubertad se ha asociado con un mayor riesgo de fracturas durante la adolescencia, tanto en varones como en mujeres, y en mujeres esta relación también se mantiene en la edad adulta [45].

El retraso puberal puede asociar durante la adolescencia una menor **autoestima**, si bien esta observación no es unánime y se discute si depende también de la talla baja o de otros factores de índole genético (sexo y raza) y si permanece en la edad adulta. Es importante su correcta identificación ya que puede conllevar fracaso escolar y problemas psicosociales. No está claro si una pubertad tardía tiene impacto en una mayor prevalencia de trastornos psicopatológicos y conductuales o en un menor rendimiento académico en la edad adulta [33,46].

En la mujer, un posible **efecto protector** del retraso puberal sobre el riesgo de presentar cáncer de mama o de endometrio se ha asociado a un menor tiempo de exposición a los estrógenos no descartándose la implicación de factores genéticos. En el varón el efecto protector del retraso puberal sobre el riesgo de presentar cáncer de testículo o cáncer de próstata es más controvertido, si bien un reciente meta análisis encuentra una disminución de la probabilidad del 19% de desarrollar cáncer de testículo [47]. Los estudios epidemiológicos de grandes series chocan con que en el varón es más difícil definir con exactitud de manera retrospectiva un inicio tardío puberal. Estudios recientes muestran que la asociación entre enfermedad isquémica coronaria y edad de la menarquia adquiere una curva en forma de U de modo que tanto la pubertad precoz como tardía se asocian con un mayor riesgo, 12% y 6% respectivamente, después de eliminar factores de confusión como IMC, tabaquismo o nivel social. Una relación similar pero menos intensa se encuentra con la enfermedad cerebrovascular e hipertensiva, si bien queda por determinar si este mayor riesgo se asocia con mayor mortalidad [48,49]. Estudios de asociación de genoma completo han identificado ciertos loci que están relacionados de manera independiente tanto con el inicio de la pubertad como con el IMC y posiblemente estos genes sirvan de elemento de unión, al menos en parte, entre la **enfermedad cardiovascular** y el inicio puberal tardío [50]. En contraposición a lo comúnmente aceptado, todas estas observaciones, indicarían que el retaso puberal no es una condición totalmente benigna y sin implicaciones para la salud [33,51].

Diagnóstico

El diagnóstico de RCCP es un **diagnóstico de exclusión** [52]. La evaluación diagnóstica incluye una anamnesis familiar y personal detallada y una exploración clínica completa (desarrollo puberal, patrón de crecimiento, búsqueda de patología asociada y edad ósea). En la historia clínica, la anamnesis familiar ha de investigar la presencia de pubertad retrasada en familiares de primer y segundo grado (edad afeitado, edad de la menarquia, talla familiar) y búsqueda de otros signos orientativos de hipogonadismo (infertilidad/subfertilidad, hiposmia/anosmia, consanguinidad). La anamnesis personal debe hacer hincapié en datos perinatales (embarazo, parto, auxología perinatal), primera infancia (micropene, criptorquidia), historia de enfermedades previas, tratamientos crónicos, patología tumoral (cirugía, radioterapia, quimioterapia), trastornos de la conducta alimentaria, estado nutricional, psicológico y ejercicio intenso. Se deben buscar signos orientativos de enfermedades crónicas (enfermedad inflamatoria, desnutrición, enfermedades sistémicas etc …), rasgos fenotípicos específicos (síndromes de Klinefelter, Turner, CHARGE), evaluación de la presencia de obesidad y retraso cognitivo (síndrome Prader Willi, Bardet Bield) y anomalías propias del SK (hiposmia/anosmia, agenesia renal/malformación renal unilateral, paladar hendido, hipoacusia sensorial uni o bilateral). Se requiere una exploración detallada del desarrollo puberal (volumen testicular, desarrollo mamario, inicio, progresión) y en mujeres con amenorrea primaria descartar causas anatómicas. Las pruebas complementarias muchas veces no son necesarias y si se realizan deben estar orientadas en función de la sospecha clínica. Inicialmente puede ser necesario realizar ciertos exámenes básicos como una bioquímica general, marcadores de enfermedad celiaca, hemograma, hierro, ferritina, VSG y cuando se sospeche déficit hormonal realizar estudios dirigidos.

Diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotropo

La principal dificultad es el diagnóstico diferencial entre el RCCP y el HH, sobre todo en su forma parcial y cuando la edad ósea no está en rango puberal [53]. El diagnóstico diferencial entre RCCP y el HH requiere una valoración especializada. En la primera fase de la adolescencia existe un solapamiento clínico y bioquímico entre formas parciales de HH y el RCCP y es en ese momento cuando más necesario es realizar un diagnóstico diferencial que permita iniciar un tratamiento precoz en los casos necesarios. La evolución natural de la enfermedad siempre dará el diagnóstico, ya que todos los RCCP realizan una pubertad espontánea a los 18 años, pero la actitud de esperar muchas veces no es posible por el conflicto psicológico que ello conlleva para el paciente. La anamnesis familiar puede en ocasiones ser positiva, tanto en el RCCP como en el HH, y puede existir solapamiento de casos dentro de una misma familia, situación que debe ser considerada.

Desde un punto de vista **clínico**, la adrenarquia está retrasada en el RCCP y suele ocurrir a una edad normal en el HH. La edad ósea está retrasada de manera importante en el RCCP y es acorde al desarrollo puberal. En las enfermedades crónicas y déficits hormonales (GH y/o TSH) también está retasada y refleja el tiempo de evolución. En el HH suele estar normal o ligeramente retrasada y a diferencia del RCCP no se observa desarrollo puberal espontáneo cuando la edad ósea es de 13 años en la mujer y de 14 años en el varón [31]. El patrón de crecimiento prepuberal también puede ayudar a orientar el diagnóstico ya que los pacientes con HH suelen asociar talla normal durante la infancia. En la adolescencia el hábito eunucoide con un cociente segmento superior/segmento inferior inferior a 1 y/o una braza 6 cms superior a la talla pueden orientar el diagnóstico. Además del inicio puberal se debe valorar su progresión ya que hay formas parciales de HH que se presentan en forma de pubertad incompleta o detenida.

En la edad prepuberal la **determinación basal de las gonadotropinas** no es informativa ya que no discrimina entre la normalidad y patología. En la adolescencia las determinaciones basales de gonadotropinas tienen un valor limitado ya que no son capaces de discriminar entre estadío prepuberal y puberal. En el HH se observan valores muy bajos o indetectables pero dichos valores pueden ser normales en las formas parciales. Unos niveles de basales de LH > 0.65 UI/L excluyen un HH severo, no así una forma parcial [53]; otros autores han propuesto unos niveles de FSH < 1.2 UI/L como punto de corte para diferenciar los HH en los varones [54]. Para algunos autores unos niveles de LH y FSH superiores a 0.2 U/L son indicativos de inicio puberal lo que permitiría tener una actitud expectante y ver la evolución espontánea. Sin embargo, este nivel de corte en pacientes que ya han iniciado la pubertad no puede ser usado para diferenciar formas parciales de HH del RCCP. Igualmente, unos niveles inferiores a 0.2 U/L no aseguran un HH ya que pacientes con RCCP en sus fases iniciales pueden presentar estos niveles [16,55-57]. La secreción pulsátil de gonadotropinas durante el sueño puede ser de utilidad. Los niños con retraso puberal muestran una secreción pulsátil de LH cuando alcanzan una edad ósea de 11 años, no así en los HHI, si bien con métodos ultrasensibles se han detectado pulsos de LH de baja amplitud en los HHI.

Los niveles de **testosterona y estradiol** son de poca utilidad en la edad prepuberal y en las fases iniciales de la pubertad ya que sus niveles séricos se encuentran por debajo del nivel de detección en la mayoría de los inmunoanálisis. Cuando se usan inmunoensayos sensibles con umbral de detección de 10 pg/ml las mujeres con HH tienen niveles de estradiol inferio-

res o en el límite bajo de la normalidad. En el varón cuando el testículo alcanza un volumen testicular de 8-10 ml el nivel de testosterona aumenta por encima del intervalo prepuberal (1.7 nmol/l ó 0.5 ng/ml) y en ese estadío su determinación puede ser útil para descartar un hipogonadismo. Habitualmente los pacientes con HH congénito tienen niveles de testosterona inferiores a 0.86 ng/ml o 3 nmol/l [58].

La realización del **test de GnRH** permite evaluar la integridad del eje y valorar su respuesta, que es dosis dependiente y variable en función de la edad. En condiciones normales con una edad ósea superior a 11 años se demuestra un incremento significativo de la respuesta de LH (multiplica por 3-6 veces su valor basal) y de FSH (multiplica por 1.5-2 veces su valor basal). Los pacientes con RCCP presentan una respuesta más intensa que los pacientes con HH. En el HH la respuesta al test de GnRH es nula pero en función del nivel de afectación (hipotalámico o hipofisario) y de la severidad del mismo (parcial o total) se pueden observar respuestas variables; en un 30% de casos se pueden solapar sus valores con los encontrados en el RCCP. Se ha propuesto una respuesta de LH < 5.8 UI/l y FSH < 4.6 UI/l como los puntos de corte de mejor sensibilidad y especificidad [54,59] para diferenciar ambas condiciones. La variabilidad en la respuesta observada hace que en la práctica esta prueba no permita diferenciar estas dos situaciones. Se han utilizado modificaciones del test de GnRH convencional administrando GnRH en infusión iv durante 4 horas o mediante la administración de bolos repetidos. También se han utilizado diferentes **análogos de GnRH** como estímulo liberador de gonadotropinas como naftarelina, triptorelina, buserelina o leuprolide pero la falta de validación de los resultados obtenidos en series pequeñas y pacientes seleccionados, que no representan la heterogeneidad y las diferentes formas de presentación del retraso puberal, ha limitado mucho su aplicación [56]. Debido a su mayor afinidad por el receptor y a su mayor vida media ejercen un estímulo más potente y tendrían un poder mayor de discriminación entre las dos entidades. En realidad, tanto el test de GnRH como sus diferentes variantes lo que persiguen es demostrar una activación de las células gonadotropas de la hipófisis que evidencien un inicio del desarrollo puberal pero debido a la existencia de formas parciales, esta prueba, aisladamente considerada, no pueden diferenciar un RCCP de un HH [56].

El **test de hCG**, restringido al sexo masculino, mide la respuesta de testosterona por estimulación de las células de Leydig; los pacientes con RCCP muestran una respuesta positiva y los HH ausente o débil (< 2.3 ng/mL o 7.97 nmol/l). El test de GnRH cuando se combina con un test de hCG (medición de testosterona a los 3 y 19 días), ofrece una mayor significación diagnóstica con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. Los pacientes con HH tienen una respuesta significativamente inferior al grupo de RCCP [60] estableciéndose el punto de corte en 2.8 U/L para el pico de LH y de 3.6 nmol/l (1.04 ng/ml) y 9.5 nmol/l (2.74 ng/ml) de testosterona tras el test corto y largo de hCG, respectivamente.

En el varón la **inhibina B y la hormona antimulleriana** (HAM) son dos glicoproteínas producidas por las células de Sertoli; sus niveles alcanzan un pico tras el nacimiento y posteriormente descienden, pero mientras que la inhibina B aumenta de nuevo al iniciar la pubertad por la acción estimuladora de la FSH, la HAM sigue disminuyendo debido a la acción reguladora negativa secundaria al incremento de los niveles de testosterona. Los niveles de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular y la función tubular y unos niveles disminuidos son un factor predictivo de fallo testicular y de infertilidad Las determinaciones de inhibina B y de HAM son útiles para determinar la función de las células de Sertoli durante la infancia y la prepubertad al estar disminuidas en los hipogonadismos y ser normales en los pacientes con RCCP. Unos niveles de inhibina B inferiores a 35 pg/ml en varones con un volumen testicular inferior o igual a 3 ml ó menor de 65 pg/ml si el volumen es de 3 - 6 ml orientan hacia un HH [61] si bien se ha descrito que hasta un 40% de los HH (formas parciales ó adquiridas) tienen valores superiores y un 7% de los RCCP tienen valores inferiores [10]. No todos los estudios son concordantes con estos resultados. Otros autores encuentran una especificidad del 92.3% con unos niveles de inhibina B < a 111 pg/mL pero la asociación de inhibina B < a 111 pg/mL y LH basal < 0.3 UI/L aumenta la especificidad al 98% [62]. Para otros autores la combinación de testes < 1.1 mL, inhibina B disminuida y LH máxima en el test de GnRH < 4.3 UI/L se ha propuesto como la mejor manera para diferenciar el HH del RCCP en varón adolescente [31].

Los niveles séricos de inhibina B y pico de LH son variables tanto en el HH como en el RCCP y por ello existe un solapamiento de valores entre ambas entidades. Ambos parámetros carecen de una sensibilidad y especificidad adecuada para discriminar ambas entidades y ello refleja el grado de déficit de gonadotropinas y por ello, las formas parciales de HH pueden erróneamente ser diagnosticados como RCCP. En el HH los niveles pico de LH y de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular. En una serie amplia donde analizan 127 pacientes con HH, 74 con RCCP y 31 controles se observa que los pacientes con RCCP tienen niveles pico de LH superiores a 4 UI/L y niveles inhibina B superiores a 35 pg/ml [63]. Estos estudios han sido realizados sobre todo en varones por lo que no se pueden extrapolar su utilidad a mujeres.

Los niveles de inhibina B están en relación con el volumen testicular. La heterogeneidad de los estudios en cuanto a criterios de inclusión y diferente metodología utilizada hace difícil encontrar un punto de corte dis-

criminatorio y por ello se han establecido niveles de corte que oscilan entre 28.5 y 111 pg/ml. Igualmente hay que considerar que el HH es una condición heterogénea con formas parciales, formas que incluyen una reversibilidad espontánea, formas de inicio en la edad adulta y todo ello hace difícil encontrar puntos de corte discriminativos frente al RCCP. Un meta análisis reciente concluye que la inhibina es un buen marcador para diferenciar el HH del RCCP especialmente en varones con retraso puberal severo y volumen testicular ≤ a 3 mL [65] y establece como puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad 35 pg/ml y 94.7 pg/ml en caso de haber recibido primación con testosterona. En contraposición a lo que ocurre para los varones, en el caso de las mujeres existen muy pocos trabajos que estudien los niveles de inhibina B; se estima un punto de corte de 20 pg/ml para diferenciar el HH del RCCP [64].

La determinación de la HAM ha mostrado tener menor sensibilidad y especificidad que la inhibina B. En la mujer unos niveles disminuidos de HAM se correlacionan con menor volumen ovárico, menor reserva de folículos antrales y niveles disminuidos de FSH [58]. Los niveles de HAM tienen menor valor discriminatorio. Los niveles de HAM son ligeramente superiores en los pacientes con RCCP en comparación con los HH, sin embargo, no son completamente discriminativos en el estadío Tanner II donde sus niveles disminuyen fisiológicamente. Un nivel disminuido de HAM es sugestivo de HH pero es menos exacto que la determinación de inhibina B, teniendo especial interés en casos con volumen testicular inferior a 8 ml. Se describe un punto de corte de 15.4 ng/ml [61] y de 20 ng/ml [63] para diferenciar RCCP de los HH. En los pacientes con RCCP la combinación de niveles de inhibina B ≥ 28.5 pg/mL y de HAM ≥ 20 ng/mL ha mostrado incrementar la especificidad en el diagnóstico de RCCP a un 83% [65].

Recientemente se ha descrito como la **infusión de kispeptina** produce un pico de LH en el RCCP pero no en el HHC [10,66] si bien formas parciales podrían responder a la infusión continua. Los pacientes que muestran unos niveles de LH tras la infusión de kispeptina ≥ a 0.8 mUI/mL progresan hacia una pubertad normal no así los pacientes con respuestas ≤ a 0.4 mUI/mL y este test podría superar al test de GnRH y a la medición de inhibina B en predecir la evolución puberal. Sin embargo, el bajo número de paciente estudiados, la edad cronológica de los pacientes con edades entre 14 y 17 años y la existencia de pacientes con respuesta intermedia dificulta su aplicabilidad clínica [66].

La **determinación de INSL3** (factor similar a la insulina 3), basal o tras estímulo con hCG, LH o tras tratamiento con testosterona, es un marcador en estudio de la función de la célula de Leydig [67] que permitiría diferenciar los RCCP de los HH congénitos ya que estos últimos presentan una respuesta disminuida. Sin embargo, no existen datos suficientes que permitan validar su utilidad en la práctica clínica [68]. Tampoco la determinación de andrógenos adrenales como la DHEAs ha mostrado beneficio discriminatorio [63].

Otra manera de poder diferenciar un RCCP de un HH es la **prueba de la primación con dosis bajas de esteroides sexuales**. Su utilidad no sería únicamente como tratamiento sino también como prueba diagnóstica ya que los pacientes con RCCP y tras una tanda corta de 3 meses de tratamiento con dosis bajas se produciría una activación del gonadostato y una progresión del desarrollo puberal [56,69]. Igualmente, la realización de las pruebas dinámicas tras primación mejora su poder discriminatorio. Unos niveles de inhibina B superiores a 94.7 ng/L, de testosterona superiores a 10.3 nmol/l (2.97 ng/ml) tras test de hCG y un pico de LH tras estímulo con un análogo de GnRH mayor de 14.7 UI/L , todas ellas realizadas tras una primación previa con testosterona, permiten mejorar el poder discriminatorio entre RCCP e HH [70].

En definitiva, no existe ninguna prueba que permita distinguir con certeza un RCCP de un HH. La prueba de oro es la observación clínica con la constatación de un desarrollo puberal completo a los 18 años (RCCP) frente a un desarrollo ausente (HH severo) o incompleto (HH parcial). Sin embargo, la opción de "esperar y ver" no es posible ya que los pacientes exigen un diagnóstico precoz para en ocasiones recibir un tratamiento [71].

Diagnóstico diferencial con el déficit de GH

El RCCP cuando se acompaña de talla baja e hipocrecimiento, en ausencia de enfermedad crónica, obliga a realizar un diagnóstico diferencial con el déficit de GH. Ello es especialmente difícil y se fundamenta sobre todo en la auxología y el grado de retraso de la talla para su talla genética y en el estudio del patrón de crecimiento que debe ser interpretado acorde a su ritmo madurativo y a la edad ósea y con estándares de referencia adecuados. Para diferenciar estas dos situaciones se ha propuesto clásicamente realizar un estudio del eje GH-IGF tras una tanda corta de esteroides sexuales (test tras primación) pero al no existir criterios de normalidad para interpretar los resultados su utilización genera controversias y no existe una opinión uniforme al respecto.

Los estudios que apoyan su utilización tienen poca evidencia ya que el grupo de pacientes analizado es bajo y los pacientes incluidos tienen características diferentes en cuanto a edad cronológica, auxología y desarrollo puberal. Existen autores que encuentran una alta tasa de normalización cuando se realizan los test de estimulación de GH tras primación con esteroides y demuestran un incremento del pico máximo de GH [72-75] lo que indicaría que la primación reduciría el número de falsos positivos diagnosticados como déficits de GH. Por el contrario, otros estudios no

encuentran los mismos resultados y el porcentaje de pacientes con respuestas insuficientes en los test de estimulación se semejante independientemente de haber sido realizados con o sin primación [76]. Otros autores argumentan que la primación es un estímulo artificial que produce un normalización transitoria y no permanente de la secreción de GH. En relación a la evolución a largo plazo, existen estudios que indican que los pacientes diagnosticados como hiposecretores de GH pero que tienen una respuesta normal de GH tras la primación y no reciben tratamiento alcanzan una talla adulta acorde a su talla genética [77]. La ausencia de series amplias y homogéneas en cuanto a las características de los pacientes explicaría que solamente el 30-40% de los pediatras endocrinos utilicen la primación con esteroides antes de estudiar la secreción de GH. En cualquier caso es una prueba que puede ayudar a diferenciar estas dos condiciones clínicas y que debe ser realizada e interpretada de manera individualizada [78-80].

Tratamiento

El RCCP no suele requerir tratamiento, salvo que exista una afectación psicológica importante, y bastará con tranquilizar a la familia y al paciente. En la gran mayoría de casos únicamente será necesario informar al adolescente y a la familia la situación, explicarle la benignidad y transitoriedad del proceso y hacer un seguimiento clínico para comprobar un desarrollo puberal normal. Aquellos casos en los que exista afectación psicológica y repercusiones emocionales (menor autoestima, fracaso escolar) y sociales (aislamiento) serán candidatos a un tratamiento hormonal.

En el varón se administra dosis bajas de ésteres testosterona en forma de preparados depot (50 mgr/mes intramuscular en forma de cipionato) a partir de los 14 años de edad cronológica, o 12 años de edad ósea, durante un periodo de 3-6 meses. La testosterona estimula el crecimiento sin acelerar la edad ósea ni comprometer la talla adulta, induce la aparición de caracteres sexuales secundarios y como a dosis bajas no se inhiben las gonadotropinas se favorece el desarrollo puberal. No se considera necesario iniciar el tratamiento por debajo de esa edad por el riesgo de acelerar la edad ósea y afectar a la talla adulta y muchos autores consideran una edad ósea mínima de 10.5 años ya que por debajo de esa edad existe el riesgo de aceleración inadecuada de la maduración ósea. El primer ciclo de tratamiento debe ir seguido de un periodo de observación clínica (6 meses) y si es necesario se puede repetir la administración en forma de un segundo ciclo a una dosis superior de 100 mgr/mes; si tras ello no se produce un inicio del desarrollo puberal es muy posible que se trate de un HH. Habitualmente el tratamiento se interrumpe cuando se alcanza un volumen testicular de 6-8 ml. Es importante destacar que no existe un protocolo único y se describen diferentes pautas. El tratamiento con preparados intramusculares de esteres de testosterona tiene la desventaja de la tolerancia y el cumplimiento, además de la fluctuación de los niveles de testosterona y sus metabolitos en sangre y es por ello que se han realizado ensayos con preparados transdérmicos, en forma de parches o gel, o por vía oral [81,82]. El uso de testosterona en gel transdérmico (10 mgr/día al 2%) ha mostrado una eficacia similar a la terapia convencional por vía intramuscular [83] a nivel de ensayo clínico. Una posible ventaja de los preparados transdérmicos es que los niveles de testosterona que se alcanzan son más estables y además de evitar el metabolismo hepático y la posible hepatotoxicidad. Otros protocolos utilizados en el pasado incluían el uso de oxandrolona a dosis de 1.25-2.5 mg/día pero ha quedado en desuso. La utilización de los inhibidores de aromatasa de nueva generación (letrozole) permanece en investigación habiéndose publicado estudios prometedores [84,85]. En la mujer es menos frecuente su indicación y se aconsejarían dosis bajas de estrógenos a partir de los 13 años de edad cronológica u 11 años de edad ósea. Se utiliza 17 beta estradiol (vía oral 5 5 mcgr/kg/día ó preferiblemente vía transdérmica 3.1 - 6.2 mcgr/kg/día) durante un periodo de 3-6 meses para ir aumentando en ciclos sucesivos si es necesario. Se prefiere el 17 b estradiol al etinilestradiol ya que produce menor disminución de los niveles de IGF-I, tiene menor riesgo de efectos trombóticos y supone el principio activo fisiológico [86,87].

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Ojeda S, Lomniczi A. Puberty in 2013: unravelling the mystery of puberty. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10 (2): 67-69.

2. Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes. Pediatr Integral 2015; 19 (6): 380-388.

3. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood: anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. Ped Endocrinol Rev 2005; 2 (suppl 4): 425-462.

4. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañe J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). J Pediatr Endocrinol Metab. 2009; 22 (8): 715-726.

5. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations

around the World, secular trends, and changes alter migration. Endocr Rev. 2003; 24: 668-93.

6. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral. 2015; 19 (6): 389-410.

7. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. Pediatr Ann. 2018; 47 (1): e16-e22.

8. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Blomberg Jensen M, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1376-1385.

9. Lindhardt M, Johansen CP, Hagen MG, Mieritz DO, Wolthers C, Heuck JH, et al. Pubertal progression and reproductive hormones in healthy girls with transient thelarche. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1001-1008.

10. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of growth versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316.

11. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1613-1620.

12. Varimo T, Miettinen PJ, Känsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadism or constitutional delay of growth and puberty ?. An analysis of a large patient series from a single tertiary center. Hum Reprod 2017; 32 (1): 147-153.

13. Wehkalampi K, Widen E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Pattern of inheritance of constitucional delay of growth and puberty in families of adolescente girls and boys referred to specialist pediatric care. J Clin Endocrinol Metab. 2008 March; 93 (3): 723-28.

14. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5581-5586.

15. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analysis identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk Nature Genetics 2017; 49: 834-841.

16. Zhu J, Choa REY, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, Hirschhorn JN, Seminara SE, Chan YM. A shared genetic basis of self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: E646-E654.

17. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. Eur J Endocrinol. 2018; 178: 377-388.

18. Lin L, Conway GS, Hill NR, Dattani MT, Hindmarsh PC, Achermann JC. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 5117-5121.

19. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno Jr JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255: 60-69.

20. Howard SR. Genetic regulation in pubertal delay. J Mol Endocrinol 2019; 63: R37-R49.

21. Howard SR. The genetic basis of delayed puberty. Front Endocrinol 2019. doi: 10.3389/fendo.2019.00423.

22. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropoin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. EMBO Mol Med 2016; 8: 626-642.

23. Festa A, Umano GR, Del Giudice EM, Grandone A. Genetic evaluation of patients with delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism: is it worthy of consideration ?. Front Endocrinol 2020; doi: 10.3389/fendo.2020.00253.

24. Howard SR, Oleari R, Poliandri A, Chantzara V, Fantin A, Ruiz-Babot G, et al. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3420-3429.

25. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-0-sulfotransferase 1, a gene involved in extracelular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 11524-11529.

26. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropoin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. EMBO Mol Med 2016; 8: 626-642.

27. Ghrelin and growth. Perchard R, Clayton PE. Endocr Dev 2017; 32: 74-86.

28. Xu C, Messina A, Somm E, Miraoui H, Kinnunen T, Acierno J Jr, et al. KLB, enconding b-klotho, is mutated in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. EMBO Mol Med 2017; 9: 1379-1397.

29. Mancini A, Howard SR, Cabrera CP, Barnes ME, David A, Wehkalampi K, et al. EAP1 regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing. Hum Mol Genet 2019; 28: 1357-1368.

30. Mayayo E, Labarta JI, Sinués B, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, (4ª ed.) Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009; 524-550.

31. Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty: phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. Endocr Rev. 2019; 40: 1285-1317.

32. Reinehr T, Hoffmann E, Rothermel J, Lehrian TJ, Binder G. Characteristics dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. Clin Endocrinol 2019; 91: 424-431.

33. Zhu Y, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. Pediatrics. 2017; 139: e20163177.

34. Poyrazoglu S, Günöz H, Darendelier F, Saka N, Bundak R, Bas F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. J Pediatr Endocinol Metab 2005; 18: 171-179.

35. Wehkalmpi K, Päkklilä K, Laine T, Dunkel L. Adult height in girls with delayed pubertal growth. Horm Res Pediatr 2011; 76: 130-135.

36. Rohani F, Alai MR, Moradi S, Amirkashani D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. Endocrine Connections 2018; 7: 456-459.

37. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr 1995; 126: 545-550.

38. Wehkalmpi K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. Horm Res 2007; 68: 99-104.

39. Butenandt O. Constitutional and non-constitutional delay of growth and puberty. Pediatr Endocr Rev 2017; 15 (2): 132-135.

40. Butenandt O, Bechtold S, Meidert A. Final height in patients with constitutional delay of growth and development from tall statured patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 165-169.

41. Kindblom JM, Lorentzon M, Norjavaara E, et al. Pubertal timing predicts previous fractures and BMD in young adult men: the GOOD study. J Bone Miner Res 2006; 21 (5): 790-795.

42. Chevalley T,Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (9): 3424-3431.

43. Cousminer DL, Mitchell JA, Chesi A, Roy SM, Kalkwarf HJ, Lappe JM, et al. Genetically determined later puberty impacts lowered bone mineral density in childhood and adulthood. J Bone Miner Res 2018; 33 (3): 430-436.

44. Zhang Q, Greenbaum J, Zhang WD, Sun CQ, Deng HW. Age at menarche and osteoporosis: a Mendelian randomization study. Bone 2018; 117: 91-97.

45. Silman AJ. Risk factors for Colles fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteorposis Int 2003; 14 (3): 213-218.

46. Galvao TF, Silva MT, Zimmermann IR, Souza KM, Martins SS, Pereira MG. Pubertal timing in girls and depression: a systematic review. J Affect Disord 2014; 155: 13-19.

47. Maule M, Malavassi JL, Richiardi L. Age at puberty and risk of testicular cáncer: a meta-analysis. Int J Androl 2012; 35 (6): 828-834.

48. Schnabel RB. Is it all determined at menarche ?. Circulation 2015; 131: 278-229.

49. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. Circulation 2015; 131: 237-244.

50. Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira J, et al. Parent of specific allelic associations among 106 genomic loci and age at menarche. Nature 2014; 514: 92-97.

51. Chan YM, Feld A, Jonsdottir-Lewis E. Effects of the timing of sex-steroid exposure in adolescence on adult health outcomes. J Cin Endocrinol Metab 2019; 104: 4578-4586.

52. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. Arch Dis Child. 2016; 101: 481-488.

53. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available tests. Harrington J, Palmert MR. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3056-67.

54. Grinspon RP, Ropelato G, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 2811-2818.

55. Labarta Aizpún JI, Ferrer Lozano M, de Arriba Muñoz A, Vara Callau M. Retraso puberal. Pediatr Integral 2020; 24 (4): 191-207.

56. Bollino A, Cangiano B, Goggi G, Federici S, Diminuco P, Giovanelli L, et al. Pubertal delay: the challenge of a timely differential diagnosis between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty. Minerva Pediatr 2020; 72 (4): 278-287.

57. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1424-1429.

58. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamaki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev. 2019; 40: 669-710.

59. Albitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent ?. Arch Dis Child. 2016; 101: 767-771.

60. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsch PC, Dattani MT. Role of GnRH and hCG stimulation test in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitucional delay of growth and puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar 94(3): 780-785.

61. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism in boys with delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec; 95(12): 5225-32.

62. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. Clin Endocrinol. 2015; 82: 100-105.

63. Mosbah H, Bouvattier C, Maione L, Trabado S, De Filippo G, Cartes A, et al. GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty. Hum Reprod 2020; doi: 10.1093/humrep/deaa185.

64. Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2020; doi.org/10.1007/s12020-020-02582-0.

65. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH but not INSL3, IGF1 or DHEAs support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. Andrology 2015; 3: 882-887.

66. Chan YM, Lippincott MF, Barroso PS, Alleyn C, Brodsky J, Granados H, et al. Using kisspeptin to predict pubertal outcomes for youth with pubertal delay. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: e2717-e2725.

67. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11: 547-564.

68. Johansen ML, Anand-Ivell R, Mouritsen A, Hagen CP, Mieritz MG, Soeborg T, et al. Serum levels of insulin-like factor 3, anti-Mullerian hormone, inhibin B, and testosterone during pubertal transition in healthy boys: a longitudinal pilot study. Reproduction 2014; 147: 529-535.

69. Galazzi E, Persani LG. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a clinical challenge for the pediatric endocrinologist. Minerva Endocrinol 2020; 45: 354-375.

70. Sukumar SP, Bhansali A, Sachdeva M, Ahuja CK, Gorsi U, Jarial KDS, et al. Diagnostic utility of testosterona priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism. Clin Endocrinol 2017; 86: 717-724.

71. Persani L, Bonomi M, Cools M, Dattani M, Dunkel L, Gravholt CH, Juul A. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. Endocrine 2020; doi.org/10.1007/s12020-021-02626-Z.

72. Marin G, Domené H, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla F, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to

standarized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79 (2): 537-541.

73. Martinez AS, Domené H, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (11): 4168-4172.

74. Molina S, Paoli M, Camacho N, Arata-Bellabarba G, Lanes R. Is testosterone and estrogen priming prior to clonidine useful in the evaluation of the growth hormone status of short peripubertal children ?. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21(3): 257-266.

75. Müller G, Keller A, Reich A, Hoepffner W, Kratzsch J, Buckler JM, Kiess W, Keller E. Priming with testosterone enhances stimulated growth hormone secretion in boys with delayed puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17(1): 77-83.

76. Soliman A, Adel A, Sabt A, Elbukhari E, Ahmed H, De Sanctis V. Does priming with sex steroids improve the diagnosis of normal growth hormone secretion in short children ?. Indian J Endocrinol Metab 2014; 18 (suppl 1): S80-83.

77. Gon EN, Kandemir N, Ozon A, Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21(10): 963-971.

78. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature and primay insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Pediatr 2016; 86: 361-397.

79. Collett-Solberg P, Ambler G, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society internatinal perspective. Horm Res Pediatr 2019; 92: 1-14.

80. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016; 101: 96-100.

81. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood and adolescence: physiology and use in clinical practice. Endocr Rev 2020; 41: 421-456.

82. Vogiatzi M, Tursi JP, Jaffe JS, Hobson S, Rogol AD. Testosterone use in adolescents males: current practice and unmet needs. J Endocr Soc 2021; 5 (1): 1-14.

83. Chioma L, Papucci G, Fintini D, Cappa M. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. J Endocrinol Invest 2018; 41: 259-263.

84. Varimo T, Huopio H, Kariola L, Tenhola S, Voutilainen R, Toppari J, et al. Letrozole versus testosterone for promotion of endogenous puberty in boys with constitutional delay of growth and puberty: a randomised controlled trial phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2019. doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30377-8.

85. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardeshirpour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. Horm Res Pediatr 2010; 74 (6): 428-435.

86. Dunkel L, Quinton R. Induction of puberty. Eur J Endocrinol. 2014; 170: R229-R239.

87. Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. Arch Dis Child. 2017; 102 (10): 975-980.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.650

DIABETES MELLITUS

Prevención e intervención precoz de complicaciones

Prevention and early intervention for complications

Sharona Azriel Mira

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la infancia y adolescencia, que está sufriendo un incremento notable de la incidencia tanto de la DM tipo 1 (DM1) como de la DM tipo 2 (DM2). La DM2 representa aproximadamente el 90% de los casos en adultos, pero la DM1 es la más frecuente en la etapa infantil y puberal. El mayor problema lo constituye el ritmo de crecimiento de la DM. Las previsiones para las próximas décadas debido al incremento mundial de la obesidad y la vida sedentaria, calculan proporciones pandémicas de DM2, incluso en las primeras etapas de la vida. Para el 2030 se prevé que uno de cada 10 adultos tendrá DM. Esto supone un enorme impacto en la salud pública, siendo considerada por la Organización Mundial de la Salud como la primera enfermedad no transmisible, no infecciosa y de graves consecuencias para la salud mundial. La DM representa la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales; y se asocia a las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte. A pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas, los pacientes con DM siguen teniendo un exceso de morbimortalidad. Todas estas complicaciones tienen relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y su control inadecuado. Pero el impacto de la hiperglucemia no es el único factor determinante para la aparición de dichas complicaciones crónicas, si no que en su desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo, fundamentalmente. El control de la hiperglucemia y del resto de factores de riesgo ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, pero es necesario un abordaje integral del conjunto de los factores de riesgo. Dado que estos factores de riesgo se pueden iniciar en la infancia y adolescencia, son necesarias estrategias de prevención y medidas terapéuticas desde fases tempranas que hayan demostrado beneficios en la reducción de las complicaciones.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most frequent chronic diseases among young people, with an increased incidence of both type 1 DM (DM1) and type 2 DM (DM2). DM2 represents 90% of cases. But the biggest problem is the rate of growth. The forecasts for the next decades due to the worldwide increase in obesity and sedentary life, calculate pandemic proportions of DM2, even in the first stages of life. By 2030, one in 10 adults is expected to have DM. This has an enormous impact on public health, being considered by the World Health Organization as the first non-communicable, non-infectious disease with serious consequences for world health. DM represents the leading cause of blindness, renal replacement therapy (dialysis / transplantation) and non-traumatic amputation in Western countries; and it is associated with cardiovascular diseases as the first cause of death. Despite the therapeutic advances in recent decades, patients with DM continue to experience excess morbidity and mortality. All these complications are related to the time of evolution of the disease and its inadequate control. But the impact of hyperglycemia is not the only determining factor for the appearance of these chronic complications, but other risk factors also intervene in their development, such as arterial hypertension, dyslipidemia and smoking, mainly. Controlling hyperglycemia and other risk factors has been shown to be capable of reducing the incidence of microvascular and macrovascular complications, but a comprehensive approach to all risk factors is necessary. Given that these risk factors can begin in childhood and adolescence, prevention strategies and therapeutic measures are necessary from

the early stages that have shown benefits in reducing complications.

Incidencia de la DM y de sus complicaciones: ¿hasta dónde vamos a llegar?

La DM es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas que causa con la consiguiente disminución en la calidad de vida de los sujetos que la padecen, así como la pérdida de años de vida productiva y años de vida potencial a consecuencia de las complicaciones o de la mortalidad. La incidencia tanto de la DM1 y sobre todo de manera más llamativa de la DM2, está aumentando a nivel mundial en las últimas décadas, con variaciones geográficas y según las poblaciones y etnias [1]. Este incremento exponencial de la DM2 surge paralelamente a la pandemia mundial de la obesidad, relacionada con los cambios en el estilo de vida y adquisición de hábitos más occidentales como el sedentarismo o la dieta poco equilibrada. Por lo que para prevenir el desarrollo de DM2 es prioritario incidir en el origen: en la obesidad. Las autoridades de salud pública deberían implementar estrategias contra la obesidad en todas las etapas de la vida, especialmente en el período infantil. La prevención de la DM2 y de muchas otras afecciones exige por tanto, la adopción de una perspectiva que abarque todo el ciclo vital. En la fase más temprana del ciclo, cuando se inician los hábitos alimentarios y de actividad física y cuando la regulación del equilibrio energético se puede programar para el futuro a largo plazo, existe un periodo crítico en el que se puede intervenir con miras a mitigar el riesgo de padecer obesidad y DM2 en años posteriores. Aunque no es posible prevenir la DM1 con los conocimientos que tenemos actualmente, sí podemos evitar el desarrollo de las complicaciones crónicas vasculares y la muerte prematura que pueden ser consecuencia de cualquier tipo de DM.

La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la DM: hasta un 80% de los pacientes con DM fallecerá por esta razón (un 75% por aterosclerosis coronaria; un 25% por enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), y en un porcentaje similar (75%), las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización.

El impacto del aumento en la incidencia de DM se refleja asimismo en la tasa de complicaciones crónicas vasculares, siendo más frecuentes en aquellos pacientes cuyo diagnóstico de hiperglucemia se lleva a cabo en la niñez o adolescencia [2]. De ahí la necesidad de un cribado temprano de las comorbilidades y actuación terapéutica precoz para evitar su aparición. Una vez establecidas, es necesario enlentecer su progresión o empeoramiento con las medidas farmacológicas oportunas.

Los jóvenes con DM2 desarrollan más frecuentemente y precozmente complicaciones crónicas microvasculares como retinopatía, enfermedad renal y neuropatía periférica, y macrovasculares como enfermedad cardiovascular, que aquellos con DM1. El proceso aterogénico se inicia desde etapas tempranas y de manera más acelerada en estos adolescentes [2]. Además la coexistencia de hipertensión arterial (HTA), sobrepeso u obesidad y dislipidemia, también es más prevalente en los jóvenes con DM2. La presencia de comorbilidades contribuye a empeorar su pronóstico cardiovascular a largo plazo y su calidad de vida. Por otro lado, es destacable que los jóvenes con DM2 tienen un deterioro más rápido de la función de la célula beta pancreática que los sujetos que desarrollan la enfermedad más tardíamente. La mayor duración de la exposición o carga hiperglucémica condiciona asimismo un efecto pernicioso a nivel vascular que predispone a los pacientes a presentar eventos cardiovasculares, enfermedad renal y complicaciones retinianas prematuramente [3,4].

La mayor predisposición a padecer complicaciones vasculares de los jóvenes con DM obliga a mantener desde el principio una actitud terapéutica estricta optimizando al máximo el control glucémico y el resto de los factores de riesgo con un abordaje integral y multifactorail [3,4].

La tasa de mortalidad es claramente más alta en los pacientes con DM1 en todas las etapas de la vida, frente a los sujetos sanos de la misma edad y sexo. En un estudio epidemiológico realizado en Suecia basándose en su registro nacional de DM, donde se incluyeron más de 27.000 pacientes con DM1 y 135.000 controles macheados de la población general, se confirmó el exceso de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, fallo cardíaco y fibrilación auricular en pacientes con DM1[5]. Aquellos niños que debutaron con menos de 10 años tenían mayor riesgo de morbimortalidad frente a los que fueron diagnosticados después de la primera década. Desarrollar DM1 en los primeros 10 años, condicionaba una pérdida de vida de 17,7 años para mujeres y de 14,2 años para varones respecto a los controles.

En las últimas décadas, debido a los avances experimentados en el cuidado preventivo, en las pruebas diagnósticas, tratamientos farmacológicos y procedimientos de revascularización percutáneos y quirúrgicos que reciben los pacientes con DM, así como en el uso más generalizado de fármacos (antidiabéticos, estatinas, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios), se han reducido de manera significativa las complicaciones crónicas diabéticas [6,7]. El mayor descenso se ha producido en los eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, en las amputaciones de miembros inferiores así como

en el fallecimiento por descompensaciones agudas hiperglucémicas. También ha disminuido la frecuencia de la enfermedad renal crónica diabética, pero en menor proporción que las demás complicaciones. Estos resultados han sido refrendados en un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, llevado a cabo a través de datos extraídos del *National Health Interview Survey*, *National Hospital Discharge Survey*, *U.S. Renal Data System*, y del *U.S. National Vital Statistics System* durante el año 2000 [6]. Al mismo tiempo que las mejores y novedosas estrategias terapéuticas han contribuido a reducir la morbimortalidad cardiovascular en la población con DM, emergen otras complicaciones que han ido aumentado en frecuencia como las patologías tumorales, los procesos neurodegenerativos, las infecciones y los trastornos del estado de ánimo, con un impacto negativo en la salud de los pacientes [7].

¿Podemos evitar las complicaciones crónicas secundarias a la DM antes de llegar a un punto de no retorno?

La cuestión de cómo prevenir las complicaciones tardías antes de llegar al punto de no retorno e incidir positivamente en el futuro de los pacientes con DM desde edades tempranas es crucial y debería plantearse como objetivo de cualquier estrategia global terapéutica. El pronóstico funcional del paciente con DM depende en gran medida del control estricto de la glucemia, desde el diagnóstico mismo de la enfermedad, la detección y el tratamiento de las complicaciones tardías. La prevención es fundamental, ya que, si se logra un control eficiente de la glucemia, el impacto será determinante en la intensidad y en el tiempo de aparición de las complicaciones.

El principal mecanismo etiopatogénico reconocido para el desarrollo de complicaciones microvasculares en los pacientes con DM1 es la exposición prolongada a la hiperglucemia, de la misma manera que dicha exposición se considera la causa más importante para la aparición de aterosclerosis precoz y complicaciones macrovasculares [3]. Además, la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM1 es la enfermedad cardiovascular, con un riesgo medio de 3-5 veces respecto a la población general. A pesar de que la hiperglucemia no puede explicar todo el proceso aterosclerótico, sí se ha demostrado que un buen control de la misma reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. La terapia intensiva se considera el patrón oro recomendado para conseguir un buen control metabólico y reducir las complicaciones a largo plazo en los pacientes con DM1 [3,4]. Estudios epidemiológicos y prospectivos avalan que el tratamiento precoz intensivo antihiperglucemiante es capaz de reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Existe una relación continua entre el control de la glucemia y la incidencia y progresión de las microangiopatías. La HTA y el tabaquismo tienen también un efecto adverso sobre las complicaciones microvasculares. El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) es el ensayo clínico más importante realizado en pacientes con DM1 y permitió demostrar la eficacia de una pauta intensiva de control glucémico para frenar la aparición de las complicaciones microangiopáticas. Entre 1983 y 1993 se asignó aleatoriamente a 1441 pacientes con DM1 a una cohorte de terapia intensiva que incluía pauta de múltiples dosis de insulina o terapia con infusor continuo subcutáneo de insulina, o a una de tratamiento convencional. Los participantes tenían entre 20 y 34 años, con una antigüedad de la diabetes de 2-10 años, sin signos de retinopatía diabética ni historia previa de enfermedad cardiovascular, HTA o dislipidemia. La media de seguimiento fue de 6,5 años. El grupo de terapia intensiva presentó un promedio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 7,4% y el grupo convencional, del 9,1%. Una vez terminado el DCCT, todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a la evidencia de sus correspondientes sistemas sanitarios. El 93% de ellos fueron seguidos por el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC) durante 11 años, siendo los valores promedios de HbA1c finales del 8 y el 8,2%, respectivamente [8]. Se incluyeron 1375 personas de las cuales el 95% estaban en tratamiento intensivo, el 75% de los del grupo convencional original pasaron al tratamiento intensivo. En el estudio DCCT, se confirmó una reducción de las complicaciones microvasculares (retinopatía, enfermedad renal y neuropatía) del 34-76% en los pacientes con DM1 tratados con terapia intensiva frente al grupo de tratamiento convencional. Durante el seguimiento, en el grupo de terapia intensiva se registraron 46 episodios en 31 pacientes, frente a los 98 en 52 pacientes del grupo convencional. La terapia intensiva redujo el riesgo de ECV en un 42% y el riesgo de IAM no fatal, ACV o muerte cardiovascular en un 57%. El descenso de la HbA1c registrado durante el DCCT se asoció significativamente con la mayoría de los efectos beneficiosos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El estudio DCCT-EDIC pone de manifiesto que una terapia intensiva en los pacientes con DM1 tiene importantes efectos beneficiosos en la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares [8]. La extensión del DCCT demuestra que los beneficios del tratamiento intensivo al inicio de la enfermedad tienen efectos perdurables en el posterior riesgo de ECV, aunque luego el control o la política de tratamiento sean menos estrictos. El control metabólico de los primeros años de la DM1 incide posteriormente en la mortalidad por todas las causas. Además, altera el curso clínico de la enfermedad renal proteinúrica y de la enfermedad renal terminal [9], así como de las complicaciones retinianas. Los efectos beneficiosos de una terapia intensiva al inicio se manifiestan también al cabo de 13-14 años para la neuropatía diabética. Estos resultados positivos sobre la relevancia del control glucémico en las fases iniciales de la enfermedad

han sido confirmados en otros estudios. El tiempo ha demostrado ser un factor crítico. Una de las posibles explicaciones es la "teoría de la impregnación metabólica o memoria metabólica", que postula que una exposición a valores cercanos a la normoglucemia podría evitar la síntesis de productos glicosilados (AGE) implicados en la génesis de la ECV [8].

Resultados similares se obtuvieron en el UKPDS en pacientes con DM2, en los que un descenso de la HbA1c del 0,9% en los sujetos con tratamiento intensivo frente al grupo con tratamiento convencional (7,0% frente a 7,9%) provocaba una reducción del 25% en el conjunto de las complicaciones microvasculares[10]. Tras su finalización, el mejor control glucémico observado en los pacientes del grupo de tratamiento intensivo se diluyó el primer año y a los 5 años ya no había diferencias entre los grupos originales. A los 10 años las diferencias en las complicaciones de la DM y las complicaciones microvasculares se mantuvieron entre los grupos; es decir, aquellos que durante el estudio UKPDS llevaron un tratamiento intensivo para controlar la glucemia presentan en la fase post-estudio menos eventos, a pesar de que ambos grupos ya no presentan diferencias en cuanto al control de la glucemia. Lo más destacable del seguimiento es que durante los diez años posteriores, surgen diferencias significativas en cuanto a resultados en infarto de miocardio y mortalidad total. No se observaron diferencias significativas en la reducción de riesgo en el ictus o de enfermedad vascular periférica. No existió un efecto sostenido de los beneficios obtenidos durante su fase del control estricto de la tensión arterial. Por tanto, los efectos positivos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo. Además, tras varios años de seguimiento aparecieron diferencias en cuanto a complicaciones macrovasculares y mortalidad total, que no se vieron durante la duración del UKPDS [10]. Por el contrario, el control de la tensión arterial debe seguir siendo estricto de forma constante para que persistan los beneficios. En un metaanálisis de ensayos clínicos de resultados cardiovasculares en pacientes con DM2, se objetivó que el control estrecho glucémico se asociaba a una reducción significativa del 17% de presentar infarto agudo de miocardio y del 20% de enfermedad renal, pero no se asoció a reducción de mortalidad [11]. Por el contrario, sí se ha demostrado la eficacia de la aplicación de una intervención terapéutica integral en los pacientes con DM2. El estudio STENO-2 después de 21 años de haber finalizado, ha confirmado que la estrategia terapéutica intensiva con la combinación de múltiples fármacos y modificación de los hábitos de vida, en pacientes con DM2, produce beneficios mantenidos sobre las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular [12]. Por tanto, es beneficioso para todos los pacientes con DM un manejo multifactorial, integral e intensivo, teniendo en cuenta todas las comorbilidades desde las fases iniciales del diagnóstico, perdurando los beneficios de morbimortalidad cardiovascular en el tiempo. Pero la realidad es que un escaso porcentaje de pacientes logran alcanzar los estrictos objetivos de control recomendados por las guías. Las causas son múltiples. Unas achacables al propio paciente: incumplimiento terapéutico. Otras al equipo sanitario: inercia terapéutica. El retraso en la optimización del control glucémico en un paciente con DM2 en el primer año tras el diagnóstico se asocia a riesgo futuro de complicaciones micro y macrovasculares, y valores de HbA1c superiores a 7% se asocian a su vez a un exceso de mortalidad [13]. Por lo que se debería recomendar conseguir niveles de HbA1c inferiores a 6.5% como objetivo terapéutico desde el diagnóstico. Asimismo el retraso en la intensificación del control glucémico aumenta el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares [14].

Pero a pesar del tratamiento intensivo en la DM1, existen necesidades no cubiertas

El objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad sin hipoglucemias desde el debut de la enfermedad, para evitar el desarrollo de las complicaciones crónicas y conseguir una buena calidad de vida de los pacientes. El curso clínico de esta enfermedad autoinmune ha presentado un cambio sustancial en las últimas décadas gracias a la generalización de la terapia intensiva y al desarrollo de la misma, con la incorporación de nuevas insulinas con perfiles más fisiológicos, y de nuevas tecnologías, que permiten una administración de insulina más flexible y adaptada a las necesidades de los pacientes facilitando la monitorización, así como la comunicación y el seguimiento por parte del personal sanitario. El objetivo de HbA1c debe individualizarse en cada paciente según sus características, enfermedades asociadas, expectativas y recursos. A pesar de todos los avances terapéuticos de los últimos años, son pocos los pacientes con DM1 que consiguen los objetivos de control deseados, de tal manera que se estima que en torno a un 80% aproximadamente presentan niveles de HbA1c superiores al 7% [15]. Incluso se ha objetivado en varios registros internacionales que en un porcentaje elevado de pacientes presentan valores de HbA1c que superan el umbral del 9%. Otro problema frecuente observado con los regímenes terapéuticos intensivos es el elevado riesgo de hipoglucemias sintomáticas y asintomáticas, eventos graves, así como la variabilidad glucémica [15]. La ganancia ponderal es otra de las complicaciones del tratamiento insulínico intensivo, de tal manera que la obesidad se ha convertido en un problema muy prevalente en los niños y adolescentes con DM1. En el registro T1D Exchange en EEUU, la prevalencia de sobrepeso en los mayores de 25 años se estimó en un 40% y de obesidad en un 30% [15]. Además

ese incremento de peso se acompañaba de mayor frecuencia de HTA, de alteraciones del perfil lipídico y de otras comorbilidades con repercusión sobre la calidad de vida y condicionando a su vez un mayor riesgo cardiovascular.

Hasta los primeros 13 años después del DCCT, en la rama de pauta insulínica intensiva, se conseguía una reducción de eventos macrovasculares, independientemente del incremento de peso de los participantes[16]. Pero posteriormente en los pacientes con mayor ganancia ponderal de la cohorte de tratamiento intensivo (cambio del índice de masa corporal medio de 6 kg/m^2), se igualaba el riesgo de ECV al de la rama de terapia convencional. Estos pacientes con sobrepeso/obesidad presentaban otros factores de riesgo cardiovascular y requerían tratamientos adicionales antihipertensivos e hipolipemiantes [16]. Estos resultados apoyan la necesidad de fomentar patrones alimentarios cardiosaludables en cada consulta, pérdida de peso si fuera necesario con dietas hipocalóricas y recomendar la práctica de actividad física regularmente, desde las etapas infantiles.

En un estudio basado en datos del registro de diabetes sueco (*Swedish National Diabetes Register*), donde se compararon las tasas de ECV y de mortalidad por todas las causas en pacientes con DM1 frente a controles de la misma edad y sexo, se confirmó durante el seguimiento medio de 10,4 años, un exceso de morbimortalidad en los participantes diagnosticados de DM1 [17]. Los eventos cardiovasculares y el exceso de mortalidad se asociaban con el mayor número de factores de riesgo de los pacientes con DM1. De tal manera que en aquellos pacientes con 5 factores de riesgo no optimizados, el riesgo de mortalidad por todas las causas era 7 veces mayor que los controles, 12 veces más el riesgo de presentar un IAM fatal o no fatal y un accidente cerebrovascular fatal o no fatal, y 15 veces más el riesgo de hospitalización por fallo cardíaco. Estos resultados confirman la prioridad de optimizar en los pacientes con DM1 todos los factores de riesgo según las recomendaciones de las guías actualizadas. Pero incluso el riesgo para IAM e insuficiencia cardiaca era significativamente mayor respecto a los controles no diabéticos cuando los pacientes DM1 no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular o estaban bajo control [17].

Dado que la mayoría de las personas con DM1 no consiguen alcanzar los objetivos de control glucémico deseados, se ha planteado como posibilidad clínica asociar fármacos que son empleados en DM2. Además, el aumento de peso y la hipoglucemia son frecuentes en las pautas intensivas, lo que puede contribuir a un bajo cumplimiento de metas de HbA1c en estos pacientes. El uso de terapia adyuvante con agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP-1) e inhibidores del sodio-gluco-transportador tipo 2 (ISGLT-2), brindaría la oportunidad de imitar más de cerca la fisiología pancreática normal, y contrarrestar otros mecanismos fisiopatológicos diferentes a la insulinopenia; contribuyendo de esta manera a lograr un mejor control metabólico y expectativa de vida. Siendo el objetivo del tratamiento de la DM1, no solo la mejoría de la HbA1c, estos tratamientos complementarios también pueden resultar beneficiosos para disminuir la dosis diaria total de insulina, la variabilidad glicémica, el peso corporal, optimizar el control sin mayor riesgo de hipoglucemia y disminuir también las excursiones glucémicas postprandiales, que suponen un gran reto en el tratamiento de la DM1 [18,19]. Se ha considerado a la metformina como un fármaco eficaz en asociación a la insulinoterapia. Aunque los resultados no son muy prometedores en cuanto a eficacia glucémica, ha demostrado reducción de requerimientos de insulina diarios y de peso [18]. Si bien la adición de metformina no mejora el control metabólico en niños y adolescentes, sí logra disminuir la dosis de insulina y el IMC de forma significativa, que no es un resultado menor en jóvenes con DM1, especialmente en aquellos que presentan sobrepeso y síndrome metabólico. En el ensayo clínico REMOVAL [20], la combinación de metformina a dosis de 1000 mg/12 horas frente a placebo, solo demostró beneficios en la reducción de los niveles de LDL-colesterol y de peso. En cuanto a los ISGLT-2, los estudios publicados hasta la fecha que comparan el efecto de esta terapia en el control metabólico de los pacientes con DM1 frente a placebo, todos realizados en adultos, muestran resultados prometedores, en cuanto a la disminución de los niveles de HbA1c, del IMC, tensión arterial y dislipidemia, así como la reducción de las dosis totales de insulina. También se ha publicado efectos beneficiosos en la actividad inflamatoria del tejido graso visceral. En cuanto a los efectos adversos, los pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar cetoacidosis diabética incluso en rango euglucémico. Es necesario seleccionar adecuadamente el perfil de pacientes candidatos, realizando adiestramiento para resolver situaciones agudas intercurrentes con suspensión del fármaco en tales circunstancias y monitorizar de forma regular la cetonemia. Actualmente en la Unión Europea está autorizado el uso de dapaglifozina a dosis de 5 mg/d asociada a insulinoterapia en pacientes con DM1 mayores de 18 años, con un control glucémico subóptimo y sobrepeso. En cuanto a los ARGLP-1, en DM1 solo se han publicado estudios con liraglutida y exenatida diaria. Los pocos estudios disponibles, todos en adultos, parecen confirmar que su uso como terapia adyuvante está asociado a una discreta reducción de HbA1c y de peso así como de dosis de bolos de insulina [21]. Todavía no existe una indicación formal para pacientes con DM1.

En cuanto a los beneficios demostrados en múltiples estudios de cardio y nefroprotección de los ARGLP-1 e ISGLT-2, no disponemos de evidencia actualmente en población con DM1, por lo que los efectos de reducción de morbimortalidad cardiovascular y renal

no son extrapolables [19]. Es cierto que dapaglifozina ha demostrado ser eficaz en reducción de fallo cardíaco con fracción de eyección reducida y de progresión de enfermedad renal en pacientes no diabéticos. Dado que los individuos con DM1 se caracterizan por un exceso de morbimortalidad cardiovascular y de enfermedad renal, la adición de estos tratamientos podría ser una alternativa muy prometedora más allá del control glucémico y de los factores de riesgo debido a sus múltiples efectos pleiotrópicos [19].

¿Cómo debemos actuar para prevenir las complicaciones crónicas tardías?

Para prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas en la DM, es fundamental seguir las recomendaciones de práctica clínica elaboradas por las sociedades científicas, realizando un cribado sistemático de las complicaciones vasculares y de los factores de riesgo a partir de los 11 años con 2-5 años de duración de la DM, con la periodicidad marcada por las guías [22]. Es necesario intensificar el tratamiento desde el diagnóstico, buscando un objetivo de control lo más cercano a la normoglucemia, minimizando el riesgo de hipoglucemias y de aumento ponderal. Para ello en los pacientes con DM1, se recomiendan los análogos de insulina basales y prandiales con perfiles más fisiológicos así como los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea. La monitorización continua de glucosa (intermitente o a tiempo real) forma parte del tratamiento intensivo, y en caso de no estar disponible o accesible, se recomienda automonitorización de glucosa capilar diaria al menos 6 veces al día.

El manejo de los sujetos con DM2 se llevará a cabo igualmente según las guías actualizadas de una manera individualizada. En los niños y adolescentes con DM2, está muy limitada la farmacopea antihiperglucemiante. Por lo que a partir de los 18 años, puede ser necesario replantearse el tratamiento farmacológico, priorizando el uso de fármacos que hayan demostrado mayor eficacia junto con pérdida de peso, un buen perfil de seguridad, efectos beneficiosos a nivel cardíaco y renal y con un riesgo bajo de hipoglucemias. Incidir en alcanzar el peso ideal deber ser una meta en todos los pacientes con DM independientemente de la etiología. Se deberán aplicar modificaciones en el estilo de vida así como fármacos antiobesidad si fuera preciso. Recientemente se ha autorizado el uso de liraglutida 3.0 mg en niños mayores de 12 años con obesidad. Las estrategias de control de todos los factores de riesgo se suman a la optimización de la hiperglucemia. El objetivo del tratamiento de los pacientes con DM deber ser por tanto, un abordaje integral y precoz de todas las comorbilidades, con las medidas farmacológicas oportunas que hayan demostrado eficacia en la reducción de micro y macroangiopatías, sin olvidar la necesidad de mantener en todo momento un normopeso. Estas estrategias de control estricto deberán iniciarse desde el debut de la enfermedad, incluso en edades tempranas, para que a medio y largo plazo se traduzcan en una mejor calidad de vida, libre de enfermedades y en una mayor supervivencia. Todos los médicos responsables del cuidado de los pacientes con DM tenemos la obligación de emplear las mejores terapias farmacológicas, aquellas que hayan demostrado cardio y nefroprotección, y reducir la morbimortalidad cardiovascular. Un control intensivo y global a tiempo logrará un futuro mejor, libre de complicaciones crónicas en todos los pacientes con DM.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses en relación con esta artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Jinli Liu, Zhen-Hu Ren, Hua Qiang, Jine Wu, Mingwang Shen, Lei Zhang, Jun Lyu. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. BMC Public Health 2020; 20:1415-27.

2. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, Black MH, Pop-Busui R, Saydah S, Hamman RF, Pihoker C; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes diagnosed during Childhood and adolescence with complications during Teenage Years and Young Adulthood. JAMA. 2017; 317(8):825-35.

3. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019; 10: 2042018819863226.

4. Graves LE, Donaghue KC. Vascular Complication in Adolescents with Diabetes Mellitus. Front Endocrinol 2020; 11: 370. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00370.

5. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018; 392: 477-86.

6. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. 2014; 370: 1514-23.

7. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019; 62:3-16.

8. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014; 37:9-16.

9. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2011; 365: 2366-76.

10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.

11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009; 373:1765-72.

12. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia. 2016; 59: 2298-307.

13. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019; 42: 416-26.

14. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 100-10.

15. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. Diabetes Technol Ther. 2019; 21:66-72.

16. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al; DCCT/EDIC Research Group. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes Care. 2017; 40: 1756-62.

17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017; 135:1522-31.

18. Bode BW, Garg SK. The emerging role of adjunctive noninsulin antihyperglycemic therapy in the management of type 1 diabetes Endocr Pract. 2016; 22(2): 220-30.

19. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing Type 1 Diabetes Mortality: Role for Adjunctive Therapies? Trends Endocrinol Metab 2020; 31: 150-64.

20. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5: 597-609.

21. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis Diabetes Ther. 2017; 8:727-38.

22. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27:262-74.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.658

DIABETES MELLITUS

Update on new therapies for pediatric diabetes

Actualización sobre las nuevas terapias para la diabetes en pediatría

Thomas Danne

Diabetes Zentrum für Kinder und Jugendliche "AUF DER BULT", Hannover, Germany

Intensified insulin therapy with differential substitution of basal and bolus insulin is the gold standard also for children with type 1 diabetes. The different absorption profiles and half-lives of insulin preparations allow insulin therapy to be tailored for the individual patient. Ultra-rapid insulin analogues show improved postprandial glucose levels, while second-generation basal analogues are associated with less hypoglycemia and reduced events of hyperglycemia and ketosis as a surrogate marker of a high risk for DKA. Adjunct therapy to insulin with SGLT-inhibition has received regulatory approval for adults with a BMI > 27 kg/m². Studies in adults with type 1 diabetes showed improved glycemic control, significant reduction in body weight, systolic blood pressure and no increase in hypoglycemia. However, increased risk of diabetic ketoacidosis with uncharacteristically mild-to-moderate glucose elevations (euglycemic ketoacidosis) is associated with the use SGLT2 inhibitors and thus research experience in the pediatric population is limited. New parameters like time in range and time below range suitable for identifying high glycemic variability as risk factor for severe hypoglycemia complement the HbA1c targets and the ambulatory glucose profile (AGP) in a shared decision making on therapeutic adjustments between the diabetes team and families with a child with diabetes. Automated insulin delivery as a hybrid closed loop or dosing advice using artificial intelligence are becoming a clinical reality. However, diabetes education as a team approach, defining clear targets with outcomes evaluated in multinational registries like SWEET remain important for shaping the future of pediatric diabetology.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.656

DIABETES MELLITUS

Impacto del avance de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus

Impact of advances in genetics on the diagnosis, treatment and prevention of diabetes mellitus

Luis Castaño, Inés Urrutia, Laura Saso

Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España).

Introducción

El término diabetes mellitus describe un complejo trastorno metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica como resultado de la insuficiente secreción de insulina y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la misma, lo que provoca anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. La etiología de la enfermedad es muy diversa, y los factores de riesgo, tanto los genéticos como los ambientales que intervienen en su desarrollo, son muy diferentes para cada tipo de diabetes [1].

Desde el punto de vista genético podemos hablar de diabetes poligénicas, como es el caso de la diabetes tipo 1, en la que se produce una destrucción autoinmune de la célula β-pancreática productora de insulina, y la diabetes tipo 2, asociada a la obesidad y a la resistencia a la insulina. También existen diabetes monogénicas, que parecen ser menos frecuentes que las anteriormente citadas, y que están causadas por una alteración específica en un gen concreto que puede afectar a la síntesis de insulina, a su secreción o a su función. Dado que la mayor parte de las características clínicas de la diabetes monogénica no son específicas, se estima que un alto porcentaje de casos permanecen sin diagnosticar o se diagnostican erróneamente como diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 [2–5].

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es un trastorno autoinmune que causa la destrucción de las células β del páncreas productoras de insulina, lo que conduce a una deficiencia absoluta de esta hormona en el paciente. En este tipo de diabetes, la presencia de autoanticuerpos en la sangre se considera un marcador predictivo y diagnóstico de autoinmunidad. Supone alrededor del 10% de los casos de diabetes en la población general, pero es la forma más frecuente en la edad pediátrica, en la que alcanza más del 90% de los casos [6].

Genes HLA

La región HLA de clase II contribuye en un 40-50% al riesgo genético a desarrollar diabetes tipo 1 [7,8]. Sin embargo, los mecanismos biológicos exactos implicados siguen siendo difíciles de interpretar [9]. Tanto la susceptibilidad como la protección a desarrollar diabetes tipo 1 están asociadas fundamentalmente con las secuencias altamente polimórficas de los genes HLA de clase II, concretamente los genes DR y DQ. En poblaciones caucásicas, los haplotipos que confieren el mayor riesgo a desarrollar diabetes tipo 1 son el DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (también conocido como DR3-DQ2), y el DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (también conocido como DR4-DQ8) principalmente los haplotipos portadores de los alelos DRB1*04:05, *04:01 y *04:02. Hasta el 90% de las personas con diabetes tipo 1 son portadores de uno de los dos haplotipos de alto riesgo y alrededor del 30% de los pacientes portan los dos haplotipos de riesgo en heterocigosis, comparado con el 2% de la población general. De hecho, la combinación de los dos haplotipos en un individuo confiere el mayor riesgo a desarrollar diabetes [10–12]. Por otro lado, también se han descrito haplotipos que disminuyen el riesgo a desarrollar diabetes, como es el caso del haplotipo DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (también conocido como DR2) y en menor medida del DRB1*1401-DQA1*0101-DQB*0503 y DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 [10,13].

Genes no-HLA

En 1984, el gen de la insulina, gen *INS*, fue identificado como el segundo locus asociado con la diabetes tipo 1 [14] y después de la región HLA es el que presenta mayor asociación. La susceptibilidad a desa-

rrollar la patología se asocia a una región polimórfica localizada en el extremo 5´ del gen, que se origina por la repetición en tándem de un oligonucleótido de 14-15 pb (VNTR del inglés *Variable Number of Tandem Repeats*). El *locus* VNTR regula la expresión de dos genes que podrían ser relevantes en la patogénesis de la enfermedad, el propio gen de la insulina y el gen del factor de crecimiento insulínico tipo 2, *IGF2* [15]. Los alelos VNTR de menor tamaño (clase I) se asocian con una menor transcripción del gen *INS* y por tanto una menor expresión de la insulina en el timo. Los niveles bajos de insulina en el timo se asocian con una disminución de la tolerancia hacia la hormona, lo que aumentaría la susceptibilidad a la enfermedad [16,17].

Más tarde, se reconoció la implicación de los genes *CTL4*, *PTPN22*, *IL2RA* y *IFIH1* en la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1 [18–25]. Posteriormente, gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) se ha hecho grandes progresos en el descubrimiento de otros genes o *loci* asociados con el riesgo a diabetes tipo 1, llegando a identificarse más de 60 [9,12,26].

Sin embargo, en comparación con el HLA o incluso con el gen INS, la contribución de todos ellos a la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1 es claramente menor. Por otro lado, se desconocen en gran medida los mecanismos de acción de estos loci en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, lo que limita la aplicación clínica [26].

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se debe a la coexistencia de cierto grado de resistencia a la acción de la insulina y a un defecto funcional en las células β-pancreáticas que no permite compensar completamente la situación mediante un incremento de la secreción de insulina. En adultos, este tipo de diabetes representa alrededor del 90% de todos los casos [27]. La etiología de la enfermedad se explica por la interacción entre factores genéticos y ambientales todavía no bien definidos. Los más importantes son la edad, el sexo, la obesidad (especialmente la obesidad abdominal), la baja actividad física y los antecedentes familiares de diabetes [28].

Debido a los complejos patrones hereditarios y a la interacción con el ambiente, la identificación de los genes implicados en la diabetes tipo 2 es una tarea difícil. Hasta el año 2007 sólo se habían asociado de modo consistente con la diabetes tipo 2 tres genes: *PPARG, KNCJ11* y *TCF7L2*. Estudios de genes candidato encontraron la asociación con la diabetes tipo 2 de los polimorfismos rs1801282 del gen *PPARG* [29] y rs5219 del gen *KCNJ11* [30] y los hallazgos fueron confirmados en estudios posteriores [31]. Seguidamente, estudios de ligamiento identificaron cuatro polimorfismos, rs4506565, rs12243326, rs7903146 y rs7903146, del gen TCF7L2 que, hasta la fecha, son los más fuertemente asociados con la diabetes tipo 2 [32].

Posteriormente, los GWAS han permitido identificar más de 80 *loci* de susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 2 [28,31]. Sin embargo, la evidencia disponible indica que la capacidad de predicción de los marcadores genéticos para diabetes tipo 2 es débil y se ve poca mejora significativa cuando se agrega información genética a los modelos desarrollados con factores de riesgo convencionales. La identificación de variantes causales, así como posibles modificaciones epigenéticas, interacciones entre genes y con el ambiente, mejorarán la utilidad clínica de los marcadores genéticos de predicción a desarrollar diabetes tipo 2 [31].

Diabetes monogénica

Las formas monogénicas de diabetes representan un grupo heterogéneo de alteraciones en un solo gen, caracterizadas principalmente por defectos funcionales de las células β del páncreas que dan lugar a cuadros de hiperglucemia de carácter moderado a grave. Hasta el momento se han descrito más de 30 genes en los que se han identificado variantes patogénicas asociadas a cuadros clínicos monogénicos que pueden afectar bien a la síntesis de la insulina (alteraciones en factores de transcripción o de la propia insulina), a su secreción (alteraciones en los canales de potasio), o a su función (alteraciones en el receptor de la insulina) [2,33,34].

Hoy en día, gracias al avance de los estudios moleculares, el término diabetes monogénica incluye la diabetes de inicio en la adolescencia o adultos jóvenes, clásicamente conocida como tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), la diabetes de comienzo neonatal, así como otras formas monogénicas menos frecuentes como la diabetes mitocondrial, cuadros de insulinorresistencia severa y otros síndromes multisistémicos. Estas alteraciones suponen cerca del 5 % de todas las diabetes, y su correcta identificación es clave para realizar un diagnóstico preciso, un tratamiento adecuado y un correcto pronóstico de la enfermedad [35].

Diabetes monogénica de inicio en la adolescencia o en adultos jóvenes (MODY)

La diabetes tipo MODY representa un grupo clínicamente heterogéneo de desórdenes autosómicos dominantes, causados por mutaciones en genes implicados tanto en el desarrollo de las células β del páncreas como en la secreción de insulina. Aunque se han descrito al menos 14 genes asociados a esta patología, las variantes patogénicas en los genes *GCK*, *HNF1A* y *HNF4A* suponen las causas más frecuentes,

representando en la población caucásica aproximadamente entre el 85-90 % de los casos MODY [36,37].

Mutaciones inactivantes en heterocigosis en el gen de la glucoquinasa, *GCK*, clásicamente conocido como MODY 2, provocan una desregulación en la secreción de insulina causando hiperglucemias leves que permanecen estables a lo largo de la vida. Salvo que la mutación sea *de novo*, en las familias suelen existir varias generaciones afectadas con diagnóstico de hiperglucemia o de diabetes leve, que no asocia complicaciones ni precisa tratamiento. Por el contrario, aunque son mucho menos frecuentes, mutaciones en homocigosis en *GCK* pueden dar lugar a diabetes neonatal permanente con evolución más severa [2].

Los factores de transcripción nucleares *HNF4A, HNF1A* y *HNF1B*, regulan la expresión de genes esenciales para el desarrollo de los islotes pancreáticos [2]. Las variantes patogénicas en heterocigosis del gen *HNF1A* (MODY 3), representan entre el 30-60% de las diabetes monogénicas. Causan una reducción en la secreción de insulina, lo que provoca una alteración de la glucemia antes de la aparición de la diabetes franca. Con el tiempo, los defectos de la secreción empeoran como resultado de la disfunción progresiva de las células β del páncreas desencadenando una diabetes clara, que puede confundirse con una diabetes tipo 1 o tipo 2 [36]. Las variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *HNF4A* (MODY 1), son menos comunes. La clínica de estos pacientes es muy similar a aquellos con alteraciones en el gen *HNF1A*. Sin embargo, aproximadamente un 50% de las de variantes patogénicas en *HNF4A* causan hiperinsulinemia intrauterina, lo que conduce a una macrosomía fetal significativa y a la subsiguiente hipoglucemia neonatal; en la adolescencia estas personas pueden desarrollar diabetes [38]. Finalmente, mutaciones en el gen *HNF1B* (MODY 5), representan menos del 10% de todos los casos MODY, y tienen un espectro clínico amplio y heterogéneo, incluyendo anomalías renales como quistes o displasia renal, y malformaciones genitales. A menudo, las alteraciones del gen *HNF1B* son *de novo* y más del 50% de los casos se pueden deber a una deleción parcial o total del gen [39].

Se han descrito alteraciones en heterocigosis en otros genes (*PDX1*, *NEUROD1*, *KLF11*, *PAX4, BLK, CEL, APPL1*, etc.) asociados a diabetes MODY, sin embargo, su frecuencia es menor al 1 % [2,40–47].

Diabetes monogénica neonatal

Cuando la diabetes se presenta antes de los 6 meses de vida, se denomina diabetes mellitus de comienzo neonatal. Este tipo de diabetes se asocia en la mayoría de casos a alteraciones monogénicas, y hasta el presente se han asociado más de 20 genes a esta patología. La clínica suele aparecer antes de los 6 meses de edad y la causa puede atribuirse a una alteración en el desarrollo del páncreas o a una disfunción temprana de las células β productoras de insulina [48–50]. Se diferencian dos tipos de diabetes neonatal que son clínica y genéticamente muy heterogéneas: una forma permanente, que requiere tratamiento continuado desde el diagnóstico y una forma transitoria, que remite pocos meses después de su aparición, pero que recidiva en la pubertad o más tarde (por ej.: en el embarazo en forma de diabetes gestacional) y podría confundirse con una diabetes tipo 2.

Las causas genéticas más frecuentes (alrededor del 60%) se asocian a mutaciones en los genes que codifican los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), *ABCC8* o *KCNJ11*, y que a menudo se acompañan de alteraciones neurológicas, o a alteraciones en el gen de la insulina (*INS*); clínicamente pueden ser formas permanentes o transitorias [50–53]. Aunque las alteraciones en estos genes se han asociado generalmente a diabetes neonatal, también pueden manifestarse en edades más tardías y estar asociadas a diabetes monogénica de inicio en el adulto [54,55]. Existe una forma de diabetes siempre transitoria asociada a anomalías en el *locus* 6q24 (por pérdida de *imprinting* materno, o isodisomía/duplicación del alelo paterno). Otras causas más raras de diabetes neonatal permanente son alteraciones en genes como *GATA6/GATA4*, *GLIS3* o *PAX6* asociadas a cuadros sindrómicos [56–59].

Diabetes monogénica asociada a síndromes complejos

Existen diabetes raras asociadas a síndromes multisistémicos, que pueden manifestarse en edades tempranas o más avanzadas [60]. Entre estos síndromes podemos señalar la diabetes mitocondrial, causada por alteraciones en el ADN mitocondrial, que puede cursar con diabetes leve de herencia materna acompañada por sordera neurosensorial (MIDD, *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) o formas mas graves (MELAS, *Myoclonus, Epilepsy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) [61]. Otros ejemplos son: el síndrome de Wolfram, conocido por el acrónimo DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), asociado a mutaciones en el gen *WFS1* y en menor frecuencia en el gen *CISD2* [62], y los cuadros de insulinorresistencia grave asociada a alteraciones en el gen del receptor de la insulina (*INSR*), como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall o el síndrome de Resistencia a la insulina tipo A [63]. También se incluyen en este tipo de diabetes monogénica cuadros de lipodistrofias congénitas que constituyen un amplio grupo de enfermedades del tejido adiposo y suelen cursar con resistencia a insulina y/o diabetes. Pueden ser lipodistrofias generalizadas o parciales y algunos de los genes implicados en su aparición son *AGPAT2* y *BSCL* o los genes *LMNA* y *PPARG* [64].

Generalmente una característica de la diabetes monogénica es la ausencia de autoanticuerpos pancreá-

ticos. Sin embargo, se han descrito formas raras de diabetes monogenica autoinmune con autoanticuerpos positivos [65]. Dos de los más frecuentes son el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 causado por alteraciones patogénicas en el gen *AIRE*, y el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X) causado por alteraciones en el gen *FOXP3*. Otros genes asociados a diabetes monogénica autoinmune son los genes *IL2RA, STAT3, CTLA4, LRBA* y *STAT1* [66].

Genética en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la diabetes

Establecer correctamente el tipo de diabetes que padece un paciente es importante para elegir el mejor tratamiento, anticipar las complicaciones derivadas de la patología y predecir el riesgo de enfermedad en los familiares. Sin embargo, la existencia de una superposición clínica entre la diabetes monogénica y la diabetes tipo 1 y tipo 2, trae como consecuencia frecuentes diagnósticos erróneos.

El fenotipo clásico de diabetes monogénica incluye una diabetes no insulinodependiente, sin cetoacidosis, con un debut de la enfermedad antes de los 25 años, sin autoinmunidad y un progenitor afectado. Sin embargo, varios estudios han demostrado que un número sustancial de individuos con un diagnóstico genético confirmado de diabetes monogénica no encajan en la descripción clínica clásica, y se estima que más del 80% de los casos de MODY están aún sin diagnosticar [3]. Así, por ejemplo, aunque la mayoría de los casos diagnosticados de MODY no son obesos, el estudio estadounidense TODAY sobre la diabetes tipo 2 juvenil, encontró que en una cohorte de niños y adolescentes con obesidad/sobrepeso, el 4,5% tenía cambios patogénicos en los genes MODY, lo que sugiere que la diabetes monogénica debería considerarse en niños pequeños y adolescentes independientemente del índice de masa corporal [5]. Respecto a la historia familiar, mientras que por sí sola no discrimina la diabetes monogénica de otras formas de diabetes, se podría sospechar MODY en los niños con más de dos generaciones consecutivas afectadas. Un progenitor con diabetes está presente en el 60-90% de los casos de diabetes monogénica comparado con un 10% de los niños con diabetes tipo 1. Pero el hecho de tener un progenitor con diabetes, tampoco es un factor de discriminación entre MODY y diabetes tipo 2 ya que un progenitor afectado está presente en más del 50% de los casos de diabetes tipo 2 de inicio juvenil. Aun así, la sospecha de una forma monogénica de diabetes debería ser mayor si hay historia familiar de diabetes y los afectados no son obesos o carecen de características metabólicas propias de insulinorresistencia.

La ausencia de autoinmunidad pancreática al debut y el péptido-C detectable después de 3 a 5 años del diagnóstico, son características compatibles con una diabetes tipo MODY y son biomarcadores que se utilizan para la identificación de este tipo de diabetes. En el estudio SEARCH sobre la diabetes juvenil realizado en Estados Unidos, 586 niños con diabetes, autoanticuerpos negativos y niveles de péptido-C en ayunas ≥ 0,8 ng/mL fueron examinados para detectar alteraciones patogénicas en los tres genes MODY más comunes: *GCK, HNF1A* y *HNF4A*. Se encontró que el 8% (47/586) de los niños con estas características tenían una alteración compatible con MODY. De estos pacientes con alteración genética sólo el 6% (3/47) habían sido correctamente diagnosticados de MODY previamente, mientras que más del 90% de los casos (40/47) tenían un diagnóstico incorrecto de diabetes tipo 1 (36%) o diabetes tipo 2 (51%) [67]. En el Reino Unido, una revisión sistemática en población pediátrica con diabetes usando los mismos biomarcadores confirmó una prevalencia de diabetes monogénica del 2,5% (20/808) y además sugirió que la mitad de todos los pacientes MODY no tenían un diagnóstico genético [4].

El diagnóstico correcto del tipo de diabetes es de suma importancia ya que tanto la estrategia terapéutica, como el consejo genético dependen del tipo de diabetes que tenga el paciente. Así, por ejemplo, una diabetes tipo 1 o tipo 2 se trasmite en un 10% a los familiares de primer grado (algo superior en el caso de diabetes tipo 2), frente a una probabilidad de transmisión del 50% en el caso de la diabetes monogénica. Asimismo, la detección temprana de la diabetes monogénica en niños y adolescentes permite una medicina personalizada desde el inicio de la enfermedad. Se ha demostrado que un tratamiento dirigido a la causa genética da lugar a mejor control de la glucemia, a menos complicaciones relacionadas con la diabetes y a una disminución del costo del tratamiento y mejora de la calidad de vida del paciente [68–70]. Además, distinguir entre diabetes monogénica y diabetes tipo 1 o tipo 2 también tiene importantes repercusiones en lo que respecta al control de los trastornos extra-pancreáticos relacionados con ciertos subtipos de MODY y a la identificación de los familiares afectados y en situación de riesgo [71].

En relación al tratamiento, la diabetes tipo 1 requiere de insulina inyectable durante toda la vida, mientras que la diabetes tipo 2 responde al menos inicialmente a antidiabéticos orales. En el caso de la diabetes monogénica, como se muestra en la Tabla 1, el diagnóstico genético de cada subtipo de diabetes es clave a la hora de personalizar el tratamiento del paciente.

Respecto a la diabetes neonatal, tanto en el caso de alteraciones en *ABCC8* como en *KCNJ11* el tratamiento recomendado son las sulfonilureas (los canales K_{ATP} son la diana de las sulfonilureas), mejorando no solo el metabolismo hidrocarbonado, sino también las alteraciones neurológicas secundarias a los

Tabla 1. Características clínicas de los diferentes subtipos de MODY.

Gen (*locus*)	Función de la proteína	Prevalencia	Otras características	Tratamiento
HNF4A (20q12)	Factor de transcripción	5-10%	Hiperinsulinemia en útero, macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal. Alteraciones lipídicas.	Sensible a las sulfonilureas
GCK (7p13)	Enzima de la glucolisis	30-60%	Leve hiperglucemia de por vida. A menudo asintomático. Diabetes gestacional.	Sin tratamiento excepto en el embarazo
HNF1A (12q24.2)	Factor de transcripción	30-60%	Glucosuria. HDL-colesterol elevado	Sensible a las sulfonilureas
PDX1 (13q12.1)	Factor de transcripción	<1%	En homocigosis provoca agenesia pancreática	Dieta, ADOs o insulina
HNF1B (17q21)	Factor de transcripción	5-10%	Diabetes asociada con anormalidades renales y genito-urinarias	Insulina
NEUROD1 (2q31.3)	Factor de transcripción	<1%	En homocigosis puede causar diabetes neonatal permanente, anormalidades neurológicas y dificultades de aprendizaje	ADOs o insulina
KLF11 (2p25)	Factor de transcripción	<1%	Similar a diabetes tipo 2	ADOs o insulina
CEL (9p34)	Enzima Lipasa	<1%	Disfunción del páncreas endocrino y exocrino	ADOs o insulina
PAX4 (7q32)	Factor de transcripción	<1%	Diabetes propensa a la cetosis	Dieta, ADOs o insulina
INS (11p15.5)	Hormona	<1%	Puede ocasionar diabetes neonatal y MODY	ADOs o insulina
BLK (8p23)	Tirosina quinasa	<1%	Frecuente obesidad	Dieta, ADOs o insulina
ABCC8 (11p15.1)	SUR1 (Subunidad del canal KATP)	<1%	Generalmente asociado a diabetes neonatal pero también es una forma poco frecuente de MODY	Sensible a las sulfonilureas
KCNJ11 (11p15.13)	Kir6.2 (Subunidad del canal KATP)	<1%	Generalmente asociado a diabetes neonatal pero también es una forma poco frecuente de MODY	Sensible a las sulfonilureas
APPL1 (3p14.3)	Serina/ Treonina quinasa	<1%	Diabetes de debut en edad adulta	Dieta, ADOs o insulina

ADOs: antidiabéticos orales. Adaptado de Sanyoura, Philipson & Naylor, 2018 [2]

canales alterados [50]. Asimismo, los pacientes con trastornos en la región 6q24 requieren de bajas dosis de insulina, pero hoy en día se plantea que podrían responder bien al tratamiento con sulfonilureas [72]. Sin embargo, las alteraciones patogénicas en el gen *INS* y otras alteraciones en diferentes genes requieren un tratamiento con insulina de forma precoz [73].

Dado que la diabetes monogénica es un grupo genéticamente heterogéneo, la capacidad de utilizar la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) para secuenciar varios genes simultáneamente, es un medio potencialmente rentable de aumentar la tasa de diagnóstico molecular en los pacientes afectados [74]. Asimismo, estudios recientes han logrado avances considerables en la identificación de variantes genéticas asociadas a la diabetes tipo 1 y tipo 2. Actualmente se trabaja en un método para convertir estos datos genéticos en una medida predictiva de la susceptibilidad a los diferentes tipos de diabetes. El método se basa en añadir el riesgo de estas variantes en una única puntuación de riesgo genético o GRS (*Genetic Risk Score*). La puntuación o *score* indicaría la susceptibilidad genética de un individuo a desarrollar diabetes tipo 1 y/o diabetes tipo 2 [75], interesante a tener en cuenta para la prevención de ciertas formas de diabetes como puede ser la inmunointervención primaria en la diabetes autoinmune, o adoptando hábitos de vida saludables que eviten la obesidad ante una genética de riesgo a diabetes tipo 2.

En conclusión, la genética, junto con otros parámetros clínicos y bioquímicos como la presencia de autoanticuerpos, nos van a permitir mejorar el control de la diabetes, evitando tratamientos innecesarios y efectuando un consejo genético adecuado a las familias caminando hacia una medicina más personalizada [73].

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Atkinson M, Eisenbarth G, Michels A. Type 1 diabetes. Lancet [Internet]. 2014;383(9911):69–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7

2. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. Curr Diab Rep. 2018;18(8):58.

3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504–8.

4. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, Mcdonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening , Using Biomarkers and Genetic Testing , Identifies 2.5 % of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2016;39(11):1879–88. Available from: https://doi.org/10.2337/dc16-0645

5. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, Haymond MW, Levitsky LL, Linder B, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial. Genet Med [Internet]. 2018;20(6):583–90. Available from: http://doi.org/10.1038/gim.2017.150

6. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(S27):7–19.

7. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449–62.

8. Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. Diabetes [Internet]. 1973;22(6):429–32. Available from: https://doi.org/10.2337/diab.22.6.429

9. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2018;477:70–80. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.06.002

10. Erlich H, Valdes A, Noble J, Carlson J, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. Diabetes [Internet]. 2008;57(4):1084–92. Available from: http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/4/1084.long

11. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes [Internet]. 2018;19(3):346–53. Available from: https://doi.org/10.1111/pedi.12597

12. Lee HS, Hwang JS. Genetic aspects of type 1 diabetes. Ann Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2019;24(3):143–8. Available from: https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.143

13. Redondo MJ, Kawasaki E, Mulgrew CL, Noble JA, Erlich HA, Freed BM, et al. DR- and DQ-associated protection from type 1A diabetes: Comparison of DRB1*1401 and DQA1*0102-DQB1*0602. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2000;85(10):3793–7. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.85.10.3793

14. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes [Internet]. 1984;33(2):176–83. Available from: https://doi.org/10.2337/diab.33.2.176

15. Kennedy GC, German MS, Rutter WJ. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription. Nat Genet. 1995;9(3):293–8.

16. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, et al. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. Nature. 2005;435(7039):224–8.

17. Zhang L, Nakayama M, Eisenbarth GS. Insulin as an autoantigen in NOD/human diabetes. Curr Opin Immunol [Internet]. 2008;20(1):111–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.11.005

18. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Auwera B Van Der, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Hum Mol Genet [Internet]. 1996;5(7):1075–80. Available from: https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.1075

19. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity ? Genes Immun [Internet]. 2000;1(3):170–84. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363655

20. Wing K, Onishi Y, Prieto-martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 Control over FOXP3 Regulatory T Cell Function. Science (80-) [Internet]. 2008;322(5899):271–5. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1160062

21. Tang S tao, Tang H qin, Zhang Q, Wang C jiang, Wang Y min, Peng W jia. Association of cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. Gene [Internet]. 2012;508(2):165–87. Available from: http://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.044

22. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. Nat Genet [Internet]. 2004;36(4):337–8. Available from: https://doi.org/10.1038/ng1323

23. Vella A, Cooper JD, Lowe CE, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. Localization of a Type 1 Diabetes Locus in the IL2RA/CD25 Region by Use of Tag Single-Nucleotide Polymorphisms. Am J Hum Genet [Internet]. 2005;76(5):773–9. Available from: https://doi.org/10.1086/429843

24. Yang JHM, Cutler AJ, Ferreira RC, Reading JL, Cooper J, Wallace C, et al. Natural variation in IL-2 sensitivity influences regulatory T cell frequency and function in individuals with long-standing type 1 diabetes. Diabetes [Internet]. 2015;64(11):3891–902. Available from: https://doi.org/10.2337/db15-0516

25. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet [Internet]. 2006;38(6):617–9. Available from: https://doi.org/10.1038/ng1800

26. Bakay M, Pandey R, Grant SFA, Hakonarson H. The Genetic Contribution to Type 1 Diabetes. Curr Diab Rep. 2019;19(11):116.

27. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023

28. Stančáková A, Laakso M. Genetics of Type 2 Diabetes. Endocr Dev [Internet]. 2016;31:203–20. Available from: https://doi.org/10.1159/000439418

29. Stumvoll M, Haring H. The Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-_2 Pro12Ala Polymorphism. Diabetes. 2002;51(8):2341–7.

30. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52(2):568–72.

31. Wang X, Strizich G, Hu Y, Wang T, Kaplan RC, Qi Q. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. J Diabetes. 2016;8(1):24–35.

32. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 diabetes mellitus: A large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. BMC Med Genet. 2009;10:15.

33. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes : The clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. Mol Genet Matabolism [Internet]. 2014;113(4):315–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.09.007

34. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD 2018 Consensus Guidelines: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes [Internet]. 2018;19(Suppl. 27):47–63. Available from: https://doi.org/10.1111/pedi.12772

35. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. Curr Diab Rep. 2018;18(141):1–11.

36. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(253).

37. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine. J Diabetes. 2016;8(6):782–95.

38. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 α mutations in a large European collection. Diabetologia [Internet]. 2005;48(5):878–85. Available from: https://doi.org/10.1007/s00125-005-1738-y

39. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease - An expanding clinical spectrum. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2015;11(2):102–12. Available from: http://doi.org/10.1038/nrneph.2014.232

40. Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, Von Preussenthal GM, Thomas MK, Habener JF. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. Metabolism [Internet]. 2005;54(8):983–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.037

41. Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, Steingrimsson E, Thorsson A V, Helgason T, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1 a and a novel mutation in NeuroD1. Diabetologia [Internet]. 2001;44(11):2098–103. Available from: https://doi.org/10.1007/s001250100016

42. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. Diabetes [Internet]. 2010;59(9):2326–31. Available from: https://doi.org/10.2337/db10-0011

43. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007;92(7):2821–6. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2006-1927

44. Lorenzo PI, Juárez-Vicente F, Cobo-Vuilleumier N, García-Domínguez M, Gauthier BR. The diabetes-linked transcription factor PAX4: From gene to functional consequences. Genes (Basel) [Internet]. 2017;8(3):101. Available from: https://doi.org/10.3390/genes8030101

45. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and β-cell dysfunction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(34):14460–5.

46. Torsvik J, Johansson S, Johansen A, Ek J, Minton J, Ræder H, et al. Mutations in the VNTR of the carboxylester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. Hum Genet [Internet]. 2010;127(1):55–64. Available from: https://doi.org/10.1007/s00439-009-0740-8

47. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. Am J Hum Genet [Internet]. 2015;97(1):177–85. Available from: http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.011

48. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia [Internet]. 2017;60(5):769–77. Available from: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2

49. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: An expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. Curr Diab Rep [Internet]. 2011;11(6):519–32. Available from: https://doi.org/10.1007/s11892-011-0234-7

50. Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, et al. Neonatal Diabetes Mellitus. Front Pediatr [Internet]. 2020;8(540718):1–9. Available from: https://doi.org/10.3389/fped.2020.540718

51. Flanagan SE, Patch A, Mackay DJG, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes [Internet]. 2007;56(7):1930–7. Available from: https://doi.org/10.2337/db07-0043

52. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. Eur J Hum Genet [Internet]. 2006;14(7):824–30. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201629

53. Clark RH, McTaggart JS, Webster R, Mannikko R, Iberl M, Sim XL, et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. Science (80-) [Internet]. 2010;329(5990):458–61. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1186146

54. Bonnefond A, Philippe J, Durand, Emmanuelle Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. PLoS One [Internet]. 2012;7(6):e37423. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037423

55. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. Diabetologia [Internet]. 2012;55(1):123–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s00125-011-2319-x

56. Dimitri P. The role of GLIS3 in thyroid disease as part of a multisystem disorder. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2017;31(2):175–82. Available from: http://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.007

57. De Franco E, Shaw-smith C, Flanagan SE, Shepherd MH, Ndm I, Hattersley AT, et al. GATA6 Mutations Cause a Broad Phenotypic Spectrum of Diabetes From Pancreatic Agenesis to Adult-Onset Diabetes Without Exocrine Insufficiency. Diabetes [Internet]. 2013;62(3):993–7. Available from: https://doi.org/10.2337/db12-0885

58. Shaw-Smith C, Franco E De, Allen HL, Batlle M, Sarah E, Borowiec M, et al. GATA4 mutations are a

cause of neonatal and childhood-onset diabetes. Diabetes [Internet]. 2014;63(8):2888–94. Available from: https://doi.org/10.2337/db14-0061

59. Naylor RN, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. J Diabetes Investig [Internet]. 2011;2(3):158–69. Available from: https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00106.x

60. Barrett T. Differential diagnosis of type 1 diabetes : which genetic syndromes need to be considered ? Pediatr Diabetes [Internet]. 2007;8(Suppl 6):15–23. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x

61. Robinson KN, Terrazas S, Giordano-Mooga S, Xavier NA. The role of heteroplasmy in the diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness. Endocr Pract [Internet]. 2020;26(2):241–6. Available from: https://doi.org/10.4158/EP-2019-0270

62. Rigoli L, Bella C Di. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2012;24(4):512–7. Available from: https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328354ccdf

63. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, Rahilly SO. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev [Internet]. 2011;32(4):498–514. Available from: https://doi.org/10.1210/er.2010-0020

64. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy : a step-by-step approach. J Endocrinol Invest [Internet]. 2019;42(1):61–73. Available from: https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z

65. Strakova V, Elblova L, Johnson MB, Dusatkova P, Obermannova B, Petruzelkova L, et al. Screening of monogenic autoimmune diabetes among children with type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases: is it worth doing? J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2019;32(10):1147–53. Available from: https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0261

66. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016;4(10):862–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30095-X

67. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013;98(10):4055–62. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279

68. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. Diabetes Care [Internet]. 2003;26(11):3191–2. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3191-a

69. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, Mccarthy A, Burke M, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A – MODY cohort. Diabet Med [Internet]. 2016;33(7):976–84. Available from: https://doi.org/10.1111/dme.12992

70. Johnson SR, Carter HE, Leo P, Hollingworth SA, Davis EA, Jones TW, et al. Cost-effectiveness Analysis of Routine Screening Using Massively Parallel Sequencing for Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Pediatric Diabetes Cohort : Reduced Health System Costs and Improved Patient Quality of Life. Diabetes Care [Internet]. 2019;42(1):69–76. Available from: https://doi.org/10.2337/dc18-0261

71. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. Curr Diab Rep [Internet]. 2015;15(12):110. Available from: https://doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7

72. Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, Fauret-Amsellem AL, Le Bourgeois F, Vaivre-Douret L, et al. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities. Pediatr Diabetes. 2018;19(4):663–9.

73. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic Diabetes : From Genetic Insights to Population- Based Precision in Care . Re fl ections From a Diabetes Care Editors ' Expert Forum. Diabetes Care. 2020;43(9):3117–28.

74. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. Diabetologia [Internet]. 2013;56(9):1958–63. Available from: https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5

75. Padilla-Martinez F, Collin F, Kwasniewski M, Kretowski A. Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(1703):1–17.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Apr.644

Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico

Diabetes insipidus. Diagnostic and therapeutic approach

Francisco Javier Mejorado Molano, Leandro Soriano Guillén

Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Resumen

La diabetes insípida es un trastorno del metabolismo del agua caracterizado por la presencia de poliuria y polidipsia, que se clasifica en central (DIC) o nefrogénica (DIN) en función de si existe alteración en la síntesis o en la acción de la hormona vasopresina. Se trata de una enfermedad rara con mayor prevalencia de la DIC que de la DIN. Tanto en la DIC como en la DIN podemos observar etiología genética y adquirida. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con la polidipsia primaria. Desde el punto de vista bioquímico, la DI se caracteriza por Na ≥145 mEq/L, osmolaridad sanguínea ≥295 mOsm/kg y osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg. En ocasiones, es necesario recurrir al test de restricción hídrica para poder aclarar el diagnóstico. La determinación basal del péptido copeptina puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida. La realización de RM craneal y del área hipotálamo-hipofisaria valorando el tamaño del tallo hipofisario es mandatorio en pacientes con DIC, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento posterior. Los estudios genéticos se centrarán en pacientes con antecedentes familiares y en formas idiopáticas de inicio temprano. El pilar del tratamiento de la DIC lo constituye la desmopresina en sus distintas formas de presentación.

Abstract

Diabetes insipidus is a water metabolism disorder characterized by the presence of polyuria and polydipsia. It is classified as central (DIC) or nephrogenic (DIN) depending on whether there is a disturbance in the synthesis or action of the hormone vasopressin. It is a rare disease with higher prevalence of DIC compared to DIN. In both DIC and DIN we can observe genetic and acquired etiology. The differential diagnosis is mainly raised with primary polydipsia. From a biochemical point of view, DI is characterized by Na ≥145 mEq/L, serum osmolarity ≥295 mOsm/kg, and urine osmolarity <300 mOsm/kg. Sometimes, it is necessary to perform a water deprivation test to clarify the diagnosis. Baseline determination of copeptin may be useful in the differential diagnosis of diabetes insipidus. Brain and hypothalamic area MRI assessing the size of the pituitary stalk is mandatory in patients with DIC at the time of diagnosis and for the subsequent follow-up. Genetic studies will focus on patients with a family history and patients with idiopathic early-onset clinical presentation. The mainstay of DIC treatment is desmopressin in its different forms of presentation.

Introducción

La diabetes insípida (DI) es un trastorno del metabolismo del agua caracterizado por un incremento notable de la diuresis (poliuria) junto con una disminución de la capacidad de concentración de la orina (hipostenuria) que como consecuencia produce un aumento considerable de la ingesta hídrica (*polidipsia*) [1-3].

Cuando se evidencia un volumen urinario superior a 2 L/m^2/24 horas a cualquier edad hablamos de poliuria. A continuación, se muestran otros criterios de poliuria en función de la edad:

a. >150 mL/kg/día en el periodo neonatal;
b. >100-110 mL/kg/día hasta los dos años;
c. >40-50 mL/kg/día a partir de los dos años [2].

Tras la exclusión de trastornos de la diuresis osmótica, como la diabetes mellitus, el diagnóstico diferencial de la DI comprende formas primarias y secundarias de poliuria. Dentro de las formas primarias nos encontramos la DI central (DIC) y la DI nefrogénica (DIN). La DIC es debida a una alteración de la síntesis y/o secreción de la hormona arginina vasopresina (AVP) en el sistema hipotálamo-neurohipófisis en respuesta a un incremento de la osmolaridad. A diferencia de la

DIN, que resulta de la resistencia renal a la acción de la AVP. Por otra parte, el grupo de poliuria secundaria aparece representado por la polidipsia primaria. Esta entidad se caracteriza por un aumento desmesurado de la ingesta de líquidos sin objetivarse alteración en la síntesis ni en la acción de la AVP [3].

Epidemiología

Aunque no existen datos precisos sobre la frecuencia real de la DI, se trata de una enfermedad rara con una prevalencia estimada de alrededor de 1:25000 sin evidenciarse diferencias entre hombres y mujeres. De forma global, la DIC es la forma más frecuente de DI [2,3].

Generalmente, las formas genéticas se manifiestan en edades más tempranas que las formas adquiridas y suponen menos del 10% de los casos. Aunque no existen datos concretos, dentro de la DIC parece que el patrón hereditario más frecuentemente observado es el autosómico dominante por mutaciones en el gen *AVP*. Dentro de este grupo, se ha documentado una prevalencia de síndrome de Wolfram entre 1 y 9 casos/10^6. Al centrarnos en la DIN, las mutaciones del gen *AVPR2* son responsables de aproximadamente el 90% de las formas hereditarias siguiendo un patrón de herencia recesivo ligado al X, con una frecuencia de alrededor 8 casos/10^6 recién nacidos vivos varones. El 10% restante corresponde a DIN con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo por mutaciones en el gen *AQP2* [2-4].

Tampoco existe información epidemiológica precisa sobre la polidipsia primaria en la edad pediátrica. Es más prevalente entre individuos con alteraciones del neurodesarrollo como autismo y discapacidad intelectual y en trastornos psicóticos que pueden debutar en la adolescencia. Por otra parte, en adultos sin patología psiquiátrica, se ha documentado mayor incidencia de polidipsia primaria en los últimos años. Es lo que se conoce con el término de ingesta hídrica compulsiva. Esta entidad se ha vinculado a una creciente popularidad de programas de estilos de vida saludable en los que se recomienda una mayor ingesta hídrica[3]. Este tipo de consumo desmesurado de agua puede extenderse a niños y adolescentes del mismo núcleo familiar. Como pediatras, deberemos permanecer en alerta y documentar esta posible tendencia en los próximos años.

Etiopatogenia

En el mantenimiento de un adecuado balance hídrico intervienen el mecanismo de la sed, la hormona AVP y los riñones. Así pues, la neurohipófisis está formada por neuronas magnocelulares que producen AVP y oxitocina. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran situados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y los axones se proyectan a la neurohipófisis donde estas hormonas son secretadas a la circulación sistémica. De esta forma, AVP actúa sobre su órgano diana, el riñón, incrementando la osmolaridad urinaria merced a su unión a los receptores V2 de la membrana basolateral de los túbulos colectores renales. A través de esta unión se favorece el incremento en la formación de AMPc que, a su vez, activa a la fosforilación de los canales de agua AQP2 localizados en vesículas intracelulares. Estos canales AQP2 fosforilados se desplazan a la membrana celular apical permitiendo la entrada de agua desde el lumen a la nefrona de los túbulos colectores, concentrando la orina [2].

Como queda reflejado en la Tabla 1, tanto la DIC como la DIN se relacionan con causas genéticas y adquiridas.

Diabetes insípida central

Adquirida

La DIC se relaciona con diferentes trastornos que afectan al área hipotalámica. De esta forma, cuando se destruye el 80-90% de las neuronas secretoras de AVP, ya sea por incremento de la presión intracraneal y/o por infiltración, aparece la clínica de poliuria. El espectro etiológico es variado: tras cirugía de área hipotálamo-hipofisaria, enfermedades autoinmunes, procesos inflamatorios, histiocitosis de Langerhans, traumatismo craneoencefálico y tumores intracraneales, entre otros. Cuando no se encuentra una causa subyacente hablamos de DIC idiopática que representa aproximadamente el 30-50% de los casos de DIC [3,5].

Tras la cirugía de tumores que afectan al área hipotalámica la prevalencia de DIC asciende hasta un 80% de los casos. En estos pacientes puede observarse el fenómeno que se conoce como respuesta trifásica que consiste en:

a. primera fase: DIC que puede durar de horas a varios días;
b. segunda fase: secreción inapropiada de hormona antidiurética. Persiste de dos a 14 días, debido a la liberación masiva de AVP al torrente circulatorio;
c. tercera fase: DIC permanente [5].

Genética

Mucho menos prevalente y a edades más tempranas que la DIC de etiología adquirida. Así pues, una DIC de comienzo en la etapa de lactante o preescolar deberá hacernos sospechar una posible etiología genética. De esta forma, el tipo de herencia observado, así como la sospecha de un cuadro sindrómico resultará de especial relevancia para tratar de orientar un probable diagnóstico genético causante de DIC. Así, la mutación del gen *AVP* con patrón de herencia autosómico dominante es la etiología genética más frecuente, habiéndose descrito más de 80 mutacio-

Tabla 1. Etiología de la diabetes insípida.

Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica
Idiopática	**Idiopática**
Genética • Mutaciones gen *AVP* (locus 20p13): patrón HAD/HAR • Patrón HRLX (locus Xq28): no se ha identificado gen • Mutaciones gen *WFS1* (4p16): síndrome de Wolfram, HAR • Mutaciones gen *PCSK1* (5q15): junto con obesidad mórbida, HAR	**Genética** • Mutaciones del gen *AVPR2* (locus Xq28): patrón HRLX. • Mutaciones del gen *AQP2* (12q13): patrón HAD/HAR
Adquirida • Patología tumoral: - Craneofaringioma - Germinoma - Linfomas o leucemias - Metástasis • Malformaciones congénitas: - Displasia septoóptica - Aneurismas • Postcirugía y/o radioterapia hipotálamo-hipofisaria • Infecciones: - Encefalitis viral - Meningitis - Toxoplasma o citomegalovirus congénitos • Enfermedades granulomatosas: - Histiocitosis de células de Langerhans - Granulomatosis de Wegener - Sarcoidosis - Tuberculosis • Autoinmune: - Infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria • Traumatismo craneoencefálico	**Adquirida** • Alteraciones electrolíticas: - Hipercalcemia - Hipopotasemia • Uropatía obstructiva • Alteraciones del parénquima renal: - Poliquistosis - Necrosis tubular aguda - Pielonefritis • Fármacos: - Litio - Aminoglucósidos - Cisplatino - Colchicina • Enfermedades sistémicas:: - Sarcoidosis - Amiloidosis - Lupus eritematoso sistémico

DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrogénica; HAD: herencia autosómica dominante; HAR: herencia autosómica recesiva; HRLX: herencia recesiva ligada al cromosoma X.

nes hasta el momento. Por el contrario, mutaciones del gen *AVP* con patrón de herencia autosómica recesiva (HAR) se han documentado únicamente en cuatro familias con clínica de poliuria y polidipsia en los primeros meses de vida. Cabe destacar que en alguno de estos pacientes con patrón de HAR la sintomatología aparece incluso en el periodo neonatal. Hasta la fecha, sólo se ha reportado una única familia con DIC que presenta un patrón de herencia ligado al X pero en el que el posible gen responsable de esta alteración no ha sido identificado todavía. Finalmente, existen alteraciones genéticas causantes de afectación multisistémica como el síndrome de Wolfram, caracterizado por la presencia de DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo causado por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta del gen *WFS1*. Entre un 29 y un 73% de estos pacientes presentan DIC a una edad media de 15 años. Por añadidura, mutaciones en homocigosis del gen *PCSK1* se asocian con obesidad severa de inicio temprano, diarrea malabsortiva, hipocortisolismo, hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotropo, déficit de hormona de crecimiento y DIC. Tras el análisis de los distintos casos reportados, se ha podido constatar que la mayoría de pacientes presentaba DIC antes de los dos años de vida [6].

Diabetes insípida nefrogénica

En primer lugar, conviene puntualizar que la DIN es mucho menos frecuente que la DIC tanto en la infancia como en la etapa adulta; sin embargo, la etiología adquirida de DIN es más frecuente entre los individuos adultos. Así, el tratamiento con litio constituye la cau-

sa más frecuente de DIN adquirida, alcanzando una prevalencia cercana al 20% en población adulta [3,7]. El tratamiento con litio en la edad pediátrica resulta excepcional. Por ello, las principales causas relacionadas con DIN en esta franja de edad son: alteraciones electrolíticas, uropatía obstructiva, algunos fármacos (aminoglucósidos, cisplatino, colchicina) y trastornos sistémicos (amiloidosis, sarcoidosis) [8].

Mutaciones inactivantes del gen *AVPR2* constituyen más del 90% de los casos de DIN primaria. Presenta un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X habiéndose descrito más de 250 mutaciones hasta el momento. Mutaciones con pérdida de función del gen *AQP2* representan aproximadamente el 10% restante de casos de DIN primaria. Generalmente, presentan un patrón de HAR, aunque también se han descrito casos con patrón de HAD. Hasta la fecha, se han identificado cerca de 50 mutaciones en este gen [3,8,9].

Aproximación diagnóstica

Manifestaciones clínicas

En primer lugar, va a resultar de suma importancia constatar empíricamente la relevancia de la poliuria. Además, teniendo en cuenta la edad y la colaboración del paciente, la realización de un balance hídrico resultará de utilidad. Otro dato importante a recabar va a ser la edad de inicio de la sintomatología. De esta forma, la forma dominante de DIC suele presentarse antes de los seis años de edad frente a la recesiva que lo hace antes de los dos años de vida. Las formas genéticas de DIN suelen manifestarse en los primeros meses de vida. Adicionalmente, deberemos recoger información sobre la gradualidad de la presentación de síntomas. Si era un niño previamente continente, interrogar por escapes urinarios durante el día y/o si presenta nicturia. A cualquier edad, resultará imprescindible evaluar la evolución ponderal y de la velocidad de crecimiento [2,5,10].

En los dos primeros dos años de vida puede resultar complicado detectar un incremento de la diuresis. Por ello, deberemos solicitar información referente al cambio de pañales a lo largo del día y, si fuera factible, pesar los mismos. Asimismo, para el diagnóstico diferencial con polidipsia primaria, será necesario interrogar por la ingesta de líquidos a lo largo de 24 horas y cómo ha evolucionado en los últimos meses. Otros datos sugerentes de DI en edades tempranas son: procesos febriles de repetición, deshidratación hipernatrémica, irritabilidad por sed intensa, dificultades para conciliar el sueño y estancamiento ponderoestatural [2,5].

Conviene llamar la atención sobre la presencia datos de alarma ("*red flags*") como cefalea mantenida, vómitos recurrentes, letargia y/o alteraciones de la agudeza visual puesto que la posibilidad de patología endocraneal se incrementa notablemente [5,10].

En el abordaje diagnóstico de un niño con sospecha de DI, junto a la historia clínica reciente, conviene obtener información sobre los antecedentes familiares y personales y realizar un examen físico dirigido previo a la solicitud de pruebas complementarias de forma escalonada en virtud a los hallazgos encontrados (Tabla 2).

Exámenes de laboratorio y test de restricción hídrica

Tras confirmar la presencia de poliuria y, una vez descartado el diagnóstico de diabetes mellitus mediante la cuantificación de glucosa, evaluaremos la osmolaridad urinaria y sanguínea junto con la natremia a primera hora de la mañana intentando que el paciente no beba la noche previa al estudio o, al menos, un mínimo de tres a cuatro horas. Si no fuera posible, deberá indicar el momento de la última ingesta hídrica. Si la osmolaridad urinaria es superior a 700-800 mOsm/kg, indica una adecuada capacidad de concentración de la orina y se descarta DI con alta probabilidad. Los hallazgos del laboratorio diagnósticos de DI son: osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg junto con osmolaridad sanguínea ≥295 mOsm/kg y natremia ≥145 mEq/L. Para aproximarnos al diagnóstico etiológico de la misma (DIC *vs.* DIN), será necesario evaluar la respuesta a la administración de 1-deamino-8-D arginina vasopresina (DDAVP) ya sea en su forma intranasal, oral o intravenosa. Una respuesta consistente en la disminución de la poliuria y un incremento de la osmolaridad urinaria confirmará el diagnóstico de DIC [5].

Para aquellas situaciones intermedias sin un diagnóstico certero (osmolaridad urinaria entre 300 y 700 mOsm/kg) se plantea la realización de un test de restricción hídrica (Tabla 3, Figura 1). No obstante, este test presenta varios inconvenientes. En primer lugar, las dificultades logísticas derivadas de la realización del mismo como, por ejemplo, la necesidad de supervisión clínica continua, realización de extracciones sanguíneas y urinarias frecuentes que precisan del conocimiento de los resultados a la mayor brevedad posible. Además, suele asociar mala tolerancia en la edad pediátrica, mayor a menor edad. Finalmente, no en pocas ocasiones plantea dificultades en su interpretación, particularmente en situaciones de polidipsia primaria de larga evolución que conllevan "*downregulation*" de la expresión AQP2 en el riñón lo que limita la respuesta renal a concentrar adecuadamente la orina en respuesta a la osmolaridad sanguínea y a la secreción de AVP. Por todo ello, con el fin de superar estas limitaciones, se ha estado investigando la utilidad de la determinación basal de varios péptidos en los últimos años. El primero de ellos fue ADH, observando en estudios iniciales unos valores por debajo de la normalidad en pacientes con DIC frente a niveles por encima de la normalidad en sujetos con DIN. No obstante, la determinación de ADH no ha me-

Tabla 2. Aproximación al diagnóstico de diabetes insípida.

Datos clínicos	Examen físico	Pruebas complementarias
Historia clínica reciente: **Poliuria:** ¿desde qué edad? ¿Comienzo súbito o progresivo? ¿Se acompaña de enuresis diurna y/o nocturna? *Lactantes:* • ¿Le nota que tiene que cambiar con mucha frecuencia de pañal? • ¿Tiene cada vez más avidez por el biberón? • ¿Se encuentra más irritable de lo habitual? • ¿Duerme mal? • ¿Cuántos procesos febriles ha tenido? • ¿Se ha deshidratado en alguna ocasión? • ¿Ha perdido la conciencia y/o ha tenido convulsiones? • ¿Gana bien de peso? ¿Crece bien? • ¿Vomita con frecuencia? • ¿Se encuentra estreñido? *Niños> 2 años:* • ¿Ha cuantificado la cantidad de orina durante 24 horas? • ¿Bebe más de lo normal? ¿Cuánto? • ¿Ha presentado procesos febriles de repetición?¿Ha tenido episodios de deshidratación? • ¿Ha perdido la conciencia y/o ha tenido convulsiones? • ¿Está tomando alguna medicación? • Curva ponderal y de crecimiento • ¿Presenta cefalea, vómitos, letargia y/o alteración de la agudeza visual? **Antecedentes familiares:** • ¿Consanguinidad? • ¿Existen antecedentes de alteraciones del metabolismo hídrico? Analizar posible patrón de herencia **Antecedentes personales:** Periodo neonatal: datos antropométricos, ¿ictericia? ¿Hipoglucemia? ¿Cómo ha sido el desarrollo psicomotor? ¿Presenta algún cuadro sindrómico y/o discapacidad intelectual? ¿Tiene alguna enfermedad crónica? ¿Ha tenido algún traumatismo craneoencefálico grave? Información relativa a tratamiento médico y/o quirúrgico y/o radioterápico recibido ¿Ha sido diagnosticado previamente de algún déficit hormonal? ¿Presenta dolores y/o deformidades óseas? ¿Ha tenido otitis de repetición?	Fenotipo: • Cuadro sindrómico • Anomalías de la línea media Grado de hidratación Temperatura Tensión arterial y frecuencia cardíaca Peso (Kg, SDS) Talla (cm, SDS) IMC (valor absoluto, SDS) Velocidad de crecimiento (cm, SDS) Valoración de articulaciones Presencia de linfadenopatías Piel: • Lesiones cutáneas específicas de histiocitosis Fondo de ojo: • Descartar papiledema Examen neurológico	**Primer escalón** Glucemia Urea, creatinina Iones: sodio, potasio, cloro Osmolaridad sanguínea y urinaria Sedimento y densidad urinaria **Segundo escalón** Test de restricción hídrico y test de respuesta a desmopresina **Tercer escalón** Si sospecha DIC: • RM craneal • Valoración del resto hormonas hipofisarias **Cuarto escalón** *B-HCG* en plasma y líquido cefalorraquídeo si sospecha de germinoma *Gammagrafía ósea y/o RM* de todo el cuerpo ante sospecha de histiocitosis Biopsia de lesión tumoral *Anticuerpos anti-hipófisis* si sospecha de hipofisitis linfocitaria Valores de *enzima conversora de angiotensina* y *estudio IL2R* si sospecha de sarcoidosis *Mantoux y quantiferon* si sospecha de tuberculosis *Metabolismo del hierro* si impresión diagnóstica de hemocromatosis Estudio de *electroforesis* si sospecha de amiloidosis Análisis dirigido de anticuerpos (*ANA, ANCA*) si cuadro sugestivo de vasculitis Si antecedentes familiares o idiopática de presentación clínica temprana, *estudio genético dirigido*.
Diagnóstico deferencial		
Polidipsia primaria Ingesta hídrica excesiva Tras restricción hídrica: adecuada capacidad para concentrar orina	**Síndrome pierde sal de origen central** Tras cirugía endocraneal Poliuria y natriuresis incrementada Hiponatremia y aumento de osmolaridad urinaria	**Síndrome de secreción inadecuada de ADH** En el postoperatorio de patología endocraneal podemos observar una respuesta trifásica. Inicialmente una fase inicial de DI seguida de de SIADH caracterizado por oliguria e hiponatremia. Finalmente, DIC permanente. Pues bien, en la fase inicial, tras iniciar terapia con desmopresina, que disminuye notablemente la diuresis y la natremia, puede enmascarar el diagnóstico de SIADH

Tabla 3. Test de restricción hídrica.

Evaluación inicial a primera hora de la mañana
a) Si Osm_u>700-800 mOsm/kg: adecuada capacidad de concentrar la orina. Se descarta DI. b) Si Na ≥145 mEq/L, Osm_s ≥295 mOsm/kg y Osm_u<300 mOsm/kg: sospecha DI. Valorar respuesta desmopresina. c) Si Na<145 mEq/L, Osm_s<295 mOsm/kg y Osm_u entre 300 y 700 mOsm/kg: plantear test de restricción hídrica.
Test de restricción hídrica
1) Duración: 7-8 horas suelen ser suficientes. 2) Acceso venoso periférico para extracción de muestras. Sondaje en pacientes no continentes. 3) Al inicio: peso, tensión arterial, frecuencia cardiaca, Na, Osm_s y Osm_u. 4) Monitorizar: • Tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, peso y grado de hidratación cada hora. • Volumen urinario cada hora. • Na, Osm_s y Osm_u cada 2 horas. 5) Suspender test en cualquier momento si acontece alguno de los siguientes supuestos: • Temperatura corporal >38ºC y/o sed incontrolable. • Pérdida de peso > 5%. • Tensión arterial sistólica y/o diastólica <p5 para la edad y sexo. • Na ≥145 mEq/L y/o Osm_s ≥295 mOsm/kg. • Osm_u >700-800 mOsm/kg en dos determinaciones seguidas u Osm_u>1000 mOsm/kg en una determinación. • Duración >17 horas (12 horas en lactantes). 6) Resultados posibles durante o al final del test: a) Si Na<145 mEq/L, Osm_s<295 mOsm/kg y Osm_u>700 mOsm/kg: estudio normal. b) Si Na ≥145 mEq/L, Osm_s ≥295 mOsm/kg y Osm_u<300 mOsm/kg: se confirma DI. A continuación, test de respuesta a administración de desmopresina para diferenciar entre DI central o DI nefrogénica. c) Si Na<145 mEq/L, Osm_s<295 mOsm/kg y Osm_u 300-700 mOsm/kg: posibles formas parciales de DI central/nefrogénica o polidipsia primaria de larga evolución. *Se recomienda la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria.*
Test de respuesta a desmopresina (DDAVP)
1) Administrar dosis única de desmopresina: • Subcutánea/intramuscular: <10 kg: 0,1 µg; 10-20 kg: 0,2 µg; 20-30 kg: 1 µg; 30-50 kg: 2 µg; >50 kg: 4 µg. • Intranasal: 10 µg en adolescentes. 2) Permitir comer alimentos y líquidos sin superar 1,5 veces el volumen urinario de la hora previa. 3) Monitorizar Osm_u y volumen urinario durante las siguientes 4 horas: a) Si Osm_u se incrementa >50%: DI central. b) Si Osm_u se incrementa <20%: DI nefrogénica. c) Si Osm_u se incremente entre un 20 y un 50%: forma parcial de DI central o de DI nefrogénica. *Se recomienda la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria.* *** Podría evitarse la realización del test de desmopresina si se confirma diabetes insípida a través del test de restricción hídrica si existe una causa de origen central como tumor cerebral, postcirugía/radioterapia cerebral o traumatismo craneoencefálico.

DI: diabetes insípida; Na: natremia; Osm_s: osmolaridad sanguínea; Osm_u: osmolaridad urinaria.

jorado la capacidad diagnóstica del test de restricción hídrica ya que presenta varias limitaciones relevantes:

a. ausencia de datos de normalidad que relacionen ADH con osmolaridad sanguínea a diferentes edades entre los kits comerciales disponibles;
b. elevada inestabilidad preanalítica en las muestras recogidas para cuantificar ADH;
c. poca precisión diagnóstica, alcanzando menos del 40% en pacientes con DI; d) poco útil para diferenciar formas parciales de DI y polidipsia primaria [3]. Por todo ello, no se ha incorporado a la práctica clínica habitual.

Más recientemente, se ha investigado la utilidad de copeptina como biomarcador en el diagnóstico dife-

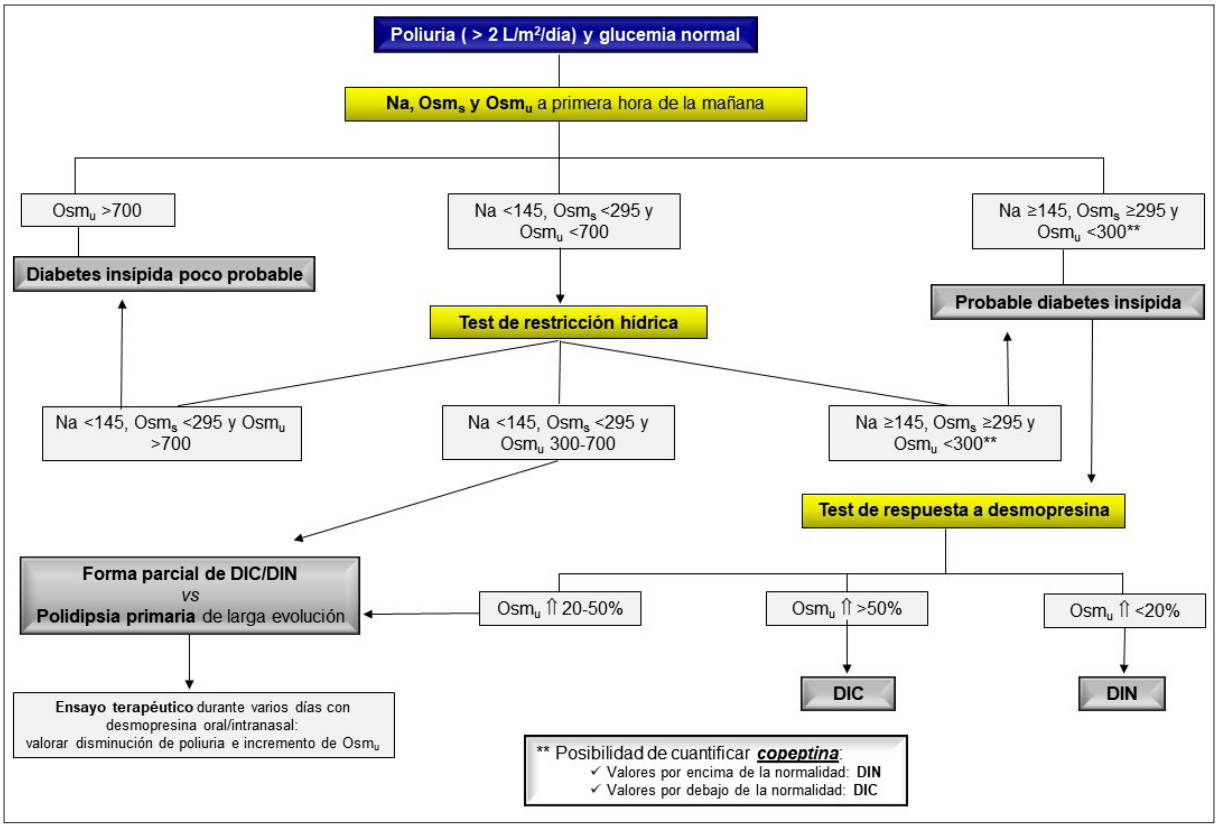


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la diabetes insípida.

rencial de cuadros de poliuria. Se trata de un péptido, que corresponde al segmento C-terminal de la preprohormona de AVP, al que no se le ha relacionado con ninguna función fisiológica concreta. Los niveles sanguíneos de copeptina presentan una significativa correlación positiva con los de ADH. Además, su grado de correlación positiva con la osmolaridad sanguínea es superior al de ADH. Otra ventaja adicional sobre ADH es que estamos ante un péptido más estable preanalíticamente y precisa menor cantidad de sangre para su dosificación. Por añadidura, presenta la ventaja de la comercialización de diversos kits con adecuados estándares de calidad y reproducibilidad que han permitido establecer valores de normalidad. Así, en situaciones de osmolaridad normal, los valores se sitúan entre 1 y 13,8 pg/mL. Conviene precisar que no se ha constatado correlación alguna con la edad. Valores basales sin ingesta hídrica reciente por encima de 21,4 pmol/L son indicativos de DIN con un nivel de precisión diagnóstica del 100%. Valores inferiores a 2,6 pmol/L tras una restricción hídrica nocturna sugieren DIC con una precisión diagnóstica del 78% [11]. Para aquellas situaciones intermedias en las que todavía no pueda diferenciarse entre DIC y polidipsia primaria, puede plantearse la realización de un test salino hipertónico al 3%. De esta forma, si la cifra de copeptina es mayor de 4,9 pmol/L con una natremia ≥150 mEq/L, el diagnóstico de polidipsia primaria es altamente probable [3,11,12]. También se está trabajando en el establecimiento de puntos de corte tras test de estímulo con arginina:

a. DIC: ≤3,8 pmol/L;
b. polidipsia primaria: >3,8 pmol/L.

Este test parece ser más sencillo de implementar y con menos efectos adversos que el test salino hipertónico. Finalmente, también se está investigando la posible utilidad de copeptina como marcador predictor de DIC permanente o transitoria tras cirugía endocraneal [11]. Los datos anteriormente comentados proceden de estudios realizados en adultos. A día de hoy, no existen datos similares en la población infanto-juvenil. Disponemos de valores de copeptina en un número muy reducido de pacientes con DIC en la edad pediátrica comparados con un grupo control. Entre estos últimos, parece que los niños puberales presentan valores más elevados de copeptina que las niñas puberales [5].

Tanto el test salino hipertónico como en el test de arginina no se incluyen en la valoración de un paciente pediátrico con DI [2,4,5]. En la práctica clínica habitual se sigue implementando el test de restricción hídrica en el que, en no pocas ocasiones, obtendremos valores que no confirman el diagnóstico de DI: osmolaridad urinaria entre 300 y 700 mOsm/kg que se mantiene inferior a 700 mOsm/kg tras una dosis de desmopresina. Teniendo en cuenta la escasez de datos sobre copeptina en la edad pediátrica, ¿cómo intentar diferenciar entre una polidipsia primaria frente a formas parciales de DIC y DIN? Llegados a este punto y teniendo en cuenta los datos recogidos en la anamnesis,

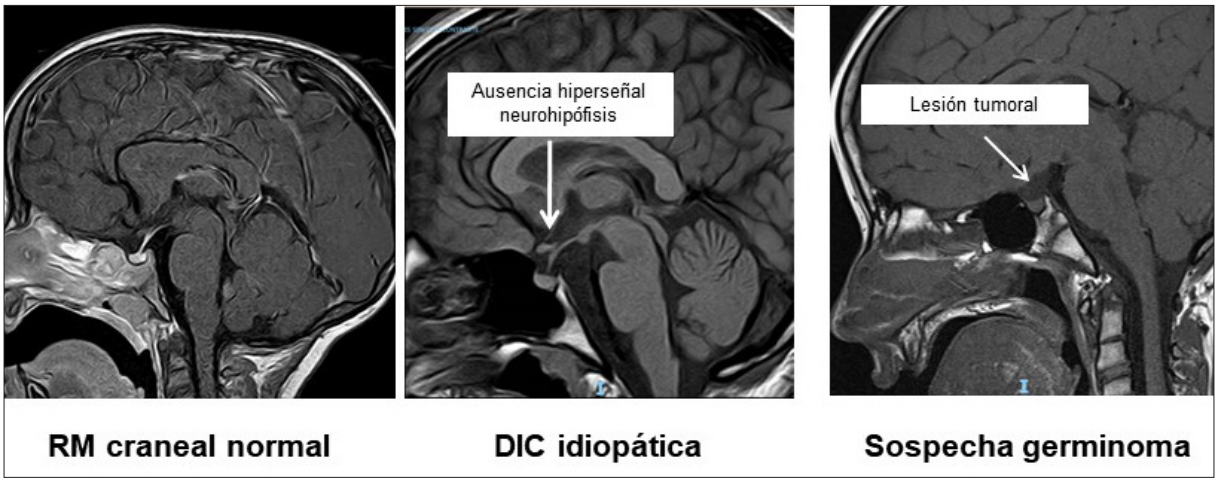


Figura 2. Neuroimagen en el diagnóstico de la diabetes insípida central.

la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria resulta una práctica extendida entre las unidades de endocrinología infantil.

Neuroimagen

Ante el diagnóstico de DIC deberá realizarse en todos los casos RM craneal y del área hipotálamo-hipofisaria [2,4]. Un protocolo recientemente propuesto por *Patti y colaboradores* [5] incluye:

a. corte sagital SE T1: evaluación de la morfología y tamaño de la hipófisis anterior y posterior y para la detección de lesiones hemorrágicas;
b. corte sagital T2 DRIVE: para estudio basal y posterior seguimiento del tallo hipofisario, evaluación de la estructura de la glándula pineal;
c. corte coronal TSE T2: forma y tamaño hipofisario, orientación del tallo y descripción del quiasmo óptico;
d. corte axial FLAIR: estudio de todo el cerebro;
e. corte axial DWI: estudio de difusión en distintas secuencias con el objetivo de diferenciar distintos tejidos;
f. corte coronal y sagital post-contraste SE T1: evaluación del tallo hipofisario, caracterización de lesiones tumorales;
g. corte axial SE T1 tras contraste: estudio de diseminación. Adicionalmente, puede incluirse una espectroscopia cerebral para el análisis de la producción de metabolitos ante sospecha de lesión tumoral.

En la DIC no se va a visualizar la hiperseñal característica de la neurohipófisis. Además, mediante la neuroimagen podremos descartar la presencia de distintas lesiones de diversa etiología: tumoral, inmune e inflamatoria (Figura 2). De no objetivarse de forma nítida una lesión, hablaremos de DIC idiopática. En estos pacientes, la evaluación del tallo hipofisario va a resultar de suma utilidad para el seguimiento posterior debido al riesgo de aparición de patología endocraneal, particularmente, germinoma [2,5]. Lamentablemente, apenas existen datos sobre el tamaño del tallo hipofisario en niños sanos. Así pues, se ha recomendado establecer como punto de corte el valor de 3 mm en virtud a valores recabados de niños con distintas patologías endocrinas. De tal forma que se habla de engrosamiento del tallo hipofisario cuando supera los 3 mm de grosor. En suma, en función del tamaño del mismo, se han establecido diferentes guías de actuación y seguimiento posterior. De manera que, si no hay engrosamiento del tallo, se recomienda RM craneal cada seis meses durante al menos dos años. Si hay engrosamiento del mismo, se aconseja seguimiento semestral hasta que se objetive regresión del mismo. Si, por el contrario, existe progresión de la lesión, deberá replantearse el diagnóstico. Para lo cual, quizás sea necesaria la realización de una biopsia de la lesión [5]. Finalmente, en cualquier momento del seguimiento, deberá tenerse en cuenta la existencia de otras lesiones cerebrales que puedan contribuir a orientar el diagnóstico.

Estudios genéticos

Debe considerarse en:

a. DIC: historia familiar o formas idiopáticas de comienzo anterior a los seis años;
b. DIN: historia familiar o aquellos sujetos con ausencia de patología adquirida demostrable;
c. cuadro sindrómico [5, 6].

Tratamiento

Diabetes insípida central

El avance científico observado en la metodología diagnóstica de la DI en los últimos años no se ha evi-

Tabla 4. Fármacos y vías de administración en el tratamiento de la DIC.

	Oral	Intranasal	Subcutáneo/ Intramuscular	Intravenosa
Acetato de desmopresina: *1-deamino-8-d-arginina vasopresina (DDAVP) Análogo sintético de la hormona antidiurética.*	**Presentación:** • Comprimidos: 100 y 200 µg. • Forma liofilizada sublingual: 120 µg. **Duración:** 8-12 horas. **Dosis:** • Forma de comprimidos: de 100 a 400 µg cada 8-12 horas. • Forma liofilizada sublingual: de 60 a 120 µg cada 8 horas. **Ventajas:** facilidad de administración. **Desventajas:** en ocasiones es menos efectiva que la intranasal. Precisa buena tolerancia oral y capacidad de deglución.	**Presentación:** 0,1 mg/ml de solución para pulverización nasal. Cada nebulización corresponde a 10 µg. **Duración:** 8-12 horas. Dosis: 10-30 µg cada 8-12 horas. **Ventajas:** puede usarse en caso de vómitos o cuando por la edad no puedan digerirse adecuadamente los comprimidos. **Desventajas:** absorción variable en infecciones respiratorias y/o rinitis.	**Presentación:** ampolla 4 µg/ 1 ml. **Duración:** 8-12 horas. **Dosis:** • 0,1 µg para menores de 10 kg • 0,2 µg entre 10 y 20 kg • 1 µg de 20 a 30 kg • 2 µg de 30 a 50 kg • 4 µg para mayores de 50 kg **Ventajas:** puede utilizarse en el diagnóstico diferencial de DI tras finalizar prueba de restricción hídrica. **Desventajas:** dolor, mayor riesgo de intoxicación hídrica.	**Presentación:** ampolla 4 µg/ 1 ml. **Duración:** 8-12 horas. **Dosis:** • *12 meses a 12 años:* 0,1-1 µg cada 12-24 horas. • *Mayores 12 años:* 1-4 µg cada 12 horas-24 horas. **Ventajas:** de utilidad en postoperatorio de cirugía cerebral en el que dada la gravedad del paciente, se desaconsejan otras vías de administración. **Desventajas:** mayor riesgo de intoxicación hídrica
Vasopresina: *Solución acuosa sintética de arginina vasopresina (Pitressin).*			**Presentación:** 20 UI/ml. **Dosis:** 0,1 UI/kg. **Duración:** entre 2 y 8 horas. **Ventajas:** de utilidad en el diagnóstico diferencial entre DIN y DIC tras restricción hídrica. **Desventajas:** *no se encuentra disponible en nuestro país*	**Presentación:** 20 UI/ml. **Dosis en perfusión continua:** iniciar a 0,5 miliunidades/ kg/hora en perfusión continua. Incrementos de 0,5 miliunidades/kg/hora cada 10 minutos hasta conseguir diuresis < 2 ml/kg/hora. **Duración:** 5-10 minutos. **Ventajas:** menor vida media (entre 10 y 20 minutos) y posibilidad de administrar en perfusión continua. De esta manera, se mejora la farmacocinética y se disminuye el riesgo de intoxicación hídrica. **Desventajas:** *no se encuentra disponible en nuestro país, posibilidad de efectos adversos como hipertensión y disminución del flujo sanguíneo intestinal*

denciado en el tratamiento médico [1,13]. De esta forma, el pilar fundamental del tratamiento sigue siendo el acetato de desmopresina en sus diferentes formas de presentación y administración (Tabla 4).

Postoperatorio de cirugía cerebral

Para el abordaje de pacientes inestables sin adecuada tolerancia oral, se plantean dos aproximaciones terapéuticas [13]. La primera de ellas consistiría en el uso exclusivo de fluidoterapia intravenosa. Con este tipo de tratamiento se evitarían los riesgos derivados de la administración de desmopresina intravenosa como la posibilidad de intoxicación hídrica y enmascarar la aparición de SIADH. Esta opción sería particularmente recomendable para lactantes y preescolares. Así, se recomienda rehidratar en función de la diuresis horaria utilizando de 1 a 3 litros/m^2/día de aportes (40-120 mL/m^2/hora). De esta manera, sería aconsejable suministrar suero glucosado 5% + ClNa 37,5 mEq/L (suero glucohiposalino ¼) a un ritmo de infusión de 40 mL/m^2/hora. Si la diuresis horaria fuese inferior a 40 ml /m^2/hora, no habría que reponer líquido alguno y continuaremos con la perfusión basal. Si, por el contrario, la diuresis horaria fuese superior a 40 ml /m^2/hora, repondremos con suero glucosado al 5% hasta un máximo de 120 mL/m^2/hora. Asimismo, debería añadirse 20 mEq/L de ClK hasta garantizar una adecuada tolerancia oral. Se plantea el siguiente

ejemplo práctico: si tenemos un niño con una superficie corporal 0,6 m^2 que recibe suero glucohiposalino ¼ de forma basal a razón de 24 mL/hora y presenta una diuresis de 50 mL/hora, deberá suministrarse 26 ml/hora de suero glucosado al 5% de forma adicional. Con este régimen terapéutico deberá monitorizarse la glucemia, especialmente si reciben tratamiento glucocorticoide concomitante[13]. Otra opción de fluidoterapia propone suero glucosado 5% + ClNa 75 mEq/L (suero glucosalino ½) al ritmo de 300-500 mL/m^2/día con ClK 20 mEq/L. Adicionalmente, se recomienda reponer con 1 ml de suero glucosado 2,5% + ClNa 30 mEq/L por cada 1 mL de diuresis [4].

La otra opción terapéutica para pacientes inestables sería la administración de desmopresina iv. Con esta alternativa, no debería superarse la administración de 1 litro/m^2/día de un suero glucohiposalino ¼ [13]. No obstante, cada hospital suele disponer de su propio protocolo de fluidoterapia para este menester. En cualquier caso, deberá monitorizarse estrechamente la natremia y la osmolaridad sanguínea.

En nuestro país, no disponemos de la forma acuosa de arginina vasopresina iv (pitresina), cuya vida media es mucho menor y, por tanto, plantea menor riesgo de intoxicación hídrica [13].

Fase crónica

Actualmente, el tratamiento más extendido es el de acetato de desmopresina. La dosis es muy variable para cada paciente y, además, cambia en función de la vía de administración empleada (Tabla 4). Dicha dosis no se relaciona ni con el peso ni con la edad [4,5]. Se estima la siguiente equivalencia de dosis entre los distintos preparados: 1 µg por vía parenteral = 2,5 µg por vía nasal = 100 µg por vía oral = 60 µg por vía sublingual [14].

Debido al riesgo de intoxicación acuosa con hiponatremia y potencial mielinolisis pontina, es preferible comenzar por dosis bajas e ir ajustando según las necesidades para mantener la natremia en límites normales. Por otro lado, la regulación del tratamiento con desmopresina va a depender, entre otros factores, de la edad del paciente. Así, en pacientes pequeños que no controlan esfínteres, será necesario controlar la diuresis midiendo pañales. En niños mayores continentes, vigilaremos la cantidad de orina, así como el aspecto de la misma [1,2,4,5].

Deberá tenerse especial precaución con lactantes donde el riego de intoxicación hídrica e hiponatremia con el tratamiento con desmopresina se incrementa exponencialmente [4,5]. Para evitar estos efectos adversos, se ha propuesto una dosis más ajustada de desmopresina (2-3 µg/kg/día) repartida en dos dosis. Para administrar estas dosis por vía oral, será necesario diluir el preparado oral en agua y administrar la dosis exacta para el peso [5].

Diabetes insípida nefrogénica

El tratamiento de la DIN se centra en tres pilares:

a. hidratación adecuada, ya sea oral o intravenosa;
b. dieta con disminución de sobrecarga osmótica: aporte restringido de proteínas y sodio;
c. tratamiento médico: diuréticos (tiazidas, amilorida) e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina). En estos momentos, se está investigando la eficacia del tratamiento de formas congénitas con chaperonas moleculares y antagonistas del receptor AVPR2 [8].

Perspectivas futuras

- Desarrollo de bases de datos que incluyan a diferentes centros nacionales e internacionales y, de esta forma, mejorar los conocimientos epidemiológicos de este trastorno.

- Evaluar la utilidad de copeptina y nuevos péptidos en el diagnóstico diferencial de la DI en la edad pediátrica evitando la realización del test de restricción hídrica.

- Homogeneizar los protocolos de la realización de pruebas de neuroimagen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con DIC.

- Investigar sobre nuevos preparados que reduzcan el riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia en pacientes con DIC tras cirugía cerebral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en ralación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Argente J, Soriano-Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica (2ª Edición). Madrid: Editorial Ergón 2014.

2. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. Horm Res Paediatr. 2012; 77(2): 69-84.

3. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):54. doi: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2.

4. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(2):317-28.

5. Patti G, Ibba A, Morana G, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(5):101440. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.10144.

6. Spiess M, Beuret N, Rutishauser J. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(5):101432. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101432.

7. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020;49(3): 517-31.

8. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes Insipidus. Pediatr Clin North Am. 2019; 66(1):227-34.

9. Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. Eur J Endocrinol. 2020;183(2): R29-R40.

10. Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2019;104(3):141-5.

11. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. 2019 Feb 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Singer F, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

12. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(5):101398.

13. Majzoub SA, Muglia LJ, Srivatsa A. Disorders of the posterior pituitary. Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology (4th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014; p. 405-443.

14. Robertson GL, Cheetham T. Disorders of water metabolism. Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth R, editors. Textbook Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism (2nd Edition). New York: Editorial Mc Graw Hill. 2017; p.895-919.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Apr.647

Nanotecnología ¿Qué sabemos y cuál es su papel en el desarrollo de nuevos medicamentos?

Nanotechnology: What do we know and what role does it play in the development of new treatments?

María J. Alonso

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Centro de investigación CIMUS Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

El origen de la aplicación de la nanotecnología al desarrollo de nuevos medicamentos se sitúa en la década de los 60 y fue, en parte, consecuencia del conocimiento adquirido en décadas previas en el ámbito de la biofarmacia y de la farmacocinética. La nanomedicina surgió para dar respuesta a las deficiencias de ciertas moléculas activas a la hora de atravesar las membranas biológicas y acceder a las dianas terapéuticas. En la actualidad existen más de 50 nanomedicamentos comercializados y es previsible un desarrollo particularmente creciente en un futuro inmediato. Las nuevas vacunas frente a COVID basadas en el uso de nanopartículas lipídicas son un claro ejemplo de ello.

En nuestro laboratorio contamos con más de 3 décadas de experiencia en el desarrollo de nanopartículas capaces de actuar como vehículos transportadores de fármacos y vacunas. Durante mi ponencia expondré algunos ámbitos terapéuticos en los que nos hemos centrado, tales como la administración de vacunas y agentes inmunomoduladores dirigidos al sistema inmune, la administración de macromoléculas tales como la insulina por vía oral, la administración de ARNm para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y el desarrollo de terapias personalizadas basadas en el uso de monoclonales para el tratamiento del cáncer.

Información sobre la actividad de nuestro laboratorio puede encontrarse en: http://www.usc.es/grupos/mjalonsolab/.

Agradecimientos

Oncología: Ana Cadete, Ana Olivera, Desirée Teijeiro, Dolores Torres, Gema Moreno Angela Molina, Silve Vicent, Teresa Macarulla.

Administración oral de insulina: Matilde Duran, Eleni Samaridou, Carlos Dieguez, Sulay Tovar, Niu Zhigao, Manuel Santander.

Vacunas: José Crecente, Tamara Gómez, Ana Olivera, Dolores Torres, Rubén Varela.

Administración mRNA-cerebro: Eleni Samaridou, Mirey Borrajo.

Fuentes de financiación

La financiación ha procedido de: *European Comision* FP7 (*grant agreement* n° 281035-TRANS-INT), the Horizon 2020 *Programme* (*grant agreement* # 646142 – *NANOPILOT and Grant Agreement* No. 721058-B-SMART), *The National Institutes of Health* (NIH) (*Grant Number*: R01AI111805), El Ministerio de Ciencia e Innovación (Ref. BIO2014-53091-C3-2-R, Ref. SAF2017-86634-R and Ref. PCIN-2017-129/ AEI) y la Xunta de Galicia- CRG (Ref: ED431C 2017/09 y Programa Ignicia-REF: IN855A 2016/11).

Conflictos de intereses

La autora declara trabajar como directora científica de la empresa Libera Bio.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Apr.645

Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las Hiperlipemias

Approach to the diagnosis and pharmacological treatment of hyperlipaemias

Fco Javier Arroyo Díez

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz. Badajoz

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es la principal causa de muerte en la población adulta de países desarrollados. Constituye la primera causa de muerte en la población española, originando el 30% de todas las defunciones.

Si bien las manifestaciones clínicas predominan en la edad adulta, el proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida. Además de la existencia de un componente genético que produce susceptibilidad, los factores ambientales exacerban e intensifican la progresión de la enfermedad con el desarrollo, en la adolescencia y en la juventud, de estrías grasas en la pared arterial y la formación de las placas de ateroma, que se expresan clínicamente en adultos con obstrucción arterial y ECV [1,2].

Los estudios ecográficos de las arterias carótidas, para evaluar el espesor de la íntima y la media, como indicador del proceso aterosclerótico, han demostrado que el aumento de espesor se asocia con incrementos del colesterol total (CT) y otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Asimismo, han encontrado este engrosamiento en niños con Hipercolesterolemia Familiar (HF) a partir de los 7 años de edad. También, se describen otras anomalías de la función endotelial como rigidez y alteración de la distensibilidad. Diversos autores han demostrado una correlación entre los factores de riesgo de ECV (dislipemias, obesidad, hipertensión, tabaquismo y diabetes) medidos en niños y adultos jóvenes con la aterosclerosis subclínica medida en la edad adulta [3,4].

Más de la mitad de la reducción de la mortalidad cardiovascular se ha atribuido a cambios en el nivel de factores de riesgo en la población, especialmente la reducción de la colesterolemia, la presión arterial (PA) y el tabaquismo; una tendencia favorable contrarrestada parcialmente por el aumento de otros factores de riesgo, principalmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

La aterosclerosis es, por tanto, un proceso progresivo, que comienza en la infancia, y depende de la intensidad y persistencia de los factores de riesgo. La identificación precoz y el control temprano de la dislipemia reducirán el riesgo cardiovascular en la vida adulta.

Clasificación de las hiperlipemias

Las hiperlipemias pueden ser clasificadas en primarias y secundarias.

Hiperlipemias primarias o genéticas

Se denominan hiperlipemias primarias cuando hay factores genéticos implicados en su etiología (Tabla 1).

Según los genes implicados, las hiperlipemias pueden ser **monogénicas**, producidas por la alteración de un solo gen responsable del metabolismo lipídico, o **poligénicas**, si están producidas por la suma de los efectos de diferentes genes.

Las primeras son formas menos frecuentes, pero más graves de dislipemias; casi siempre presentan antecedentes familiares de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiovascular prematura (ECVP), responsables del 20-30% de los infartos de miocardio en personas menores de 50 años.

Las formas poligénicas son más frecuentes y menos severas que las monogénicas, y su expresión fenotípica está influenciada por factores ambientales. Las principales causas son el consumo elevado de grasas (especialmente saturadas y trans) y la obesidad, fenómenos ambos de gran prevalencia actual en nuestro

Tabla 1. Clasificación de las dislipemias primarias.

Entidad	Defecto	Herencia	Lípidos	Incidencia
Hipercolesterolemia familiar (monogénica)	Receptor de LDL Apo-B PCSK-9	Autosómica Dominante	**Heterocigoto** ↑CT / C-LDL **Homocigoto** ↑↑CT / C-LDL	1-2/1000 $1/10^6$
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido	Poligénica	CT / C-LDL	2-5% **(80% de las primarias)**
Hiperlipemia familiar combinada	Varios (alteración del metabolismo del LDL y Apo-B; Síntesis ↑↑ de ApoB100)	Autosómica Dominante	Diversos fenotipos CT/C-LDL/ TG/ ApoB100	1-2% (Forma más común de hiperlipemia familiar en supervivientes de IAM)
Déficit de Apo-B 100	Apo-B 100	Autosómica Dominante	CT / C-LDL	1/1000
Hipertrigliceridemia familiar	Déficit de lipoprotein-Lipasa, déficit de Apo CII	Desconocido	TG /C-LDL / C-HDL	Het. 1/100 Hom. 2/1000
Disbetalipoproteinemia familiar	Apo-E	Autosómica Recesiva	CT/TG	1/2000
Hipoalfalipoproteinemia	Apo A-I	Dominante Recesiva	C-HDL disminuido	$1/10^6$

CT: Colesterol total. C-LDL: Colesterol-LDL. C-HDL: Colesterol HDL. TG: Triglicéridos. Apo-B: ApoproteínaB. PCSK-9: Proproteína convertasa de subtilisina hexina 9. IAM: Infarto agudo de miocardio.

medio. Son las hiperlipemias de mayor incidencia en niños y adolescentes.

El diagnóstico de dislipemia primaria exige haber descartado antes posibles causas de dislipemia secundaria, la mayoría de las cuales suelen evolucionar favorablemente con el tratamiento de la enfermedad causal [5].

Hiperlipemias secundarias

Cuando las concentraciones elevadas de colesterol y/o triglicéridos no están relacionadas con factores hereditarios sino con factores exógenos, principalmente enfermedades orgánicas crónicas o administración de ciertos fármacos, se denominan hiperlipemias secundarias [6].

La mayoría de estas hiperlipemias no requieren tratamiento específico de la alteración lipídica si la enfermedad causal evoluciona favorablemente; en caso contrario, debe establecerse un tratamiento sobre las mismas bases que para las hiperlipemias primarias (Tabla 2).

Orientación diagnóstica de las hiperlipemias

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas son diferentes en la infancia y adolescencia en comparación con la edad adulta. Los niveles de CT, C-LDL, C-HDL y TG ascienden paulatinamente desde el nacimiento y se estabilizan entre los 2 y 4 años, manteniéndose en un mismo percentil a lo largo del tiempo durante los años prepuberales (fenómeno tracking del colesterol). A partir de los 10-12 años, los niveles plasmáticos de CT y C-LDL disminuyen entre un 5 y un 10% en ambos sexos, aunque de forma más evidente en varones, debido al descenso acusado del C-HDL. En los últimos años de la adolescencia, se produce un nuevo ascenso de CT y C-LDL alcanzando niveles medios de adulto a partir de los 20 años. De los 13 a los 19 años, el CT es más alto en mujeres que en varones. La disminución de los niveles de C-HDL (patrón más aterogénico) que se produce durante la pubertad en los varones es el cambio lipídico más importante y va a permanecer durante la etapa adulta [7].

Internacionalmente está bastante aceptado considerar dislipemia a los valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de CT, C-LDL y TG, y los valores de C-HDL por debajo del percentil 10 [1] (Tabla 3).

El C-noHDL ha sido identificado actualmente como un significativo predictor de la presencia de arteriosclerosis. Tanto en niños como en adultos, el C-noHDL parece ser más predictivo de dislipemia persistente y, por lo tanto, de arteriosclerosis y eventos cardiovasculares futuros que CT, C-LDL o C-HDL solos [7,8].

Tabla 2. Causas comunes de hiperlipemias secundarias (modificada de ref. 6).

Endocrino / Metabólicas	Nefropatías
Diabetes mellitus tipos 1 y 2 Hipotiroidismo Obesidad Síndrome de Cushing Lipodistrofia Hipercalcemia idiopática Panhipopituitarismo Anorexia nerviosa	Síndrome nefrótico Síndrome hemolítico-urémico Insuficiencia renal crónica Trasplante renal
	Tesaurismosis
	Glucogenosis Esfingolipidosis
Fármacos / Agentes exógenos	**Reumatológicas**
Corticoides Alcohol Anticonceptivos orales Diuréticos Betabloqueantes Anabolizantes Ácido retinoico Inmunosupresores Asparraginasa Antipsicóticos	Artritis crónica juvenil Lupus eritematoso sistémico
	Otras
	Enfermedad de Kawasaki Pancreatitis Mielomas Procesos autoinmunes Síndrome de Klinefelter Trasplante cardiaco ortotópico

Tabla 3. Puntos de corte de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en niños (mg/dL).

	Aceptable	Limite alto	Elevado
Colesterol Total	<170	170-199	≥200
C-LDL	<110	110-129	≥130
Apolipoproteína B	<90	90-109	≥110
C-noHDL	<120	120-144	≥145
Triglicéridos **0-9 años** **10-19 años**	 <75 <90	 75-99 90-129	 ≥100 ≥130
	Aceptable	**Límite bajo**	**Disminuido**
C-HDL	>45	45-40	< 40
Apolipoproteína A	>120	120-115	<115

Criterios del NCEP (National Cholesterol Education Program) en 1992 y asumidos por el Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) 2011. Los valores plasmáticos de $ApoA_1$ y ApoB son del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) [1,7].

Una ventaja del C-noHDL es que puede ser evaluado sin necesidad de estar en ayunas. El panel de expertos aconseja que se incluya el C-noHDL en la valoración para identificar situaciones de dislipemia en niños.

En relación a la valoración de otros lípidos:

1. La mayoría de los estudios, aunque no todos, indican que medir ApoB y ApoA1 en el cribado universal no aporta ventajas adicionales sobre la medición de C-LDL, C-HDL y C-noHDL.
2. La medición de Lp(a) es útil en la valoración de niños con ictus isquémicos y hemorrágicos.
3. En descendientes de un progenitor con ECVP sin otros factores de riesgo identificables se ha encontrado elevación de ApoB, $ApoA_1$ y Lp(a).
4. No se ha demostrado que la medición de las subclases de lipoproteínas y sus tamaños mediante estudios avanzados tenga suficiente utilidad clínica en niños en el momento actual [7].

La evaluación de los lípidos y lipoproteínas en los niños y adolescentes se debe realizar en el ámbito de la Atención Primaria y reservar la consulta al especialista para los casos en que se detecten resultados fuera de los valores de referencia dados para la población infantil [9].

Recomendaciones previas a la realización de un estudio de lípidos y lipoproteínas:

- Se requiere ayuno de 12 horas, lo cual es imprescindible para la determinación de los niveles de triglicéridos, pero tiene mínimo impacto sobre el resto del perfil lipoproteico. Durante este período, el paciente puede beber agua.

- La determinación debe efectuarse unos dos meses después de superar situaciones como enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugía para intentar conseguir un estado metabólico estable.

- Antes del estudio, el paciente debe mantener su dieta y estilo de vida habitual, y no debe suspender ningún tratamiento indicado previamente.

- Como en cualquier determinación bioquímica, puede existir cierto grado de variabilidad analítica y biológica, que para los triglicéridos es >20% y para CT, C-HDL y C-LDL del 5-10%. En caso de valores lipídicos alterados, se repetirá el estudio analítico tres o cuatro semanas después, para confirmar la alteración analítica y promediar valores [10].

Se debe realizar una historia familiar recogiendo los antecedentes de ECVP en padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres) y antecedentes en padre o madre de dislipemia genética. En los antecedentes personales buscaremos información sobre hábitos alimentarios, estilos de vida, toma de fármacos, hábito tabáquico y se descartarán posibles causas de dislipemia secundaria.

En la exploración física, se anotarán las medidas antropométricas (peso, talla, IMC) y estadio puberal. Mediremos la tensión arterial. Se debe realizar una búsqueda cuidadosa del *arco corneal* y *xantomas tendinosos* por depósitos de colesterol localizados generalmente en los tendones extensores de los dedos, el tendón de Aquiles y los tendones de la superficie plantar del pie; *xantomas tuberosos* en codos y rodillas y *xantomas eruptivos* en glúteos, abdomen y extremidades.

En el estudio analítico, se solicitará:

- Bioquímica que incluya creatinina, glucemia, albúmina y transaminasas y hormonas tiroideas.

- Perfil lipídico: CT, TG y lipoproteínas (C-LDL, C-HDL, C-noHDL).

- Otras determinaciones según riesgo trombótico: PCR, fibrinógeno, homocisteína, Lp(a).

Se recomienda realizar estudio genético ante la sospecha de HF. La sospecha diagnóstica debe establecerse en función de los niveles elevados de C-LDL y la historia familiar de hipercolesterolemia y/o de ECV.

- Si los niveles de C-LDL son ≥190 mg/dL obtenidos en dos determinaciones consecutivas con un intervalo de 2-3 meses, las probabilidades de hallar una mutación causal de la HF son muy elevadas.

- Si los niveles de C-LDL son ≥160 mg/dL tras un periodo dietético más una historia de ECVP en familiares de primer grado (hombres < 55 años, mujeres <65 años) o segundo grado (hombres <45 años, mujeres <55 años) y/o hipercolesterolemia (C-LDL ≥190 mg/dL) o alguno de los progenitores está recibiendo tratamiento farmacológico hipolipemiante, existe una alta probabilidad de ser portador de una mutación causal de HF.

- Si se ha detectado la mutación causal en alguno de los progenitores y el niño tiene niveles de C-LDL ≥130 mg/dL, muy probablemente este también será portador de dicha mutación.

- Si el progenitor ha fallecido por ECVP y el niño presenta niveles de C-LDL ≥130 mg/dL se debe realizar estudio genético [11].

La ausencia de detección de una mutación no descarta el diagnóstico ya que, entre un 5-30% de los casos son debidos a causa genética no identificada.

Si existen antecedentes familiares de ECV, se recomienda la medición de ApoB, $ApoA_1$ y Lp(a). Niveles superiores a 30-50 de Lp(a) son un buen factor predictor de ECV y el índice $ApoB/ApoA_1$ >0,82 se ha considerado un buen marcador para la detección de niños con HF [12,13].

En la actualidad se considera que la edad ideal para su detección es entre los 8-10 años ya que es la edad de máxima discriminación y adecuada para iniciar un tratamiento si lo necesitase [11].

Para evaluar el riesgo de ECV en función de los niveles de CT y C-LDL, el Programa Nacional de Educación en Colesterol de EE.UU. propuso una clasificación para niños y adolescentes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECVP y que sigue vigente (Tabla 4).

Tabla 4. Factores y Condiciones de riesgo para ECV.

Historia familiar	
- Padres, abuelos, tíos y hermanos con antecedentes de IAM, angina, ictus o intervención coronaria en <55 años en hombres y <65 años en mujeres - Padres con CT>240 mg/dL o dislipemia conocida	
Condiciones de Riesgo Alto	**Factores de Riesgo Alto**
• Diabetes mellitus tipo 1 y 2 • Enfermedad renal crónica, Insuficiencia renal terminal, postrasplante renal • Trasplante cardiaco ortotópico • Enfermedad de Kawasaki con aneurismas	• Hipertensión que requiere medicación • Fumador • IMC > p97 • Presencia de alguna condición de riesgo alto
Condiciones de Riesgo Moderado	**Factores de Riesgo Moderado**
• Enfermedad inflamatoria crónica • Lupus eritematoso sistémico • Artritis crónica juvenil • Enfermedad de Kawasaki sin aneurismas • Síndrome nefrótico • Infección por VIH	• Hipertensión que no requiere medicación • IMC p95-97 • HDL < 40 mg/dL • Presencia de alguna condición de riesgo moderado

Criterios del NCEP (*National Cholesterol Education Program*) en 1992 y asumidos por el *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) 2011 [1,7].

Cribado en Pediatría

El cribado en el niño y adolescente está plenamente justificado:

- La hipercolesterolemia incrementa el riesgo de acelerar el desarrollo de la arteriosclerosis y, por tanto, de ECVP.
- El cribado puede identificar a esta población de alto riesgo.
- Disponemos de terapias farmacológicas efectivas y seguras que pueden enlentecer e incluso revertir la arteriosclerosis y disminuir el riesgo cardiovascular.

Estrategias de cribado

A pesar de las evidencias, no existe un consenso único en cuanto a las estrategias recomendadas para realizar este cribado [11].

Existen diferentes tipos de estrategias, no excluyentes entre sí, para el diagnóstico de nuevos casos entre la población pediátrica.

- **Cribado universal:** Consiste en la determinación de los niveles de CT de forma rutinaria en los niños a una edad concreta. Este método permite detectar el 90% de los niños con HF entre los 1-9 años con una ratio de falsos positivos <1% [14]. En su defecto se recomienda el **cribado oportunista**, es decir, la inclusión de la concentración de CT en cualquier estudio analítico indicado por otras razones entre los 2 y 9 años de edad.
- **Cribado selectivo:** Consiste en la determinación de CT en los niños con historia familiar de ECVP o hipercolesterolemia en los progenitores [15]. Sin embargo, se ha visto que, con esta estrategia, se dejan de detectar entre el 30-60% de los niños afectos de HF.
- **Cribado mediante cascada directa:** Si conocemos la mutación causal de HF de un caso índice, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado. Este tipo de cribado tiene el 100% de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares y se recomienda por ser la mejor técnica por su coste-efectividad.
- **Cribado mediante cascada inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio de sus progenitores para confirmar la sospecha de HF. Diferentes guías recomiendan hacer este tipo de cribado, pero en la práctica clínica está infrautilizado.

La Sociedad Española de Arteriosclerosis publica en 2013 un Consenso de Expertos sobre su detección y manejo clínico [16] donde se propone:

- Determinación de CT como cribado universal en todos los niños entre 8-10 años.
- Cribado en cascada directa a los familiares de primer grado del paciente con diagnóstico gené-

tico de HF independientemente de sus cifras de colesterol. Si el estudio es negativo, se deben determinar cifras de C-LDL en todos los familiares de primer grado.

- Cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de los niños con C-LDL ≥130 mg/dL o bien con estudio genético establecido.

- Cribado selectivo de los niños con historia familiar de ECVP y/o hiperlipemia.

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar publica en 2014 un documento de Consenso de Expertos [17]:

- Se recomienda cribado en cascada directa a partir de los 2 años cuando uno de los progenitores está diagnosticado y, si es posible, antes de los 8 años.

- Sospechar HF en niños con cifras de C-LDL >190 mg/dL o C-LDL >150 mg/dL con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia y/o confirmación genética en uno de los progenitores.

Tratamiento

Bases generales del tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo disminuir el riesgo de ECVP en el caso de hipercolesterolemia y de pancreatitis en las hipertrigliceridemias graves.

No hay evidencia absoluta de cuáles son los objetivos terapéuticos en los niños con HF. El objetivo terapéutico lo marcan los valores de C-LDL junto con los antecedentes familiares y la presencia de FRCV.

Existen diferentes consensos de expertos que recomiendan que en niños el nivel deseable de C-LDL debe estar por debajo de 130 mg/dL o bien conseguir una reducción de los niveles anteriores al tratamiento del 30% y hasta del 50% si existen factores de riesgo asociados. En niños mayores de 14 años con comorbilidades asociadas como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o antecedentes familiares muy fuertes de ECVP el objetivo debe ser aún mas estricto hasta conseguir niveles de C-LDL menores de 100-120 mg/dL (18-21).

El objetivo terapéutico de las hipertrigliceridemias depende de su asociación a hipercolesterolemia. Lo ideal es mantener niveles de TG por debajo de 150 mg/dL y deseable por debajo de 200 mg/dL. En el caso de hipercolesterolemia con cifras de TG entre 200 y 500 mg/dL, tendrá prioridad lograr los objetivos de C-LDL, pero si los niveles de TG están por encima de 500 mg/dL el descenso de los TG adquiere un papel primario por el alto riesgo de pancreatitis [22].

Debe remitirse a consulta especializada en los siguientes casos:

- Detección en el perfil lipídico inicial C-LDL >250 mg/dL o TG >500 mg/dL.

- C-LDL entre 160-250 mg/dL o TG 150-500 mg/dL con antecedentes familiares positivos de hiperlipemia.

- C-LDL >160 mg/dL con antecedentes familiares positivos de ECVP o FRCV.

Tratamiento no farmacológico

El diagnóstico de sospecha y el tratamiento deben iniciarse en Atención Primaria. Los casos más frecuentes son aquellos con hiperlipemias leves o moderadas asociadas a obesidad y malos hábitos alimentarios. El tratamiento no farmacológico está indicado en todos los niños con hiperlipemias a partir de los 2 años de edad e incluye una alimentación equilibrada y saludable, actividad física, cambios en el estilo de vida, evitar o tratar la obesidad y control de otros factores de riesgo (HTA, tabaquismo, estrés, sedentarismo). La intervención debe ser progresiva y ajustada al nivel sociocultural y económico del paciente y su familia.

Debemos incentivar la lactancia materna de forma exclusiva hasta los 6 meses y mantenerla junto con la alimentación complementaria durante el primer año de vida.

El aporte calórico de la dieta buscará como objetivo lograr y mantener un IMC ≤p85 para la edad y el sexo. Se debe reducir el aporte total de lípidos con un perfil más rico en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y más bajo en ácidos grasos saturados, ácidos grasos tipo trans y colesterol. Además, debe reducirse los azucares de absorción rápida y aumentar los de absorción lenta, estimular el aporte de fibra y el diseño de un horario equilibrado de comidas

Las directivas para el tratamiento dietético o nutricional ya han sido establecidas [7,15]. Se ha observado que la dieta puede reducir entre un 10-15% los niveles de C-LDL, siendo su eficacia muy variable según el tipo de paciente y de mutación [17].

Tratamiento farmacológico (Tabla 5)

Cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos tras un periodo de 3-6 meses con tratamiento dietético y cambios en el estilo de vida, existen indicaciones precisas para el inicio de tratamiento farmacológico.

Este se indica en niños mayores de 8 a 10 años, aunque en algunos casos se puede iniciar a edades menores como en las HF homocigotas (HFHo) o en pacientes con HF heterocigotas (HFHe) con valores

Tabla 5. Tratamiento farmacológico.

PRINCIPIO ACTIVO	EDAD	DOSIS	REDUCCIÓN C-LDL (%)
ESTATINA		Empezar con la dosis más baja 1 vez/día (preferentemente al acostarse)	
ROSUVASTATINA	>6 años*	Iniciar a 5 mg/día Dosis máxima de 6-10 años: 10 mg/día Dosis máxima en >10 años: 20 mg/día	41-47 41-52
PITAVASTATINA	>6 años*	Iniciar a 1 mg/día Dosis máxima de 6-10 años: 2 mg/día Dosis máxima en >10 años: 4 mg/día	30-45
PRAVASTATINA	>8 años*	Iniciar a 10 mg/día Dosis máxima de 8-14 años: 20 mg/día Dosis máxima en >14 años: 40 mg/día	24-30 24-36
ATORVASTATINA**	>10 años	Dosis inicial: 10 mg/día Dosis máxima: 20 mg/día	36-41
SIMVASTATINA	>10 años	Dosis inicial: 10 mg/día Dosis máxima: 40 mg/día	30-41
FLUVASTATINA	>10 años	Dosis inicial: 10 mg/día Dosis máxima de 10-13 años: 20 mg/día Dosis máxima de 14-18 años: 40 mg/día	14-20 14-26
EZETIMIBA	>10 años	10 mg/día No interactúa con las comidas	20
RESINAS		Tomar 1 vez al día antes de la cena o dividir en 2 tomas si es mucha cantidad (de/ce)	
COLESTIRAMINA	>6 años	Dosis inicial: 2-4 g/día una semana Mantenimiento: 8 g/día si buena tolerancia Dosis máxima: 4 g/día de 6-10 años 8 g/día en > 10 años	10-20
COLESTIPOL	>10 años	Se recomienda a partir de los 10 años Dosis inicial: 2,5 g/día una semana Seguir con 5 g/día; 2-3 meses Posterior: 10 g/día si buena tolerancia	10-15
COLESEVELAM	>10 años	1,8-3,7 g/día. Muy buena tolerabilidad	6-12
ANTI PCSK9	>12 años	140 mg/14 días	25-30

*En casos graves de HF. **De elección si insuficiencia renal.

de colesterol muy elevados o factores de riesgo de FRCV.

La decisión para indicar el tratamiento farmacológico se basa en la evaluación del tipo de colesterol elevado y del riesgo de cada paciente según la presencia de antecedentes familiares de ECVP u otros FRCV (Tabla 4) [23].

Indicaciones

Se planteará el tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones:

a. Elevación de C-LDL tras fracaso de modificaciones dietéticas durante 6 meses:

- C-LDL ≥190 mg/dL.
- C-LDL ≥160 mg/dL con AF positivos o un factor/condición de riesgo alto o dos ó más de riesgo moderado.
- C-LDL ≥130 mg/dL con AF positivos o dos factores/condiciones de riesgo alto o un factor de riesgo alto y dos de riesgo moderado.

b. Elevación TG ≥500 mg/dL (por riesgo alto de pancreatitis).

Estatinas

Son los fármacos de primera elección tanto para todas las hipercolesterolemias como para las hipertrigliceridemias moderadas. Reducen la síntesis de colesterol en el hígado al inhibir competitivamente la enzima 3-hidroxil-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) (enzima clave en la biosíntesis de colesterol hepático) y aumentan la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos con lo que aumentan la captación de C-LDL de la sangre con una disminución concomitante de sus concentraciones plasmáticas [24,25]. Reduce los niveles de C-LDL hasta un 40% (efecto dosis-dependiente), los TG hasta un 30% y eleva hasta un 10% los de C-HDL [26].

El uso de estatinas estaba restringido en niños, pues se les presumían riesgos colaterales como alteraciones en el crecimiento, el desarrollo sexual y el desarrollo psicointelectual. Sin embargo, la necesidad de tratamientos más eficaces, los efectos secundarios de las resinas y los estudios sobre seguridad y eficacia de las estatinas, han modificado esta restricción.

La eficacia y tolerancia de las estatinas en niños y adolescentes han sido confirmadas por muchos estudios observacionales y metanálisis [26,27]. El tratamiento con estatinas es generalmente bien tolerado y con buena adherencia al tratamiento [28]. Los resultados publicados a largo plazo indican que la terapia con estatinas iniciadas durante la niñez en pacientes con HF ralentiza la aterosclerosis de la íntima carotidea y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte [29].

La terapia con estatinas se realizará de forma deseable a partir de los 8-10 años, en niños con Tanner >2 o en niñas tras la menarquía, salvo en los casos de HFHo en que serán empleadas desde el momento del diagnóstico [22].

Las estatinas actualmente disponibles incluyen lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, aprobadas para niños mayores de 10 años. La pravastatina está aprobada a partir de 8 años, mientras que rosuvastatina y pitavastatina están aprobadas en niños mayores de 6 años [24,30-32].

Las estatinas a dosis altas (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día) pueden reducir el C-LDL en un 40-50% mientras que a dosis moderadas (atorvastatina 10-20 mg/día o pravastatina 40-80 mg/día) pueden conseguir una reducción de un 30-40%. La pivastatina es la estatina más nueva en el mercado y consigue una reducción de un 30-45% de C-LDL a dosis de 1-4 mg/día. Las pautas actuales recomiendan tratar a los niños con HFHo lo antes posible una vez realizado el diagnóstico. Los niños con HFHe deben iniciar tratamiento entre los 8-10 años de edad con la dosis mínima recomendada (como pravastatina 20 mg, atorvastatina 10 mg o rosuvastatina 5 mg) por las noches y se progresa de acuerdo con la respuesta de reducción del C-LDL y su tolerabilidad [24].

La toxicidad de las estatinas es principalmente hepática (hipertransaminasemia que excepcionalmente progresa a insuficiencia hepática), y muscular (mialgias, elevación de CPK y excepcionalmente rabdomiolisis). En menor frecuencia pueden producir riesgo aumentado de disglucemia y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (especialmente en ancianos y obesos), neuropatía periférica y teratogenia en embarazadas. Dicha toxicidad aumenta al interaccionar con otros fármacos que usan la vía citocromo p450 como fibratos, ciclosporina, macrólidos y azoles antifúngicos, aunque la pravastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas por esta ruta. Los efectos adversos de las estatinas son muy poco frecuentes en niños debido a la utilización de dosis bajas en esas edades [26,33]. En caso de elevación del triple de las transaminasas o de diez veces de la CPK deben suspenderse y reiniciar en 15 días la toma con dosis crecientes y controles en 2 a 4 semanas buscando la mínima dosis eficaz no tóxica. Si el niño realiza ejercicio intenso, recomendaremos suspenderlo al menos tres días antes de la extracción de sangre para evitar elevaciones de CPK secundarias al ejercicio.

Los pacientes con enfermedad renal crónica necesitan modificar las dosis de estatinas y solo deben utilizar atorvastatina y simvastatina [30].

Ezetimiba

Actúa inhibiendo la proteína Niemann-Pick tipo 1 (NPC1) encargada de la absorción de colesterol a nivel intestinal y secundariamente aumenta la expresión de receptores LDL que a su vez conduce a una mayor eliminación del colesterol en sangre [34]. Inhibe selectivamente la absorción del colesterol y esteroles vegetales a nivel del intestino delgado sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles.

En general es un fármaco hipolipemiante de segunda línea. Está indicado en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas, aunque generalmente se administra asociado a las estatinas para reforzar su acción.

Su uso está autorizado por las Agencias Americana y Europea del medicamento (FDA y EMA) en niños a partir de diez años de edad. Se pauta en una sola dosis de 10 mg/día. Reduce los niveles de C-LDL un 10% en monoterapia y un 15-25% adicional cuando se agrega a las estatinas en comparación con el 6% de reducción que se consigue normalmente al doblar la dosis de estatinas [35,36].

Puede provocar diarrea (habitualmente transitoria), hipertransaminasemia y elevación de CPK. No se metaboliza por la vía del citocromo p450 por lo que la posibilidad de interacción con otros fármacos es míni-

ma [37]. Los estudios que han evaluado su seguridad y eficacia han sido realizados a corto y medio plazo. No existen datos de seguridad en niños a largo plazo [38].

Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico fueron los primeros fármacos utilizados en Pediatría como hipolipemiantes. Actúan inhibiendo la absorción de los ácidos biliares a nivel intestinal [39]. No se absorben y son seguras a largo plazo. Sin embargo, por su baja palatabilidad y por sus efectos adversos a nivel intestinal como flatulencia y estreñimiento han caído en desuso. Para mejorar su sabor, se recomienda disolver la presentación de polvos o granulado en zumos de frutas y administrarlo antes de las comidas. No se debe administrar conjuntamente con otros fármacos (1 hora antes o 4 horas después). En tratamientos prolongados se puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de ácido fólico por lo que puede ser necesaria su monitorización y suplementación. Reducen el nivel de C-LDL un 16-19% [12].

Existen diferentes resinas comercializadas como la **colestiramina** y el **colestipol**. La dosis recomendada es de 0,25-0,35 g/kg/día con una dosis máxima de 10 g/día para el colestipol y de 8 g/día para la colestiramina [32].

El colesevelam es la resina comercializada más recientemente. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con estatinas en niños mayores de 10 años. Se presenta en comprimidos y se tolera mejor que el del resto de las resinas [40].

Inhibidores PCSK9

Son un nuevo grupo de fármacos con gran eficacia y seguridad. La PCSK9 es una proteína enzimática sintetizada en el hígado que induce la degradación de los receptores hepáticos de LDL. El anticuerpo monoclonal se adhiere a PCSK9 impidiendo su acción. La inhibición de la PCSK9 da como resultado una mayor expresión de los receptores LDL aumentando así su densidad en la superficie celular con la subsiguiente reducción del colesterol plasmático [41].

En España están aprobados los anticuerpos monoclonales evolocumad y alirocumab.

Alirocumab en combinación con estatinas a dosis máxima tolerada consigue una disminución adicional de C-LDL del 62% [42]. Evolocumad está aprobado en HFHe en población adulta en la que con dosis máxima tolerada de estatinas no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos. No se ha establecido la seguridad en niños menores de 12 años. Consiguen reducciones superiores al 50% de C-LDL sin efectos secundarios importantes [43].

Se han publicado efectos beneficiosos con el uso de los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, pero se necesitan más estudios a largo plazo para poderlo determinar [44,45].

Lomitapida

Esta molécula inhibe la proteína de transferencia microsomal de TG clave en el acoplamiento y la secreción de lipoproteínas que contienen ApoB, tanto en el hígado (VLDL con ApoB 100) como en el intestino (quilomicrones con ApoB 48). Por tanto, la inhibición de esta enzima disminuye la síntesis y secreción de la VLDL y de los quilomicrones, reduciendo los niveles plasmáticos de CT, TG, C-LDL y C-VLDL.

Es de administración oral y ha sido aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HFHo. Puede reducir hasta un 50% adicional las concentraciones de C-LDL. Los efectos secundarios son de tipo gastrointestinal y son muy frecuentes. También se han descrito elevación de transaminasas y desarrollo de esteatosis hepática [46].

Mipomersen

Es un oligonucleótido que inhibe la transcripción del ARNm de la ApoB. La reducción de la síntesis de la ApoB da lugar a una disminución de las VLDL a nivel intrahepático y consecuentemente, del C-LDL. Fue aprobado por la FDA en 2013 a partir de 12 años de edad y puede usarse como tratamiento en adolescentes con HFHo. No ha sido aprobado por la EMA debido a la presencia de numerosos efectos adversos, fundamentalmente reacciones locales en el lugar de la inyección y elevación de las transaminasas. Es útil solo en pacientes que no han tenido éxito con otras terapias [47].

LDL-Aféresis

Es el tratamiento de elección para los pacientes con HFHo. Ha demostrado tener un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria mejorando a supervivencia. Permite la eliminación específica de C- LDL y Lp(a) con una disminución plasmática del 50-75% cuando se usa de forma semanal o cada 2 semanas. Debe mantenerse el tratamiento con estatinas para retrasar el efecto rebote en el aumento del C-LDL. Está indicado en las siguientes situaciones: a) HFHo a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años. b) HF con enfermedad coronaria sintomática y C-LDL> 200 mg/dL a pesar de tratamiento farmacológico intenso y c) HF con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidades de revascularización y C-LDL >125 mg/dL y Lp(a) >60 mg/dL a pesar de tratamiento farmacológico intenso [48,49].

Controles de la evolución del tratamiento

Las visitas de seguimiento deben realizarse inicialmente cada tres y seis meses, y cuando se alcancen los objetivos se distanciarán hasta un año. Se aconseja:

- Control de cumplimiento dietético y farmacológico.
- Control antropométrico (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento), Tanner y desarrollo intelectual.
- Realizar perfil lipídico en ayunas que incluya CT, C-HDL, C-LDL, TG.
- Control de otros FRCV (glucemia, tensión arterial).
- Controles de toxicidad medicamentosa (GPT, CPK) al principio del tratamiento o con cambios en la dosificación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89(3):495-501.

2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 1999;281(8):727-35.

3. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. Circ Res 2014;114(2):307-10.

4. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. Circulation 2001; 104: 2815-9.

5. Vaneeta B. Update on Screening, Etiology, and Treatment of Dyslipidaemia in Children. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(9):3093-3102.

6. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003;362 (9385):717-731.

7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescent; National Heart, Lung and Blood Institute. Integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescent: summary report. Pediatrics 2011;128 (Suppl 5):S 213-256.

8. Frontini MG, Srinivasan SR, XuJ, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein colesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2008;121:924-929.

9. Muñoz Calvo MT. Dislipemias. Pediatria Integral 2015; XIX (5):355-364.

10. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A; Kastelein JJ. Management of hypercholesterolemia in children. Paediatr Drugs 2014;16(2):105-14.

11. Plana N, Rodriguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. Clin Investig Arterioscler 2017;29:129-40.

12. Match F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019; 290:140-205.

13. Plana N, Rodriguez-Borjabad C, Ibarretxe D, et al. Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project. Clin Investig Arterioscler 2018;30:170-8.

14. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening needs a fresh approach. BMJ 2007;335(7628):1007-8.

15. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89(3):495-501.

16. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. Clin Investg Arterioscler 2013;25:182-93.

17. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Ate Primaria 2015;47:56-65.

18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2020; 41 (1):111-88.

19. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. Can J Cardiol 2018;34:1553-63.

20. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Currente management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia-HEART UK statement of care. Atherosclerosis 2019; 290:1-8.

21. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Guidance for paediatric familial hypercholesterolemia 2017. J Atheroscler Thromb 2018;25:539-53.

22. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. Rev Esp Cardiol 2017;70 (2):115e1-64.

23. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel lipidologists, cardiologists, padiatricians, nutricionists, gastroenterologists, general practitioners and patient organization. Atherosclerosis 2011; 218(2): 272-80.

24. Jing Pang, Dick C Chan, Gerald F Watts. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia. Current Atherosclerosis Report 2020;(22) 64:1-10.

25. Nicola Ferri y Alberto Corsini. Clinical pharmacology of statin: an update. Current Atherosclerosis Report 2020;(22) 26:1-9.

26. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tostad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U. Statin for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue Art. doi: https://doi.org/10.1002/14651858. CD006401.

27. Mamann N, Lemale J, Karsenty A, Dubem B, Girardet JP, Tounian P. Intermediate-term efficacy and tolerance of statin in children. J Pediatr 2019; 201:161-5.

28. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. Paediatr Drugs 2015;17:159-66.

29. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. N Engl Med 2019; 381:1547-56.

30. Olga Maliachova y Stella Stabouli. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescent: Diagnosis and Treatment. Current Pharmaceutical Design 2018;(24):3672-3677.

31. Marimon Blanch C, Feliu Rovira A, Rodriguez Borjabad C, et al. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7(1):38-47.

32. Corredor Andrés B, Gümes M y Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. Pediatr Integral 2020; XXIV(3):166-73.

33. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36(17):1012-22.

34. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004;303(5661):1201-4.

35. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady We, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res 2006;3(2):93-102.

36. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid screening in childhood and adolescent for detection of familial hypercholesterolemia: Evidence report and systematic review for the US preventive service task force. JAMA 2016; 316(6):645-55.

37. Araujo MB, Botto PM MC. Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescent. An Pediatr 2012;77:37-42.

38. Kusters DM, Cáceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterocygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. J Pediatr 2015;166:1377-84.

39. Pintó X, Zuñiga M. Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de as enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares con resincolestiramina. Clin Invest Arterioscler 2011;23:9-16.

40. Davinson M. The effcicacy of colesevelan HCl in the treatment of heterocygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. Clin Ther 2013;35:1247-52.

41. Ferri N, Corsini A, Macchi C, Magni P, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin kesin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: experimental animal models and clinical evidence. Translational Research 2016;173:19-29.

42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16):1489-99.

43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patiens whith cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-22.

44. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Eng J Med 2018;379(22):2097-107.

45. Voutyritsa E, Damaskos Ch, Farmaki P, et al. PCSK9 antibody-based treatment strategies for patients with statin intolerance. In Vivo 2021;35:61-68.

46 Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein- a novel therapeutic option for treatment of homocygous familial hypercholesterolemia. Vasc Health Risk Manag 2014;10:263-70.

47. Seth Parham J, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother 2019;20(2):127-131.

48. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolemia: Therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. Curr Opin Lipidol 2010;21:492-98.

49. Szczepiorkowski ZM, Winterrs JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Application Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010;25:83-177.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.657

Epigenómica en Endocrinología y Nutrición

Epigenomics in endocrinology and nutrition

Ana B Crujeiras

Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición. Unidad de Epigenómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS-SERGAS) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN).

Resumen

Existe una amplia variabilidad individual en la respuesta a los diferentes factores ambientales a los que estamos expuestos, cada persona presenta diferente riesgo de padecer una enfermedad y una respuesta diferente a un tratamiento o patrón dietético. En esta variabilidad se explica en un 30% por la genética individual pero el 70% restante está determinado por los factores ambientales. Este efecto de los factores ambientales sobre la función celular está regulado por mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos epigenéticos juegan un papel fundamental tanto en la salud como en la enfermedad y actúan a lo largo de todo el ciclo vital del individuo condicionando el envejecimiento y marcando el reloj biológico mediante el reloj epigenético. Las marcas epigenéticas, aunque no modifican la secuencia del ADN, son heredables y a diferencia de las mutaciones, son reversibles. Estas características hacen que las marcas epigenéticas se hayan postulado como una estrategia útil y prometedora en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En el campo de la endocrinología, la nutrición y la obesidad, la epigenética es una ciencia muy joven a diferencia de las evidencias científicas que existen en el campo de la oncología. Aunque queda mucho camino por recorrer, actualmente hay ya evidencia científica sólida que demuestra una asociación entre la regulación epigenética y las enfermedades metabólicas como la obesidad así como la capacidad de un patrón dietético, alimentos específicos o suplementación con compuestos bioactivos así como la práctica de ejercicio físico o la lactancia materna para modular las marcas epigenéticas y promover un envejecimiento saludable. Todo ello pone de manifiesto que el incremento en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos en el campo de la nutrición y metabolismo aportará estrategias prometedoras en el manejo de las enfermedades metabólicas como la obesidad y las patologías asociadas a ella.

Abstract

There is a wide individual variability in the response to the different environmental factors to which we are exposed, each person has a different risk of suffering from a disease and a different response to a treatment or dietary pattern. 30% of this variability is explained by individual genetics but the remaining 70% is determined by environmental factors. This effect of environmental factors on cell function is regulated by epigenetic mechanisms. These epigenetic mechanisms play a fundamental role in both health and disease and act throughout the entire life cycle of the individual, conditioning aging and setting the biological clock through the epigenetic clock. Epigenetic marks, although they do not modify the DNA sequence, are heritable and unlike mutations, they are reversible. These characteristics make epigenetic marks have been postulated as a useful and promising strategy in the diagnosis and treatment of diseases. In the field of endocrinology, nutrition and obesity, epigenetics is a very young science unlike the scientific evidences that exist in the field of oncology. Despite of this, there is currently solid scientific evidence that demonstrates an association between epigenetic regulation and metabolic diseases such as obesity, as well as the capacity of a dietary pattern, specific foods or supplementation with bioactive compounds, physical activity or breastfeeding to modulate epigenetic marks and promote healthy aging. All this shows that the increase in the knowledge of epigenetic mechanisms in the field of nutrition and metabolism will provide promising strategies in the management of metabolic diseases such as obesity and its associated pathologies.

Introducción

En los últimos años se ha observado un gran interés en la comunidad científica sobre los mecanismos moleculares que regulan la diferencia en el riesgo de padecer una enfermedad y también en las diferencias observadas entre los pacientes a una determinada estrategia terapéutica con el fin de avanzar en la medicina personalizada [1]. En un principio el avance en la genética ha despejado grandes dudas en el diagnóstico de enfermedades no conocidas ya que, existen numerosas mutaciones genéticas que se asocian con el desarrollo de determinadas enfermedades y también la farmacogenética ha abierto nuevas puertas en el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, entre los factores determinantes de la salud, la genética únicamente es capaz de explicar un 30 % de la variabilidad, el 70% restante se debe a factores ambientales. Estos factores ambientales son capaces de regular la función de los genes y dar lugar a la promoción de la salud o el desarrollo de enfermedades. Los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre los factores ambientales y la expresión de los genes se denominan mecanismos epigenéticos y la ciencia que estudia estos mecanismos es la epigenética. Estos mecanismos epigenéticos consisten en marcas químicas que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes, pero sin modificar la secuencia del ADN. Igual que las mutaciones genéticas, estas marcas epigenéticas son heredables, pero a diferencia de las mutaciones genéticas son reversibles. Dichas características propias de las modificaciones epigenéticas hacen que estos mecanismos moleculares sean atractivos tanto para la búsqueda de biomarcadores de predicción y diagnóstico de enfermedades y potenciales dianas terapéuticas. Además, estudios recientes evidencian que los mecanismos epigenéticos podrían ser los responsables de mediar los efectos que ejercen los nutrientes y compuestos bioactivos de la dieta sobre la función de los genes [2].

Existen varios mecanismos implicados en la maquinaria epigenética (Figura 1A) como las modificaciones postraduccionales de las histonas (post-translational modifications of histones, PTMs), la metilación del ADN y los ARN no codificantes (non-coding RNAs, ncRNAs), que incluyen los microARNs (miRNAs) y los ARN largos no codificantes (long non-coding RNAs, lncRNAs). Entre ellos, la metilación del ADN es el mecanismo más abundante en el organismo y el más estudiado.

En esta línea, se han demostrado varias aplicaciones de las marcas epigenéticas para la medicina personalizada en el campo de la oncología, sin embargo, en el campo de la endocrinología y la nutrición, la epigenética es todavía una ciencia muy joven. En esta revisión se expondrá la implicación de la regulación epigenética en el campo de la endocrinología y la nutrición, con un especial énfasis en el desarrollo de la obesidad y sus enfermedades asociadas.

Papel de la regulación epigenética en la promoción de la salud

Las marcas epigenéticas juegan un papel fundamental a lo largo de la vida del individuo, ya desde el desarrollo del embrión, indicando el tipo de célula a la que se van a diferenciar las células madre embrionarias y así dar lugar a los principales órganos del organismo. Previamente, los gametos procedentes tanto del padre como de la madre aportan también marcas epigenéticas determinadas que se transmiten a la descendencia. Posteriormente durante el desarrollo de cada individuo, los factores ambientales a los que se expone van a ir modificando las marcas epigenéticas heredadas y se van adquiriendo otras nuevas que van a determinar el envejecimiento del individuo (Figura 1B).

En este contexto, ya el estilo de vida de los padres se asocia con el desarrollo de enfermedades metabólicas en la edad adulta de su descendencia y este efecto se debe a la heredabilidad de las marcas epigenéticas adquiridas por los padres. Por ejemplo, se ha observado que la actividad física y un patrón de dieta saludable en los padres, mejora la calidad de los espermatozoides y se han evidenciado diferencias en las marcas epigenéticas dependiendo del estilo de vida del padre que se han asociado con el riesgo de obesidad en la descendencia [3,4]. En la misma línea, los hábitos dietéticos y estilo de vida de la madre incluso antes de la concepción y también durante el embarazo, pueden condicionar el riesgo de enfermedades metabólicas en la descendencia y este efecto parece estar mediado por mecanismos epigenéticos [5]. Tras el nacimiento, la nutrición durante los primeros días también se asocia con el buen desarrollo del recién nacido y con el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en la edad adulta. Este efecto también se asoció con mecanismos epigenéticos como se puede ver reflejado en estudios relacionados con el efecto beneficioso de la lactancia materna tanto en el bebé [6] como en la propia madre [7].

Posteriormente en la edad adulta, los hábitos nutricionales y de actividad física, así como la exposición a otros factores ambientales irán modificando también las marcas epigenéticas que condicionarán el desarrollo de un envejecimiento saludable o no. Así, estas marcas epigenéticas nos dan información de la edad biológica que es diferente de la edad cronológica mediante la evaluación del reloj epigenético [8] (Figura 1C). Esto significa que, según el reloj epigenético, una persona puede tener 60 años de edad cronológica, pero sin embargo presentar una edad biológica (epigenética) de 80 años si ha seguido hábitos de vida poco saludables o por el contrario presentar una edad epigenética de 40 años si sus hábitos nutricionales y de actividad física fueron saludables a lo largo de su vida [8].

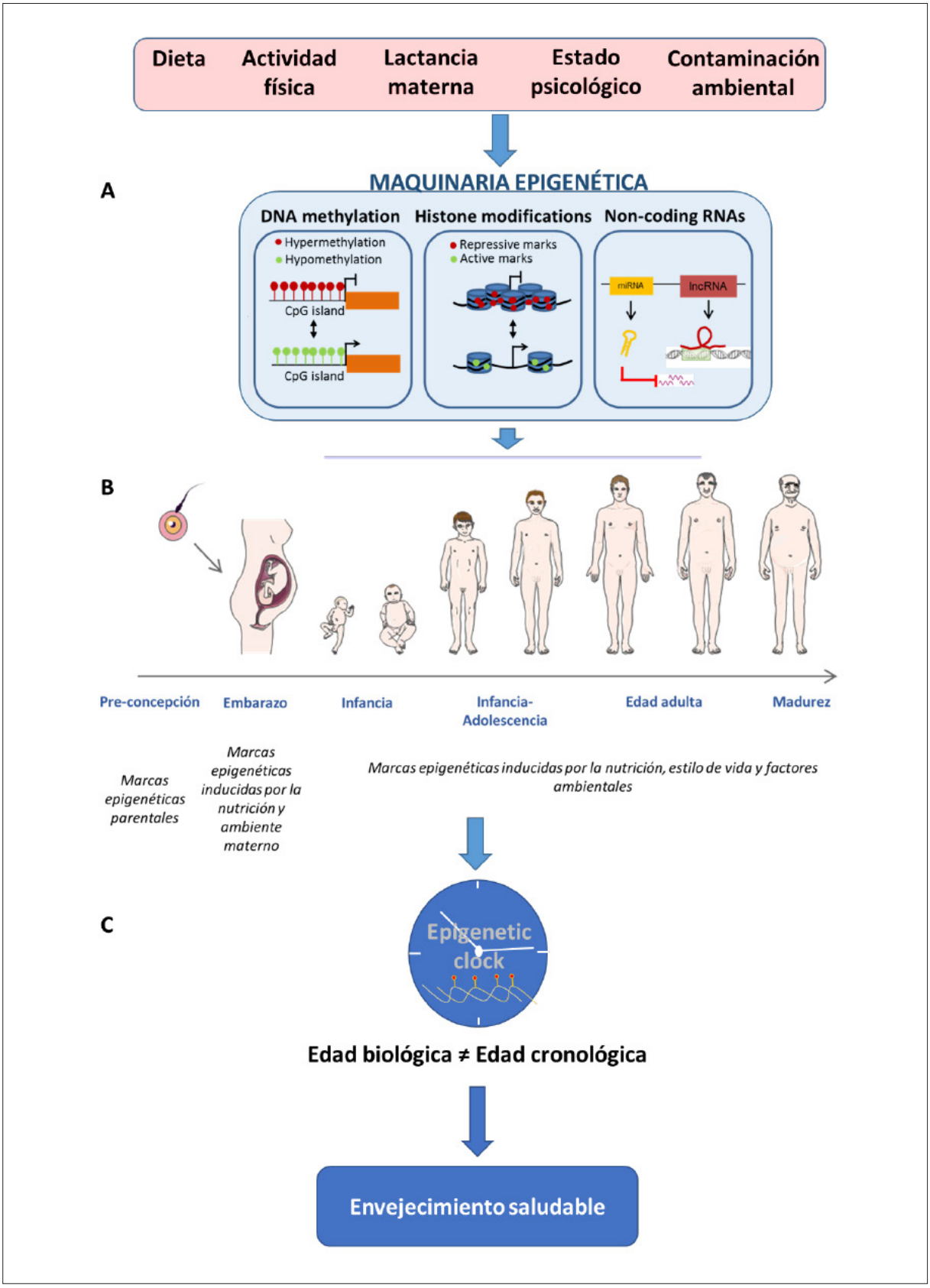


Figura 1. Papel de la regulación epigenética como nexo de unión entre el efecto de los factores ambientales y la función celular en la promoción de la salud y el envejecimiento. **A.** Mecanismos epigenéticos implicados en la regulación epigenética. Metilación del ADN, modificación de las histonas y ARN no codificantes (microARNs y ARNs largos no codificantes). **B.** Reloj epigenético, implicado en el envejecimiento marcando la edad biológica que es diferente de la edad cronológica.

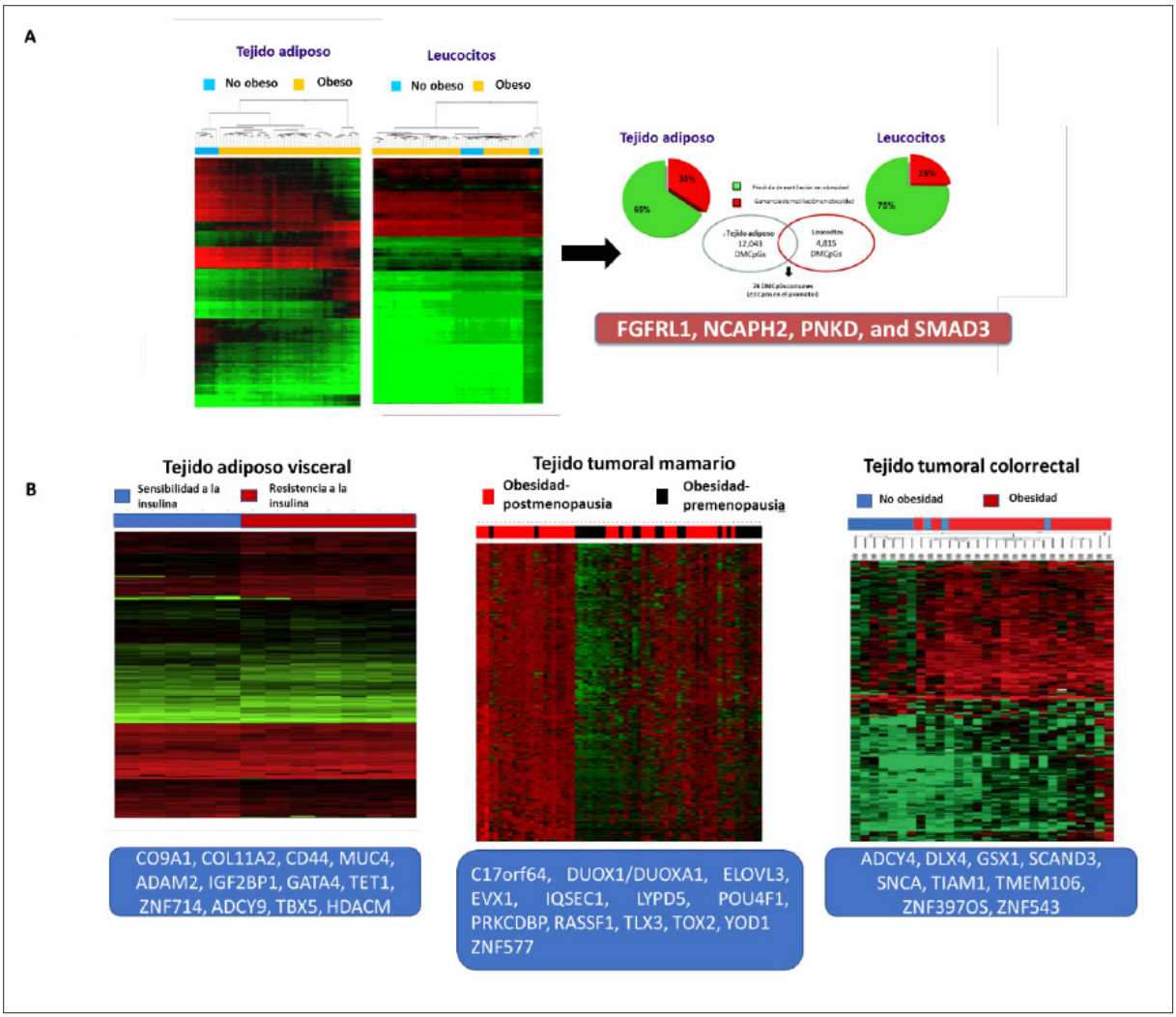


Figura 2. Perfil de metilación en la obesidad y las enfermedades asociadas a ella. **A.** Firma epigenética del tejido adiposo asociado a la obesidad reflejada en leucocitos de sangre periférica (modificado de [10]). **B.** Firma epigenética de la resistencia a la insulina, el cáncer de mama y el cáncer de colon asociado a la obesidad (modificados de [12-14]).

El epigenoma de la obesidad y sus enfermedades asociadas

La obesidad es un trastorno multifactorial que está directamente influenciado por el efecto que ejercen determinados agentes externos. Teniendo en cuenta esta evidencia, los últimos hallazgos en el campo de la epigenética han puesto de manifiesto que la obesidad, al igual que otras enfermedades metabólicas, está regulada por mecanismos epigenéticos y que determinadas terapias de uso actual en la clínica, como la cirugía bariátrica y las intervenciones nutricionales para la pérdida de peso, son capaces de revertir el epigenoma relacionado con la obesidad [2,9].

En los últimos años, el número de investigaciones basadas en la regulación epigenética y la obesidad ha incrementado exponencialmente y son numerosos los trabajos realizados en grandes estudios poblacionales en los que se han identificado genes diferencialmente metilados entre individuos con obesidad y normopeso y las enfermedades asociadas a la obesidad a través de EWAS (Figura 2A). De manera relevante, se ha identificado una firma epigenética de tejido adiposo obeso que es reflejada en leucocitos de sangre periférica [10]. Además de la asociación entre marcas epigenéticas y la obesidad, también se han identificado firmas epigenéticas relacionadas con las enfermedades asociadas a la obesidad (Figura 2B) como la resistencia a la insulina [11,12] y cáncer [13,14]. Así, las firmas epigenéticas identificadas puedes aportar información relevante tanto para el diagnóstico como para la respuesta al tratamiento de pérdida de peso. Así, diversos estudios han mostrado diferencias en los perfiles de metilación entre respondedores y no respondedores a una terapia para perder peso [15] o por ejemplo entre reganadores y no reganadores del peso perdido[16], el gran reto en la lucha contra la obesidad.

Dichas marcas epigenéticas asociadas a la obesidad pueden ser revertidas mediante estrategias terapéuticas para perder peso nutricionales [17], quirúrgicas [18] o mediante actividad física o determinados compuestos bioactivos de la dieta [2].

La epigenética en la medicina y nutrición de precisión

La creciente prevalencia de las enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus, junto con las escasas estrategias terapéuticas eficaces para combatir estas enfermedades ponen de manifiesto la necesidad de la búsqueda de biomarcadores que permitan un mejor diagnóstico y estrategias terapéuticas personalizadas.

En esta línea, las marcas epigenéticas han despertado grandes expectativas, particularmente debido a la posibilidad de reversibilidad. Esta característica particular, hace que las marcas epigenéticas puedan ser unos buenos biomarcadores y además posibles dianas terapéuticas. Sin embargo, la regulación epigenética es tejido específico y lo ideal sería evaluar dichas marcas en el tejido diana de la enfermedad. Este hecho es un gran reto en la búsqueda de biomarcadores epigenéticos ya que en algunas ocasiones es difícil o prácticamente imposible obtener biopsias del tejido a partir de órganos de difícil acceso como puede ser el cerebro. Tampoco es fácil conseguir biopsias de tejido diana para llevar a cabo estudios longitudinales o incluso a partir de sujetos sanos o poblaciones más vulnerables como los niños. En su lugar, es necesario encontrar fuentes mínimamente invasivas y de fácil acceso para obtener material genético. Un ejemplo de este tipo de muestras son los leucocitos de sangre periférica. En este contexto, un elevado número de estudios han evaluado las marcas epigenéticas en leucocitos en asociación con enfermedades metabólicas [1]. Se ha observado que los leucocitos de sangre periférica pueden reflejar los niveles de metilación del tejido diana de varias enfermedades metabólicas.

La evaluación de la expresión génica y marcas epigenéticas en leucocitos de sangre periférica han aportado importante información en el campo de la nutrición. De hecho, la ciencia que estudia el efecto de los nutrientes sobre la función de los genes se denomina nutriepigenómica [19].

Dicha herramienta podría ser útil para ganar conocimiento sobre el efecto de diferentes nutrientes o compuestos bioactivos de los alimentos, así como potencial dieta epigenética además de aportar biomarcadores para predecir el efecto o respuesta de un tratamiento dietético, o la susceptibilidad individual a desarrollar obesidad dependiendo del patrón epigenético previo [1].

Conclusión

En la actualidad, las marcas epigenéticas se postulan como herramientas clave para la prevención, el pronóstico y el tratamiento de distintas enfermedades metabólicas como la obesidad y sus enfermedades asociadas. La característica de reversibilidad que presentan los mecanismos epigenéticos las convierte en dianas terapéuticas muy prometedoras a las que se podría dirigir una estrategia terapéutica personalizada basada en un patrón de alimentación específico, suplementación con compuestos nutricionales bioactivos o incluso fármacos epigenéticos.

Agradecimientos

El trabajo realizado por el grupo de investigación Epigenómica en Endocrinología y Nutrición es financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER; PI20/00650 y CIBEROBN) y Xunta de Galicia-GAIN (IN607B2020). Ana B Crujeiras es financiada con un contrato de investigación “Miguel Server” (CP17/00088) del ISCII.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Epigenetic biomarkers in metabolic syndrome and obesity. In: Prognostic Epigenetics. Elsevier; 2019. p. 269–87.

2. Lorenzo PM, Crujeiras AB. Potential effects of nutrition-based weight loss therapies in reversing obesity-related breast cancer epigenetic marks. Food Funct. 2021;12(4):1402–14.

3. Axsom JE, Libonati JR. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: A systematic review. Physiol Rep. 2019;7(22):e14287.

4. Braun JM, Messerlian C, Hauser R. Fathers Matter: Why It’s Time to Consider the Impact of Paternal Environmental Exposures on Children’s Health. Curr Epidemiol reports. 2017;4(1):46–55.

5. Rudzki E, Grzywa Z, Rebandel P. [Occupational allergy among physicians]. Pol Tyg Lek. 43(3–4):89–91.

6. Hartwig FP, Davey Smith G, Simpkin AJ, Victora CG, Relton CL, Caramaschi D. Association between Breastfeeding and DNA Methylation over the Life Course: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Nutrients. 2020;12(11).

7. Ambrosone CB, Higgins MJ. Relationships between Breast Feeding and Breast Cancer Subtypes: Lessons Learned from Studies in Humans and in Mice. Cancer Res. 2020;80(22):4871–7.

8. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasanawala SS, Maecker H, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. Aging Cell. 2019;18(6).

9. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Obesity-related epigenetic changes after bariatric surgery. Vol. 10, Frontiers in Endocrinology. 2019.

10. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Milagro FI, Navas-Carretero S, Carreira MC, et al. DNA methylation map in circulating leukocytes mirrors subcutaneous adipose tissue methylation pattern: a genome-wide analysis from non-obese and obese patients. Sci Rep. 2017;7:41903.

11. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2019.

12. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, Sandoval J, Hervas D, Gomez A, et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. Transl Res. 2016;178:13-24.e5.

13. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Stefansson OA, Macias-Gonzalez M, Sandoval J, Cueva J, et al. Obesity and menopause modify the epigenomic profile of breast cancer. Endocr Relat Cancer. 2017;24(7):351–63.

14. Crujeiras AB, Morcillo S, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Castellano-Castillo D, Torres E, et al. Identification of an episignature of human colorectal cancer associated with obesity by genome-wide DNA methylation analysis. Int J Obes. 2019;43(1):176–88.

16. Nicoletti CF, Pinhel MS, Noronha NY, Jácome A, Crujeiras AB, Nonino CB. Association of MFSD3 promoter methylation level and weight regain after gastric bypass: Assessment for 3 y after surgery. Nutrition. 2020;70:110499.

16. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, Milagro FI, Goyenechea E, Abete I, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. Regul Pept. 2013;186:1–6.

17. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Noronha NY, Pinhel MAS, Dantas WS, Jácome A, et al. DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity. Eur J Clin Nutr. 2020;74(9):1345–53.

18. Nicoletti CF, Pinhel MAS, Diaz-Lagares A, Casanueva FF, Jácome A, Pinhanelli VC, et al. DNA methylation screening after roux-en Y gastric bypass reveals the epigenetic signature stems from genes related to the surgery per se. BMC Med Genomics. 2019;12(1):72.

19. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017;10(1–2):43–62.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.666

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021 - Santiago de Compostela - Congreso virtual

O1/d2-001 *Metabolismo y Nutrición*

LIRAGLUTIDA PARA EL CONTROL DEL PESO EN ADOLESCENTES PUBERALES CON OBESIDAD: UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Quinteiro Gonzalez, S. (en representación del grupo de autores originales)[1]; Kelly, A.S.[2]; Auerbach, P.[3]; Barrientos-Perez, M.[4]; Gies, I.[5]; Hale, P.M.[6]; Marcus, C.[7]; Mastrandrea, L.D.[8]; Prabhu, N.[9]; Arslanian, S.[10].

[1]Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; [2]University of Minnesota, Minneapolis, Mongolia; [3]Novo Nordisk A/S, Søborg, Dinamarca; [4]Hospital Angeles Puebla, Ciudad de Puebla, México; [5]Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruselas, Bélgica; [6]Novo Nordisk Inc., Plainsboro, New Jersey, Estados Unidos; [7]Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia; [8]Universidad de Buffalo, Buffalo, New York, Estados Unidos; [9]Novo Nordisk, Bangalore, India; [10]UPMC-Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos.

Introducción

La obesidad pediátrica es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente y opciones de tratamiento limitadas. La intervención de primera línea es el tratamiento sobre el estilo de vida, que normalmente no tiene éxito. Liraglutida (3 mg) como complemento del tratamiento sobre el estilo de vida proporciona pérdida de peso y mejora los factores de riesgo cardiometabólico en adultos.

Objetivo

En este estudio se muestran los resultados del tratamiento con liraglutida (3 mg) en adolescentes con obesidad que no respondieron al tratamiento sobre el estilo de vida.

Métodos

Estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego (NCT02918279) con 12 semanas de tratamiento sobre el estilo de vida, escalada de dosis de 4 a 8 semanas, período de mantenimiento de 52 semanas y seguimiento de 26 semanas fuera del estudio. Los adolescentes de 12 a 18 años con obesidad, peso estable y respuesta subóptima al tratamiento sobre el estilo de vida fueron aleatorizados 1:1 a liraglutida (3 mg) subcutánea una vez al día (o dosis máxima tolerada) o placebo (PBO), ambos como complemento del tratamiento sobre el estilo de vida.

La aleatorización se estratificó por estado puberal y glucémico (normal frente a prediabetes/ diabetes tipo 2). El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación de desviación estándar del IMC (BMI SDS) de la semana 0 a la 56.

Resultados

De 125 y 126 adolescentes aleatorizados a liraglutida (3 mg) y PBO respectivamente, un total de 99 adolescentes en cada brazo completaron el estudio en la semana 82. El 40,6% eran varones con una edad media de 14,5 años, un IMC medio de 35,6 kg/m^2 y una BMI SDS media de 3,17. Liraglutida fue superior a PBO para el cambio en la BMI SDS en la semana 56 (diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,22. IC del 95%: -0,37; -0,08. p= 0,0022). En el grupo de liraglutida frente a PBO, el 43,25% frente al 18,73% (p= 0,0002) y el 26,08% frente al 8,11% (p = 0,0006) de los adolescentes tuvieron una reducción de ≥5% y ≥10% en el IMC basal en la semana 56, respectivamente. Se observaron diferencias significativas en el cambio del IMC (DTE -4,64%. IC del 95%: -7,14; -2,14. p= 0,0003) y la reducción de la circunferencia de la cintura (p= 0,0126) para liraglutida frente a PBO en la semana 56. Se observó una mayor recuperación/rebote de peso en la BMI SDS en la semana 82 para liraglutida frente a PBO después de la interrupción del fármaco (DTE 0,15. IC 95%: 0,07; 0,23. p = 0,0002).

No hubo diferencias significativas en la presión arterial, lípidos en ayunas, glucosa plasmática en ayunas o $HbA1_c$ en la semana 56. No se informaron problemas de seguridad inesperados ni hipoglucemias graves. Durante el tratamiento, en el grupo de liraglutida frente a PBO, un 64,8% frente a un 36,5% y 3 de cada 5 adolescentes informaron de episodios adversos (EA) gastrointestinales y de EA graves, respectivamente. Los resultados del cuestionario de salud mental fueron similares en ambos brazos en la semana 56. No se encontró ningún efecto sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

Conclusiones
Este estudio demuestra una pérdida de peso clínicamente significativa en adolescentes con obesidad tratados con 3 mg de liraglutida como complemento al tratamiento sobre el estilo de vida.

El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos.

O1/d2-002 *Diabetes/Páncreas endocrino*
BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS CANDIDATOS DE REMISIÓN PARCIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1

Gómez Muñoz, L.[1]; Murillo Vallés, M.[2]; Perna Barrull, D.[1]; Valls Llussà, A.[3]; Pérez Sánchez, J.[4]; Corripio Collado, R.[4]; Vives Pi, M.[1].

[1]IGTP. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Barcelona, España; [3]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [4]Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DT1) presenta distintas etapas tanto desde un punto de vista metabólico como inmunológico. Un período crucial es la fase de remisión parcial (RP), también conocida como luna de miel, que presentan hasta el 80% de los pacientes pediátricos después del diagnóstico y del inicio del tratamiento con insulina, y que se caracteriza por una disminución de los requerimientos de insulina y de los niveles de hemoglobina glicosilada. No obstante, para la correcta caracterización de esta fase, faltan biomarcadores que correlacionen con cambios inmunológicos y con la recuperación de células β. La hipótesis de nuestro trabajo es que las alteraciones inmunológicas de la fase de RP se reflejan en forma de biomarcadores periféricos. Éstos serían de gran utilidad para estratificar a los pacientes, hacer un seguimiento de la progresión de la DT1 y definir etapas óptimas para futuros ensayos clínicos con inmunoterapias.

Objetivos
El objetivo del estudio es identificar nuevos biomarcadores de RP en pacientes pediátricos con DT1 en términos de subpoblaciones de células inmunitarias.

Materiales y Métodos
Se reclutaron 17 pacientes pediátricos con DT1 (edad 4-18 años) y 17 sujetos control relacionados en edad y sexo. Se obtuvieron muestras de sangre periférica en diferentes etapas de la DT1: diagnóstico, fase de RP, a los 8 meses del diagnóstico en caso de ausencia de remisión, y a los 12 meses. Mediante citometría de flujo y el modelo estadístico de efectos mixtos se analizaron diferencias en concentración y porcentaje de las subpoblaciones leucocitarias tanto innatas -células dendríticas (CD), natural killer (NK) y monocitos- como adaptativas -linfocitos T y B- en las diferentes etapas.

Resultados
Los resultados indican alteraciones de subpoblaciones linfocitarias en pacientes en fase de RP en comparación con los pacientes sin remisión: disminución del porcentaje de linfocitos T CD4+ totales ($p < 0.01$) y T CD8+ naïve ($p < 0.05$); aumento en porcentaje y número de linfocitos T CD4+ ($p \leq 0.05$) y CD8+ ($p < 0.05$) de memoria efectora CD45RA+ (T EMRA) y aumento en porcentaje de linfocitos T CD4+ EM CD45RA- ($p < 0.05$). A pesar de la disminución del porcentaje de linfocitos T reguladores totales ($p < 0.05$) y de memoria ($p < 0.05$) en RP, su concentración aumenta con la progresión de la enfermedad.

Además, los pacientes en RP presentan porcentajes más altos de monocitos clásicos respecto al inicio de la DT1 ($p < 0.05$). A los 12 meses de evolución, los pacientes que presentaron RP muestran más leucocitos reguladores como linfocitos B reguladores ($p < 0.05$) y transicionales ($p = 0.06$) y NK reguladores ($p < 0.05$). Por otro lado, las CD plasmacitoides disminuyen en el diagnostico ($p = 0.06$) y recuperan sus niveles en RP, mientras que el número de CD mieloides aumenta a los 12 meses ($p < 0.05$). Al analizar las subpoblaciones leucocitarias según grupos de edad, observamos alteraciones en los pacientes menores de 7 años respecto a los mayores de esta edad, relacionados con la DT1 y no atribuibles al crecimiento.

Conclusiones
Estos datos preliminares sugieren una inmunoregulación especialmente en pacientes con RP. En éstos, las subpoblaciones efectoras inflamatorias migrarían menos hacia páncreas (aumentando así en periferia) y se generarían más células reguladoras para frenar la autoinmunidad. En consecuencia, las alteraciones en las mencionadas durante las etapas iniciales de la DT1 podrían ser potenciales biomarcadores útiles para caracterizar la RP y determinar la progresión de la DT1.

O1/d2-003 *Genética*

SINDROME DE NOONAN (SN) Y RASOPATIAS NO-PTPN11 EN 153 PACIENTES GENOTIPADOS. ALGO APRENDIDO DE LOS "OTROS " GENES IMPLICADOS

Martínez Figueras, L.[1]; Cambra Conejero, A.[1]; Arriba Domènech, M.[1]; García González, D.[1]; Muñoz Pacheco, R.[1]; Carcavilla Urquí, A.[2]; Ezquieta Zubicaray, B.[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Tras describirse el primer gen causal del SN en 2001, otros genes se han incorporado al estudio, algunos definitivamente reconocidos (locus OMIM NS, NFNS, NSLH, NSLL) y otros, todavía candidatos. La expansión del conocimiento del genotipo de éste y otros síndromes relacionados, rasopatías, aporta información clave relacionada con la miocardiopatía hipertrófica (MCH) y el riesgo oncogénico, factores interesantes en la aproximación terapéutica utilizando rGH.

Objetivo

Describir el perfil genotípico en pacientes SN y rasopatías y particularidades encontradas en los pacientes no-PTPN11 que pueden alertarnos sobre algunas consideraciones a tener en cuenta en la utilización de datos genotípicos para definir la idoneidad y precauciones en el tratamiento con rGH.

Pacientes y métodos

Quinientos cuarenta y cuatro pacientes caracterizados (464 casos índice y 80 familiares afectos) cuyas muestras nos fueron remitidas de diversos Hospitales del ámbito nacional de 14 CCAA entre los años 2005 y 2020 con sospecha de Noonan y/o Rasopatía. Panel de genes diseño propio que incluye 25 genes descritos. Secuenciación masiva NGS (n=170), obtención de librerías y enriquecimiento por captura con sondas IDT en plataforma MiSeq de Illumina y secuenciación Sanger para segregación/ confirmación, diagnóstico de pacientes (monogénico estratificado n=294) y familiares (n=80). Interpretación de variantes mediante Variant interpreter, análisis in silico SIFT, Polyphen-2, Mutation Taster y bases de datos (ClinVar, NS Euronet, HGMD, gnomAD, TopMed, dbSNP).

Resultados

Distribución de frecuencias en pacientes caracterizados genotípicamente: 311 pacientes ***PTPN11*** y 153 ***no-PTPN11***, de los cuales 123 presentaban variantes reconocidas como Patogénicas y 30 variantes de significado incierto VUS con la siguiente distribución: ***SOS1***(41POS/3VUS), ***RAF1***(19POS/1VUS), ***RIT1***(14POS/2VUS), ***LZTR1***(5POS/5VUS), ***BRAF*** (16POS/1VUS), ***KRAS***(4POS), ***HRAS*** (3POS) ***SHOC2*** (4POS/2VUS), ***MAP2K1*** (7POS/1VUS), ***MAP2K2*** (1POS/1VUS), ***PPP1CB*** (1POS), ***SPRED1*** (1VUS), ***NF1***(5POS/8VUS), ***RASA2*** (1VUS), ***KAT6B*** (3VUS), ***A2ML1***(5VUS), ***SOS2***(1VUS), sin hallazgos de interés en el resto de genes. Los factores que dificultaron la interpretación de las variantes de significado incierto (VUS) fueron: la limitada capacidad de las herramientas in silico para detectar la ganancia de función propia de las variantes dominantes, la expresividad variable (variantes patogénicas bien documentadas pueden estar presentes en bases población general) y el modelo recesivo descrito para alguno de los nuevos genes.

Hallazgos genotípicos no esperados en base a la sospecha clínica que podrían condicionar la definición de idoneidad/limitación para tratamiento rGH por tratarse de sospechas no-Noonan:

1. Sospecha S. Costello genotipados (n=19) HRAS solo en 3, el resto: *RAF1*(3), *RIT1*(3), *MAP2K1*(3), *PTPN11*(2), *SOS1*(1)y muy reseñables 4 pacientes con alteración en genes NSLH (SN pelo anágeno) *SHOC2*(3) y *PPP1CB*(1).

2. Sospechas CFC (n=48) los genotipos fueron *BRAF*(14), *MAP2K1*(6) y *MAP2K2*(3); en el resto *PTPN1*1(2), *SOS1*(2), *SHOC2*(1) y *PPPCB1*(1). Importante señalar que 11 pacientes con sospecha Noonan presentaron alteración *BRAF*.

La MHC estaba presente en 55/147 pacientes con dato de cardiopatía recogido en informe preanalítico. Se asoció primordialmente a ***RAF1***(18) pero también a ***RIT1***(8), ***BRAF***(8), ***LZTR1***(7), ***SOS1***(6), ***MAP2K1***(2), ***KRAS***(1) y ***HRAS***(1).

Conclusiones

3. La sospecha Noonan/Rasopatía debe ser global ya que en pacientes cuya clínica sugiere rasopatías no-Noonan encontramos genotipos propios de SN (*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, SHOC2*). Reseñables las alteraciones del gen *SHOC2* (para el que se ha demostrado buena respuesta) detectadas en pacientes Costello.

4. Con excepción de *RIT1* y *LZTR1*, la contribución neta de los genes de reciente descripción al rendimiento diagnóstico del genotipado Noonan es baja. Ambos genes relacionados fuertemente con MCH. La más reciente descripción de LZTR1 y su patrón recesivo cuyas variantes monoalélicas no asociarían fenotipo, contribuye a un número mayor de VUS.

*U Mann-Whitney	HCC (media ± DE) n=8	DTBG (media ± DE) n=15	
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 1,9	38,3 ± 2,0	ns
SDS-Peso nacimiento	0,4 ± 0,9	-0,3 ± 1,0	ns
SDS-Longitud nacimiento	0,5 ± 0,4	-0,4 ± 1,1	ns
TSH screening (mUI/L)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,9	ns
T4 screening (mcg/dL)	2,2 ± 0,2	4,4 ± 0,9	0.000*
TSH retesting (mUI/L)	2,0 ± 0,0	1,9 ± 0,2	ns
T4 retesting (mcg/dL)	2,3 ± 1,4	3,7 ± 1,3	0.034*
TSH suero (mUI/L)	2,8 ± 1,8	3,8 ± 0,9	ns
T4L (ng/dL)	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,4	0.000*

O1/d2-004 *Tiroides*

¿HIPOTIROIDISMO CENTRAL O DÉFICIT DE TBG? LO APRENDIDO DE LA DETERMINACIÓN CONJUNTA DE T4 Y TSH EN EL CRIBADO NEONATAL

Grau Bolado, G.[1]; Chueca Guindulain, M.[2]; Bertholt Zuber, M.L.[3]; Artola Aizalde, E.[4]; Fernández Ramos, C.[5]; Sarasua Miranda, A.[6]; Rodríguez Estévez, A.[1]; Vela Desojo, A.[1]; Belza Mendikute, A.[2]; Durá Travé, T.[2]; Alonso Rubio, P.[3]; Puges Bria, L.[4]; Diez López, I.[6]; Sáenz-Torre Espada, M.[7]; Ederra Sanz, M.[8]; Porras González, B.[9]; Rica Echevarría, I.[1].

[1]Hospital Universitario Cruces. BioCruces Bizkaia. CIBERER., Barakaldo, España; [2]Complejo Hospitario de Navarra, Pamplona, España; [3]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España; [5]Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; [6]Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; [7]Programa de cribado Neonatal, Salud Pública Gobierno del País Vasco, Zamudio, España; [8]Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España; [90]Programas de Cribado Neonatal. Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Cantabria, Santander, España.

Introducción

En diciembre de 2020 se ha publicado una actualización de la guía de manejo del hipotiroidismo congénito (HC) de la ESPE. La inclusión de la detección del HC central (HCC) en los programas de cribado neonatal es una de las nuevas recomendaciones. En las dos últimas décadas el Laboratorio Normativo de Salud Pública (LNSP) de nuestra comunidad determina TSH y T4 total (T4) en papel de filtro en el screening y retesting del HC. Desde mayo de 2016 otras dos comunidades derivan sus muestras del programa de cribado neonatal a este laboratorio.

Objetivos

Tipificar los diagnósticos de los positivos del screening por T4 baja. Describir las características de los neonatos con cribado compatible con HCC. Considerar si la deficiencia de TBG (DTBG) supone una dificultad añadida en el estudio de neonatos con T4 bajas en el cribado.

Material y métodos

Estudio retrospectivo (mayo 2016-mayo 2020) de todos los neonatos ≥ 33 semanas y/o ≥ 1500 gramos remitidos a los servicios de Endocrinología Infantil de 3 Comunidades Autónomas desde el LNSP por T4 baja. El punto de corte inferior considerado para la T4 es 6 µg/dL. En el periodo de estudio se realizaron 105.858 cribados de HC.

Se analizaron los positivos por T4 baja en el retesting compatibles con HCC (T4 baja y TSH baja/normal). Tras la determinación en suero los diagnósticos fueron: HCC con T4 libre (T4L) baja y TSH baja/normal, DTBG con T4L y TSH normales, *hipertirotropinemia* con T4L normal y TSH elevada y *enfermo eutiroideo*. Se compararon variables clínicas y analíticas entre HCC y DTBG. Se valoró la evolución de los casos considerados HCC.

Resultados

Se remitieron 44 neonatos por T4 baja, 15 correspondían a HC primarios y 29 casos eran compatibles con HCC. El diagnóstico final de los positivos con sospecha inicial de HCC fue: 15 DTBG, 8 HCC, 5 hipertirotropinemias y 1 enfermo eutiroideo. Prevalencia de HCC en este periodo de 1/13.333 cribados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de tiroxina al comparar HCC y DTBG (tabla).

Todos los HCC iniciaron tratamiento con levotiroxina con una mediana de edad de 9,5 días (7-155). Pen-

dientes de reevaluación se han diagnosticado una deficiencia hormonal múltiple (fallo adrenal y déficit de GH) y siete HCC aislados (según datos de evolución y/o resultados genéticos).

Conclusiones:

- La determinación de T4 en el screening neonatal ha permitido diagnosticar 8 pacientes con HCC
- Los falsos positivos de este cribado son fácilmente descartables mediante la extracción de T4L en suero coincidiendo con el retesting.

O1/d2-005 *Metabolismo y Nutrición*

LA RATIO DE ÁCIDOS GRASOS N-6/N-3 PLACENTARIA SE ASOCIA CON LA ADIPOSIDAD VISCERAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DESCENDENCIA A LOS 6 AÑOS DE EDAD

Gomez-Vilarrubla, A.[1]; Mas-Pares, B.[2]; Carreras-Badosa, G.[2]; Bonmatí, A.[3]; Martinez, C.[4]; Puerto-Carranza, E.[3]; Ibañez, L.[5]; López-Bermejo, A.[3]; Bassols, J.[6].

[1]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT -GIRONA, España; [2]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT/GIRONA, España; [3]Hospital Dr. Josep Trueta, GIRONA, España; [4]Instituto de Medicina Legal de Girona, GIRONA, España; [5]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; [6]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), GIRONA, España.

Introducción y objetivo

Durante la gestación, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) son aportados por la madre y contribuyen al desarrollo fetal. Destacan por su importancia funcional los omega-6 (n-6) ácido araquidónico (AA) y los omega-3 (n-3) ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Estudios recientes muestran que las concentraciones de estos ácidos grasos en sangre materna y en cordón umbilical se asocian con la adiposidad de la descendencia. Así, la exposición prenatal al AA n-6 promueve la maduración de los adipocitos mientras que el DHA n-3 bloquea dicha maduración. Nuestro objetivo fue estudiar los niveles de LC-PUFA funcionales n-6 y n-3 presentes en placenta y su asociación con parámetros antropométricos y cardiometabólicos de la descendencia a los 6 años de edad.

Materiales y métodos

Se analizó el perfil de PUFA n-6 y n-3 en 117 placentas de una cohorte poblacional de madres gestantes-recién nacidos mediante cromatografía de gases. A partir de los porcentajes de abundancia relativa de cada PUFA se calcularon los valores totales de PUFA n-6 y n-3 y las ratios de los LC-PUFA (AA/EPA y AA/DHA), y se correlacionaron con parámetros antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal) y cardiometabólicos [masa grasa total, masa grasa visceral y grosor de la íntima media carotidea (GIMc)] de la descendencia a los 6 años de edad.

Resultados

Las concentraciones placentarias de AA (n-6) y de PUFA n-6 se correlacionaron positivamente con la masa grasa visceral (r=0.229, p=0.036 y r=0.211, p=0.045, respectivamente). Las concentraciones de DHA (n-3) y de PUFA n-3 se correlacionaron negativamente con el GIMc (r=-0.228, p=0.036 y r=-0.254, p=0.019, respectivamente). La ratio AA/EPA se correlacionó positivamente con la masa grasa total SDS (r=0.271, p= 0.018) y la masa grasa visceral SDS (r=0.337, p= 0.002) y la ratio AA/DHA se correlacionó positivamente con el GIMc (r=0.243, p=0.025). Todas estas asociaciones se mantuvieron significativas en análisis multivariantes al ajustar por posibles variables de confusión (edad de la madre, incremento de peso gestacional, edad gestacional, sexo y peso al nacimiento).

Conclusiones

Una mayor ratio de LC-PUFA n-6/n-3 (AA/EPA y AA/DHA) en placenta se asocia con mayor grasa total, visceral y GIMc a los 6 años de edad. Los ácidos grasos n-6 y n-3 que aporta la madre durante la gestación pueden influir en la adiposidad visceral y el riesgo cardiovascular en la descendencia a los 6 años de edad.

O1/d2-006 *Genética*

CLÍNICA TIPO EHLER-DANLOS (EDS) EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC): SÍNDROME CAH-X. EXPLORANDO PACIENTES A RIESGO

Martínez Figueras, L.[1]; Escribano Muñoz, A.[2]; Berthold, L.[3]; González Casado, I.[4]; López Siguero, J.P.[5]; Quinteiro, S.[6]; Rodríguez, A.[1]; Roldán, B.[7]; Arriba Domènech, M.[1]; Ezquieta Zubicaray, B.[1]; De La Seep, G.D.T.S.[8].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [3]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [5]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [6]Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; [7]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [8]SEEP, Madrid, España.

Introducción

El gen TNXB codifica la tenascina, una proteína de la matriz extracelular cuya alteración puede ocasionar clínica compatible con el síndrome Ehler-Danlos (SED). *TNXB y CYP21A2* se disponen en tándem

con sus respectivos pseudogenes (*CYP21A1P y TNXA*), hecho que favorece la aparición de híbridos de deleción (quimeras) responsables de una entidad descrita recientemente, síndrome CAH-X (SCAHX).

Las series analizadas hasta la fecha son reducidas y no se dispone de información relativa a nuestra población. Resulta importante definir el potencial impacto de esta entidad en nuestro medio y definir su correcta caracterización para permitir un adecuado diagnóstico y manejo clínico.

Objetivos

i. Estimación de los pacientes potenciales a riesgo SCAHX en nuestra población
ii. Evaluación clínica y caracterización molecular para CAH-X en pacientes de un hospital de referencia de una comunidad.

Pacientes y Métodos

Selección de pacientes HSC genotipados (a partir de un total 3.902 casos índice) que presentan, al menos, un alelo con deleción-conversión CYP21A2 susceptible de involucrar TNXB. Los datos clínicos evaluados fueron los descritos (Miller&Merke *Horm. Res.Paediatr* 2018). Las determinaciones moleculares fueron:

1. Discriminación de híbridos con punto de ruptura intra- vs postgénico *CYP21A2*.
2. Análisis de dosis génica mediante MLPA *CYP21A2* incluyendo sondas TNXB.
3. Secuenciación directa de los exones 40, 41 y 43 de *TNXB*.

Las quimeras *CYP21A2-TNXB* asociadas a SCAHX son CAH-XCH-1 (deleción 120pb, exón 35), CAH-XCH-2 (mutación puntual en exón 40) y CAH-XCH-3 (*cluster* 3 mutaciones puntuales en exones 41 y 43). Solo CAH-XCH1 detectable por MLPA, CAH-XCH-2 y CAH-XCH-3 asocian clínica SED más severa.

Resultados

i. De los pacientes HSC revisados 379 presentan, al menos, un alelo con deleción en *CYP21A2* (411 alelos). En 207 el punto de ruptura es intragénico y 204(49,6%) son potencialmente susceptibles de incluir alteraciones *TNXB*. Hasta el momento hemos reanalizado 86 pacientes con sondas *TNXB* (MLPA), en 19 el híbrido de deleción *CYP21A2* incluye el exón 35-TNXB, 22% de los pacientes con híbrido no-intragénico *CYP21A2* (aprox 10% del total de pacientes HSC con deleción *CYP21A2*). Las formas clínicas de los 379 pacientes fueron 184CL, 156NC y 39 portadores. Uno de los pacientes HSC con deleción *CYP21A2* y clínica compatible CAH-X resultó negativo para MLPA y presentó las alteraciones típicas de CAH-XCH-3).

ii. En el estudio piloto ya completado a nivel clínico y realizado de forma exhaustiva a nivel molecular, tras la revisión de historias clínicas, dos pacientes y una madre portadora parecían presentar clínica sugestiva. En un caso el tipo de actividad deportiva desarrollada y en otro, la evaluación presencial (en la madre) que parecía sugerir cierta propensión a reconocer como propia la sintomatología, llevó a descartarlas clínicamente. Ninguno de los pacientes presentó quimeras CAH-X. Señalar que en esta comunidad es predominante (p=0,05) el tipo de híbrido de deleción *CYP21A2* intragénico (20 vs 8(28%)).

Conclusiones

1. El número de pacientes HSC con deleción *CYP21A2* potencialmente susceptibles de CAH-X es significativo e incluye pacientes clásicos, no clásicos y portadores. Su evaluación prospectiva y retrospectiva resulta necesaria y se encuentra en proceso.
2. La distribución de quimeras CAH-X no es homogénea, consideramos imprescindible determinar si existen áreas donde pudiera ser aconsejable su detección sistemática.
3. El estudio piloto realizado alerta sobre el riesgo de subjetividad en el abordaje clínico dirigido (especialmente en entrevista telefónica). Al tratarse de una clínica evolutiva, los progenitores portadores de las quimeras son sujetos de interés en este estudio.

O1/d2-007 *Gónadas - Pubertad*

EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS FENOLICOS Y TELARQUIA PRECOZ

Ventura Wichner, P.S.[1]; Trentacoste, A.[1]; Herrero Espinet, J.[1]; Torrabías, M.[2]; Corripio, R.[3]; Escribano, A.[4]; Bosch, Z.[1]; Suarez, B.[5]; Freire, C.[5].

[1]Hospital HM Nens de Barcelona, Barcelona, España; [2]Consorci Hospitalari de Vic, Vic, España; [3]Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España; [4]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [5]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); CIBER de Epidemiología y Salud Púbica (CIBERESP), Granada, España.

Antecedentes

el diagnóstico de telarquia precoz es frecuente en las consultas de Endocrinología Pediátrica, la mayoría de los casos sin causa orgánica que lo justifique. Su evolución puede ser la remisión espontánea, mantenerse estable o progresar a una pubertad precoz. La exposición temprana (en el embarazo o la infancia) a contaminantes ambientales disruptores endocrinos (DEs) con acción estrogénica y/o anti-androgénica podría influir en la edad de inicio de la telarquia y/o pubertad en niñas.

Objetivo

explorar posibles diferencias en los niveles de exposición a una serie de DEs fenólicos con potencial

	Media (IC95%)		p	Frecuencia de detección		p
	Controles	Casos	(Mann Whitney)	Controles (%)	Casos (%)	(X^2)
Edad (años)	6,6 [6,1-7,1]	7,4 [7,1-7,8]	<0,001	N/A	N/A	N/A
Talla (cm)	120 [116-124]	128 [125-131]	<0,001	N/A	N/A	N/A
Peso (kg)	23,4 [21,2-25,7]	28,7 [26,8-30,5]	<0,001	N/A	N/A	N/A
IMC	15,9 [15-17]	17,2 [17,18]	0,017	N/A	N/A	N/A
DEs fenólicos (µg/g)						
BPA	9,18 [6,39-11,97]	11,79 [8,81-14,76]	0,02	92,2	100	0,02
BPS	0,24 [0,03-0,45]	1,12 [0,18-2,05]	0,17	1,6	7,8	0,13
BPF	0,19 [0,10-0,27]	0,11 [0,10-0,12]	0,01	4,7	0,0	0,09
MPB	44,4 [27,8-61,0]	54,3 [35,4-73-2]	0,72	96,9	97,4	0,85
EPB	7,71 [4,25-11,17]	10,54 [4,57-16,5]	0,56	48,4	45,4	0,72
PPB	3,62 [1,69-5-56]	1,55 [0,59-2,51]	0,05	64,1	63,6	0,96
BPB	0,86 [0,37-1,35]	0,22 [0,13-0-30]	0,002	20,3	11,7	0,16
BP-1	8,96 [3,12-14,8]	8,23 [2,04-14,41]	0,90	57,8	67,5	0,23
BP-3	22,57 [8,56-36,59]	21,55 [8,50-34,61]	0,89	82,8	88,3	0,35
BP-6	N/A	N/A	N/A	0	0	N/A
BP-8	0,69 [0,25-1,14]	0,29 [0,22-0,36]	0,44	26,6	53,2	0,001
4-OH-BP	1,62 [0,99-2,24]	1,66 [0,91-2,41]	0,54	76,2	79,2	0,667

actividad estrogénica y/o anti-androgénica (bisfenoles, parabenos y benzofenonas) entre niñas con telarquia precoz (casos) y niñas sanas sin dicha condición (controles).

Metodología

en el marco de un estudio caso-control multicéntrico de base hospitalaria que se está realizando en diferentes zonas geográficas de España, se ha realizado un análisis preliminar en un grupo de 77 casos y 64 controles reclutados en Catalunya entre 2018-2020. En muestras de orina recogidas de las participantes, se cuantificaron concentraciones de tres bisfenoles (bisfenol A (BPA), S (BPS) y F (BPF)), cuatro parabenos (metil- (MPB), etil- (EPB), propil- (PPB) y butil-parabeno (BPP)) y seis filtros UV de la familia de las benzofenonas (BP) (BP-1, BP-3, BP-6, BP-8 y 4-OH-BP) y, se ajustaron por la concentración urinaria de creatinina. Se administró un cuestionario estructurado a los padres para recogida de datos sociodemográficos, estilo de vida y dieta, entre otros. En el grupo de casos, se determinaron además parámetros hormonales, edad ósea y ecografía pélvica. Se realizó análisis bivariado mediante test no paramétrico para evaluar diferencias en la distribución de las concentraciones urinarias de fenoles entre casos y controles.

Resultados

las participantes tenían una edad media de 6,7 (1,6) años. Se detectó al menos un DE en el 99% de todas las muestras analizadas. Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de detección entre casos y controles para BPA y BP-8 siendo mayor en los casos (tabla 1). Los casos presentaron concentraciones superiores de BPA, BFS, MPB, EPB y 4-OH-BP, siendo la diferencia estadísticamente significativa únicamente en el caso de BPA (tabla 1). Estos resultados son parciales, ya que este estudio se encuentra en fase de elaboración y se evaluarán la asociación entre estas exposiciones y el riesgo de telarquia precoz en una muestra mayor.

Conclusiones

se han detectado DEs fenólicos en prácticamente todas las muestras analizadas, indicando que existe una exposición generalizada a DEs en niñas en edad escolar. Las concentraciones urinarias de BPA, compuesto con acción estrogénica demostrada, parecen ser superiores en niñas con telarquia precoz. Es necesario continuar estudiando la posible influencia de la exposición a DEs en el riesgo de telarquia y pubertad precoz. Tabla 1: niveles de los diferentes DEs analizados en el grupo control y en el grupo de niñas con telarquia precoz

O1/d2-008 *Crecimiento*

EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DE LOS NIÑOS OBESOS PREPUBERALES ES DEBIDO AL INCREMENTO EN LA BIODISPONIBILIDAD DE FACTORES DE CRECIMIENTO (IGFS) MODULADA POR PAPPALISINAS Y ESTANIOCALCINAS

Martín Rivada, Á.[1]; Campillo Calatayud, A.[1]; Guerra Cantera, S.[1]; Martos Moreno, G.Á.[2]; Barrios Sabador, V.[1]; Argente, J.[3].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII)., Madrid, España; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII). IMDEA, Madrid, España.

Introducción

Los niños con obesidad presentan un patrón de crecimiento característico, asociado a cambios

en el eje GH-IGF; sin embargo, la actividad de las pappalisinas (PAPP-A y PAPP-A2) y estaniocalcinas (STC-1 y STC-2), como elementos reguladores de la biodisponibilidad de IGFs, aún no está establecida.

Objetivos

• Investigar y comparar los niveles séricos de los diferentes componentes del eje GH-IGF en una cohorte de pacientes prepuberales obesos con los de una cohorte de niños prepuberales sanos.

• Establecer la relación de las estaniocalcinas y pappalisinas con la biodisponibilidad de los factores del eje GH-IGF en obesos prepuberales.

Pacientes y métodos

Estudio transversal realizado en 150 pacientes obesos prepuberales (IMC > + 2 SDS), con las siguientes características: 75 niños y 75 niñas, edad: 7,72 ± 2,05 años, IMC: 4,95 ± 1,70 SDS, talla: 1,28 ± 1,04 SDS; y en 250 sujetos prepuberales sanos: 125 niños y 125 niñas, edad: 7,46 ± 1,90 años, IMC: -0,22 ± 0,85 SDS, talla: 0,24 ± 0,86 SDS.

En muestras séricas extraídas en situación de ayuno, se determinaron los niveles de IGF-I total, IGF-I libre, IGF-II, ALS, insulina, IGFBP-2, IGFBP-3 total e intacta, IGFBP-4 total e intacta, IGFBP-5, PAPP-A, STC-1 y STC-2 mediante ELISA, y los de PAPP-A2 por CLIA.

Resultados

Los pacientes con obesidad presentaban niveles significativamente superiores a los de los controles de IGF-II (p<0,0001), ALS (p<0,0001), IGFBP-4 (p<0,001) e insulina (p<0,0001), mientras que los de IGFBP-2 (p<0,01) se encontraban disminuidos. No se encontraron cambios en las concentraciones de IGF-I total, IGFBP-3 e IGFBP-5.

Se objetivó un descenso significativo en los niveles de PAPP-A (P<0,0001), PAPP-A2 (P<0,0001), STC-1 (P<0,0001) y STC-2 (P<0,001) en los pacientes con obesidad.

El cociente entre la fracción libre de IGF-I respecto al valor de IGF-I total se encontraba aumentado en los pacientes con obesidad (p<0,005), que, además, presentaban una disminución en el porcentaje de IGFBP-4 que se encontraba en su forma intacta (p<0,005), sin hallarse diferencias en la fracción intacta de IGFBP-3.

En los pacientes con obesidad, se encontró una relación directa entre los niveles de STC-1 con la fracción intacta de IGFBP-4 (r=0,21; p<0,05) y entre los de STC-2 con la fracción intacta de IGFBP-3 (r=0,20; p<0,05). Asimismo, la fracción intacta de IGFBP-4 y los niveles de PAPP-A, presentaban una correlación inversa (r = -0,23; p<0,01).

Conclusión

El incremento de la biodisponibilidad de IGFs en pacientes obesos prepuberales debido a la regulación de la actividad proteolítica de los complejos ternarios por pappalisinas, secundariamente inhibida por las estaniocalcinas, explicaría el crecimiento acelerado en estos pacientes.

Financiación: Proyecto FIS (PI19/00166). AMR dispone de un contrato Río Hortega (CD19/0008).

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.665

COMUNICACIONES ORALES

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021 - Santiago de Compostela - Congreso virtual

O2/d2d3-009 *Metabolismo y Nutrición*

EFECTO DEL INCREMENTO DE PESO GESTACIONAL EN LA METILACIÓN DE GENES DE IMPRONTA GENÉTICA EN CORDÓN UMBILICAL Y SU RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO Y METABOLISMO POSTNATAL

Mas, B.[1]; Carreras Badosa, G.[1]; Gómez Vilarrubla, A.[1]; Maroto, A.[2]; Prats, A.[3]; Puerto Carranza, E.[2]; Ibáñez, L.[4]; Bassols, J.[1]; López Bermejo, A.[2].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; [2]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; [3]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; [4]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

Los genes de impronta genética regulan el crecimiento prenatal. Se desconoce su papel en el crecimiento postnatal y la influencia del peso de la gestante en el grado de metilación de estos genes. Objetivos: 1) Identificar en muestras de cordón umbilical los dinucleótidos de citosina y guanina (CpG) que estén diferencialmente metilados por el incremento de peso gestacional; 2) Identificar cuáles de estos CpG pertenecen a regiones de control de la impronta genética (RCI); y 3) Relacionar la metilación de dichos CpG con el crecimiento y metabolismo de la descendencia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio piloto mediante microarray InfiniumMethylationEPICBeadChip (Illumina) en 16 muestras de cordón umbilical de una cohorte de madres-recién nacidos con diferentes grados de obesidad materna. Se realizaron modelos de regresión beta (tasa de falso descubrimiento (TFD) <0.05 y una razón de probabilidades> 1.5 o <0.67) para identificar los dinucleótidos CpG diferencialmente metilados por el incremento de peso gestacional y se escogieron aquellos que pertenecían a genes de impronta genética (presentes en RCI previamente descritas). La metilación diferencial de estos CpG se correlacionó con parámetros antropométricos y metabólicos de los recién nacidos desde el nacimiento hasta los 6 años de edad.

Resultados

Se identificaron 2773 CpG diferencialmente metilados de los cuáles 8 pertenecían a CpG de RCI. Se escogieron para el estudio 5 CpG que anotaban para los genes de impronta genética *KCNQ1OT1, GNAS A/B, MEST, PLAGL1 y FAM50b* (TFD <0.001 y una razón de probabilidades> 1.03). La metilación de las 5 CpG estudiadas se correlacionó positivamente con el incremento de peso gestacional materno (r desde 0.603 a 0.826, todos p<0.02). Los CpG anotados para *KCNQ1OT1 y GNAS A/B* se asociaron negativamente con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) y glucosa en la descendencia a los 6 años de edad (r=-0.610, p=0.016 y r=-0.705, p=0.003, respectivamente). Por otro lado, los CpG anotados para *MEST* y para *FAM50B* se asociaron negativamente con la grasa renal a los 6 años de edad (r=-0.627, p=0.012 i r=-0.634, p=0.011, respectivamente). Finalmente, los CpG anotados para *PLAGL1* se asociaron con la talla, glucosa e índice HOMA-IR a los 6 años de edad (r=-0.661 p=0.005; r=-0.806 p<0.001 y r=-0.714, p=0.004, respectivamente).

Conclusiones

Este estudio preliminar muestra que el incremento de peso gestacional puede provocar cambios en la metilación del ADN de genes de impronta genética en la descendencia y regular así su crecimiento y metabolismo postnatal.

O2/d2d3-010 Metabolismo y Nutrición

LA METILACIÓN DE GENES DE CORDÓN UMBILICAL SE ASOCIA CON EL INCREMENTO DE PESO GESTACIONAL Y EL PERFIL CARDIOMETABOLICO DE LA DESCENDENCIA

Mas Parés, B.[1]; Gómez Vilarrubla, A.[1]; Carreras Badosa, G.[1]; Xargay Torrent, S.[1]; Puerto, E.[2]; Prats, A.[3]; Ibáñez, L.[4]; López Bermejo, A.[2]; Bassols, J.[1].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; [2]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; [3]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; [4]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

Es sabido que un incremento de peso gestacional excesivo puede provocar un ambiente intrauterino adverso y aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas en la descendencia. La epigenética podría ser el mecanismo implicado en esta regulación.

Objetivo

Nuestro objetivo fue estudiar el perfil de metilación del ADN de cordón umbilical en relación con el incremento de peso gestacional, y su asociación con parámetros antropométricos y cardiometabólicos en la descendencia a los 6 años de edad.

Materiales y métodos

Se realizó un array de metilación (Infinum® Methylation EPIC BeadChip) en muestras de cordón umbilical de 24 embarazadas con y sin obesidad gestacional y se identificaron los dinucleótidos CpG cuya metilación se asociaba con el incremento de peso gestacional. Los dinucleótidos CpG diferencialmente metilados se validaron en una cohorte de 87 madres-recién nacidos por pirosecuenciación y se estudió la expresión de los genes correspondientes mediante RT-PCR. Un total de 61 recién nacidos fueron seguidos a los 6 años de edad y se determinaron parámetros antropométricos y cardiometabólicos [entre otros, el grosor de la íntima-media carotidea (GIMc)]. Los sujetos de estudio se agruparon según los niveles de metilación y expresión de cada gen (superior o inferior al percentil 50) y se estudiaron las diferencias entre los grupos mediante test-T seguido de un modelo lineal general univariante para ajustar por posibles factores de confusión.

Resultados

El array identificó 4451 dinucleótidos CpG diferencialmente metilados y asociados con el incremento de peso gestacional (todos p valor<0.05), de los cuales 2778 presentaban anotación génica. Se escogieron 5 genes con mayor efecto biológico [*Odds Ratio* (OR) cercano a 1.1 o 0.91] para su validación: SETD8, STLIT3, HOXC8, RPTOR y TMEM214. Los niños con mayor metilación de SETD8 (Metiltransferasa de lisina relacionada con el metabolismo y la proliferación celular) y menor metilación de SLIT3 (Implicado en la proliferación celular y el desarrollo adecuado de muchos tejidos) presentaban un peor perfil cardiometabólico a los 6 años (mayor IMC, masa grasa, perímetro de cintura y GIMc; todos p<0.005). Los niveles de expresión génica de SETD8 y SLIT3 eran opuestos a los niveles de metilación y los niños con menor y mayor expresión de SETD8 y SLIT3, respectivamente, también presentaba diferencias en el perfil cardiometabólico a los 6 años de edad, de manera opuesta a la metilación. Finalmente, los niveles de metilación de HOXC8, RPTOR y TMEM214 también mostraron diferencias significativas con distintos parámetros cardiometabólicos, pero no se observó relación entre la metilación y la expresión génica.

Conclusiones

La metilación y expresión de distintos genes de cordón umbilical se asocia al incremento de peso gestacional y al perfil cardiometabólico de la descendencia a los 6 años de edad. Los cambios epigéneticos en cordón umbilical pueden explicar, al menos en parte, la relación entre obesidad gestacional y riesgo cardiometabólico de la descendencia.

O2/d2d3-011 Metabolismo y Nutrición

LA METILACIÓN PLACENTARIA DE FRAT-1 EN MADRES CON OBESIDAD GESTACIONAL SE ASOCIA CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA DESCENDENCIA A LOS 6 AÑOS DE EDAD

Gomez-Vilarrubla, A.[1]; Mas-Pares, B.[2]; Carreras-Badosa, G.[2]; Xargay-Torrent, S.[2]; Puerto-Carranza, E.[3]; Prats-Puig, A.[4]; Ibañez, L.[5]; López-Bermejo, A.[3]; Bassols, J.[2].

[1]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT -GIRONA, España; [2]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT/GIRONA, España; [3]Hospital Dr. Josep Trueta, GIRONA, España; [4]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Universitat de Girona, SALT/GIRONA, España; [5]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción y objetivos

La obesidad gestacional puede causar programación metabólica en la descendencia. Entre los posibles mecanismos subyacentes a esta programación se encuentran las modificaciones epigenéticas del ADN. El gen *FRAT-1* interviene en la vía de señalización WNT, que regula la diferenciación y crecimiento de los adipocitos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la metilación de *FRAT-1* en placentas de madres embarazadas con normopeso y obesidad gestacional y su asociación con paráme-

tros endocrinometabólicos de la descendencia a los 6 años de edad.

Material y métodos
Se realizó un array global de metilación (Infinium® Methylation EPIC BeadChip) en muestras de placenta de 24 madres embarazadas con normopeso y obesidad gestacional. El gen *FRAT-1* presentó dos CpG significativamente asociadas con el incremento de peso gestacional materno (FDR = $2.20x10^{-6}$ y OR = 0.91; FDR = $2.17x10^{-6}$ y OR = 0.94). La metilación de estas CpG del gen FRAT-1 se validó mediante pirosecuenciación en una cohorte de 64 madres embarazadas (39 con normopeso y 24 con obesidad gestacional) y se estudió su asociación con parámetros endocrinometabólicos [peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y composición corporal] de la descendencia a los 6 años de edad.

Resultados
La metilación de *FRAT-1* se asoció significativamente con un menor porcentaje de masa grasa total SDS (r= -0.274; p= 0.037) a los 6 años de edad. En el subgrupo de madres con obesidad gestacional, la metilación de FRAT-1 se asoció negativamente con el peso-SDS, IMC-SDS y la masa grasa visceral-SDS (r de -0.409 a -0.599; todos p <0.05). En el análisis multivariante, ajustado por variables de confusión, la metilación placentaria de FRAT-1 fue un predictor del porcentaje de la masa grasa-SDS a los 6 años de edad (β = -0.263; p = 0.041; R^2 = 0.140); así como del peso-SDS (Symbol = -0.552; p = 0.030; R^2 = 0.060), IMC-SDS (Symbol = -0.713; p = 0.003; R^2 = 0.232) y grasa visceral-SDS (Symbol = -0.452; p = 0.042; R^2 = 0.319) en el subgrupo de madres con obesidad gestacional.

Conclusiones
Nuestros resultados sugieren que la metilación del gen *FRAT-1* puede explicar, al menos en parte, la programación metabólica en la descendencia causada por la obesidad gestacional.

O2/d2d3-012 *Metabolismo y Nutrición*

LA HIPOMETILACIÓN DE LA REGIÓN DE CONTROL DE IMPRONTA DE PRADER-WILLI SE ASOCIA CON EL CRECIMIENTO POSNATAL Y LA ADIPOSIDAD VISCERAL EN NIÑOS SANOS

Carreras Badosa, G.[1]; Mas Parés, B.[1]; Gomez Vilarrubla, A.[1]; Puerto Carranza, E.[2]; De Arriba Muñoz, A.[3]; Prats Puig, A.[4]; Ibañez, L.[5]; Bassols, J.[1]; López Bermejo, A.[1].

[1]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona, España; [2]Hospital Doctor Josep Trueta, Girona, España; [3]Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España; [4]Escola Universitària de la Salut i l'Esport, Girona, España; [5]Institut d'Investigació Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción
Anomalías en genes improntados se han asociado con patología humana como el síndrome de Prader-Willi (SPW). Aunque se conoce que los pacientes con SPW presentan talla baja y obesidad, se desconoce el efecto que tienen los genes de SPW durante la vida posnatal en la población general. El objetivo de este estudio fue analizar la metilación de la región de control de impronta (RCI) de SPW en placenta y su asociación con el crecimiento postnatal y parámetros de obesidad en niños sanos.

Materiales y métodos
Se estudió el porcentaje de metilación de la RCI de SPW (mediante tecnología Epityper™) en placentas de 118 recién nacidos sanos incluidos en una cohorte de madres y recién nacidos. Los valores de metilación de dinucleótidos de citosina y guanina (CpG) de la RCI de SPW se correlacionaron con parámetros antropométricos (peso, talla y composición corporal) de los niños seguidos desde el nacimiento hasta los 6 años de edad.

Resultados
La metilación de la RCI de SPW se asoció inversamente y de manera independiente con el peso y la talla al nacimiento, con la talla al mes 1 de vida, y con la talla y la grasa visceral a los 6 años de edad (todos r > -0,21 y p < 0.03). Estas asociaciones fueron destacables en los recién nacidos con mayor peso al nacimiento (peso-SDS superior a la mediana; modelo ajustado 0,40 > R^2 > 0,30).

Conclusiones
La metilación placentaria de la RCI de SPW se asocia con parámetros de crecimiento en niños sanos desde el nacimiento hasta la edad escolar, así como con una mayor grasa visceral a los 6 años de edad. De manera similar a lo observado en el SPW, la metilación de la RCI de SPW podría modular el crecimiento postnatal y el riesgo de obesidad visceral en personas sanas.

O2/d2d3-013 *Metabolismo y Nutrición*

ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL PARA LA CATEGORIZACIÓN DE LA OBESIDAD INFANTOJUVENIL EN BASE A 58.364 OBSERVACIONES DE 7.792 PACIENTES

Alder Ortiz, L.E.; Pérez Sánchez, J.; Sánchez Garvin, D.; Corripio Collado, R.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción
la obesidad infanto-juvenil constituye un problema importante de salud pública que afecta a un 20% de esta población. El índice de masa corporal (IMC) es el parámetro antropométrico más utilizado para su definición, siendo necesario disponer de valores

de referencia según edad y sexo, y expresarlo en forma de valor Z-score. Estudios recientes han propuesto la utilización del índice de masa triponderal (IMT) en vez del IMC para identificar niños y adolescentes de 8-18 años de ambos sexos con riesgo metabólico por obesidad. El IMT presenta la ventaja de tratarse de un valor constante simplificando así los cálculos.

Objetivos
Determinar la utilidad del IMT como identificador de obesidad infantojuvenil (entre 0-18 años) en referencia a las desviaciones (SD) del valor Z score de IMC.

Materiales y métodos
se recogieron los datos epidemiológicos (edad y sexo) y antropométricos (peso y talla) de 58.354 observaciones clínicas de 7.792 niños y niñas de 0-18 años del Servicio de Endocrinología de un Hospital Terciario. En cada observación clínica se calculó el IMC (kg/m^2), el valor de SD del Z score correspondiente al IMC para edad y sexo de población de referencia (gráficas Fundación Orbegozo 1988) y el IMT (kg/m^3). El criterio utilizado para identificar los pacientes con obesidad fue IMC> 2SD. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los valores de ITP en referencia a los valores SD del Z score del IMC (<2, 2-3, 3-4, 4-5, >5 SD) según el sexo. Se diferenciaron dos grupos de edad (<8 años y 8-18 años). Por cada una de las pruebas se utilizó la curva ROC para determinar el punto de corte óptimo que maximiza la sensibilidad y especificidad del ITP con respeto a las desviaciones del valor Z score de IMC. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación del 5%.

Resultados
de las 58.354 observaciones 45.57% corresponden al grupo de <8 años (42.62% en niños y 57.40% en niñas) y 54.44% al grupo de 8-18 años (48.61% en niñas y 51.38% en niños). En el grupo de edad de 8-18 años se obtuvo una relación lineal positiva (r >0,95) entre el valor Z score IMC y el IMP en ambos. Para los < 8 años no se observó esta relación (r < 0,4).

En niños con edad entre 8-18 años el punto de IMT que se correlaciona mejor con los valores de SD de IMC fue: 17.08, 18.90, 19.94, 21.36 para IMC(SD)<=2, 2<IMC(SD)<=3, 3<IMC(SD)<=4, IMC (SD)>4 respectivamente. En niñas con edad entre 8-18 años el punto de IMT que correlaciona mejor con los valores de SD del Z score de IMC fue: 16.87, 18.48, 19.64, 21.18 para IMC(SD)<=2, 2<IMC(SD)<=3, 3<IMC(SD)<=4, IMC(SD)>4 respectivamente.

Conclusiones
El IMT presenta una fuerte correlación lineal con los valores de IMC (SD) en niños y niñas entre 8-18 años.
Esto permite obtener valores de IMT por cada intervalo de IMC (SD).
Los valores de IMT permiten calificar el grado de obesidad infantojuvenil de una forma más sencilla.
Para niños y niñas <8 años la relación entre ambas variables no parece ser tan lineal dificultando así la obtención de valores de referencia de IMT.

O2/d2d3-014 *Metabolismo y Nutrición*
ANÁLISIS DE METILACIÓN MEDIANTE SECUENCIACIÓN DIRIGIDA EN RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS Y GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL
Soriano Guillén, L.; Carrizosa Molina, T.; Casillas Díaz, N.; De La Fuente Lorente, L.; Mínguez Paniagua, P.; Riveiro Álvarez, R.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
Tanto el bajo como el gran peso al nacer se han relacionado con incremento de riesgo cardiovascular en la etapa adulta. Investigaciones recientes apuntan a modificaciones epigenéticas acontecidas durante el desarrollo fetal como responsables de esta posible asociación tras un notable periodo de latencia.

Hipótesis
Al comparar recién nacidos (RN) pequeños para edad gestacional (PEG) y grandes para edad gestacional (GEG), encontraríamos diferentes patrones globales de metilación, así como distintos grados de metilación afectando específicamente a genes relacionados con el crecimiento y el metabolismo.

Material y métodos
Tipo de estudio:
• Cohorte compuesta por RN control, PEG y GEG.
Criterios de inclusión:
1. RN ≥ 34 semanas EG sin malformación estructural ni encefalopatía.
Clasificación:
i. PEG: peso y /o longitud <-2 SDS para EG y sexo según tablas de referencia.
ii. GEG: peso y /o longitud > + 2 SDS.
iii. Control: peso y longitud entre - 1 y + 1 SDS.
Recopilación de datos:
1. Antropometría materna antes del embarazo.
2. Historia obstétrica: enfermedades crónicas antes del embarazo, consumo de tabaco, ganancia de peso durante el embarazo, aparición de hipertensión y/o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
3. Datos del recién nacido: edad gestacional, tipo de parto, antropometría.

Procesamiento de la muestra:
La sangre del cordón umbilical fue recogida en el momento del parto. Con el fin de identificar diferentes patrones de metilación en los 3 grupos, se realizó una estrategia de secuenciación masiva combinada con un tratamiento de bisulfito, utilizando un kit comercial (TruSeq Methyl Capture EPIC, Illumina) que analiza más de 3,3 millones de islas CpGs. Fueron elaboradas librerías para 40 muestras siguiendo el protocolo del fabricante.

Análisis bioinformático:
Se utilizaron los programas FastQC, Bismark v0.23.0 y el paquete Methylkit de Bioconductor (R 3.6.2). Mediante el uso de los mismos, se analizó la calidad de secuenciación de las lecturas, se llevó a cabo el procesamiento de los datos y se detectaron los sitios CpG diferencialmente metilados entre los grupos incluidos en el estudio.

Resultados
Se incluyeron en el estudio un total de 40 recién nacidos clasificados en: 15 PEG, 13 GEG y 12 controles (ver anexo: tabla 1).

De forma global, las diferencias en el porcentaje de metilación entre los grupos incluidos parecen indicar un menor porcentaje de metilación entre los RN GEG.

Al comparar el grupo GEG con el grupo control se observó mayor metilación en 324 genes y menor metilación en 528 genes implicados en la regulación del peso, del metabolismo lipídico, tensión arterial e insulina.

Al analizar diferencias entre el grupo PEG y el grupo control se evidenciaron 233 genes con CpG hipometiladas y 262 genes con sitios CpG hipermetilados. Estos genes se han relacionado con riesgo cardiovascular y con índice de masa corporal.

Finalmente, al comparar al grupo GEG y el grupo PEG se encontraron diferencias de metilación en un total de 485 genes relacionados con peso corporal, riesgo cardiovascular, diabetes y perfil lipídico.

Conclusiones
1. Las mínimas diferencias observadas en el porcentaje global de metilación apuntan a que el mecanismo de metilación se mantiene "estable" en términos cuantitativos, pero no cualitativos. Es decir, determinados genes serían silenciados y, en otros casos se favorecería su expresión, como respuesta a situaciones fisiológicas concretas.

2. Los distintos patrones de metilación encontrados podrían contribuir a explicar el riego cardiovascular atribuido a recién nacidos PEG y GEG.

Tabla 1. *Datos antropométricos y demográficos de los recién nacidos control, PEG y GEG. Datos demográficos, antropométricos y de comorbilidades de las madres de los recién nacidos incluidos en el estudio.*

	PEG (n=15)	Control (n=12)	GEG (n=13)	Significación: valor de p
Género: femenino/masculino (%)	46,7/53,3	50/50	46,2/53,8	χ^2 NS
Tipo de parto: vaginal/cesárea (%)	66,7/33,3	50/50	53.8/46.2	χ^2 NS
Edad gestacional (semanas)	37,97 (37,06-38,86)	39,21 (38,49-39,93)	39,48 (38,72-40,25)	*ANOVA* <0,05
				Post Hoc 1-3*
PRN (SDS)	-2.15 (-2.39 to -1.92)	0,03 (-0.46-0.53)	2,68 (2.24-3.12)	*K-W* <0.001
				Post Hoc 1-2*** 1-3*** 2-3***
LRN (SDS)	-2.02 (-2.50 to -1.54)	-0.23 (-0.65-0.19)	1.92 (1.30-2.55)	*ANOVA* <0.001
				Post Hoc 1-2*** 1-3*** 2-3***
Índice ponderal al nacimiento	2,37 (2.23-2.51)	2,7 (2.52-2.88)	2,9 (2.75-3.05)	*ANOVA* <0.001
				Post Hoc 1-2** 1-3***
Edad materna en el momento del parto (edad)	34,80 (31,76-37,84)	31,67 (27,55-35,78)	32,85 (28,91-36,78)	*K-W* NS
IMC de la madre al comienzo del embarazo (kg/m^2)	23,44 (20,89-25,99)	23,66 (21,20-26,10)	25,97 (23,58-28,35)	*ANOVA* NS
Ganancia de peso materna durante el embarazo (kg)	9,67 (6,72-12,62)	10,92 (7,94-13,89)	16,19 (12,74-19,65)	*ANOVA* <0.01
				Post Hoc 1-3** 2-3*
Hipertensión arterial materna durante embarazo (%)	6,67	8,33	15,38	*Fisher* NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado materna durante el embarazo (%)	46,67	8,33	15,38	*Fisher* NS
Consumo de tabaco durante el embarazo (%)	13,3	0	0	*Fisher* NS

PEG: pequeño para edad gestacional. **GEG:** grande para edad gestacional. **PRN**: peso de recién nacido. **LRN:** longitud de recién nacido. **IMC:** índice de masa corporal. K-W= Kruskal-Wallis test; χ^2= Chi-square test *<0.05; **<0.01; ***<0.001; NS: sin significación estadística.

O2/d2d3-015 *Metabolismo y Nutrición*
ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA Y HÁBITOS SALUDABLES DE 3464 NIÑOS Y ADOLESCENTES EN CATALUNYA DURANTE EL CONFINAMIENTO POR COVID-19. ESTUDIO TRANSVERSAL

Ventura Wichner, P.S.[1]; Ortigoza, A.[2]; Castillo, Y.[1]; Bosch, Z.[1]; Girbau, C.[1]; Casals, S.[1]; Torres, M.[1]; Siurana, J.[1]; Arce, A.[1]; Herrero Espinet, J.[1].

[1]Hospital HM Nens de Barcelona, Barcelona, España; [2]Drexel University Urban Health Collaborative, Philadelphia, Estados Unidos.

Introducción
Las medidas de confinamiento durante la pandemia de COVID-19 imponen cambios en la rutina diaria que podrían conducir a hábitos poco saludables en los niños.

Objetivo
describir los hábitos alimentarios y de sueño después de implementado el confinamiento y evaluar cambios en la actividad física (AF) y el uso de televisión y dispositivos electrónicos (TV-ED) antes y después de éste en una población menor de 17 años de Cataluña, España.

Métodos
entre 7 y 18 de abril de 2020, tras aprobación por el comité de ética, se distribuyó una encuesta diseñada por pediatras del Hospital de Nens de Barcelona. La encuesta, dirigida a padres o cuidadores se remitió a través de AMPAs y redes sociales. El cuestionario constaba de tres secciones destinadas a examinar: i) adherencia a la dieta mediterránea (ADM) después de la implementación del confinamiento; ii) hábitos de sueño después de la implementación del confinamiento; iii) frecuencia de AF y tiempo pasado frente a pantallas (TV o cualquier otro dispositivo electrónico) antes y después de la implementación del confinamiento.

ADM se evaluó mediante el Índice de calidad de la dieta mediterránea para niños y adolescentes (score KIDMED). La evaluación del sueño se basó en las preguntas para detectar trastornos para el inicio y mantenimiento del sueño (DIMS) extraídas de la Escala de Bruni de trastornos del sueño en niños (SDSC). El ítem en el dominio DIMS que evalúa las horas de sueño también se usó como una pregunta separada para calificar las horas de sueño en "adecuadas" o "inadecuadas" basándose en criterios de la OMS. Además, incluimos una pregunta para evaluar retraso en la hora de acostarse después del confinamiento.

La AF se evaluó con dos preguntas que compararon la actividad realizada después de la escuela antes del confinamiento y la AF de ocio después de la implementación de éste. Tres preguntas adicionales evaluaron el tipo de actividad y si fue realizada con familiares. En cuanto al uso de TV-ED, dos preguntas compararon la cantidad de días que los niños pasaban más de dos horas al día viendo televisión o usando dispositivos electrónicos con fines de entretenimiento en una semana, antes y después del confinamiento. Las recomendaciones de la OMS fueron la referencia al considerar la idoneidad del uso de TV-ED.

Resultados
De los 3.464 niños incluidos el 53.2% mostró una ADM óptima; 79.2% refirieron retraso en la hora de acostarse, y en 16.3% se sospechó un trastorno del sueño después de la implementación del confinamiento. El retraso en la hora de acostarse fue más frecuente entre los niños mayores de 6 años, y la existencia de horas de sueño inadecuadas lo fue entre los menores de 11 años. No había diferencias de género en ADM o hábitos de sueño. Las probabilidades de una frecuencia inadecuada de realización de AF y uso de TV-ED fueron mayores después del confinamiento, con un mayor riesgo para el uso excesivo de TV-ED. Los niños tenían un mayor riesgo de frecuencia inadecuada de AF y de uso de TV-ED. La OR de AF inadecuada fue mayor en edades más avanzadas.

Conclusiones
El confinamiento podría influir en la adquisición de factores de riesgo para enfermedades transmisibles entre los niños que, de mantenerse en el tiempo, podrían representar un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles a lo largo de su vida.

O2/d2d3-016 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN LA INFANCIA. PRESENTACIÓN DE 5 CASOS CON NECESIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Salamanca Fresno, L.; Aragón Ramos, P.; Guerrero Fernández, J.; Sáez Gallego, B.; Rabanal Retolaza, I.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El hiperparatiroidismo primario en pediatría es una entidad rara habitualmente asociado a morbilidad y con escasa experiencia. El adenoma esporádico constituye la causa más frecuente de hiperparatiroidismo. Las formas neonatales suelen deberse a mutaciones inactivantes en el receptor de membrana del calcio codificado por el gen *CASR* (3q21.1).

Objetivos
Analizar las características y evolución de los pacientes pediátricos con hiperparatiroidismo primario intervenidos en nuestra institución en los últimos 15 años.

Material/métodos
Estudio retrospectivo que recoge 5 pacientes. 4 adolescentes y un caso de neonatal severo. Todos intervenidos en nuestra institución entre octubre de 2005 y febrero de 2021 por el Servicio de Otorrinolaringología pediátrica.

Resultados
En los 4 casos adolescentes existe predominio femenino 3/1. La edad media al diagnóstico fue de (12,22 + 1,25 DE) años. Ningún caso presentaba antecedentes familiares. Un paciente presentaba enfermedad de Graves como antecedente. Todos presentaban síntomas derivados de hipercalcemia: dolor abdominal, náuseas, vómitos, astenia y depresión. 3 pacientes presentaban nefrocalcinosis al diagnóstico y en un caso el estudio se inició por fracturas patológicas. Todos presentaban lesiones óseas, siendo la excavación subperióstica en diáfisis de falanges medias el hallazgo principal. Los valores analíticos prequirúrgicos fueron: PTH: (529,4 + 396,81 DE) pg/mL; calcemia (12,95 + 2,63 DE) mg/dL; fósforo (4,1 + 0,51 DE) mg/dL; fosfatasa alcalina (290,5 + 58,68 DE) UI/L; Vitamina D (21 + 8,71 DE) y Ca/Cr orina (0,25 + 0,21 DE). En todos los casos se realizó Tc99m-Sestamibi, evidenciando en 2 casos adenoma paratiroideo localizado.

Se realiza paratiroidectomía de la glándula sospechosa en 3 casos y en el restante paratiroidectomía subtotal. Se objetivó reducción >50% de los niveles de PTH en los minutos siguientes a la extirpación. La anatomía patológica demostró adenoma en 3 casos y en uno hiperplasia. El peso medio de la glándula extirpada fue de 1379,5 mg. 3 pacientes presentaron síndrome de hueso hambriento con hipocalcemia transitoria. El estudio genético resultó negativo (*MEN1, CDKN1B y RET*).

El caso restante es el de una recién nacida diagnosticada en contexto de estreñimiento e ictericia. Calcio: 28,1 mg/dL, calcio iónico: 4,84 mmol/L y PTH > 5000 pg/mL. El estudio de imagen descarta hiperplasia/adenoma de paratiroides. El tratamiento se establece con hiperhidratación, furosemida, calcitonina, corticoterapia y bifosfonatos, a pesar de lo cual precisa a los 15 días de vida paratiroidectomía total con reimplante de una glándula en antebrazo. El estudio AP confirmó hiperplasia/adenoma de todas las glándulas. Presenta síndrome de hueso hambriento con hipocalcemia severa progresiva. El estudio genético demuestra mutación en heterozigosis en gen *CaSR*. Presenta en el estudio de extensión lesiones óseas y nefrocalcinosis incipiente.

Conclusiones

1. A diferencia del adulto el hiperparatiroidismo en la edad pediátrica suele asociar nefrocalcinosis desde el diagnóstico. El diagnóstico puede demorarse debido a la sintomatología inespecífica inicial, aumentando su morbilidad.

2. La forma más común de hiperparatiroidismo es el adenoma paratiroideo aislado, encontrándose alteraciones moleculares en sólo un 10-15% de los pacientes. Es recomendable el estudio genético por las posibles implicaciones pronósticas futuras, ya que el hiperparatiroidismo puede ser la primera manifestación.

3. El tratamiento quirúrgico es el único definitivo llevado a cabo por un cirujano experto. La técnica quirúrgica se apoya en una correcta localización lesional según los resultados de las pruebas de imagen siendo el Tc99m-Sestamibi el más utilizado.
4. Son necesarias series más amplias dada su rareza en la edad pediátrica.

O2/d2d3-017 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRAS UN AÑO DE USO DE SISTEMA DE MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA A DEMANDA

Alkadi Fernández, K.[1]; Martin Frías, M.[1]; Colino Alcol, E.[2]; Martinez Badas, I.[2]; Yelmo Valverde, R.[1]; Ruiz Serrano, A.[2]; Codutti, L.[1]; Guijo Alonso, B.[1]; Roldan Martin, B.[1]; Ros Pérez, P.[2]; García Cuartero, B.[1].

[1]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

Introducción

La introducción de los sistemas de monitorización de glucosa intersticial (SMG) ha supuesto un avance importante en el control metabólico en diabetes mellitus tipo 1 (DM1). No obstante, tras la autorización de la financiación pública en su modalidad "flash" o a demanda, nos planteamos analizar el beneficio descrito en nuestros pacientes.

Objetivos

Analizar la evolución de los parámetros de control metabólico en un año tras uso de SMG a demanda con financiación pública, siguiendo los estándares del consenso internacional. Valorar secundariamente, la adherencia terapéutica mediante número de escaneos diarios, tiempo de uso del sensor y número de controles capilares diarios.

Pacientes y Métodos

Se planteó un estudio multicéntrico, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico de casos, incluyendo pacientes entre 4 -18 años, con DM1 y SMG tipo flash, recibiendo múltiples dosis de insulina (MDI) o infusión continua subcutánea insulina (ISCI) tras consentimiento informado.

De un total de 291 pacientes, finalmente se incluyeron 224 pacientes con edad 12,5±3,3 años, edad al debut a los 7,9±3,9 años y evolución de 4,7±4 años. 51,33% varones. 81,25% MDI, resto ISCI. El 37,94% ya usaban sensor previo a su financiación.

Se registraron todas las variables del consenso internacional desde la plataforma online para descarga de sensor con software específico, basales, 6 y 12 meses. Se analizó HbA1c (HPLC-Menarini, VN 5,31±0,41%), GMI(%), glucosa media y desviación estándar (mg/dl), coeficiente variación(%), tiempo en rango(TR; %);hiperglucemia (nivel 1 >180 mg/dl y nivel 2 >250 mg/dL) e hipoglucemia (nivel 1 <70 mg/dl y nivel 2 <54 mg/dl)(%), número de escaneos diarios (n) y datos captados por sensor (%).

Los análisis estadísticos con STATA 16, se definieron con significación estadística con un p-valor≤0.05. Los datos se expresan como media ±DE. Se utilizaron modelos de regresión lineal. Para analizar medidas repetidas se usaron ecuaciones de estimación generalizadas. También se evaluó la significación de la interacción entre el tiempo de seguimiento y la utilización de un sensor previo al estudio mediante la prueba de Wald.

Resultados (Tabla 1).

	BASAL	6 MESES	p-value	12 MESES	p-value
GLUCEMIA (mg/dl)	154,74 ± 30,91	151,66± 26,52	0,224	147,25± 25,0	**0,017**
CV (%)	38,79 ± 8,83	38,00 ± 7,99	0,099	36,92± 7,05	**0,000**
TR (%)	63,41± 16,82	65,16 ± 15,38	0,115	67,62 ± 14,99	**0,002**
T.HIPER total	29,79± 16,95	28,6 ± 15,37	0,164	26,48± 15,12	**0,024**
T.HIPER (nivel 1)	19,68 ± 9,3	20,17 ± 9,52	0,416	19,28± 9,32	0,747
T.HIPER (nivel 2)	9,76 ± 10,88	8,09 ± 8,42	**0,012**	7,18 ± 8,53	**0,001**
T.HIPO total	6,80 ± 8,03	6,36 ±5,87	0,923	5,9± 5,51	0,171
T.HIPO (nivel 1)	4,25± 3,37	4,69 ± 3,60	0,106	4,68± 3,74	0,469
T.HIPO (nivel 2)	1,99± 4,18	1,71± 2,85	0,278	1,25± 2,36	**0,012**
HBA1C (%)	7,16 ± 0,93	6,95± 0,81	**0,016**	6,92± 0,78	**0,032**
GMI	6,98± 0,72	6,88± 0,57	0,274	6,83± 0,77	0,071
Controles capilares	5,94 ± 3,34	4,32± 2,33	**0,000**	3,43± 2,77	**0,000**
Número escaneos	11,07± 9,56	10,71± 8,73	0,752	11,67± 8,45	0,191
Información captada (%)	78,50± 21,50	86,58 ± 13,42	**0,000**	87,82± 12,18	**0,000**

***Tabla** 1. Resultados de la comparación a los 6 meses y 12 meses de los distintos parámetros de interés. CV: Coeficiente variación; DE desviación estándar; GMI: Indicador de gestión de Glucosa; TR: tiempo en rango.*

Se objetivó una mejoría progresiva en la glucemia media, HbA1c y TR, estadísticamente significativas a los 12 meses, así como una disminución de variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia global a expensas de nivel 2 y tiempo en hipoglucemia nivel 2 a los 12 meses (p<0,05).

Se evidenció, aumento del porcentaje de información captada por el sensor a los 12 meses con disminución progresiva significativa del número de controles capilares.

Los pacientes que no usaban sensor previo vieron reducidos en 0.48 unidades la HbAC1 a los 6 y 12 meses comparados con los niveles basales de HbAc1 (p=0.009). El aumento del TR en 2.54 unidades a los 12 meses fue significativo (p=0.042). Los pacientes que ya utilizaban un sensor antes del estudio reducían HbAC1 únicamente en 0.02 unidades a 6 meses y en 0.18 unidades a 12 meses, no significativo, sin objetivarse diferencias para el TR.

Conclusiones

1.-El uso de SMG contribuye a optimizar el control metabólico de los pacientes pediátricos con DM1.
2.- La mejoría en algunos de los parámetros analizados se detecta en los primeros 6 meses y sigue mejorando hasta el año de seguimiento.
3.-La adherencia al tratamiento ha mejorado de forma progresiva, con aumento de la información captada por el sensor, sin disminuir el número de escaneos.

O2/d2d3-018 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN GUIPÚZCOA. REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

Pacho Beristain, N.[1]; Iparraguirre Rodríguez, S.[1]; Calzada Barrena, J.[1]; Imaz Murguiondo, M.[1]; Lecuona Serrano, A.[1]; González Iribarren, V.[1]; Artola Aizalde, E.[2]; Cancela Múñiz, V.[2]; Lizarralde Atristain, E.[3]; Ibarrondo Olagüenaga, O.[4].

[1]Hospital Zumárraga, Zumárraga, España; [2]Hospital Universitario Donostia, Donostia, España; [3]Hospital de Mendaro, Mendaro, España; [4]OSI ALTO-DEBA, Arrasate, España.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica. Los estudios epidemiológicos han contribuido al conocimiento de la enfermedad. En España se estima una incidencia aproximada de 17,69 casos/100.000 habitantes en menores de 15 años.

Objetivos

Realizar un registro de todos los casos de DM tipo 1 en la población pediátrica de la provincia de Guipúzcoa para analizar las características epidemiológicas, la incidencia y la prevalencia ya que no se habían obtenido datos de nuestra provincia hasta la actualidad.

Material y métodos

Estudio transversal retrospectivo de los casos diagnosticados en Guipúzcoa en menores de 14 años desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2020. Para la recogida de los casos se utilizaron los registros de los pediatras endocrinólogos a cargo de las consultas y los obtenidos del sistema informático de codificación de diagnósticos. Se han ralizado contrastes de hipótesis para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas empleando un nivel de confianza del 95%. Los análisis se realizaron mediante el programa R-Statistics Versión 4.0.3.

Resultados

Se han analizado 167 casos encontrándose una incidencia media de 13,3 casos/100.000 habitantes-año. Se percibe una tendencia creciente de la incidencia a partir del año 2010. La prevalencia en 2020 es de 0,75 casos/1000 habitantes. La media de edad al diagnóstico fue de 7,7 años (3,7 SD) observándose un incremento en la edad de presentación que resulta significativo. El 53,6% de los casos eran varones y el 46,4% mujeres con una distribución homogénea a lo largo de los años. El 82,7% de los niños eran caucásicos, el 11,9% árabes, el 4,7% latinos y el 0,6% subsaharianos. En el 43,7% de los casos el debut diabético se dio en forma de cetoacidosis diabética (CAD), siendo un 17,5% CAD leves, 10,9% CAD moderados y 15,2% CAD graves. El grupo etario en el que fue más frecuente la CAD al diagnóstico fueron niños ≥10 años con un 45,5%. El valor de pH medio al diagnóstico es de 7,27 (0,17 SD) sin grandes variaciones a lo largo de los años. En un 90% de los casos el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue de 1-2 meses. La media de HbA1c al diagnóstico fue 11,1% (2,02 SD) sin cambios significativos en los años estudiados. El 75,5% fueron alimentados con lactancia materna. El 25,3% tenían antecedentes familiares de DM tipo 1. El 88% de los niños presentaron anticuerpos positivos (anti-GAD, anti-IA2, anti-ICA y/o anti-IAA) y un 10,8% asociaban otras enfermedades autoinmunes (celiaquía y tiroiditis).

Conclusiones
La incidencia media anual de DM tipo 1 en menores de 14 años en Guipúzcoa es de 13,3 casos/100.000 habitantes; alta a nivel mundial, pero una de las más bajas del país. En nuestra provincia parece que existe una tendencia al aumento de la incidencia. La prevalencia de niños afectos de DM tipo 1 en Guipúzcoa en 2020 es de 0,75 casos/1000 habitantes. La frecuencia de la enfermedad es casi la misma en ambos sexos con un ligero predominio de los varones. La edad media de presentación es de 7,7 años con un incremento significativo en los últimos años. En el 43,7% de los casos totales, el debut diabético se dio en forma de CAD, siendo más frecuente entre niños ≥10 años.

O2/d2d3-019 *Diabetes/Páncreas endocrino*
O-19 DEBUT DE DIABETES TIPO 1 Y GRAVEDAD EN LA PRESENTACIÓN DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Rivero Martín, M.J.[1]; Rivas Mercado, C.M.[2]; González Vergaz, A.[3]; Ceñal González-Fierro, M.J.[2]; López Barrena, N.[4]; Lara Orejas, E.[5]; Alonso Martín, D.[6]; Alfaro Iznaola, C.[7]; Alcázar Villar, M.J.[1]; Sánchez Escudero, V.[3].

[1]Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España; [2]Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España; [3]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España; [4]Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España; [5]Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España; [6]Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, Madrid, España; [7]Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España.

Introducción
Las células ß-pancreáticas son susceptibles a la infección y replicación de SARS-CoV-2, lo que podría conducir a una diabetes relacionada con infección o precipitar el debut de una diabetes tipo 1(DM1). Asimismo, se ha notificado un aumento en la incidencia de cetoacidosis en niños y adolescentes, sin establecer una relación clara con el confinamiento más estricto de los primeros meses de pandemia y el miedo a acudir a centros médicos, o al papel de la infección como acelerador o desencadenante.

El objetivo de este estudio ha sido determinar la gravedad clínica al debut, analizando características clínicas y epidemiológicas en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2.

Material y Métodos
Se lleva a cabo un estudio multicéntrico observacional retrospectivo para determinar la incidencia y características clínicas y epidemiológicas de los pacientes <16 años con debut de DM1 en 2020 coincidiendo con la pandemia COVID, en 7 hospitales de la red pública de sanidad ubicados en el sur de nuestra comunidad.

Se analiza la edad, gravedad y presentación, tiempo de evolución de síntomas cardinales, parámetros analíticos, asociación con otras patologías autoinmunes e infección por SARS-CoV-2.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, y como mediana y rango intercuatílico si no se ajusta a una distribución normal. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias. Las variables cuantitativas serán comparadas, en el análisis univariante, mediante la prueba "t" de Student; y cualitativas mediante la prueba de la "chi-cuadrado", aplicando la prueba exacta de Fischer cuando sea requerido. Se fija el nivel de significación estadística en una $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyen en el análisis definitivo 61 pacientes de 7 centros hospitalarios. La edad media fue 10.1 años (DE:2.6; RIC:7.2-13.5). 50.8% >10 años. El 24.6% de los pacientes procedían del mismo centro hospitalario.
El 75.4% eran de origen español, el 11.5% de países del Norte de África, 6.5% de Europa del Este y 1 de Latinoamérica.
83.6% presentaban poliuria, 80.3% polidipsia y 34.4% polifagia. 96.7% referían pérdida de peso.
La forma clínica del debut fue cetoacidosis en 52.5% y el 32.8% cetosis sin acidosis. El 16.4% precisó ingreso en UCIP. En la tabla se compara la gravedad por grupos de edad.
34.4% recibió insulina subcutánea desde el inicio y en aquellos que precisaron perfusión iv, el tiempo medio fue 13 horas (DE:9.3). Un 9.8% la mantuvieron durante más de 24 horas.
Equilibrio ácido-base al diagnóstico: pH medio: 7.24 (DE: 0.01). Bicarbonato medio 14.7 mEq/L (DE:7.4), EB medio -11.9 (DE:9.33).
La HbA1C media (DCCT) fue 11.9 % (DE: 2.2) y el péptido C medio: 0.62 ng/ml (DE:0.5; mediana 0.5 ng/ml y RIC:0.3-0.7).

Los Acs relacionados con DM1 fueron positivos en todos los casos excepto en 1 en que no se determinaron. Un 10% de los pacientes asociaban tiroiditis al diagnóstico (6/61) y 3 pacientes acs relacionados con enfermedad celiaca.

De los diagnosticados después del 1 de marzo (tras primer caso de Covid-19 en nuestra comunidad) la RT-PCR-SARS-CoV-2 al ingreso fue positiva en 3 casos; de los pacientes con RT-PRC negativa, uno tenía IgG positiva y en otro caso ambos padres tenían la infección en ese momento.

Conclusiones
En 2020 hasta un 52.5% de los pacientes se pre-

sentaron como cetoacidosis lo que supone un incremento en esta forma de presentación.

El 10% de los pacientes tenían antecedentes positivos de infección por SARS-CoV-2

O2/d2d3-020 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EFECTIVIDAD DE SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA DURANTE EL PERIODO DE CONFINAMIENTO DEBIDO A LA PANDEMIA POR CORONAVIRUS SARS-COV2

Prado Carro, A.M.[1]; Gil Poch, E.[2]; Romero Perez, M.D.M.[3]; Bahíllo Curieses, M.P.[4]; Riaño Galán, I.[5]; Santos Tapia, M.[6]; García Alonso, L.[7]; Arroyo Díez, F.J.[2].

[1]Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Grupo PEDIAGAL, A Coruña, España; [2]Hospital Universitario Materno Infantil de Badajoz (HUMIBA), Badajoz, España; [3]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; [4]Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España; [5]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [6]Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Grupo PEDIAGAL, Ferrol, España; [7]Hospital Provincial de Pontevedra. Grupo PEDIAGAL, Pontevedra, España.

Introducción

En 2020 la pandemia por virus SARS-CoV2 conllevó que los niños españoles permanecieran confinados en sus domicilios durante seis semanas. En personas con DM1, las modificaciones de rutinas implican cambios en los requerimientos de insulina, fundamentalmente basal. Los sistemas híbridos de asa cerrada (HCL) ajustan automáticamente la dosis de insulina basal.

Objetivos

Evaluar la efectividad del sistema HCL Minimed 670G para adaptarse a los cambios de requerimientos de insulina durante el periodo de confinamiento.

Materiales y métodos

Estudio multicéntrico, analítico de casos-controles, retrospectivo, en pacientes pediátricos con DM1 en tratamiento con sistema automático Smarguard(R) 670G. Como grupo control: pacientes con sistema de parada predictiva (640G).

Se estudian dos periodos: el de estudio (15/03/20-14/04/20) y el basal previo (15/01/20-14/03/20)

Para cada uno de los periodos registramos las siguientes variables: edad, peso, talla e IMC, ejercicio físico (horas/semana), dosis total diaria de insulina (DTD), porcentaje de insulina basal (%IB), número de comidas al día y gramos de hidratos de carbono (HC/día), uso del sensor (%), tiempo en modo automático (%). Medidas de control glucémico: glucosa media del sensor (GMS), coeficiente de variación de la glucosa (CV), indicador de control de glucosa (ICG), tiempo en rango (TIR), tiempo en hipoglucemia nivel 1 (T54-70) y nivel 2 (T<54) y tiempo en hiperglucemia nivel 1 (T180-250) y nivel 2 (T>250). Los datos se recopilaron de la historia clínica del paciente y de la plataforma Carelink.

Este estudio ha obtenido la aprobación del comité de ética correspondiente.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 24.

Resultados

Se incluye a un total de 90 pacientes (44/90 niñas). 56 casos (670G) y 34 controles (640G).

En el análisis antes-después sin discriminar por tipo de tratamiento, encontramos que durante el confinamiento no se modifica la DTD ni el %IB. Sí objetivamos una reducción en las horas de ejercicio físico, el número de comidas al día y los HC/día. También observamos que durante el confinamiento aumenta la GMS y se reduce el CV, con una reducción del tiempo en hipoglucemia (T54-70, T<54) y un aumento del TIR, sin modificaciones del tiempo en hiperglucemia (T180-250, T>250).

Cuando hacemos el mismo análisis de casos-controles, vemos que los pacientes con 670G tienen mayor TIR basal y aumenta aún más durante el confinamiento, y que ambos grupos de pacientes reducen el CV y el tiempo en hipoglucemia (T54-70, T<54) durante el confinamiento.

En la comparativa casos-controles en situación basal, encontramos que los casos (670G) tienen mayor %IB, menor GMS, menor ICG, menor CV, mayor TIR y menor tiempo en hiperglucemia (T180-250, T>250). No encontramos diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia (T54-70, T<54) ni en los HC/día. En la comparativa casos-controles durante el periodo de confinamiento, se mantienen las mismas diferencias entre grupos del periodo basal salvo que sí encontramos diferencias en la reducción del T<54 (mayor en 670G).

Los resultados de esta comparativa se desglosan en tabla adjunta (Tabla 1)

	BASAL (PREVIO)			CONFINAMIENTO		
	640g	670g	p	640g	670g	p
% Uso sensor	86,3 ± 12,5	87,5 ± 10,8	NS	83,7 ± 14,6	88,3 ± 12,4	NS
glucemia media (mg/dl)	158,5 ± 18,9	147,7 ± 13,5	0,003	166,1 ± 24,6	148,8 ± 13,2	<0,001
ICG (%)	7,1 ± 0,6	6,8 ± 0,3	0,002	7,2 ± 0,6	6,9 ± 0,3	0,002
CV (%)	37,5 ± 5	35,0 ± 5	0,02	34,5 ± 4,6	32,0 ± 4,5	0,011
DTD (UI)	36,6 ± 25	41,0 ± 18	NS	38,1 ± 26,8	40,8 ± 16,8	NS
DTD (UI/Kg)	0,85 ± 0,3	0,83 ± 0,2	NS	0,85 ± 0,3	0,83 ± 0,16	NS
% insulina basal (%IB)	35,6 ± 13,7	44,5 ± 9,2	0,002	38,2 ± 11,3	44,6 ± 7,5	0,01
Número comidas/día	5,2 ± 1,5	5,3 ± 1,8	NS	5,1 ± 1,9	5,0 ± 1,6	NS
HC/día (gramos HC/día)	190,3 ± 38	172,8 ± 56	NS	185,9 ± 78	166,3 ± 47,7	NS
T>250	9,2 ± 6,2	4,8 ± 3,6	<0,001	9,1 ± 5,8	4,6 ± 5,2	<0,001
T 180-250	24,3 ± 8,8	19,0 ± 6,8	<0,001	25,7 ± 8,8	19,3 ± 6,4	<0,001
TIR 70-180	62,1 ± 12,3	72,3 ± 9,1	<0,001	62,7 ± 12,8	74,0 ± 9,1	<0,001
T 54-70	3,19 ± 2,3	2,98 ± 2,2	NS	1,96 ± 1,5	1,63 ± 1,5	NS
T<54	0,95 ± 1,2	0,95 ± 0,9	NS	0,51 ± 0,7	0,48 ± 0,9	0,048

Conclusiones
Los pacientes en tratamiento con sistema 670G tienen mejor control metabólico, tanto previamente, como en confinamiento.
Ambos grupos reducen la variabilidad glucémica durante el periodo de confinamiento.
Las necesidades de insulina se mantuvieron estables durante el confinamiento, a pesar de una reducción global de la actividad física durante dicho periodo, en probable relación a la reducción de la ingesta, tanto en comidas como en rescate de hipoglucemias

O2/d2d3-021 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INFLUENCIA DE LA PANDEMIA MUNDIAL COVID-19 EN LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DEL DEBUT DE DIABETES TIPO 1 EN DOS HOSPITALES TERCIARIOS MADRILEÑOS

Itza Martín, N.[1]; Rodriguez Lázaro, I.[2]; Codutti, M.L.[1]; Gomez Cano, M.D.L.Á.[2]; Mora Palma, C.[1]; Carcavilla Urquí, A.[1]; Salamanca Fresno, L.[1]; Garzón Lorenzo, L.[2]; Sánchez Del Pozo, J.[2]; Cruz Rojo, J.[2]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
En marzo de 2020 fue declarado en nuestro país el estado de emergencia sanitaria por la pandemia COVID-19.

Los confinamientos domiciliarios y perimetrales, las limitaciones en el acceso a servicios sanitarios y el miedo a la exposición y contagio de los usuarios, han provocado retrasos en la asistencia sanitaria y en los procesos diagnósticos y terapéuticos.
El retraso diagnóstico del debut diabético conlleva una rápida progresión a cetoacidosis diabética (CAD) y por tanto un riesgo mayor de complicaciones.

Objetivo
1. Describir la frecuencia de debuts de diabetes tipo 1(DM1) y los datos analíticos de los pacientes al diagnóstico, en dos hospitales madrileños desde enero de 2017 a diciembre de 2020. 2.Evaluar la frecuencia y gravedad de la CAD en los debuts de DM1 en niños <16 años diagnosticados durante la pandemia COVID-19 en el año 2020 en comparación con los tres años anteriores (2017-2019).

Materiales y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo. Se reclutan los pacientes <16 años que acuden con debut de DM1 antes del inicio del tratamiento con insulina, entre enero de 2017 y diciembre de 2020.

Resultados
Desde enero de 2017 a diciembre de 2020 debutaron 162 pacientes, el 34% de ellos (56) en el año 2020. La mediana de glucemia al diagnóstico fue de 434 mg/dl (RIC 345-539), la mediana de cetonemia: 5,4 mmol/L (RIC 3-6,2), el pH de 7,26 (RIC 7,08-7,36), mediana de bicarbonato: 12.4 mEq/L (RIC 6,2-21) y de HbA1C: 11.35% (RIC 10.1-12.65). Si se compara (*t-Student*) el grupo que debutó en 2020 (56 pacientes) con los pacientes que debutaron en los 3 años anteriores (106 pacientes), vemos que presentaron una edad media al debut parecida de 8.2 ±4.3DE vs 8 ±4.2DE años y una glucemia media similar: 445 mg/dl ± 151 vs 459 mg/dl ± 118. Sin embargo, la cetonemia al diagnóstico fue significativamente más alta en los pacientes que debutaron en 2020, con una diferencia respecto al segundo grupo de +1.2mmol/L(IC95% 0.51-2.02) p=0.0012. Así mismo, se encontraron diferencias significativas en el pH y bicarbonato al diagnóstico, siendo ambos más bajos en el grupo del año 2020: diferencia media de pH -0.13 (IC95% -0.06 a-0.19) $p<0.0001$ y en la media de bicarbonato:-5.26 (IC95%-2.7 a-7.7) p=0.001. En cuanto a la HbA1C, el grupo que debutó en 2020 presentó una media mayor con 11.7%(IC95% 11.2-12.2) respecto al grupo que debutó entre 2017-2019: 11.13%(IC95%10.6-11.5) sin poder establecer diferencias significativas (p= 0.09) entre ellos.

En 2020 el 57% de los niños debutaron con CAD moderada o grave mientras que entre 2017-2019 lo hicieron el 33% de los debuts. La diferencia en la proporción de CAD moderada o grave de 2020 vs 2017-2020 fue del 24.13%(IC95% 8.3-39.9%) $p=$ 0.003 (*chi-cuadrado*).

El 5% (3/56) de los pacientes que debutaron en 2020 fueron PCR SARS-CoV2 positivos.

Conclusiones
Las circunstancias sociales y sanitarias generadas durante la pandemia por COVID-19 han contribuido a desencadenar una mayor gravedad en el debut de DM1.

En nuestra serie, los pacientes que se diagnosticaron en 2020 presentaron más CAD moderadas y graves que los que debutaron en años anteriores. No se puede demostrar sin embargo su asociación con COVID-19 ya que tan sólo presentaron infección activa en el momento del debut el 5% de los pacientes.

El diagnóstico precoz del debut diabético contribuye a disminuir la prevalencia y gravedad de CAD y la necesidad de ingreso en cuidados intensivos.

O2/d2d3-022 *Diabetes/Páncreas endocrino*

O-22 DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y CELIAQUIA ¿UNA ENTIDAD DIFERENTE?

Rodríguez Barber, E.[1]; Asensio Fernández, A.[1]; Raya Muñoz, J.[2]; Ventura, P.S.[1]; Segarra Cantón, O.[2]; Montraveta Querol, M.[1]; Clemente, M.[2]; Murillo Vallés, M.[1].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM) y la enfermedad celíaca (EC), ambas en aumento, asocian mayor riesgo de desarrollar otros trastornos autoinmunes. La prevalencia de EC en pacientes con DM1 es de 3-16%, mayor que en la población general (1%). Esto parece ser más frecuente a edades tempranas (<5 años), en raza caucásica y puede conllevar peor control metabólico y aparición de complicaciones.

Las guías de práctica clínica de DM1 recomiendan cribado de EC al debut y durante el seguimiento.

Objetivos

Conocer la prevalencia de EC y la relación de ésta con el control metabólico y otras características en una cohorte de pacientes pediátricos con DM1.

Describir un grupo de pacientes con DM1 de riesgo para el desarrollo de EC.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo multicéntrico de pacientes con debut de DM1 entre 2010-2020. Se realiza cribado de EC al debut y al seguimiento con anti-tTGA. Se considera anti-tTGA positivos si son >10 valor normal (VN) e indeterminados si <10VN. Los pacientes son diagnosticados con EC siguiendo las guías vigentes en el momento del diagnóstico. Se registra: edad al debut, raza, sintomatología y dieta con/sin gluten. Se determinan anticuerpos endomisio (EMA), antiGAD, anti-IA2, antiperoxidasa tiroidal (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg), al debut, y hemoglobina glicada (Hb1Ac) al debut y seguimiento.

Resultados

Se analizan 262 pacientes con DM1, 52.7% mujeres, edad media al debut de DM1 de 8,46 años.

La prevalencia de EC es de 6.4% (17/262): 4 previo al debut de la DM1, 8 al debut de la DM1 y 5 en los primeros 24 meses del seguimiento. EMA positivos en 14/17, todos los pacientes en que no se realizó biopsia presentan EMA positivos.

Al debut 21 pacientes (8%) presentaban serología para celiaquía positiva, 8 de ellos títulos positivos, 13 indeterminados (2 presentaban anticuerpos persistentemente elevados por lo que se realiza biopsia que confirma el diagnóstico de EC, los 11 restantes negativizaron anticuerpos siguiendo dieta con gluten). Durante el seguimiento, 3 pacientes presentaron anticuerpos positivos.

En el grupo DM1-EC, hay mayor prevalencia de mujeres (82,35% vs 47,75%; p<0.05) y <5 años (29,41% vs 23.26% p= 0.551).

En cuanto al resto de autoinmunidad, el grupo DM1-EC, presenta antiGAD y antiIA2 positivos en un 58,8% y 23,5%, respectivamente, en comparación con 67,7% y 59,59%, en el grupo sin-EC, siendo este último dato sobre IA2 estadísticamente significativo (p<0.05).

En cuanto a los anticuerpos tiroideos, en el grupo DM1-EC sólo 1/17 presenta positividad para anti-TPO (5,9%) frente a un 9,8% de positividad para anti-TPO y un 6,5% para anti-Tg en el grupo sin-EC.

En el grupo DM1-EC la media de HbA1c es de 8.1% comparado con 7.86% del grupo sin-EC.

	total (262)	DM1-EC (17)	sin-EC (245)	p
sexo femenino, n (%)	131 (50)	14 (82,35)	117 (47,75)	p<0.005
edad <5a al debut, n (%)	62 (23,66)	5 (29,41%)	57 (23,26)	p=0.551
edad de debut (años), media (DE)	8,46	7,92 (4,32)	8,53 (4,23)	p=0.482
Clinica positiva para celiaquia, n (%)	35 (13,35)	10 (58,82)	25 (10,20)	p<0.005
anti-TPO positivos, n (%)	25 (9,54)	1 (5,88)	24 (9,79)	p=0.491
anti-Tg, n (%)	16 (6,10%)	0	16 (6,53%)	p=0.323
anti-GAD, n (%)	176 (67,17)	10 (58,82)	166 (67,75)	p=0.551
anti-IA2, n (%)	150 (57,25)	4 (23,52)	146 (59,59)	p<0.05
HbA1C al debut de DM1 (%)	11,09	10,98	11,10	p=0.675
HbA1C media período estudio (%)	7.88	8.1	7.86	p=0.193

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de nuestra cohorte.

Conclusiones
Nuestra prevalencia de EC en pacientes con DM1 es de 6.4%.
El grupo DM1-EC presenta diferencias en cuanto a menor positividad de autoanticuerpos, menor edad de debut y predominancia de género femenino, así como cierto peor control metabólico.
En pacientes con valores de anti-tTGA indeterminados en el debut, es prudente no realizar pruebas invasivas ni retirar el gluten porque tienden a negativizarse.
Importante realizar un correcto cribado en las pacientes de sexo femenino y <5 años durante los primeros 24 meses del debut.

O2/d2d3-023 *Tiroides*
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y GENOTÍPICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SOSPECHA DE DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA

Soler Colomer, L.; Antolín Mate, M.; Fernández Cancio, M.; García Arumí, E.; Clemente León, M.; Camats Tarruella, N.; Campos Martorell, A.; Mogas Viñals, E.; Fàbregas Martori, A.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Objetivos
Analizar las características clínicas y la presencia de variantes genéticas en una cohorte de pacientes con hipotiroidismo congénito (HC) y sospecha de dishormonogénesis tiroidea (DT) y estudiar su relación genotipo-fenotipo.

Material Y Métodos
Estudio retrospectivo y observacional de 70 pacientes con sospecha de DT, seguidos en un Hospital Universitario de tercer nivel (años 2001- 2017). Los criterios de inclusión fueron: niveles de TSH confirmatorios > 10 mUI/L y estudio gammagráfico y/o ecográfico sugestivo de DT (glándula *in situ*). Se analizaron valores hormonales y dosis de levotiroxina al diagnóstico, 12 meses, 2 y 4 años de vida, así como pruebas de imagen (gammagrafía diagnóstica y test de perclorato en reevaluación). Se realizó estudio genético mediante técnicas de secuenciación masiva con un panel que incluyó los genes *TSHR, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, TG, IYD, SLC26A4 y PAX8*. Las variantes potencialmente patogénicas se confirmaron mediante secuenciación Sanger y se analizaron en sus progenitores. Las variables continuas se expresan en media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico "R" (versión 3.6.1;2019-07-05).

Resultados
Un 58.6% fueron hombres. La TSH de cribado fue 93.3±80.2 mU/L y los valores hormonales confirmatorios: TSH 206.4±212.2 mU/L, T4 libre (FT4) 0.9±0.5 ng/dL y tiroglobulina (Tg) 552±859.5 ng/mL. La gammagrafía tiroidea ^{99m}Tc al diagnóstico resultó: normocaptante (47.1%), hipocaptante (20%), hipercaptante (18.6%), ausencia total de captación con ecografía normal (4.3%). La dosificación inicial de levotiroxina fue 9.1±2.2 mcg/kg/día. 41 pacientes (58.6%) fueron reevaluados (3.8±1.3 años), resultando 25 (61%) HC permanente, 8 (19.5%) HC transitorio y 8 (19.5%) hipertirotropinemia. El test de perclorato detectó defectos en la organificación del yodo en 13 pacientes (10 parcial, 3 total). 54 pacientes (77.1%) eran portadores de variantes genéticas: un 83.3% (n= 45) con diagnóstico molecular definitivo (DD) (variantes en heterocigosis compuesta, homocigosis o heterocigosis en genes con herencia dominante) y en genes con herencia recesivun 16.7% (n=9) variantes en heterocigosis a (VH). Un 22.9%(n=16) eran pacientes sin variantes (SV). Los genes afectos fueron: *TG* (n=23, 42.6%), *DUOX2* (n=11, 20.4%), *TPO* (n=10, 18.5%), *PAX8* (n=5, 9.2%), *TSHR* (n=4, 7.4%) y *DUOXA2* (n=1, 1.9%). Se encontraron 72 variantes distintas (43% no descritas). En 38 pacientes se efectuó estudio genético en sus progenitores y todos eran portadores de las variantes. Al diagnóstico, el grupo con mayor disfunción tiroidea fue DD (TSH 278.2±22.38 mU/L, FT4 0.7±0.5 ng/dL), seguido por SV (TSH 96.4±125 mU/L, FT4 1.1±0.4 mg/dL). La dosis de levotiroxina al año de vida fue significativamente superior (p=0.03) en el grupo DD (3.9±1 mcg/kg/día) que en los grupos SV i VH (3.5±0.8; 2.7±0.8 mgc/kg/día). Estas diferencias también se encontraron a

	TG	*TPO*	*DUOX2*	*PAX8*	*TSHR*	p valor	n
Valores hormonales							
TSH (mU/L)	320.2±243.1	415.3±196.9	181.9±146	162.2±194.8	51±42.9	0.08	45
FT4 (ng/dL)	0.7±0.5	0.4±0.2	0.8±0.5	1±0.5	1.3±0.3	0.13	41
Tg (ng/mL)	142.4±336.1	1457.2±1014.1	1371.8±1402	192.7±94.7	38.9±21	0.01	35
Dosis de levotiroxina (mcg/kg/día)							
1 año	3.8 ±1	4.7±1	3.3±0.8	3.7±0.9	4.2±1.4	0.14	41
2 años	3.8±1.2	4.5±0.7	3.2±1	3.2±1.3	2.8±0.8	0.14	39
4 años	3.2±1.1	4.2±0.4	2.8±0.6	3±0.9	3.8±1	0.15	32

los 2 y 4 años de vida (p=0.01). El 84% de los casos con hipotiroidismo permanente eran DD, un 8% VH y un 8% SV. Un 62.5% de los casos con hipotiroidismo transitorio eran SV, un 25% VH y un 12.5% DD (p<0.001). Los niveles hormonales al diagnóstico y la dosis de levotiroxina según el gen afecto se detallan en la Tabla 1.

Conclusiones

En nuestros pacientes la DT es la principal causa del HC con glándula *in situ*. La presencia de variantes genéticas puede predecir el fenotipo del hipotiroidismo (permanente-transitorio). La gravedad del hipotiroidismo varía según el gen afecto. Las variantes son heredadas, por lo que el estudio genético en los progenitores es útil para un diagnóstico y tratamiento precoz en la descendencia.

O2/d2d3-024 *Tiroides*

NUEVO CONSENSO DE LA ESPE PARA EL MANEJO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. ¿CUÁL HUBIERA SIDO EL BENEFICIO EN NUESTRA POBLACIÓN DE REEVALUAR LA FUNCIÓN TIROIDEA SEGÚN SUS NUEVAS RECOMENDACIONES?

Grau Bolado, G.[1]; Bertholt Zuber, M.L.[2]; Chueca Guindulain, M.[3]; Artola Aizalde, E.[4]; Fernández Ramos, C.[5]; Sarasua Miranda, A.[6]; Rodríguez Estévez, A.[1]; Vela Desojo, A.[1]; Berrade Zubiri, S.[3]; Belza Mendikute, A.[3]; Naranjo González, C.[2]; Puges Bria, L.[4]; Diez López, I.[6]; Espada, M.S.T.[7]; Garde, C.[8]; Porras González, B.[9]; Rica Echevarría, I.[1].

[1]Hospital Universitario Cruces. BioCruces Bizkaia. CIBERER, Barakaldo, España; [2]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [3]Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España; [4]Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España; [5]Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao, España; [6]Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; [7]Programa de cribado Neonatal, Salud Pública Gobierno del País Vasco., Zamudio, España; [8]Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España; [9]Programas de Cribado Neonatal. Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Cantabria, Santander, España.

Introducción

En diciembre de 2020 la ESPE ha publicado una actualización de la guía de manejo del hipotiroidismo congénito (HC). La recomendación de realizar una reevaluación precoz (6 meses de vida) en los casos de HC primario (HCP) con tiroides in situ (TIS) que utilicen dosis de tratamiento <3 mcg/kg/día, es una de las novedades del consenso.

Objetivos

Tipificar los positivos del screening por TSH elevada. Considerar diferencias entre distintos subtipos de HCP. Valorar el porcentaje y fenotipo de lactantes que podrían beneficiarse de una reevaluación precoz en nuestra población.

Material y métodos

Estudio retrospectivo (mayo 2016-mayo 2020) en tres comunidades autónomas de todos los neonatos ≥33 semanas y ≥1500 gramos remitidos a las consultas de Endocrinología Infantil por TSH ≥10 mUI/L en el retesting. Tras la determinación de TSH y T4L en suero se consideraron los diagnósticos de HCP (TSH >20 mUI/L) y de hipertirotropinemia (TSH 10-20 mUI/L). En los casos tratados se valoró la dosis de levotiroxina al diagnóstico, a los 6 y 12 meses y se consideraron diferencias entre los distintos fenotipos de HCP e hipertirotropinemias (HT). Se excluyeron del análisis dos HT (1 perdido y 1 S. de Down fallecido). En el periodo de estudio se realizaron 105.858.cribados de HC.

U Mann-Whitney: [a] p:0.000; [b] p:0,001; [c] p:0.002; [d] p:0,003; [e] p:0,004	Agenesia, ectopia e hipoplasia [mediana (rango)] n=24	TIS gammagráfico [mediana (rango)] n=7	Hipertirotropinemias [mediana (rango)] n=5
TSH suero (mUI/L)	300 (73 – 779)[a]	82,9 (76,3 – 89,5)[e]	15,9 (9.5 – 18.4)[e]
T4L suero (ng/dL)	0,7 (0,2 – 1,2)[a,c]	1,7 (1,6 – 1,8)[c]	1,3 (1,2 – 1,5)
Edad gestacional (semanas)	40 (37 – 42)	39 (35 – 40)	40 (35 – 41)
SDS-LN	0,2 (-2,0 – 1,9)	0,0 (-1,1 – 2,5)	-0,5 (-3,4 – 1,3)
SDS-PN	0,4 (-2,0 – 2,0)	0,1 (-1,3 – 0,5)	-0,2 (-1,8 – 0,7)
Edad inicio tratamiento (días)	7,0 (4,0 – 16,0)[b]	7,0 (5,0 – 15,0)	18,0 (10,0 – 44,0)[b]
Dosis inicial (µg/kg/día)	12,5 (2,9 – 17,0)[b,e]	6,5 (3,5 – 13,0)[e]	3,5 (3,0 – 6,0)[b]
Dosis 6 meses (µg/kg/día)	4,5 (2,0 – 10,0)[a,d]	3,0 (1,6 – 3,8)[d]	1,6 (1,1 – 2,7)[a]
Dosis 12 meses (µg/kg/día)	3,9 (1,3 – 6,0)[a]	2,5 (1,3 – 3,1)[a]	2,0 (1,2 – 2,0)[a]

Resultados
Se notificaron 54 positivos por TSH elevada (26 HCP y 28 HT): 5,1 positivos/10.000 cribados. Sólo hubo 2 falsos positivos. La correlación entre la TSH del retesting y la TSH de suero es muy adecuada (r de Pearson 0,941; p:0,000). Se confirmó el diagnóstico del retesting en los 26 HCP y en 11/26 HT. En 15/26 HT el diagnóstico fue HCP tras el estudio de TSH en suero.

Gammagrafía inicial en 31/41 HCP: 11 agenesias, 10 ectopias, 3 hipoplasias y 7 TIS. Tratamiento en 45 casos: 40/41 HCP (no tratado 1 TIS con TSH 22 mU/L y T4L 2,8 ng/dl normaliza función al mes de vida) y 5/11 HT. Al comparar en los tratados las disgenesias vs. TIS y vs. HT destaca la diferencia en la dosis de levotiroxina a los 6 y 12 meses de vida (Tabla).

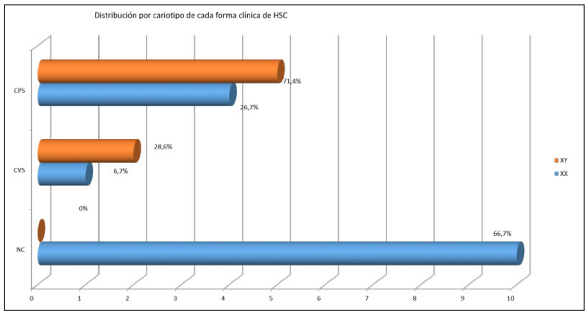
Conclusiones
• La TSH de papel de filtro en el retesting y la del suero se correlacionan adecuadamente, si bien en nuestra serie el valor de TSH del retesting fue inferior en un 30% de los casos.
• La disgenesia tiroidea es la causa más frecuente de HCP
• Un cuarto del total de casos de TIS e hipertirotropinemias precisan dosis bajas de levotiroxina a los 6 y 12 meses de vida, lo que permitiría una reevaluación precoz en estos casos.

O2/d2d3-025 *ADS*
LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN DETALLE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO E INTERDISCIPLINAR EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Diez Lopez, I.[1]; Gonzalez Temprano, N.[2]; Villalón Ferrero, F.[2]; Larreina De La Fuente, L.[2]; Cancela Muniz, V.[2]; Núñez Rodríguez, F.J.[3]; Hernández García, J.M.[4].

[1]HU Araba - UPV, Vitoria, España; [2]HU Donosti, San Sebastian, España; [3]HU Basurto, Bilbao, España; [4]UPV, San Sebastian, España.

Introducción
Dentro de las entidades que conllevan un desarrollo sexual diferente (DSD), los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) son los más frecuentes.



Aun así, todavía hoy en día existen puntos controvertidos en su asistencia clínica.

Objetivos
Presentamos las HSC en detalle tras el estudio general de todas las DSD en edad pediátrica.

Material y método
Estudio multicéntrico descriptivo mediante revisión retrospectiva (2006-2019).
Estadística realizada con test no paramétricos por el escaso tamaño muestral.
Valoración interdisciplinar mediante encuestas de satisfacción a familias/pacientes.

Resultados
De los 67 pacientes con DSD incluidos, un 33% fueron HSCs. 68% mujeres y 32% hombres, con una concordancia total entre sexo legal, género actual y sexo cromosómico. La mediana de edad: 10,5 años, RIQ de 8 -14.
La forma clínica más frecuente fue la no-clásica (NC) 45,5%, seguida de la clásica con perdida salina (CPS) 41%.
La distribución de cada forma clínica según el cariotipo es significativa (p=0,013), la más frecuente con cariotipo XY es la CPS y en las formas NC todos los casos son XX.
Mediana de edad de inicio del estudio: 2,5 meses, RIQ de 0,75-42,5. En un 68% se inició el proceso diagnóstico antes de los 12 meses de edad. Según el género, al comparar las medianas los resultados no son significativos (p=0,187). En cambio, sí que se aprecia mayor mediana de edad en varones con formas clínicas virilizantes simples (CVS), con 31,5 meses.
Todos los casos fueron genéticamente definidos, mediana de edad de 1 mes, RIQ 0-5,2; incluso se identificó una mutación de novo (I172N). La forma clínica con diagnóstico más precoz fue la CPS, RIQ 0-1,5 meses.

Detallando las patologías asociadas destacan: 12 senos uro-genitales, 2 reflujos vesico-ureterales, ningún caso de maldescenso testicular o TARTs, 3 cintillas ováricas, 3 casos de pubarquia precoz, un caso de acné y 3 descompensaciones hidroelectrolíticas. No se describieron alteraciones metabólicas u osteopenia.
Atendiendo al tratamiento, en ningún caso de ofreció tratamiento prenatal. El 86,3% se encuentran en tratamiento médico, un 23% con glucocorticoides en monoterapia. Las formas NC son las que mayor variabilidad presentan con un 30% sin tratamiento, 50% glucocorticoides y 20% mineralo-glucocorticoides, diferencias significativas (p=0,005).
Tres casos requirieron tratamiento psico-psiquiátrico, una CPS y dos NC. Destacar que las dos únicas pacientes que requirieron ingreso hospitalario y tratamiento farmacológico de todas las DSD, fueron

dos mujeres con HSC, sin diagnóstico de disforia de género.
Se realizaron 16 procedimientos quirúrgicos, un 68% con fines diagnósticos y 7 genitoplastias. Mediana de edad de genitoplastias: 29 meses, RIQ 20,5-37. Registrándose 6 complicaciones.
Respecto al resultado quirúrgico, 1/3 de pacientes/familia lo declara *excelente* y 1/3 *aceptable*. Mientras que un 56% fue *bueno-excelente* según cirujano/a.
Valorando los equipos especialistas, todos catalogan como bueno-excelente a endocrinología y equipo quirúrgico, en contraposición a la asistencia psicológica (55% *malo-pésimo* y 45% *bueno-excelente*).

Conclusiones
En todos los casos se ha podido identificar la mutación responsable, incluso una de novo. A diferencia de la bibliografía, la forma clínica más frecuente es la NC. Se describieron sólo tres casos de descompensación suprarrenal, sin screening prenatal, gracias al diagnóstico precoz. La valoración post-quirúrgica es concordante según cirujano/a y familia/paciente. Son escasos los procedimientos quirúrgicos mayores, siendo la mayoría procedimientos diagnósticos. Abogamos por la asistencia psicológica como principal punto de mejora

O2/d2d3-026 *ADS*
¿ES INOCUA LA DOBLE TERAPIA RECOMENDADA EN CHICOS EN SITUACION DE TRANSEXUALIDAD?

Rica Echevarria, I.[1]; Grau Bolado, G.[2]; Garcia Alonso, M.[3]; Vela Desojo, A.[4]; González Fernandez, P.[5]; Guadilla Fernández, M.L.[6].

[1]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERDEM. CIBERER. GIDSEEN. Instituto BioCruces Bizkaia., Bizkaia, España; [2]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Instituto BioCruces Bizkaia., Bizkaia, España; [3]Hospital Universitario cruces, Bizkaia, España; [4]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERER. GIDSEEN. Instituto BioCruces Bizkaia., Bizkaia, España; [5]Endocrinología. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, España; [6]Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, España.

Estamos asistiendo a número importante de adolescentes varones en situación de transexualidad con desarrollo puberal avanzado, que solicitan asistencia sanitaria. Las guías de expertos recomiendan doble terapia con empleo inicial de análogos de GnRH y asociación posterior de tratamiento hormonal cruzado con Testosterona. Disponemos de pocos datos que apoyen con evidencia este tratamiento, y existen controversias en relación con su posible repercusión sobre la densidad mineral ósea (DMO) y/o la fertilidad de los menores.

Objetivo
Estudiar la repercusión de la doble terapia en la DMO y en los niveles de Inhibina B, en un grupo de adolescentes en situación de transexualidad que inician medicación con desarrollo puberal avanzado.

Pacientes y metodología
Estudio retrospectivo de 16 menores varones que acudieron a la consulta con desarrollo puberal completo y han recibido tratamiento con Triptorelina y posteriormente con Testosterona. Las variables incluidas han sido: edad, datos antropométricos basales y en la última consulta (peso y talla calculadas en Z-Score o SDS para edad y sexo asignado, según tablas de población de referencia), DMO (Densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición de g/cm2, en L1L4 y en cuerpo total excluyendo cabeza; cálculo de DMO en Z-Score o SDS, para edad y sexo asignado), niveles de vitamina D y de Inhibina B dimérica (Enzimoinmunoanálisis: rango normal 25-325 pg/ml) como marcador de reserva ovárica. Análisis estadístico con programa SPSS V 25. Test no paramétrico de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Resultados
Datos iniciales: edad 13,6±1,6 años, Peso-SDS 0,9±16 y Talla-SDS 0,1±1,4. DMO L1L4 1,12±0,18 g/cm^2 (SDS 0,5±1,2), DMO Cuerpo total 1,06±0,08 g/cm^2 (SDS 0,84±1,03) e Inhibina B 32,6±37,5 pg/ml. Las determinaciones se repitieron tras 14±6 meses de seguir terapia con Triptorelina (dosis 60 µg/k/4 semanas) y posteriormente, tras 13,2±8 meses de haber asociado tratamiento con Cipionato de Testosterona (dosis media 113±52 mg/4 semanas). En la tabla se muestran los resultados.
Los valores de DMO en g/cm^2 son normales al inicio y durante las terapias. Las determinaciones de DMO en SDS, sufren una disminución progresiva a lo largo del tratamiento. La media de determinación

	BASAL	TRIPTORELINA	TESTOSTERONA	p
Edad años	13,6±1,6	14,8±1,3	15,8±0,9	-
DMO L1L4 g/cm^2	1,12±0,18	1,14±0,16	1,12±0,14	ns
DMO L1L4-SDS	0,5±1,3	0,26±1,5	- 0,37±0,94	0,002
DMO Cuerpo g/cm^2	1,06±0,08	1,02±0,09	1,05±0,08	ns
DMO Cuerpo-SDS	0,84±1,03	0,66±1,08	0,33±1,04	0,006
Inhibina B pg/ml	32,6±37,5	14,4±15,7	31,0±29,2	ns

	INICIAL	ÚLTIMA CONSULTA	
Edad años	13,6±1,6	17,2±1,3	-
Vitamina D ng/ml	18,2±7,1	21,1±6,1	ns
Peso k	-	70,6±19,9	-
Peso-SDS	0,96±1,7	1,64±2,1	ns
Talla cm	-	163,6±10,1	-
Talla-SDS	0,1±1,45	0,02±1,7	ns

Test Wilcoxon

inicial de Inhibina B es normal, disminuye durante la terapia con Triptorelina y se normaliza con la asociación de Testosterona, si bien las diferencias no tienen significación estadística. Los niveles de vitamina D son bajos de forma mantenida a pesar de recomendarse terapia sustitutiva. El peso en SDS en la última consulta está situado como media en límites de sobrepeso.

Conclusiones
A lo largo de la terapia no se ha objetivado el incremento fisiológico normal en los valores de la DMO en g/cm^2, pero tampoco un descenso significativo de los mismos. La Inhibina B, como marcador de reserva ovárica no sufre modificaciones relevantes.

Comentario
El cálculo en SDS para sexo asignado, de los valores de la DMO y datos antropométricos de estos menores, puede no ser adecuado. Se requieren estudios a largo plazo para garantizar la inocuidad de la terapia que se emplea en la actualidad.

O2/d2d3-027 *Gónadas - Pubertad*
ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL Y PERFIL METABÓLICO AL DIAGNÓSTICO EN NIÑAS CON ADRENARQUIA PREMATURA IDIOPÁTICA Y PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA

Mejorado Molano, F.J.; Vales-Villamarín, C.; Pérez Segura, P.; Gavela Pérez, T.; Garcés Segura, C.; Soriano Guillén, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
La adrenarquia prematura idiopática (API) y la pubertad precoz central idiopática (PPCI) constituyen un motivo de consulta relativamente frecuente en Endocrinología Infantil. Ambas entidades se han relacionado con distintas comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular como es el exceso de peso, la insulinorresistencia y la alteración del perfil lipídico.

Objetivos
Principal:
1. Comparar los datos antropométricos, la composición corporal y el perfil metabólico entre niñas con API y con PPCI.
Secundarios:
2. Analizar los datos antropométricos perinatales en los dos grupos.
3. Estudiar las posibles diferencias hormonales existentes al diagnóstico entre API y PPCI.

Pacientes y métodos
Tipo de estudio:
Cohorte de niñas diagnosticadas de API y PPCI desde el año 2020.
Criterios de inclusión:
API: aparición de vello púbico y/o axilar < 8 años tras excluir patologías causantes de hiperandrogenismo tales como patología tumoral (ovárica y suprarrenal) e hiperplasia suprarrenal congénita.
PPCI: aparición de telarquia bilateral progresiva < 8 años, edad ósea (EO)-edad cronológica (EC) > 1 año, pico de LH > 7 UI/l tras test de LHRH, resonancia magnética craneal normal.
Variables incluidas en el estudio:
Datos perinatales: PRN (SDS) y LRN (SDS) atendiendo a tablas de referencia para edad gestacional y sexo.
Datos al diagnóstico: EC (años), talla (SDS), índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)], EO (años).
Composición corporal al diagnóstico mediante impedanciómetro Tanita MC-780MA.
Valores de laboratorio al diagnóstico:
a. Metabolismo hidrocarbonado: glucosa (mg/dl), insulina (µUI/ml), índice HOMA, hemoglobina glicada (%).
b. Perfil lipídico: colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), colesterol-LDL (mg/dl).
c. Perfil hormonal: LH basal (UI/l), FSH basal (UI/l), 17-β-estradiol (pg/ml), IGF-I (ng/ml), IGFBP-3 (µg/ml), testosterona (ng/ml), 17-OH-progesterona (ng/ml), androstendiona (ng/ml), DHEA-S (µg/dl).
Análisis estadístico:
Mediante el programa informático SPSS versión 25, tras comprobar una distribución normal de las variables analizadas, se realizó una comparación de medias para muestras independientes mediante el estadístico *t de Student* entre los dos grupos.

Resultados
Se incluyeron un total de 29 niñas con la siguiente

Tabla 1. Comparación de los datos perinatales, variables antropométricas, la composición corporal y el perfil metabólico y hormonal al diagnóstico en niñas con adrenarquia prematura idiopática y pubertad precoz central idiopática.

Variables	API (n=16)	PPCI (n=13)	Nivel de significación p
PRN (SDS)	-0,28 (-0,89 – 0,33)	-0,03 (-0,47 - 0,41)	NS
LRN (SDS)	0,24 (-0,88 – 1,37)	0,18 (-0,15 - 0,52)	NS
EC al diagnóstico (años)	7,47 (7,20 – 7,74)	7,34 (7,01 – 7,68)	NS
EO – EC (años)	1,17 (0,81 – 1,50)	1,18 (0,70 – 1,65)	NS
Talla al diagnóstico (SDS)	1,36 (0,91 – 1,82)	1,63 (1,10 – 2,16)	NS
IMC (valor absoluto)	19 (18,88 – 20,28)	16,91 (15,50 – 18,32)	**< 0,05**
IMC (Hernández 1988, SDS)	1,10 (0,55 – 1,64)	0,14 (-0,50 – 0,80)	**< 0,05**
IMC (Carrascosa 2010, SDS)	0,85 (0,42 – 1,28)	0,04 (-0,47 – 0,57)	**< 0,05**
Masa grasa (%)	29,20 (27,18 – 31,23)	24,96 (21,88 – 28,04)	**< 0,05**
Masa magra (%)	67,30 (64,86 – 69,74)	72,81 (69,60 – 76,02)	**< 0,01**
Colesterol total (mg/dl)	152 (137 - 167)	167 (156 - 178)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	61 (49 - 72)	67 (45 - 89)	NS
Colesterol-HDL (mg/dl)	54 (47 - 61)	60 (53 - 68)	NS
Colesterol-LDL (mg/dl)	86 (72 - 99)	93 (83 - 103)	NS
Glucosa (mg/dl)	80 (76 - 84)	81 (76 - 86)	NS
Insulina (µUI/ml)	12 (10 - 14)	14 (7 - 21)	NS
HOMA	2,45 (1,95 – 2,94)	2,9 (1,35 – 4,40)	NS
HbA1c (%)	5,1 (4,9 – 5,2)	5,1 (4,9 – 5,3)	NS
LH basal (UI/l)	0,53 (0,35 – 0,70)	1,89 (1,20 – 2,50)	**< 0,01**
FSH basal(UI/l)	1,96 (1,21 – 2,71)	4,32 (2,66 – 5,99)	**< 0,01**
17-β-estradiol (pg/ml)	7,57 (5,40 – 9,70)	26,42 (14,11 – 38,73)	**< 0,01**
IGF-1 (ng/ml)	268 (224 - 312)	335 (250 - 419)	NS
IGFBP-3 (µg/ml)	4,4 (4,1 – 4,8)	4,6 (3,9 – 5,4)	NS
Testosterona (ng/ml)	0,03 (0,02 – 0,04)	0,02 (0,01 – 0,02)	NS
17-OH-progesterona (ng/ml)	0,67 (0,38 – 0,96)	0,59 (0,26 – 0,92)	NS
Androstendiona (ng/ml)	0,61 (0,38 – 0,84)	0,43 (0,27 – 0,59)	NS
DHEA-S (µg/dl)	93 (71 - 116)	46 (27 - 64)	**< 0,01**

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%.
NS: no significativo.

distribución: a) 16 con API que tenían una edad media al diagnóstico de 7,5 años; b) 13 con PPCI con una edad media al diagnóstico de 7,3 años. En el anexo (Tabla 1) se recoge la información detallada sobre datos perinatales, antropométricos, bioquímicos, hormonales y de composición corporal de los dos grupos.

Las niñas con API presentaron de forma significativa mayor IMC tanto en valor absoluto como en SDS. También se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los valores de composición corporal analizados. Las niñas con API presentaban mayor porcentaje de masa grasa y menor de masa magra que las niñas con PPCI.
Por otra parte, se evidenciaron diferencias significativas en el perfil hormonal analizado. Así, las niñas con PPCI presentaron valores más altos de FSH, LH y 17-β-estradiol mientras que las niñas con API mostraban niveles notablemente aumentados de DHEA-S.
Finalmente, en el momento del estudio, no se encontraron diferencias significativas en el metabolismo hidrocarbonado ni en el perfil lipídico.

Conclusiones
Las diferencias observadas en IMC y porcentaje de masa grasa entre niñas con API y PPCI podrían atribuirse a los distintos perfiles hormonales observados. Este hallazgo no parece estar relacionado con los datos antropométricos al nacimiento.

O2/d2d3-028 *Crecimiento*
EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y METABÓLICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Sanchez Escudero, V.[1]; Exposito Raspeño, M.[2]; Gonzalez Vergaz, A.[2]; Garcia Cuartero, B.[3]; Garcia Lacalle, C.[2].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganes, España; [3]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Objetivo
analizar la evolución de parámetros clínicos y analíticos, en particular los relacionados con riesgo metabólico, en una cohorte de niños Pequeños para la edad gestacional (PEG) tratados con hormona de crecimiento (GH).

Materiales y métodos
Se recogieron 20 pacientes con diagnóstico de PEG y en tratamiento con GH siguiendo los criterios determinados por el Ministerio de Sanidad (2004-2021). Para los datos antropométricos se utilizaron los estándares de crecimiento españoles correspondientes según el año de nacimiento (Hernández 1988, Estudio Español Crecimiento 2008).
La determinación de glucosa y perfil lipídico se realizó en un Cobas c701 (Roche). La insulina mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un autoanalizador Cobas 601. El índice TG/HDL-col se determinó con la relación triglicéridos (mg/dl)/ HDL-col (mg/dl). El índice TyG se calculó por la fórmula: ln (glucosa en ayunas (mg/dl) x triglicéridos (mg/dl)/2). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS2.1. Se consideró estadísticamente significativo $p <0,05$.

Resultados
Se incluyeron 20 pacientes (60% mujeres) y se analizaron parámetros clínicos y metabólicos al inicio del tratamiento con GH, al año, inicio de pubertad (Tanner II) (N=13) y final del tratamiento (N=8). En un paciente se suspendió por falta de adherencia.
La edad gestacional media fue 36+6 semanas (±2,41). La antropometría al nacimiento (DE): PRN -2,18 DE (±0,70) y LRN -2,83 DE (±0,78). La media de la talla diana: -1,39 DE (±0,78).
Al inicio del tratamiento con GH, la talla media fue -3,21 DE (±0,51) y la edad 5,8 años (4-10,9), sin diferencias según sexo. La dosis media inicial fue 0,035 mg/kg/d (±0,04). 40% presentaba edad ósea retrasada. La edad media de inicio de pubertad fue 11,9 años para varones y 10,1 años en mujeres, sin casos de pubertad precoz. La edad cronológica media al suspender el tratamiento fue 14,2 años (±1,30) y la talla -1,53 DE (±0,60).
Se objetivó un aumento progresivo del IMC-DE desde el inicio del tratamiento al final (media: de -0,61 DE a +0,26 DE respectivamente), encontrando un paciente obeso en el grupo de fin de tratamiento.
Se analizó la evolución de glucosa basal, triglicéridos, LDL, insulina, HOMA, HbA1c, TG/HDL y TyG existiendo un aumento progresivo de la media de todos los parámetros y diferencias significativas ya tras 1 año de tratamiento. Por otro lado, encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c, TG/HDL y HDL determinados al inicio respecto a los de la pubertad y los del final del tratamiento (tabla 1). También existe correlación positiva entre el índice TG/HDL al inicio del tratamiento y la insulinemia final ($r =0,75$; $p= 0,048$). Analizando la influencia de la edad de inicio de tratamiento, se objetivó una correlación negativa significativa entre ésta y el IMC-DE ($R=-0,66$; $p=0,02$) y la HbA1c ($R=-0,66$; $p=0,01$)

Tabla 1. Correlación de factores bioquímicos al inicio y al final del tratamiento con GH

Variable	Correlación (R)	Significación (p)
Glucosa basal	0,49	0,102
Triglicéridos	0,66	0,140
Col-HDL	**0,98**	**0,001**
Col-LDL	0,32	0,130
Insulina basal	0,54	0,262
HbA1c	**0,72**	**0,017**
IndiceTG/HDL	**0,87**	**0,021**
Indice TyG	0,24	0,640

durante la pubertad. Ningún paciente fue diagnosticado de síndrome metabólico.

Conclusiones
1. En nuestra cohorte de pacientes PEG la edad media de inicio de tratamiento con GH fue 5,8 años.
2. En los pacientes PEG en tratamiento con GH existe un aumento progresivo de factores asociados a riesgo metabólico, objetivable ya desde el primer año de su inicio y con peor evolución en los que inician el tratamiento más precozmente.
3. El índice TG/HDL es un buen marcador de riesgo metabólico en estos pacientes.

O2/d2d3-029 *Crecimiento*
NUEVOS ELEMENTOS REGULADORES DEL EJE GH-IGFS: NIVELES SÉRICOS DE PAPPALISINAS Y ESTANIOCALCINAS DURANTE EL DESARROLLO

Martín Rivada, Á.[1]; Campillo Calatayud, A.[1]; Guerra Cantera, S.[1]; Girón Del Río, R.[2]; Barrios Sabador, V.[1]; Argente, J.[1].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Centro de Salud Goya. Dirección Asistencial Centro, Madrid, España.

Introducción
Las pappalisinas (PAPP-A y PAPP-A2) son nuevos reguladores del sistema GH-IGFs, que modifican la biodisponibilidad de IGFs en la periferia, mediante su actividad proteolítica en los IGFBPs de los complejos ternarios. Estas metaloproteinasas están inhibidas por las estaniocalcinas (STC-1 y STC-2).

Objetivos:
• *Analizar los cambios durante el desarrollo de PAPP-A, PAPP-A2, STC-1 y STC-2 en niños, adolescentes y adultos jóvenes sanos, de ambos sexos, en relación a la edad y al grado de desarrollo puberal.*
• Investigar la relación de estos nuevos parámetros con los diferentes componentes del eje GH-IGFs durante el desarrollo.

Material y métodos
Estudio transversal de 1070 sujetos (539 mujeres y 531 varones), distribuidos equitativamente en los diferentes estadios de Tanner. Presentaban un rango de edad de 1-30 años, una talla y un IMC estandarizado comprendido entre -1,5 y + 1,5 SDS y sin patología crónica ni intercurrente.
En una extracción practicada tras ayuno nocturno de 12 horas se determinaron los niveles séricos de IGF-I total, IGF-I libre, IGF-II, ALS, insulina, IGFBP-2, IGFBP-3 total e intacta, IGFBP-4 total e intacta, IGFBP-5, PAPP-A, STC-1 y STC-2 mediante técnica de ELISA, y los de PAPP-A2 mediante CLIA. Se estudió la relación entre estos parámetros mediante regresión lineal.

Resultados
Se observó un aumento significativo en los niveles séricos de IGF-I total y libre, ALS, IGFBP-3, -4 y -5 durante el desarrollo, alcanzando un máximo en los estadios de Tanner III-IV. La fracción intacta de IGFBP-3 siguió un patrón similar a la total. Sin embargo, la IGFBP-4 intacta disminuyó durante el desarrollo puberal. Los valores de insulina aumentaron al inicio de la pubertad, contrariamente a los de IGFBP-2. Las concentraciones de IGF-II permanecieron estables durante el desarrollo.

Se encontró una relación inversa en los niveles de PAPP-A2 con la edad. Los niveles de PAPP-A no experimentaron diferencias durante el desarrollo, pero sí un dimorfismo sexual, con valores más bajos en mujeres en todos los estadios. Los valores de STC-1 y -2 no mostraron variaciones significativas a lo largo del desarrollo, excepto en mujeres con desarrollo puberal completo en las que disminuyeron y aumentaron, respectivamente.

Existía una relación directa entre los niveles de PAPP-A2 y la fracción libre de IGF-I, e inversa con los de IGFBP-3 intacta. Se observó una correlación inversa entre PAPP-A e IGFBP-4 intacta.

Conclusiones
1. El estudio de los niveles de pappalisinas y estaniocalcinas aporta información adicional sobre la regulación del eje GH-IGF, modificando las fracciones intactas de IGFBPs y, por ende, aumentando la biodisponibilidad de IGF-I.
2. Es preciso conocer los valores de normalidad de estos parámetros para interpretar adecuadamente su potencial implicación en patologías que afectan al crecimiento.

Financiación: Esta investigación se ha efectuado con el proyecto FIS (PI19/00166). AMR dispone de un contrato Río Hortega (CD19/0008).

O2/d2d3-030 *Crecimiento*
CRECIMIENTO RECUPERADOR EN NIÑOS PEG: EVOLUCIÓN Y FACTORES CONDICIONANTES

Barasoain Millán, A.; Recio Linares, A.; Bezanilla López, C.; Domínguez Uribe-Echevarría, M.; García Rodríguez, C.; Torrejón López, M.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España.

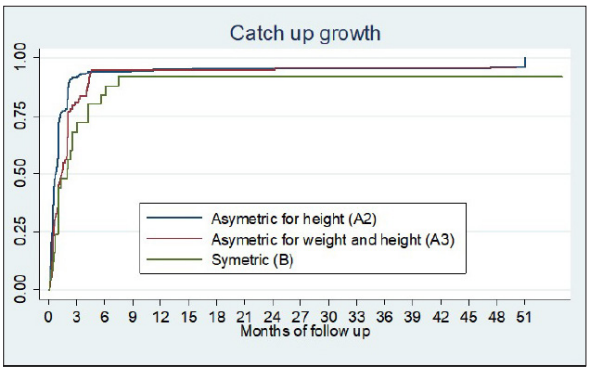
Introducción
Se conoce como pequeño para la edad gestacional (PEG) a aquel cuyo peso y/o talla es < 2DE en el momento del nacimiento. De forma general, se diferencian PEG simétricos (25%) y asimétricos (75%) en función del nivel de afectación de la restricción del crecimiento y su repercusión sobre el perímetro cefálico (PC).

El crecimiento recuperador o *catch up growth* (CUG) que pueden experimentar los niños PEG hace referencia al crecimiento más rápido de lo que correspondería a su edad y sexo con el objetivo de recuperar lo perdido durante la etapa de inhibición. Existen distintas definiciones de CUG: alcanzar peso y/o talla > – 2 SD o bien experimentar un aumento de + 0.67 SD respecto al nacimiento.
Estudios previos han descrito que el CUG se alcanza de forma variable según la tipología del PEG y la definición establecida. Igualmente puede ser influido por situaciones peri y postnatales que condicionan su éxito.

Objetivos
Estudiar según los diferentes tipos de PEG, el porcentaje y edad en la que realizan CUG. Secundariamente describir y ponderar la influencia de factores peri- y postnatales sobre el CUG en pacientes PEG.

Material y métodos
Estudio longitudinal retrospectivo de los recién nacidos PEG (<-2DE talla y/o peso) en un hospital secundario en el periodo 2011-2015. Se recogieron datos antropométricos y epidemiológicos de los pacientes desde el nacimiento hasta la edad de 4 años, siendo la variable principal el tiempo hasta CUG (+0,67DE). Para el análisis comparativo se definen los grupos por tipo de PEG; asimétrico en función del parámetro afectado (A1= peso , A2=talla, A3=peso+talla) con PC normal y simétrico (B) si peso, talla y PC <2DE.

Resultados
De los 358 pacientes (34 prematuros, 9,4%) que cumplen criterios de inclusión PEG, 346 (96,6%) alcanzan CUG definido como +0,67DE en peso y/o talla. En el análisis general, obtienen CUG el 88%, 93.6% y 95.3% de los todos los PEG a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. En los RN a término, los PEG simétricos recuperan más lento (72% a los 3 m) y lo realizan en menor proporción (92% a los 12 m) de manera significativa seguidos de los PEG del grupo A3 (94,5%), los PEG del grupo A2 (95%) y los PEG del grupo A1 (98%). Los prematuros recuperan de forma gradual e incompleta (67% y 91% a los 3 y 12 meses), más acentuadamente en el grupo B.
En el análisis univariante, las variables de riesgo asociadas a un creciemiento más lento a los 3 meses son: comorbilidad perinatal (RR:7,7) patología postnatal (RR:4,5) retraso del crecimiento intrauterino (CIR)(RR:3,9) preeclampsia (RR:3,7) tipo PEG (RR: 3,4) hijo previo PEG (RR:3,1) prematuridad (RR:3). No existe asociación a: sexo, paridad, edad e IMC materno, tipo de lactancia o tabaquismo. A los 6 meses, únicamente se relaciona a: hijo previo PEG (p: 0,032) y edad gestacional (p: 0,05).
Al finalizar el seguimiento (4 años), 5,6% se sitúan en -2DE de talla y un 3,4 % no habían realizado CUG (+0,67DE).



Conclusiones
Una mayoría de recién nacidos PEG realizan CUG en los primeros 6 meses de vida, siendo esporádico que lo consigan después. Este crecimiento compensador es más lento o incompleto en presencia de prematuridad, CIR o comorbilidad peri- o postnatal. Conocer estas variables puede permitir realizar un seguimiento médico y nutricional más cercano en estos pacientes.

O2/d2d3-031 *Misceláneas*
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA: LA NUEVA PANDEMIA
Alonso Díez, C.; Arroyo Ruiz, R.; Martín Alonso, M.M.; Bajo Delgado, A.F.; González Parra, D.; Prieto Matos, P.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción
Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un importante problema de salud en la infancia. Desde el inicio de la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 hemos observado un incremento en el diagnóstico de anorexia nerviosa y otros TCA relacionados en nuestro Servicio.

Objetivo
Analizar las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de TCA en nuestro Servicio. Analizar el número de casos diagnosticados en cada año de este periodo para evaluar la tendencia a lo largo del tiempo.

Pacientes y métodos
Revisión de historias de pacientes menores de 14 años afectos de TCA que han sido diagnosticados entre los años 2009 y 2021. Se realiza análisis de variables socio-demográficas, antropométricas, clínicas, la presencia de comorbilidades y complicaciones, la necesidad o no de ingreso durante el seguimiento, el tipo de tratamiento realizado y el tiempo de seguimiento en consulta.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 23.0 determinando la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y aplicando la prueba estadística correspondiente para el análisis comparativo.

Resultados
Se registraron un total de 44 pacientes diagnosticados de TCA en el periodo estudiado. El 97.7% fueron diagnosticados de anorexia nerviosa y el 88,6% fueron mujeres. La edad al diagnóstico fue de 12.84 años (p25 12.38, p75 13.65). El 56.8% de los pacientes presentaron un entorno socio-familiar desfavorable, en un 42.8% se debió a problemas en el entorno social/escolar. El 18.9% de los pacientes tenían antecedentes de TCA en la familia, y un 40.5% tenían antecedentes familiares de algún otro trastorno psiquiátrico, siendo el trastorno ansioso-depresivo el más frecuente (66.6% de los casos).

El 86.5% de los pacientes presentaron una anorexia restrictiva, siendo la combinación de restricción dietética y realización de ejercicio el método más empleado (64.9%). Las desviaciones estándar del IMC al diagnóstico fueron de -0.59 (p25 -1.025, p75 -0.15) y en la última revisión realizada -0.516 (p25 -0.89, p75 0). El tiempo promedio de seguimiento ha sido de 1.15 ±0.97 años.

El 29.7% presentaron necesidad de ingreso, y de ellos, el 72.7% precisaron el uso de sonda nasogástrica (SNG). El 27.27% de los pacientes que ingresaron requirieron más de un ingreso. Ningún paciente presentó síndrome de realimentación. El 73% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación, siendo las endocrinológicas las más frecuentes (67.6%), especialmente el hipogonadismo hipogonadotropo, presente en el 39.47% de los casos y el 45,45% de mujeres.

El 59.5% de los pacientes precisaron soporte nutricional y el 43.2% de los pacientes requirieron tratamiento con algún tipo de psicofármaco, siendo precisos hasta en el 21,6% de los casos el uso de tres o más psicofármacos. De todos los pacientes evaluados, el 27% fue dado de alta, y solo un 5,4% presentaron mala evolución.

En cuanto a la evolución en el diagnóstico de TCA, encontramos que desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han diagnosticado el 43,2% de los casos.

En nuestra muestra es significativa la relación entre necesidad de ingreso y necesidad de SNG ($p<0.001$, IC 95%).

Conclusiones
Los TCA suponen un problema de salud importante en pediatría. La mayoría de nuestros pacientes precisaron soporte nutricional y uso de psicofármacos. Desde el inicio de la pandemia por la COVID-19 se ha producido un aumento del número de estos diagnósticos en nuestro Servicio.

O2/d2d3-032 *Misceláneas*

EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE IDENTIDAD DE GÉNERO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: DESDE EL 2014 HASTA LA ACTUALIDAD

Mora Palma, C.; Guerrero Fernández, J.; Itza Martín, N.; Ortiz Villalobos, A.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
Debido a la mayor aceptación social y respaldo médico-legal, la transexualidad ha aumentado en Pediatría. Surge la reciente necesidad de ofrecerles una adecuada atención médica, existiendo pocos estudios de larga evolución con gran número de casos.

Objetivo
Presentar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de menores transexuales así como la necesidad de tratamiento médico, psicológico y/o quirúrgico.
Material y métodos
Se describen 222 niños/as y adolescentes transexuales (edad actual:6.4-18.7años), seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario en los últimos 6.4 años.

Resultados
El 57.2%(n=127) son chicos transexuales(identidad de género masculina), el 39.2%(n=88) chicas trans(identidad de género femenina) y el 3.2%(n=7) género no binario. La transexualidad se inicia en la mayoría (79.7%, n=177) en la infancia, en el 20.2%(n=45) en la adolescencia.

El rango de edad en la primera consulta es 4.8-16.9 años, encontrándose el 58.1%(n=129) en Tanner IV-V.

El 11.2%(n=25) tiene familiares homosexuales y el 2.25%(n=5) transexuales. Tres casos asocian HSC forma no clásica y dos hiperandrogenismo suprarrenal funcional. 100% con cariotipo normal.

En cuanto a comorbilidad Psiquiátrica, asocian: depresión 6.7%(n=15), ansiedad 4%(n=9), ansiedad y depresión 2.7%(n=6), un caso trastorno de personalidad y dos TCA. El 5.4%(n=12) ha presentado autolesiones o ideación suicida.

Realiza seguimiento psiquiátrico el 57.7%(n=128), el 29.3%(n=65) deja de acudir voluntariamente o

por recibir el alta y el 13%(n=29) no desea iniciarlo. 143(64.4%) reciben o han recibido tratamiento médico: 15.8%(n=35) bloqueo puberal (BP), 26.1% (n=58) BP más terapia hormonal cruzada(THC) y 22.5%(n=50) THC exclusivamente. El 5.8%(n=13) no lo desea.

El BP se inicia entre los 9.2-17.5años, encontrándose el 66.4% en Tanner IV-V. Se usan análogos de GnRH(mensual/trimestral).

La THC (57.4%chicos trans, 42.6%chicas trans), se inicia 13.7-17.5 años. En chicas se emplea 17β-Estradiol (VO/transcutánea) y BP. En chicos testosterona asociada o no a BP, la mayoría (92%) la recibe vía subcutánea siendo mejor tolerada. En todos los chicos se objetiva aumento del hematocrito (rango Hto.41-53,7%) y en el 21% dislipemia(hiper LDLc).

El 7.9%(n=10) de los chicos realiza la criopreservación de ovocitos frente al 3.4% (n=3) de las chicas que lleva a cabo la criopreservación seminal.

La mastectomía se realiza en el 17.8%(n=22) de los chicos trans mayores de 16 y en uno histerectomía más doble anexectomía a los 18 años. El 5.7%(n=5) de las chicas trans se somete a cirugía de reconstrucción genital a partir de la mayoría de edad. Una chica mamoplastia de aumento.

El 2.3%(n=5) abandona el tratamiento, en todos la transexualidad comienza en la adolescencia. Uno suspende el BP y cuatro la THC (media 1año).

Actualmente, el 11.7%(n=26) ha sido dado de alta: 53.8%(n=14) por mayoría de edad, 19.2%(n=5) abandona el tratamiento, 15.3%(n=4) solo acude a primera consulta, 7.7%(n=2) no deseo seguimiento/tratamiento y uno por contraindicación de THC.

Conclusiones

En nuestra serie, el porcentaje de chicos trans es mayor a chicas, en contraste con la bibliografía (ratio aprox.1/1). No se asocia de forma estadísticamente significativa la transexualidad con ningún factor predisponente.

En la mayoría se inicia en la infancia y ninguno abandona el tratamiento. Sin embargo, lo abandona el 11.1% de los que la inician en la adolescencia, siendo necesarios estudios de persistencia a largo plazo.

El 87% recibe o ha recibido atención psiquiátrica y la mayoría tratamiento con BP+/-THC. Otros recursos como la preservación de la fertilidad o cirugías deben ofrecerse. Por tanto, los menores transexuales requieren de evaluación y tratamientos multidisciplinares en unidades especializadas.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.664

PÓSTERES. PREMIOS FSEEP

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021 - Santiago de Compostela - Congreso virtual

Genética

PP1/d2-033
PANEL GENÉTICO DE TALLA BAJA: REVISIÓN DE CASOS EN UN CENTRO TERCIARIO

Moya Domingo, F.; Toledo Bosca, M.; Ortí Sanchis, C.; De Mingo Alemany, M.D.C.; León Cariñena, S.; Moreno Macián, F.

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción
El estudio de la talla baja mediante técnicas de ultrasecuenciación de los genes implicados en el desarrollo óseo, y del eje GH –IGF1, ha permitido filiar la etiología en algunos pacientes.

Objetivos
Revisar los resultados del panel de genes de talla baja NGS implementado en un hospital terciario desde 2018 hasta la actualidad (genes ACAN, ALMS1, BTK, CCDC8, CDKN1C, CUL7, FGF8, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLNA, GH1, 500pb 5›utr GH1, GHRHR, GHSR, GLI2, GLI3, HESX1, IFT172, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, IGSF1-X-linked, LHX3, LHX4, NPPC, NPR2, OBSL1, OTX2, PAPP-A2, PDE4D, PIK3R1, POU1F1, PRKAR1A, PROKR2, PROP1, RIEG, RNPC3, RUNX2, SHOX, SOX2, SOX3, SOX3-X-linked, SRCAP y STAT5b). Describimos las características clínicas de los pacientes con mutación en algunos de los genes del panel.

Materiales y métodos
Estudio descriptivo. Las variables categóricas se describen con %, las continuas normales con media y DS, y las no normales con medianas y cuartiles. Finalmente se elabora una tabla (anexo 1) en la que se diferencian los pacientes con mutación en el eje GH-IGF1 (pacientes 1 al 18), alteración de gen SHOX (pacientes 29 a 32) y displasias óseas (pacientes 33 a 47).

Resultados
Muestra de 198 pacientes; 54,3% varones y 45,7% mujeres. La edad media fue de 8,81 años (DS 4,38), con fenotipo patológico en un 28,9%, el 63,5% eran prepúberes. El Z-score de talla tiene una media -2,69 (DS 1,07), Z-score de velocidad de crecimiento media de -0,27 (DS 1,98) y Z-score de talla diana media de -1,32 (DS 0,89)
El panel resultó positivo en un 23,7% (8,6% con mutaciones de significado patológico y 15,1% de significado incierto). El estudio de progenitores de los pacientes con variables de significado incierto resultó positivo en un 11,6%, un 4% de dichos progenitores tienen talla baja patológica.
El 7,6% de las mutaciones halladas corresponden a displasias óseas, un 14,1% a alteraciones en el eje GH-IGF1 y un 2% a deficiencia de gen SHOX.
Tres pacientes portadores de mutaciones en eje GH-IGF1 presentaron alteraciones significativas en la RM. Dos asociaron hipotiroidismo central, once recibieron GH, y ocho de ellos tuvieron buena respuesta al tratamiento.
Entre los portadores de mutaciones de displasia ósea dos presentaron alteraciones en la serie ósea, siete alteraciones en fenotipo, y seis recibieron tratamiento con GH, 1 de ellos con buena respuesta (variante c.2660delC en el exón 12 del gen ACAN)
Entre los pacientes con alteraciones en SHOX, solo uno tiene hallazgos clínicos de displasia con una edad de 12 años.

Conclusiones
Aún desconocemos mucho la etiología de la talla baja, probablemente son muchos más los genes implicados. El implemento de este tipo de paneles, tal vez más extensos, nos ayudará a aclarar su etiología.

PACIENTE	GEN	VARIANTE	SIGNIFICADO	SEXO	EDAD	FENOTIPO	Z-SCORE TALLA	Z-SCORE VC	PREPUBER	IGF-1 (ng/ml)	TEST ESTIMULO GH (ng/ML)	TTO GH	RESPUESTA GH	SERIE ÓSEA	Z-SCORE TALLA DIANA
1	GH1	c.134G>A	INCIERTO	VARÓN	14,0	NORMAL	-1,57	-0,64	NO	506	>7	NO	-	NO REALIZADA	-1,24
2	GH1	c.134G>A	INCIERTO	MUJER	11,0	NORMAL	-3,20	-1,87	SI	184	<7	NO	-	NO REALIZADA	-0,72
3	GHRHR	c.366delG	PATOLÓGICO	VARÓN	9,0	NORMAL	-2,80	0,19	SI	217	>7	NO	-	NO REALIZADA	-2,09
4	GHSR1	c,945T>G	INCIERTO	MUJER	8,9	NORMAL	-2,37	-1,49	SI	SIN ESTUDIO	>7	NO	-	NORMAL	-0,02
5	IGF1R	c.100G>A	INCIERTO	VARÓN	16,0	NORMAL	-2,27	4,74	NO	326	<7	SÍ	NO	NORMAL	-1,63
6	IGF1R	c.3472C>T	PATOLÓGICO	MUJER	9,0	NORMAL	-2.30	1,65	NO	434	>7	NO	-	NO REALIZADA	-1,56
7	FGFR1	c.372_374dupTGA	INCIERTO	MUJER	6,0	NORMAL	-4,40	-1,62	SI	115	<7	SI	SI	PATOLÓGICA	-1,27
8	FGFR1	c.67+2dupT	INCIERTO	VARÓN	3,2	NORMAL	-3,18	NO CALCULABLE	SI	73	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-1,56
9	FGFR1	c.68C>T	INCIERTO	VARÓN	3,6	NORMAL	-1,10	-2,06	SI	42	>7	NO	-	NORMAL	-0,46
10	IGF2	c.145G>A	INCIERTO	MUJER	1,5	PATOLÓGICO	-2,55	0,15	SI	104	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-2,61
11	IGF2	c.100G>A	PATOLÓGICO	VARÓN	15,0	NORMAL	-1,10	2,64	NO	SIN ESTUDIO	<7	SI	SI	NORMAL	-0,85
12	GLI2	c.4145G>A	INCIERTO	VARÓN	8,4	NORMAL	-3,18	3,14	SI	167	>7	NO	-	NO REALIZADA	-1,16
13	GLI2	c.4265delG	PATOLÓGICO	MUJER	12,8	NORMAL	-3,10	-0,36	NO	22,11	<7	SI	SI	NO REALIZADA	-0,89
14	GLI2	c.3046G>C	INCIERTO	MUJER	10,0	PATOLÓGICO	-2,00	1,39	NO	265	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-2,16
15	POU1F1	c.448A>G	INCIERTO	VARÓN	11,0	PATOLÓGICO	-3,07	-1,47	SI	132	<7	SI	NO	NO REALIZADA	-0,44
16	POU1F1	c.121G>A	INCIERTO	VARÓN	12,0	PATOLÓGICO	-2,14	2,44	NO	671	>7	NO	-	NORMAL	-3,09
17	HESX1	c.385G>A	INCIERTO	MUJER	4,3	NORMAL	-5,26	NO CALCULABLE	SI	54	<7	SI	NO	NO REALIZADA	-1,61
18	HESX1	c.350A>C	INCIERTO	VARÓN	3,2	PATOLÓGICO	-3,10	-1,34	SI	63	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-1,36
19	HESX1 PROKR2	c,533delA c.742C>T	PATOLÓGICO INCIERTO	MUJER	5,2	NORMAL	-2,78	-0,72	SI	177	>7	SI	SI	NORMAL	-1,44
20	PROKR2	c.253C>T	INCIERTO	MUJER	3,0	NORMAL	-2,90	-4,66	SI	69	SIN ESTUDIO	SI	SI	NORMAL	-2,09
21	PROKR2	c.253C>T	INCIERTO	VARÓN	2,7	NORMAL	-3,65	-2,61	SI	SIN ESTUDIO	>7	NO	-	NO REALIZADA	-0,93
22	PROKR2	c.518T>G	INCIERTO	MUJER	4,0	PATOLÓGICO	-3,36	NO CALCULABLE	SI	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-0,69
23	PROKR2	c.253C>T	INCIERTO	VARÓN	6,8	NORMAL	-2,30	4,43	SI	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	SI	SI	NO REALIZADA	-2,02
24	PROKR2 SPRY4	c.518T>G c.653C>A	PATOLÓGICO PATOLÓGICO	VARÓN	7,3	PATOLÓGICO	-1,18	-2,11	SI	SIN ESTUDIO	>7	SI	SI	NORMAL	0,23
25	OTX2	c.401C>G	INCIERTO	VARÓN	15,0	NORMAL	-3,80	-1,51	SI	401	>7	NO	-	NO REALIZADA	-1,87
26	CHD7	c.3973T>C	INCIERTO	MUJER	5,3	PATOLÓGICO	-3,81	NO CALCULABLE	SI	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	0,65
27	PITX2	c.830G>T	INCIERTO	VARÓN	4,7	PATOLÓGICO	-3,88	-0,64	SI	176	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	-1,26
28	LHX4	c.1094C>T	PATOLÓGICO	VARÓN	3,5	PATOLÓGICO	-2,28	NO CALCULABLE	SI	86	SIN ESTUDIO	NO	-	NO REALIZADA	-2,14
29	SHOX	delación Xp22PAR	INCIERTO	VARÓN	15,0	NORMAL	-2,71	NO CALCULABLE	NO	677	>7	NO	-	NO REALIZADA	-0,7
30	SHOX	delación Xp22PAR	INCIERTO	VARÓN	5,5	NORMAL	-3,27	-1,38	SI	SIN ESTUDIO	>7	NO	-	NO REALIZADA	-1,84
31	SHOX	c.40C>T	PATOLÓGICO	VARÓN	12,0	PATOLÓGICO	1,50	0,17	NO	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	-0,94
32	SHOX	c.502C>T	PATOLÓGICO	VARÓN	8,0	NORMAL	-2,39	-1,00	SI	106	<7	SI	SI	NORMAL	-1,09
33	ACAN	c.2660delC	PATOLÓGICO	MUJER	6,0	NORMAL	-3,66	-0,77	SI	326	>7	SI	SI	NORMAL	-2,61
34	ACAN	c.7447C>T	INCIERTO	VARÓN	12,4	NORMAL	-2,70	-1,73	SI	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	SI	NO	NORMAL	-2,3
35	ACAN	c.2660delC	PATOLÓGICO	MUJER	16,4	NORMAL	-3,80	3,46	NO	165	<7	SI	NO	NORMAL	-1,94
36	ACAN	c.2660delC	INCIERTO	V	14,4	NORMAL	-3,80	-2,56	NO	358	>7	SI	POCO TIEMPO	NO REALIZADA	-2,53
37	ACAN	c.1278delC	PATOLÓGICO	MUJER	10,6	NORMAL	-2,31	NO CALCULABLE	NO	SIN ESTUDIO	>7	NO	-	NORMAL	-1,37
38	FGFR3	c.478G>T	PATOLÓGICO	VARÓN	13,1	PATOLÓGICO	-1,00	-3,32	NO	651	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	Desconocida talla padre
39	FGFR3	c.1669G>A	PATOLÓGICO	MUJER	15,2	NORMAL	-2,20	-1,71	NO	478	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	-2,18
40	FGFR3	c.1625A>G	PATOLÓGICO	MUJER	13,7	PATOLÓGICO	-1,70	0,54	NO	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	-0,6
41	FGFR3	c.328C>T	INCIERTO	MUJER	10,2	PATOLÓGICO	-1,98	-0,37	SI	290	<7	NO	-	NORMAL	0,79
42	PRKAR1A	c.221G>A	INCIERTO	VARÓN	13,2	NORMAL	-1,45	1,53	NO	643	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	-2,16
43	PRKAR1A	c.221G>A	INCIERTO	VARÓN	4,0	PATOLÓGICO	-3,00	0,80	SI	149	>7	NO	-	PATOLÓGICA	-1,09
44	NPR2	c.1072C>T	INCIERTO	VARÓN	19,7	PATOLÓGICO	-3,14	NO CALCULABLE	NO	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	NO	-	NORMAL	No calculable falta talla madre
45	NPR2	c.1592A>G	INCIERTO	MUJER	5,5	NORMAL	-4,00	-7,30	SI	SIN ESTUDIO	SIN ESTUDIO	SI	POCO TIEMPO	NO REALIZADA	0,57
46	NPR2	c.1623delT	PATOLÓGICO	VARÓN	7,6	NORMAL	-2,50	1,25	SI	SIN ESTUDIO	>7	NO	-	NORMAL	-1,47
47	CUL7	c.4703_4704 delTG	PATOLÓGICO	VARÓN	10,9	PATOLÓGICO	-4,78	NO CALCULABLE	SI	290	SIN ESTUDIO	SI	NO	NORMAL	-1,68

Genética

PP1/d2-034
NUEVAS VARIANTES EN GENES ASOCIADOS CON RAQUITISMO EN ESPAÑA

Garcia Castaño, A.; Gómez Conde, S.; Aguayo Calcena, A.; Grau Bolado, G.; Rica Echevarria, I.; Castaño Gonzalez, L.

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, EndoERN, Barakaldo, España.

Introducción

El metabolismo fosfocálcico es fundamental en múltiples procesos fisiológicos como la formación del hueso, la excitabilidad neuronal o la función muscular. El organismo mantiene los niveles séricos de estos minerales dentro de unos límites estrechos y estables gracias a un equilibrio dinámico entre su absorción intestinal y su excreción renal. Su homeostasis es controlada por factores sistémicos y locales entre los que se encuentran la PTH, la vitamina D y el eje FGF23-Klotho. Sus alteraciones se acompañarán de cuadros clínicos diversos. El raquitismo es una enfermedad con un fallo en la mineralización normal del hueso debido a bajos niveles de calcio y fósforo en la sangre. Se estima que en un 13% de los casos esta enfermedad es de causa genética. El raquitismo de causa genética se diferencia en dos grupos: raquitismos vitamina D dependientes y raquitismos hipofosfatémicos.

Objetivos

Análisis genético de una cohorte de 130 pacientes con el metabolismo fosfo-cálcico alterado.

Material y Método

Extracción de ADN de los pacientes y análisis por secuenciación masiva (NGS) de un panel de 65 genes asociados con alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Resultados

Encontramos variantes en 8 genes diferentes en 18 pacientes: *CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR* (Raquitismos Vitamina D Dependiente), *ENPP1, SLC9A3R1, SLC34A1 y SLC34A4* (Raquitismos Hipofosfatémicos). 4 pacientes fueron clínicamente diagnosticados de raquitismo hipofosfatémico; 2 presentaban variantes en heterozigosis combinada en los genes ENPP1 (p.[?];[Arg481Trp] y *SLC34A3* (p.[Gly166Asp]; [Leu499Pro]), respectivamente, confirmando el diagnóstico clínico. Los otros dos pacientes eran portadores en heterozigosis de dos variantes en los genes *CYP24A1* (p.Leu409Ser) y *SLC34A3* (p.Gly423Ser) respectivamente. En un paciente con raquitismo clínico grave encontramos dos variantes en heterozigosis combinada en el gen *CYP27B1* (c.[1136+1G>T];[388G>A]. Otros 4 pacientes, clínicamente diagnosticados de hipercalcemia hipocalciúrica presentaban variantes en heterozigosis; 2 pacientes en el gen *SLC9A3R1* (p.Gly36Asp y p.Arg270His), uno en el gen *CYP24A1* (p.Arg157Trp) y el cuarto paciente en el gen *SLC34A1* (p.Val408Glu). Dos pacientes fueron clínicamente diagnosticados de hipercalcemia hipercalciúrica; presentaban variantes en heterozigosis en el gen *SLC34A3* (p.Gly196Arg) y *SLC34A1* (p.Val91_Ala97del), respectivamente. En un paciente con nefrocalcinosis como principal característica clínica encontramos en heterozigosis la variante p.Val347Ile en el gen VDR. Un paciente fue clínicamente diagnosticado de hipercalcemia infantil; presentaba una variante en heterozigosis en el gen *SLC34A3* (p.Gly78Arg). Finalmente, en 5 pacientes con hiperparatiroidismo encontramos variantes en heterozigosis en los genes *SLC9A3R1* (p.Arg153Gln), *CYP2R1* (p.Ala221Thr), SLC34A3 (p.Ser576Ile) y *SLC34A1* (p.Val91_Ala97del y p.Phe217Val).

Conclusiones

El cuadro clínico que presentan los pacientes a menudo no es claro, por lo que el estudio genético es importante para determinar la etiología de la enfermedad. En nuestro estudio hemos encontrado variantes descritas previamente como patogénicas o clasificadas como de significado incierto en los genes asociados a raquitismo que podrían explicar el diagnóstico clínico de nuestros pacientes.

*En nombre del grupo de metabolismo fosfocálcico pediatrico de España.

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-035
EL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO ESTÁ INVOLUCRADO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA ASOCIADA A LA OBESIDAD DESDE ANTES DE LA PUBERTAD

Argente Arizón, P.[1]; Rupérez Cano, A.I.[1]; Aguilera, C.[2]; Leis, R.[3]; Gil Campos, M.[4]; Gil, Á.[2]; Moreno, L.A.[5]; Bueno, G.[5].

[1]Instituto Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, España; [2]Universidad de Granada, Granada, España;

Tabla 1. Regresión linear múltiple para determinar asociación entre NGF y marcadores inflamatorios

	PREPUBERTAL CHILDREN																							
	IL-6 (ng/l)				IL-8 (ng/l)				TNF-α (ng/l)				HGF (ug/l)				MCP-1 (ng/l)				Leptina (ug/l)			
	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N
NGF (ng/l)	0.778	<0.0001	3.545, 4.055	573	0.758	<0.0001	18.41, 21.243	573	0.256	<0.0001	4.787, 9.189	573	0.220	<0.0001	14.781, 31.771	573	0.143	<0.001	0.059, 0.212	573	0.159	<0.003	0.225, 1.063	564
	PUBERTAL CHILDREN																							
	IL-6 (ng/l)				IL-8 (ng/l)				TNF-α (ng/l)				HGF (ug/l)				MCP-1 (ng/l)				Leptina (ug/l)			
	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N	β	p value	95% CI	N
	0.648	<0.0001	2.676, 3.703	209	0.589	<0.0001	14,788, 21.756	209	0.250	<0.001	2.499, 8.831	209		NS		209		NS		209		NS		206

[3]Universidad Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [4]Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMBIC), Córdoba, España; [5]Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

Introducción

La obesidad está asociada con un estado crónico de inflamación de bajo grado. La mayoría de los estudios sobre el estado inflamatorio en obesidad están descritos en adultos o adolescentes o bien se centran en el estudio de la relación ente el índice de masa corporal (IMC) y los marcadores clásicos de inflamación. La neurotrofina, factor de crecimiento nervioso (NGF), es secretada tanto en el tejido adiposo como en el sistema nervioso central y existen evidencias de que está asociada positivamente con la respuesta inflamatoria e incremento de adiposidad que se produce en el estado de obesidad. Sin embargo, los estudios en niños que estudian la relación entre NGF e inflamación en el contexto de obesidad son muy escasos.

Objetivo

Investigar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de NFG y de otros biomarcadores inflamatorios, en niños con obesidad, antes y después de la pubertad.

Metodología

782 sujetos de la cohorte Genobox (387 niños, 572 prepúberes) 228 normopeso, 201 sobrepeso y 351 obesidad (clasificados según índice de masa corporal (IMC) por Cole), ajustados por sexo, edad e IMC, fueron analizados.

Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de NGF y de IL-6, IL-8, TNF-α, hsCRP, HGF y MCP-1. Los análisis se realizaron en niños prepúberes y púberes ajustándose por sexo, edad e IMC.

Resultados

NGF se asoció positivamente con IL-6, tanto en niños prepúberes ($p<0.0001$) como púberes ($p<0.0001$), con IL-8 en prepúberes ($p<0.0001$) y púberes ($p<0.0001$), con TNF-α en prepúberes ($p<0.0001$) y púberes ($p<0.001$), con HGF en prepúberes ($p<0.0001$) pero no en púberes, con MCP-1 en prepúberes ($p<0.001$) pero no en púberes. Asimismo, NGF se asoció con leptina durante la edad prepuberal ($p<0.003$). (Se adjunta tabla)

Conclusiones

La asociación entre NGF y determinados biomarcadores en el contexto inflamatorio de obesidad sugiere la participación de esta neurotrofina en la respuesta inflamatoria. Esta asociación positiva es por tanto precoz, iniciándose en la etapa prepuberal.

Los resultados encontrados refuerzan las asociaciones previas encontradas en esta misma co-

	Sexo	Concordancia respecto al IMT	Discrepancia respecto al IMT	Kappa
IOTF 2000	Varones	83%	Normopeso: 1,5% Sobrepeso: 3% Obesidad: 12.5%	Prepúberes: 0,749 Púberes: 0,692 Total: 0,729
	Mujeres	74%	Normopeso: 0,5% Sobrepeso: 5% Obesidad: 20,5%	Prepúberes: 0,621 Púberes: 0,546 Total: 0,584
IOTF 2012	Varones	83%	Normopeso: 1,5% Sobrepeso: 2,5% Obesidad: 13%	0,721
	Mujeres	74,5%	Normopeso: 0,5% Sobrepeso: 4,5% Obesidad: 20,5%	0,594
Tablas España 2010	Varones	71%	Normopeso: 0% Sobrepeso: 1% Obesidad: 18%	0,542
	Mujeres	65%	Normopeso: 0% Sobrepeso: 10,5% Obesidad: 24,5%	0,453

Tabla 1: Comparación del IMT con las clasificaciones de IOTF 2000, IOTF 2012 y los criterios establecidos en el estudio español de crecimiento 2010. Valoración del estadístico kappa: <0,2: pobre, 0,2-0,4: débil, 0,4-0,6: moderada, 0,6-0-8: buena, >0,8: muy buena.

horte entre NGF y marcadores de adiposidad y entre marcadores de adiposidad e inflamación, aportando un conocimiento más profundo de la fisiología y los mecanismos subyacentes en el contexto inflamatorio de la obesidad infantil.

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-036
UTILIDAD DEL ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL PARA DEFINIR SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Nagore Gonzalez, C.[1]; Llorente Cereza, M.T.[1]; Anguita Ruiz, A.[2]; Bueno Lozano, G.[1]; Gil Campos, M.[3]; María Aguilera, C.[2]; Leis Trabazo, M.R.[4]; Perez Gimeno, G.[5].

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; [2]Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España; [3]Metabolic Pediatric and Investigation Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [4]Investigation Unit in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia GI Pediatric Nutrition-Santiago Health Research Institute (IDIS), Pediatrics Department, Universitary Clinical Hospital of Santiago, Santiago de Compostela University, Santiago de Compostela, España; [5]GENUD Research group, Universidad de Zaragoza, Instituto Agroalimentario de Aragón (IA[2]), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), Zaragoza, España.

Introducción

Dadas las limitaciones existentes con el Índice de Masa Corporal para definir el porcentaje de grasa corporal del niño y adolescente, en los últimos años han surgido nuevos índices antropométricos. Éste es el caso del Índice de Masa Triponderal (IMT), en el que se han propuesto valores de corte para la valoración de obesidad y riesgo metabólico en niños entre 8 y 18 años.

Objetivos

Valorar la utilidad del IMT para identificar niños con sobrepeso y obesidad en una cohorte de niños y adolescentes (cohorte GENOBOX, PI11/01425) atendiendo a los puntos de corte propuestos para definir sobrepeso (13,9 en niños y 13,8 en niñas) y obesidad (15,4 para varones y 15,2 para mujeres) según Yeste D. et al, 2020.

Materiales y método

La cohorte GENOBOX procede de estudio transversal multicéntrico de 1355 niños y adolescentes (677 varones y 678 mujeres), con edades entre 8-18 años (media 11 años), 56% prepúberes. Dicha muestra fue clasificada según criterios IOTF 2000 (30,4% normopesos, 26,6% sobrepesos y 43% obesos). El IMT medio obtenido fue de 16,31 kg/m3(rango 7,3-32).

Como puntos de corte para IMT se ha considerado un valor igual o superior a 13,9 en niños y a 13,8 en niñas para definir sobrepeso, y un valor igual o superior a 15,4 en niños y a 15,2 en niñas para definir obesidad.

Se aplica el test estadístico descriptivo Kappa para analizar la concordancia entre el valor del IMT y el IMC para definir normopeso, sobrepeso y obesidad, utilizando diferentes definiciones: International obesity task force 2000 (IOTF por sus siglas en inglés), IOTF 2012 y Estudio Español de crecimiento del 2010. A su vez, se utiliza la variable pubertad en el análisis de concordancia de acuerdo con la clasificación obtenida a partir de los criterios de la IOTF 2000.

Finalmente, se establecen diferentes rangos de valor para el estadístico kappa, asignando una concordancia proporcional a dichos valores.

Resultados

En varones, tanto la clasificación de la IOTF como la actualización de sus criterios de 2012 muestran una concordancia buena (k= 0,729 y K= 0,721 respectivamente) con los resultados obtenidos a partir el uso del IMT para la misma muestra. El Estudio Español de crecimiento 2010 muestra una concordancia menor (k= 0,542), considerándose moderada (Tabla 1). Si se analiza la concordancia entre varones prepúberes del IMT con la clasificación de la IOTF 2000, se obtiene un valor k= 0,749, mientras que en púberes es de k= 0,692.

En mujeres los resultados difieren, encontrándose una concordancia menor. En concreto, los valores para la clasificación de la IOTF 2000, su actualización en 2012 y el estudio español de crecimiento ha sido de k=0,584, k=0,594 y k=0,453 respectivamente, mostrando una concordancia moderada (Tabla 1). Si se analiza la concordancia entre mujeres prepúberes del IMT con la clasificación de la IOTF 2000, se obtiene un valor k= 0,621, mientras que en púberes es de k= 0,546.

Conclusiones

La concordancia encontrada entre los resultados obtenidos a partir de los distintos criterios de definición para obesidad y el uso del IMT es

Parámetros	Pre-reacción (media, IC)	Post-reacción (media, IC)	Significación estadística
Glucemia (mg/dl)	152,4 (140,5-164,2)	152,8 (141,1-164,5)	p = 0,94 (NS)
TIR (%)	58 (52,4-63,6)	58,2 (52,8-63,4)	p = 0,97 (NS)
Hiperglucemia (%)	31,8 (24,4-39,2)	32 (25,4-38,6)	p = 0,95 (NS)
Hipoglucemia (%)	10,1 (6,5-13,7)	9,8 (6-13,8)	p = 0,92 (NS)
HbA1c (%)	6,8 (6,4-7,2)	6,8 (6,5-7,1)	p = 0,92 (NS)

aceptable. Dicha concordancia es mayor para la clasificación de la IOTF y menor con el estudio español de crecimiento 2010. En todos los casos la concordancia encontrada es superior en el sexo masculino que en el femenino.

Diabetes/Páncreas endocrino

PP1/d2-037
CONTROL METABÓLICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1 PORTADORES DE SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA CON AFECTACIÓN CUTÁNEA

Guijo Alonso, B.[1]; Yelmo Valverde, R.[1]; Ruiz Serrano, A.[2]; Martín Frías, M.[1]; Alkadi Fernández, K.[1]; Colino Alcol, E.[2]; Martinez Badas, I.[2]; Vidal-Albareda, C.[1]; Ros Perez, P.[2]; García Cuartero, B.[1].

[1]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [2]Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España.

Introducción
Los sistemas de monitorización de glucosa (SMG) tanto continuos como a demanda pueden contribuir a optimizar el control glucémico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Sin embargo, desde su introdu-cción se han notificado un número no despreciable de reacciones cutáneas, que podrían afectar al control metabólico de nuestros pacientes.

Objetivos
1. Describir el control metabólico de pacientes portadores de SMG, que han presentado afectación cutánea derivada del uso de sensores.

2. Definir los principales tipos de problemas dermatológicos encontrados y el alérgeno responsable de la reacción cutánea.

3. Valorar la continuidad de uso de los dispositivos en estos pacientes y revisar las soluciones terapéuticas ofrecidas.

Pacientes y métodos
Se planteó un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte pediátrica de pacientes diagnosticados de DM1 con SMG desde la fecha de inicio del sensor en agosto de 2013 hasta febrero de 2021.
Se evaluaron 338 pacientes, de los cuales 284 eran portadores de sensores (156 FreeStyle, 55 Dexcom G6, 53 Enlite/Guardian3, 19 Dexcom G5, 1 Eversense).

Se recogieron datos previos y posteriores a la fecha de reacción cutánea, de parámetros clínico-demográficos, de control metabólico (TIR, % hiperglucemia, % hipoglucemia y HbA1c), alérgeno responsable y evolución, así como la terapéutica empleada y si precisaron cambio de sensor.
Las medidas aparecen expresadas como media e intervalo de confianza.
Análisis estadístico realizado con versión Excel 2013. Significación estadística $p<0.05$.

Resultados
De un total de 284 pacientes portadores de sensores, se encontró que 25 pacientes (8,8%) presentaron problemas dermatológicos, (15 FreeStyle, 8 Enlite/Guardian3, 1 Dexcom G4 y 1 Dexcom G5). Las principales afecciones cutáneas encontradas fueron hematomas en la zona de inserción, infecciones locales, dermatitis irritativas y alérgicas por contacto. Quince (15/25) eran varones. La edad media era de 10,6 ± 3,23 años. Siete (7/25) presentaban antecedentes de dermatitis atópica y 4 (4/25) de enfermedad celíaca.
Las variables correspondientes a la evolución del control metabólico quedan reflejadas en la Tabla 1.
Del total de pacientes con reacciones cutáneas, se realizaron prick test en 15 (15/25), mientras que 10 (10/25) estaban pendiente de completar estudio. El alérgeno responsable más frecuentemente encontrado fue IBOA (4/15), seguido de colofonia (3/15).
Se notificaron 3 casos (3/25) de infecciones locales que precisaron antibioterapia.
Doce pacientes (12/25) precisaron cambio de sensor (7 Dexcom, 4 Enlite/Guardian3 y 1 Eversense), un caso abandonó el empleo de monitorización y el resto mantuvo el sensor inicial.
Entre las medidas para disminuir los síntomas asociados a la reacción se emplearon en los pacientes de la unidad parches hidrocoloides, películas protectoras, cremas reparadoras y corticoides tópicos.

Conclusiones
1. Las reacciones cutáneas suponen un reto en el manejo de los pacientes portadores de SMG, no obstante en nuestro grupo, no se objetivaron cambios en el control metabólico.

2. El adecuado manejo y tratamiento de estos problemas cutáneos, permitió continuar con el uso de estos dispositivos.

3. En la mayoría de los casos no se identifica alérgeno responsable; aunque, el más frecuentemente encontrado fue IBOA.

4. Son necesarios estudios a mayor escala y de mayor tiempo de evolución para analizar la repercusión metabólica a largo plazo, así como estudiar parámetros objetivos que determinen el impacto en la calidad de vida.

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-038
IMPLICACIÓN DE LA INSULINA EN EL AUMENTO DE ROS EN NIÑOS OBESOS INSULINO-RESISTENTES Y SU EFECTO SOBRE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES

B. García, T.[1]; González Domínguez, Á.[1]; Domínguez Riscart, J.[2]; Morales Pérez, C.[2]; Mateos Bernal, R.M.[3]; Lechuga Sancho, A.M.[3].

[1]Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz., Cádiz, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz., Cádiz, España; [3]Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Cádiz. Cádiz., Cádiz, España.

Introducción
Ha sido ampliamente descrita la depleción que sufren las defensas antioxidantes en el desarrollo de diversas patologías, como la obesidad infantil. Anteriormente, nuestro grupo ha demostrado la presencia de un ambiente pro-oxidativo en eritrocitos de niños obesos insulino-resistentes, acompañado por una menor habilidad de las defensas antioxidantes de los mismos de responder ante estímulos estresantes. El papel del aumento en los niveles circulantes de insulina en este proceso no ha sido descrito en profundidad.

Objetivos
Confirmar el aumento en los niveles de radicales libres de oxígeno (ROS) basales en niños obesos insulino-resistentes en comparación con niños normopeso y niños obesos metabólicamente sanos y estudiar el efecto de la incubación con diferentes concentraciones de insulina sobre este parámetro. Además, estudiar el efecto de la incubación con insulina y con óxido nítrico (NO) como ejemplo de radical libre sobre la actividad catalasa, ampliamente estudiada en esta patología.

Pacientes y métodos
Se purificarán los eritrocitos de niños y niñas obesos con o sin RI (n=8 en cada grupo) y de niños normopeso (n=8). En estos eritrocitos, se estudiará por citometría de flujo los niveles basales de ROS, y de nuevo tras la incubación de las células con diferentes concentraciones de insulina (0, 5, 12, 20 y 150 µU/mL). Además, los eritrocitos serán incubados con un donador de NO (SNAP) en diferentes concentraciones (0.055, 0.11 y 0.55 µM). Por último, se medirá la actividad catalasa por un método espectrofotométrico en las muestras incubadas con insulina y SNAP.

Resultados
En los niños obesos insulino-resistentes, los niveles basales de ROS son mayores a los encontrados en niños normopeso. Además, la incubación con insulina provoca un aumento en los niveles de ROS en todos los grupos incluidos. Esta incubación con insulina se traduce en un aumento de la actividad catalasa en niños normopeso como respuesta al aumento de ROS, respuesta no encontrada en el grupo de niños obesos insulino-resistentes, incapaces de variar su actividad catalasa respecto a los niveles basales. Por último, la incubación con un donador de NO resulta en una disminución de la actividad catalasa en todos los grupos, aunque más marcada en niños obesos insulino-resistentes.

Conclusiones
Los niños obesos insulino-resistentes tienen eritrocitos con mayor ambiente oxidativo, problemente, influenciado por la exposición constante a altos niveles de insulina. Este aumento de radicales libres y de insulina puede llegar a afectar al correcto funcionamiento de las defensas antioxidantes de estos niños, como reflejan las dinámicas observadas para la actividad catalasa en ambos diseños experimentales.

Crecimiento

PP1/d2-039
SITUACIÓN ACTUAL DE UN GRUPO DE ADULTOS JOVENES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL. COMPARACIÓN DE LA SITUACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y CLÍNICA ENTRE DOS GRUPOS (UNO QUE REALIZÓ CATH-UP Y OTRO QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE LA INFANCIA)

Vela Desojo, A.[1]; Gonzalez, M.R.[2]; Grau Bolado, G.[1]; Rodiguez Estevez, A.[1]; Portillo, N.[1]; Rica Echevarria, I.[1].

[1]Hospital Universitario De Cruces, Barakaldo, España; [2]Hospital De Crices, Barakaldo, España.

Introducción
Está descrito que los Pequeños para la edad gestacional (PEG), presentan un menor desarrollo neurocognitivo (en menor grado en los que realizan catch-up) y mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta. Hay un 10 % de PEG que no recuperan la talla y tienen indicación (si cumplen criterios) de tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH).

Objetivos
Establecer la diferencia entre niños diagnosticados PEG que hicieron o no catch-up (tratados con GH), en cuanto a: datos antropométricos al nacimiento (PN y LN), talla final respecto a su talla familiar (TF-TD), Índice de Masa Corporal (IMC), perfil lipídico,

metabolismo hidrocarbonado, tensión arterial (TA) y nivel académico valorado como estudios realizados.

Material y métodos
Se recogen datos de una muestra de 61 adultos nacidos PEG (tratados y no tratados con GH). Se obtuvo el consentimiento informado vía telefónica, así como los datos clínico-analíticos que fueron contrastados con la Historia Clínica. Se excluyeron los que fueron prematuros, paridad múltiple y aquellos con síndromes.

Resultados
GRUPO NO CATCH-UP: 30 adultos (15 mujeres). La edad media de 22.8 años (r: 18-30). Al nacimiento: PN (DE): media -2 DE [(r: -3.8- (-0.4)], LN (DE): media de -2.37 (-0.55 a -4.44). La duración de tratamiento con GH (años) ha sido de media: 6.7 (r: 1.5-12.5). La talla final (cm) en mujeres es de media 153 (r: 148-163,5) y en hombres es de una media de 167 cm (r: 160-170.5 cm). La TF-TD en DE fue de -0,57 (r: -2.05-1). La talla materna (cm) de media 155,3 (r: 143.5-170) y la paterna (cm) de media 168.5 (r: 158.5-182.5) habiendo sólo correlación de la talla final en DE con la talla materna (p: 0.01). El IMC actual medio es de 19.8 (r: 15.2-25). Sólo un paciente presenta sobrepeso y alteración del perfil lipídico. El 48,4% ha alcanzado niveles académicos Universitarios y el 32,3% ha cursado diplomatura. GRUPO CATCH-UP: 31 adultos (15 mujeres). Edad media de 27.5 años (r: 23-32). Todos PN y/o LN < 2DE; PN (DE): media -3.0 [(r: -4.5- (-1.6)], LN (DE): media de –3.2 (-4.7 a -1.99). La talla final (cm) en mujeres es de media 160.8 (r: 152-174) y en hombres de 169,7 cm (r: 160-189.0 cm). La TF-TD en DE: -0,31 (r: -2.7-1.54). Hay correlación de la talla final en DE tanto con la talla materna (p: 0.008) como con la paterna (p: 0.048). El IMC actual en DE medio es de 23,6 (r: 17,2-31,1). Tres adultos son obesos y seis presentan sobrepeso. El 25% ha presentado alteraciones en el perfil lipídico o alteración de la TA. Todos presentan obesidad o sobrepeso habiendo una correlación significativa (p:0.02). El 38 % ha alcanzado niveles académicos superiores, el 54.8% ha cursado diplomatura. Los datos antropométricos al nacimiento en el grupo que hizo catch-up son significativamente menores (p:<0.001). La media de la talla final es significativamente mayor en el grupo con catch-up(p<0,001). No hubo diferencia con respecto a TF-TD. El IMC es significativamente mayor (p: 0,001) en los que hicieron catch-up de los que han usado GH. Comentarios: - La antropometría al nacimiento es menor en los que recuperaron talla, pero la talla final es mayor. - Ambos grupos alcanzan niveles académicos similares - No hay diferencias entre ambos grupos en TF-TD. - El IMC es mayor en los que hicieron catch-up y presentan más riesgo cardiovascular.

Displasias óseas

PP1/d2-040
REVISIÓN DE DISPLASIA METAFISARIA TIPO SCHMID

Barreda Bonis, A.C.[1]; Santos Simarro, F.[1]; Parrón, M.[1]; Salcedo, M.[1]; Bezanilla, C.[2]; Ballesta Martínez, M.J.[3]; Sánchez Soler, M.J.[3]; Bahillo Curieses, P.[4]; Heath, K.[1]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [3]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [4]Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

Introducción
La displasia metafisaria tipo Schmid (MIM 156500) es una entidad infrecuente caracterizada por talla baja (130-160 cm) debido a acortamiento de huesos largos y genu varo, manifestándose ambos con la deambulación hacia el 2º-3º año de vida, cifoescoliosis progresiva con hiperlordosis lumbar, deformidad de la muñeca y miopía. Se debe a mutaciones en el gen COL10A1 (cr 6q21-q22), que codifica para la cadena alfa-1(X) del colágeno, de herencia autosómico dominante con penetrancia alta. Su diagnóstico diferencial con otras entidades con compromiso metafisario es primordial para ofrecer un seguimiento y terapias adecuadas. A continuación, se describen 6 casos remitidos a nuestro hospital para estudio.

Descripción de los casos (ver tabla)
Se presentan 6 casos, V/M: 2/4 con edades variables en su presentación (1 mes de vida-7 años 4 meses). El motivo principal de consulta fue la talla baja desproporcionada, rizomélica (4/6 casos), generalmente a partir del primer año de vida, con tallas bajas moderada-grave en última visita: entre -2.36 DE (paciente 21 meses) hasta -6.2 DE (paciente adulta). Además de talla baja, todos los pacientes de nuestra serie presentaron genu varo, siendo en uno de ellos el síntoma de derivación para estudio, manifestado con alteraciones en la marcha a la edad de 15 meses. Siguiendo en frecuencia, la hiperlordosis lumbar estuvo patente en 5/6 casos, presentando un caso en etapa adulta una escoliosis severa con espondiloptosis. Otros síntomas descritos fueron la coxa vara en 4/6, y miopía en 2 pacientes. A modo de curiosidad, un paciente fue diagnosticado precozmente en contexto de seguimiento de posible displasia de caderas neonatal. No hubo otros datos perinatales a destacar en la serie. Como hallazgos incidentales un paciente presentó un síndrome linfoproliferativo autoinmune por alteración en gen FAS y otro epilepsia, no relacionados con la displasia.

Las principales manifestaciones radiológicas se evidenciaron en extremidades inferiores con

	EDAD 1º CONSULTA MOTIVO	ANTECEDENTES FAMILIARES	CLÍNICA	RADIOLOGÍA	VARIANTE *COL10A1* (NM_000493.3)
1	Mujer 4 años. Talla baja desde los 15 meses	No	-Talla baja desde 15 meses. A los 4 años acude a consulta. Acortamiento EEII-rizomelia desde los 7 años. Talla 14 años (última consulta): 140.5 cm (-3.11 DE) -Hiperlordosis lumbar -Genu varo discreto -Coxa vara -Miopía	Anteversión femoral, genu varo (rx 9 años) Columna normal	c.1801T>A; p.(Tyr601Asn) de novo
2	Varón 10 meses. Genu varo derivado desde traumatología	No. Padre 162 cm (-2.41 DE) Madre 158 cm (-1.02 DE) Td: 153.5 ± 5 cm (-1.78 DE)	-Genu varo 10 m. Marcha anadeante. Bipedestación con apoyo a los 15 meses, marcha con apoyo desde los 20 meses. Gateo 18 meses. - Talla baja: 21 meses: 78 cm (-2.36 DE), rizomelia. -Hiperlordosis lumbar -Coxa vara - Síndrome linfoproliferativo autoinmune, variante patogénica en gen *FAS* (origen materno)	Irregularidad en extremos distales de las metáfisis con zonas escleróticas y líticas mezcladas, acopamiento metafisario leve, bilateral, de ambos extremos proximales y distales de fémures, tibia y peroné proximal y distal, así como radio y cúbito distal. Arqueamiento de miembros inferiores así como leve coxa vara. Impresiona tener leve ensanchamiento de costilla	c.1987dupT; p.(Tyr663Leufs*4) de novo
3	Mujer 2.5 años. Talla baja y genu varo	Sí. Madre: 150 cm (-2.36 DE), macrocefalia, hiperlordosis lumbar, coxa vara, genu varo	-Talla baja desproporcionada y miembros cortos: con 3 años y 6 meses 90 cm; -2.47 DE. -Hiperlordosis lumbar -Genu varo -Coxa vara	Ensanchamiento extremos proximales y distales de ambos fémures con irregularidad y esclerosis extremos internos. Estos cambios también se observan en tibias y en extremos proximales de ambos húmeros menos marcados.	c.1845T>G; p.(Tyr615*) herencia materna
4	Mujer de 7 años 4 meses. Talla baja desde 1º año, desde los 4 años en -3.7 DE	No. Padre 161.8 cm (-2.45 DE) Madre 155.3 cm (-1.47 DE) Td: 152.05 ± 5 cm (-2.01 DE)	-Talla baja desproporcionada, rizomelia. Talla: 105.1 cm (-4.02 DE). Braza: 108.4 cm (incrementada). TS: 61.2 cm; ratio TS/T 0.582 (2.88 DE) -Hiperlordosis lumbar -Genu varo leve - Ensanchamiento en muñecas y tobillos.	Ensanchamiento de metáfisis proximales y distales de fémures y tibias	c.1851T>G; p.(Asn617Lys)
5	Varón de 1 mes con hallazgo de cadera "inmadura" en ecografía realizada por presentación podálica. En traumatología realizan rx con anomalías en pelvis, completan con serie ósea donde objetivan afectación metafisaria	No. Padre: 167 cm (-1.63 DE) Madre: 167 cm (0.49 DE) Td: 173.5 ± 5 cm (-0.62 DE)	-Talla baja desproporcionada, rizomelia. Talla a los 17 meses: 74.5 cm (-2.62 DE). -Cifosis en sedestación -Genu varo a los 17 meses	Metáfisis ensanchadas, desflecadas e irregulares como hallazgo fundamental, en algunas de ellas se apreciar "corner fractures". Genu varo. Iliacos algo cortos, con escotaduras ciáticas cortas y acetábulos irregulares con ángulos aumentados. Ligera platiespondilia. Costillas ligeramente cortas, con ensanchamiento de las uniones costocondrales. Huesos largos sutilmente acortados. Impresión de braquidactilia y ligera rizomelia	c.1989C>G; p.(Tyr663*) de novo
6	Mujer de 6 años. Talla baja desproporcionada. Se perdió seguimiento hasta etapa adulta	No estudiados. Padre 153.7 cm (-3.71 DE). D. metafisaria. Madre 136.4 cm (-4.64 DE) Td: 138.55 ± 5 cm (-4.27 DE)	-Talla baja desproporcionada. Edad 23 años: talla 127.1 cm (-6.2 DE). Braza 132.5 cm, SS/SI=1.2, TS/T=0.56 (p95, 1.74 DE) - Escoliosis severa. Espondiloptosis L5-S1. Hiperlordosis lumbar. -Genu varo discreto -Coxa vara mínima -Miopía -Epilepsia	Escoliosis dorsal sin anomalías en la segmentación y formación vertebral, cuerpos vertebrales ligeramente altos y braquidactilia con falanges distales cortas	c.902C>G; p.(Pro301Arg)

irregularidad y ensanchamiento en metáfisis proximales y distales de fémur y tibia, en algún caso con acopamiento, además de genu varo, coxa vara y escoliosis.

Se realizó estudio familiar en 4 de los pacientes, siendo en 3 de ellos el origen de novo y uno heredado vía materna con clínica similar a la previamente descrita (talla baja -2.36 DE, hiperlordosis lumbar, genu y coxa varas). En cuanto a las variantes encontradas tres fueron de tipo missense, dos nonsense y una frameshift; todas en heterocigosis.

Conclusiones

- Hay que considerar la posibilidad de displasia esquelética ante talla baja desproporcionada o ante deformidades esqueléticas (genu varo, coxa vara, hiperlordosis lumbar).

- La displasia metafisaria tipo Schmid es una entidad infrecuente y es preciso su diagnóstico diferencial con otras patologías con compromiso metafisario tales como los raquitismos, de manejo terapéutico diferente. De hecho, se contraindica el tratamiento con vitamina D en esta displasia.

- Actualmente existe un ensayo clínico con carbamacepina, fármaco que proteolizaría el colágeno X anómalo, reduciendo el estrés en el retículo endoplásmico y así la severidad de esta enfermedad.

- Es preciso la derivación de estos pacientes a unidades de referencia para ofrecer estas alternativas terapéuticas.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Jun.670

PÓSTERES

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021 - Santiago de Compostela - Congreso virtual

SP2/d2d3-041 *Crecimiento*

¿LAS ALTERACIONES EN XLαS PODRÍAN ESTAR ASOCIADAS A TALLA BAJA?

Pereda Aguirre, A.[1]; Vado Ranedo, Y.[1]; Heath, K.E.[2]; Pozo Román, J.[3]; Santos Mata, M.Á.[4]; Artola Aizalde, E.[5]; Perez De Nanclares Leal, G.[1].

[1]Grupo de Investigación en Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba. OSI Araba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, España; [2]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, Madrid, España; [3]Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; [4]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España; [5]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Donostia, Donostia, España.

Introducción

GNAS (20q13.2-13.3), es un complejo locus sujeto a impronta, del cual derivan al menos cuatro transcritos (NESP55, GNAS, XL-GNAS and A/B), presentando alguno de ellos expresión especifica de alelo. Es bien conocido que las alteraciones en cualquiera de los dos alelos del transcrito *GNAS* (con expresión materna en tejidos en los que se encuentra improntado y bialélica en el resto) se asocian con defectos en el crecimiento esquelético, tanto de manera pre como posnatal. En cambio, resulta desconocido el efecto específico que ejercen las alteraciones en el transcrito XLαs (*eXtra Large Gs*α), codificado por el exón 1 alternativo que empalma mediante *splicing* alternativo con los exones 2-13 comunes del gen *GNAS*, y el cual presenta expresión paterna. Cuando las alteraciones se encuentran en los exones 2-13 comunes de ambos transcritos, es difícil establecer la influencia aislada que ejercen las alteraciones en cada uno de los transcritos alterados. Pero se ha observado que en los pacientes con pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) (alteración en el alelo paterno de *GNAS*), cuando las alteraciones se encuentran en el exón 1 especifico de *GNAS*, de manera que preservan intacta la función del transcrito XLαs, presentan un retraso en crecimiento intrauterino más leve que cuando la alteración se encuentra en los exones 2-13 comunes. Se cree que esto podría deberse a la función específica que ejerce XLαs, en el crecimiento esquelético.

Objetivo

presentar la posible implicación de alteraciones en XLαs en la talla baja

Pacientes y métodos

Se presentan 3 familias independientes en las que los probandos (P) se remitieron para estudio genético por presentar talla baja (TB) (P1) o sospecha de PPHP (P2, P3) y se estudiaron en mediante panel NGS de diseño propio. Tanto el estudio de confirmación de la variante como el estudio de cosegregación se realizaron por secuenciación Sanger. El estudio para la determinación de origen parental del alelo mutado, se realizó por RT-PCR específica de alelo y posterior secuenciación.

Resultados

Se identificaron tres variantes diferentes en heterozigosis, noveles y de significado incierto (VUS), en el exón 1 específico de XLαs (Tabla 1). Los estudios familiares sugieren que las variantes cosegregan con la clínica cuando éstas se encuentran en el alelo paterno.

Conclusión

Se describen tres familias en las que los estudios

realizados sugieren que las variantes identificadas en XLαs podrían estas asociadas a la talla baja y braquidactilia (BD) que presentan varios miembros de las familias. Son necesarios estudios adicionales para confirmar dicha asociación.

SP2/d2d3-042 *Crecimiento*

CALIDAD DE VIDA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON ANTECEDENTE DE NACER PEG

Vara Callau, M.[1]; Beisti Ortego, A.[2]; Marcelo Martín, I.[3]; Ferrer Lozano, M.[1]; Labarta Aizpún, J.I.[1]; De Arriba Muñoz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Fundación Hospital Calahorra, Calahorra, España; [3]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

Los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento (GHrh) que puede prolongarse muchos años, con distintos efectos a nivel de crecimiento, desarrollo y calidad de vida.

Objetivos

- Valorar la respuesta al tratamiento con GHrh en una cohorte de pacientes adultos nacidos PEG.
- Analizar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) reportada tras finalizar el tratamiento.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo de pacientes adultos con antecedente de nacer PEG que recibieron tratamiento con GHrh. Se analizaron datos auxológicos y clínicos desde nacimiento hasta talla final. En edad adulta han cumplimentado 2 cuestionarios de calidad de vida, *The Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults Measure* (Qol-AGHDA), que consta de 25 ítems con respuestas sí/no (cada una suma 1 punto y a menor puntuación total, mayor CVRS) y el Cuestionario de Salud SF-36, formado por 36 ítems en 8 escalas y dos medidas sumarias, física y mental (proporciona un perfil de calidad de vida en el que a mayor puntuación mejor CVRS).

Respecto al estudio estadístico, se ha evaluado inicialmente normalidad para aplicar tests en función de las variables a analizar. Se ha considerado significación $p<0.05$.

Resultados

Muestra de 116 pacientes con peso recién nacido -2,02±0,9g y longitud -2,57±0,9cm que iniciaron tratamiento con GHrh a una edad media de 9,3±3 años y con una duración 7,0±3 años (varones) y 4,8±2,4 (mujeres).

La edad media de inicio puberal en varones fue 12,4±1,2 años y en mujeres 10,8±1,3 con 2,9±1,2 años de media hasta la menarquía (13,7±0,78 años) Alcanzaron una talla de -1,61±0,78, similar a la genética (-1,29±0,78) con diferencia media entre ellas -0,27±1, siendo la respuesta positiva tanto si recibieron GHrh aislada (-1,56±0,69; 72% pacientes) o en combinación con análogos de gonadotropinas (-1,82±0,94; 28%). La talla adulta se relaciona con la talla genética ($r=0.^{645}$, $p=0.000$) y el resultado a largo plazo con la duración tratamiento ($r=0.240$, $p=0.011$) e inicio de éste en etapa prepuberal ($p=0.038$), comportándose la ganancia lograda en el primer año como un factor predictor del resultado final ($r=0.406$, $p=0.000$).

Presentan un perfil metabólico normal sin desarrollo de sobrepeso-obesidad.

La CVRS se pudo evaluar en el 25% (N=30) de los pacientes a una edad media de 22,4±3,2 años y pasados 8,4±3,4 tras finalizar el tratamiento (76% mujeres y 24% varones); con el cuestionario Qol-AGHDA se obtuvo una puntuación de 6,63±5.83 (IC: 4,44-8,82), comparable a la puntuación obtenida por población general (5,49 (IC: 5,27-5,71)) y que mejora el resultado de pacientes afectos de déficit de GH no tratados (9,4 (IC; 8,4-10,4)). Con SF-36 las puntuaciones medias superan el percentil 95 para población general de 18-24 años tanto de forma global como en las medidas sumarias Salud Física y Salud Mental. No se han obtenido diferencias según talla adulta, ni por sexo o nivel socioeconómico. Las respuestas obtenidas con ambos cuestionarios se correlacionan entre sí (r: -0,675 p: 0,000).

Conclusiones

-El tratamiento con GHrh en pacientes PEG presenta muy buena eficacia y se relaciona con la talla genética y duración del tratamiento, así como con su inicio en etapa prepuberal.

-En general, no se observan alteraciones en el desarrollo puberal ni de tipo metabólico.

- Los pacientes adultos con antecedente de tratamiento con GHrh por PEG presentan una buena CVRS respecto a la población general.

	SF 36	SALUD FÍSICA	SALUD MENTAL
N	30	30	30
Media	80,26	83,06	73,27
Desviación estándar	14,44	11,77	19,04
Mínimo	40,25	47,2	35,6
Máximo	97,5	99	96

SP2/d2d3-043 *Crecimiento*

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO: INFLUENCIA DE LA PUBERTAD EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Sánchez Malo, M.J.[1]; Hidalgo Sanz, J.[2]; García Ventura, M.[3]; Ferrer Lozano, M.[2]; De Arriba Muñoz, A.[2]; Labarta Aizpún, J.I.[2].

[1]Hospital Reina Sofía, Tudela, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [3]Centro de Salud Valdespartera, Zaragoza, España.

Introducción

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento es variable y se discuten los factores que determinan una mayor ganancia de talla.

Objetivos

Evaluar la respuesta al tratamiento en función de su inicio en etapa puberal o prepuberal.

Materiales y métodos

Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en 139 pacientes tratados por déficit de hormona de crecimiento (DGH) idiopático hasta talla adulta (TA). Se define DGH idiopático severo si el pico de GH máxima en los test de estímulo es <3 ng/ml, DGH parcial si se encuentra entre 3-10 ng/ml. Variables estudiadas: a)antecedentes familiares: talla materna, paterna y genética; b) antecedentes perinatales; c)antropometría durante el seguimiento y al inicio puberal: peso, talla, índice de masa corporal, velocidad de crecimiento, edad ósea y pronóstico de crecimiento (PC) y d) variables de respuesta final: TA, TA respecto a talla genética (TG), TA respecto al PC inicial, TA respecto a talla al inicio del tratamiento (TI) y TA respecto a talla al inicio puberal (TIP).

Resultados

139 pacientes (30.9% varones) con edad media inicio de tratamiento de 11.1±2.5 años, duración de 4.2±2 años y dosis media de inicio de 26.14±2 mcg/kg/día; siendo de 26,02±2,52 mcg/kg/día en aquellos que inician tratamiento en prepubertad, y de 26,33±2,14 mcg/kg/día en los que lo hacen en pubertad (p=0,454). La edad media al final del tratamiento fue de 16,5±1,1 años en varones y 14,7±0,9 años en mujeres. El 71.2% correspondían a DGH severo y el 28.2% a DGH parcial. La TG fue de -1,3±0,7 DE, la TI de -2,5±0,4 DE y el PC inicial de -2,19±0,6 DE. La edad media de la menarquia fue de 13,67±1 años.

Un 61,9% de los pacientes iniciaron el tratamiento con rhGH en prepubertad. Se alcanzó una TA que supera en desviaciones estándar (DE) a la TI con respecto a su población de referencia (TA= -1,28±0,6 DE y TI= -2,5±0,4 DE). La TA con respecto a la TG fue de 0,06±0,7 DE, y la TA con respecto al PC inicial de 0,9±0,6 DE. Se constató un incremento de la TA con respecto a la TI de 1,2±0,6 DE, siendo de +0,4±0,5 DE en prepubertad y de +0,84±0,6 DE en pubertad, sin diferencias entre sexos (p=0,794). La TA aumentó 0,57±0,6 DE con respecto al PC al inicio puberal, con diferencias estadísticamente significativas entre sexos (p=0,000). La ganancia puberal total (GPT) fue de 16,96±3,9 cm en mujeres y 25,04±5,3 cm en varones. Este incremento fue mayor en los pacientes que iniciaron el tratamiento en pubertad (GPT inicio tratamiento prepubertad: varones 24,24±4,7 cm, mujeres 16,74±3,9 cm; GPT

Tabla 1. Relación entre la respuesta final al tratamiento en función del inicio del mismo en la etapa prepuberal o puberal.

		Talla adulta - Talla genética (DE)			Talla adulta - Pronóstico de crecimiento (DE)			Talla adulta - Talla al inicio del tratamiento (DE)			Talla adulta - Talla al inicio puberal (DE)		
		x̄	σ	p	x̄	σ	p	x̄	σ	p	x̄	σ	p
Inicio del tratamiento en etapa prepuberal	sí	0,14	0,7	0,121	0,99	0,7	0,122	1,38	0,5	**0,001**	0,78	0,6	0,173
	no	-0,05	0,7		0,81	0,6		1	0,6		0,92	0,6	

x̄: media aritmética, σ: desviación típica, DE: Desviación Estándar, p: nivel de significación. Se considera significación estadística p<0,05.

inicio tratamiento pubertad: varones 26,90±6,2 cm, mujeres 17,29±3,9 cm; p=0,173).

Tanto los pacientes que inician tratamiento en etapa prepuberal (N=86, TA-TG=0,14±0,7 DE) como en etapa puberal (N=53, TA-TG=-0,05±0,7 DE) alcanzan su TG, sin diferencias entre ellos (p=0,126). El inicio del tratamiento en etapa prepuberal (tabla 1) y una mayor GPT se relacionaron con una mejor talla final (p=0,001, y r=0,507, p=0,00 respectivamente). Además, una mayor duración del tratamiento en prepubertad se correlacionó con una mejor respuesta final (r=0,328, p=0,00).

Conclusiones

• El inicio del tratamiento en etapa prepuberal, una mayor duración durante este periodo y una mayor ganancia puberal total son factores determinantes para alcanzar una mejor respuesta a largo plazo.

SP2/d2d3-044 *Crecimiento*

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Sánchez Malo, M.J.[1]; Hidalgo Sanz, J.[2]; Navarro Rodríguez-Villanueva, A.[3]; Ferrer Lozano, M.[2]; De Arriba Muñoz, A.[2]; Labarta Aizpún, J.I.[2].

[1]Hospital Reina Sofía, Tudela, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [3]Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud, España.

Introducción

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento es variable y se discute si el grado de déficit de GH es un factor determinante.

Objetivos

Valorar la eficacia del tratamiento en el déficit de hormona de crecimiento (DGH), y analizar si existen diferencias en función del nivel de secreción de GH, según sea DGH severo o parcial.

Material y métodos

Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en 139 pacientes tratados por DGH idiopático hasta talla adulta (TA). Se define DGH idiopático severo si el pico de GH máxima en test de estímulo es <3 ng/ml, y DGH parcial si está entre 3-10 ng/ml. Criterios de inclusión: pacientes con talla <-2 DE para edad y sexo al diagnóstico de DGH, con GH<10 ng/mL en dos test de estímulo, en tratamiento con GH durante al menos un año y que alcanzaron casi-talla TA. Variables estudiadas: 1) antecedentes genéticos: talla materna, talla paterna y talla genética (TG); 2) antecedentes perinatales; 3) pruebas de estimulación de GH (pico máximo de GH) en test de ejercicio físico, propranolol, clonidina e hipoglucemia inducida por insulina (ITT) y niveles de IGF-I e IGFBP-3; 4) antropometría durante el seguimiento: peso, talla, índice de masa corporal, velocidad de crecimiento, edad ósea y pronóstico de crecimiento (PC); 5) tratamiento: dosis de rhGH (mcg/kg/día) y 6) variables de respuesta final: TA, TA respecto a TG, TA respecto al PC inicial y TA respecto a talla al inicio del tratamiento (TI).

Resultados

139 pacientes (30.9% varones) con edad media inicio de tratamiento de 11.1±2.5 años, duración de 4.2±2 años, dosis media de inicio de 26.14±2 mcg/kg/día y edad media al final del tratamiento de 15,3±1,2 años. La TG fue de -1,3±0,7 DE, la TI de -2,5±0,4 DE y el PC inicial de -2,19±0,6 DE.

El pico máximo de GH en test de tras ejercicio simple fue 3,36±2,69 ng/ml (0,03-8,19 ng/ml); tras ejercicio más propranolol fue 4,04±2,57 ng/ml (0-9,86 ng/ml), tras clonidina fue 3,73±2,90 ng/ml (0-9,54 ng/ml), y tras ITT fue 3,80±2,03 (0,56-9,84 ng/ml), sin diferencias entre ellos. El 71,2% de los pacientes correspondían a DGH severo, y el 28,2% a DGH parcial. Las principales características descriptivas en función del tipo de DGH y subdividido por sexos se muestran en la tabla 1, sin objetivar diferencias en ninguna de las variables entre ambos grupos.

Tabla 1. Principales resultados del estudio en función del tipo de DGH (severo o parcial) subdividido por sexos y principales relaciones entre ellos.

		DGH SEVERO		DGH PARCIAL		p
N	Varones	31		12		
	Mujeres	68		28		
		x̄	σ	x̄	σ	
Test de estímulo con ejercicio físico		2,70	2,46	5,06	2,68	
Test de estímulo con propranolol		3,40	2,53	5,49	2,05	
Test de estímulo con clonidina		2,7	2,68	6,15	1,83	
Test de estímulo por ITT		3,58	2,08	4,50	1,69	
Edad cronológica al inicio del tratamiento (años)	Varones	11,49	3,20	11,00	3,80	0,670
	Mujeres	11,02	1,99	10,99	2,34	0,962
Peso al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-1,27	0,60	-1,35	0,40	0,678
	Mujeres	-1,22	0,58	-1,31	0,45	0,475
Talla al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-2,66	0,53	-2,59	0,53	0,702
	Mujeres	-2,44	0,46	-2,45	0,39	0,946
IMC al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-0,26	0,86	-0,42	0,56	0,559
	Mujeres	-0,43	0,77	-0,56	0,66	0,462
Dosis GH al inicio del tratamiento (mcgr/Kg/dosis)	Varones	26,09	1,99	25,46	3,71	0,473
	Mujeres	26,40	2,18	25,83	2,60	0,273
EC al inicio puberal (años)	Varones	13,00	0,97	12,22	1,49	0,050
	Mujeres	11,79	0,89	11,99	0,88	0,331
Peso al inicio puberal (DE)	Varones	-1,17	0,61	-1,13	0,46	0,830
	Mujeres	-1,07	0,67	-1,21	0,48	0,303
Talla al inicio puberal (DE)	Varones	-2,24	0,54	-1,88	0,72	0,077
	Mujeres	-2,09	0,60	-2,13	0,50	0,714
IMC al inicio puberal (DE)	Varones	-0,34	0,82	-0,55	0,48	0,426
	Mujeres	-0,49	0,84	-0,58	0,61	0,581
EC al finalizar el tratamiento (años)	Varones	16,61	0,99	16,25	1,24	0,327
	Mujeres	14,66	0,93	15,00	0,68	0,084
Peso en última consulta (DE)	Varones	-0,89	0,72	-0,73	0,87	0,509
	Mujeres	-0,71	0,67	-0,76	0,52	0,764
Talla en última consulta (DE)	Varones	-1,47	0,60	-1,20	0,66	0,206
	Mujeres	-1,21	0,54	-1,26	0,52	0,643
IMC en última consulta (DE)	Varones	-0,40	0,95	-,25	0,88	0,633
	Mujeres	-0,22	0,88	-,24	0,68	0,917
Duración tratamiento (años)	Varones	5,11	3,04	5,24	2,79	0,895
	Mujeres	3,64	1,58	4,00	1,90	0,339
Talla Adulta - Talla Genética (DE)		0,14	0,64	-0,12	0,79	0,04

DGH: Déficit de hormona de crecimiento. x̄: media aritmética. σ: desviación típica. ITT: hipoglucemia inducida por insulina. DE: Desviación Estándar. IMC: Índice de masa corporal. VC: velocidad de crecimiento. EC: edad cronológica. Mcg: microgramos. Kg: kilogramo. p: nivel de significación.

Se alcanzó una TA que supera en DE a la TI con respecto a su población de referencia (TA=-1,28±0,6 DE y TI=-2,5±0,4 DE). El tratamiento produce una ganancia de TA con respecto a la TG de 0,06±0,7 DE, y de TA con respecto al PC inicial de 0,9±0,6 DE. Se constató un incremento de la TA con respecto a la TI de 1,2±0,6 DE, sin objetivar diferencias entre sexos.

Las mujeres presentan una mejor TA con respecto al PC inicial (p= 0,00), sin diferencias entre sexos en el resto de variables de respuesta final. Aquellos pacientes con DGH severo presentan una mejor respuesta final en la variable TA con respecto a su TG (p=0,04), sin obtener diferencias en el resto de variables de respuesta final.

Conclusiones

• El tratamiento con GH permite alcanzar la TG.

• El pico máximo en los test de estímulo no discrimina la respuesta final, salvo en la variable TA con respecto a su TG, que es mayor en aquellos pacientes con DGH severo.

SP2/d2d3-045 *Crecimiento*

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

Muñoz Aranda, Á.; Fuentes Muñoz, I.; García-Quijada Gómez-Roso, M.; Sánchez-Dehesa Sáez, R.; Gómez Manchón, M.; Ramírez Fernández, J.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción

Los pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador, tienen indicación de tratamiento con rhGH.

Objetivo

Valorar la eficacia del tratamiento con rhGH en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) que han alcanzado la talla adulta.

Material y método

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de PEG tratados con rhGH desde Enero de 2007 y que han alcanzado talla adulta. Los datos han sido unificados según el Estudio Español 2010 en DE y analizados con IBM SPSS Statistics 22.

Resultados

11 pacientes cumplen los criterios de inclusión (diagnóstico de PEG, tratamiento con GH y talla adulta). 36.4% varones y 63.6% mujeres. Edad gestacional media 36.7 semanas (27-41 semanas). Del total, 6 (55%) cumplían el criterio de talla, 2 (18%) el de peso y 3 (27%) ambos. El peso al nacimiento fue de -1.7 +/- 0.78 DE (media +/- DE) y la talla de -2.32 +/- 0.55 DE. La edad media de inicio del tratamiento 7.4 +/-2.8 años, siendo un 36% menores de 6 años, y la talla de -2.65 +/- 0.26 DE. En el primer año de tratamiento, la velocidad de crecimiento fue de 8.73 +/-1.16 cm/año, con una ganancia de talla de +0.67 +/-0.26 DE y un incremento en la edad ósea de 1 +/- 0.44 años. El inicio de la pubertad se produjo a la edad de 11.8 +/-0.97 años en varones y 11.4 +/-1.71 años en mujeres, con un pico de velocidad de crecimiento de 9.52 +/-0.62 cm/año y 8.75 +/-1.08 cm/año respectivamente. Menarquia a los 13.4 +/- 2.44 años. Recibieron tratamiento durante 7.32 +/- 1.8 años, con una dosis media de 0.035 mg/kg. La talla diana de los pacientes era de -1.04 +/-0.64 DE y la talla adulta de -1.55 +/- 0.7 DE, alcanzando rango de talla diana un 72% de los casos (8 de los 11 pacientes).

Conclusiones

Nuestros datos apoyan la idea de que la hormona es efectiva, aunque los resultados que se han obtenido no alcanzan los porcentajes de normalización de talla de otros estudios. La edad de comienzo de tratamiento concuerda con lo publicado. Es probable que una edad de inicio temprana podría mejorar los resultados, por lo que debería hacerse un seguimiento más estrecho para iniciar el tratamiento lo antes posible.

SP2/d2d3-046 *Crecimiento*

EXPERIENCIA DEL USO DE INHIBIDORES DE LA AROMATASA PARA INCREMENTO DE LA TALLA FINAL EN PACIENTES DE TALLA BAJA Y/O MAL PRONÓSTICO DE TALLA FINAL.

Naranjo Gonzalez, C.; Bertholt Zuber, M.L.; Alonso Rubio, P.; Palenzuela Revuelta, I.; Pozas Mariscal, S.; Luzuriaga Tomás, C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

La talla baja inferior a talla genética (TG) y la talla baja idiopática constituyen un motivo de consulta

Sexo	36.4 % varones. 63.6% mujeres
Edad gestacional	36.7 semanas (27-41 semanas)
Criterios	Talla: 55% (6)
	Peso: 18% (2)
	Ambos: 27% (3)
Peso RN	-1.7 +/- 0.78 DE
Talla RN	-2.32 +/- 0.55 DE
Edad de inicio rhGH	7.4 +/-2.8 años. 36% < 6 años
Talla al inicio rhGH	-2.65 +/- 0.26 DE
Talla diana	-1.04 +/-0.64 DE
Velocidad de crecimiento tras 1 año rhGH	8.73 cm/año +/- 1.16 DE
Ganancia de talla tras 1 año rhGH	+0.67 +/- 0.26 DE
Inicio de pubertad	Varones 11.8 +/-0.97 años. Mujeres 11.4 +/-1.71 años
Pico velocidad de crecimiento	Varones 9.52 +/-0.62 cm/año. Mujeres 8.75 +/-1.08 cm/año
Menarquia	13.4 +/- 2.44 años
Dosis de rhGH	0.035 mg/kg
Años de tratamiento	7.32 +/- 1.8 años
Talla adulta	-1.55 +/- 0.7DE

frecuente. Para mejorar el pronóstico de talla final (PTF) de estos pacientes podemos intentar aumentar la velocidad de crecimiento o intentar prolongar el tiempo de crecimiento frenando la maduración ósea. Pretendiendo lograr esto último, diferentes grupos han utilizado inhibidores de la Aromatasa (Anastrozol) en varones.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de un grupo de varones pacientes de nuestro hospital, que presentaban un PTF inferior a su TG y/o percentil 3 y que recibieron tratamiento con Anastrozol 1mg/día para intentar mejorar su talla final (TF). Análisis estadístico mediante SPSS (v22).

Resultados
N=22. TG (21) 166.8±5.41 cm.
- Antecedentes:
PEG 31.8%(7), prematuridad 22.7%(5), pubertad precoz 40.9%(9), adelantada 18.2%(4). Déficit GH 13%(3), tratados inicialmente con GH y posteriormente asociaron Anastrozol.
- Datos al inicio:
EC 11.66±1.33 años (rango 10.5-14.3 años), EO 12.73±0.93 años (incremento EO 1.22±0.98 años).
Talla inicial 141.89±8.46 cm (SDS talla -0.97±1.32; el 36.4%(8) < -2SDS).
PTF previo a iniciar tratamiento (PTFi) 167.08±8.4 cm.
IMC 18.66±2.65 (SDS IMC -0.23±0.84).
- Fin tratamiento:
Duración media 25.52±7.8 meses. Ningún efecto adverso registrado.
EC 14,44±1,53 años. EO 14,49±1,03 años (acorde).
Talla fin tratamiento 160,4±7,48 cm (SDS -0,72±1,15).
PTF fin tratamiento 173,02±7,89 cm.
- Talla final:
TF (22) 169.5±6.59 cm (referida en varios pacientes medidos en farmacia o centro de salud).
TF acorde (±3cm) a TG 52.4%(11), vs al inicio del tratamiento PTFi acorde a TG 47.6%(10).
TF > TG 38.1%(8), vs al inicio PTFi > TG 19%(4).
TF < TG 9.5%(2), vs al inicio PTFi < TG 33.3%(7).
Promedio mejoría de TF respecto al PTFi +2.42 cm.
TF acorde (±3cm) a PTFi 13.6%(3).
TF > PTFi 63.6%(14), con ganancia de 6.42±3.46 cm.
TF < PTFi 22.7%(5), con diferencia de 5.39±2.02 cm.
Los 5 pacientes que no mejoraron su PTFi tuvieron una pubertad adelantada o precoz y 2 de ellos nacieron PEG.
- Análisis de correlaciones no paramétricas con asociación estadísticamente significativa ($p<0.05$):
• Relación inversa entre la SDS del IMC al inicio y mejoría en cm de la TF respecto al PTFi; pudiendo deducir que a mayor IMC menor efectividad del tratamiento.
• Relación entre mayor IMC y mayor adelanto EO.
• Relación inversa entre PTFi y mejoría en cm de la TF; pudiendo deducir que en pacientes con peor PTF inicial se puede obtener un mayor beneficio.
• Relación inversa entre EC inicial y TF; a mayor EC, menor TF.
• No encontramos significación estadística, pero podría ser clínicamente relevante, entre la mejoría de la TF y el desarrollo puberal: pacientes con pubertad normal presentaron una mejoría media de +5.17 cm, pubertad adelantada +1.8 cm y pubertad precoz +1.39 cm.

Conclusiones
El Anastrozol resultó ser un fármaco seguro a corto plazo, logrando una frenación de la maduración ósea, que mejoró el PTFi en la mayoría de pacientes (77.2%) y el 90.5% alcanzó o superó su TG.

No obstante, el reducido número de pacientes de nuestra serie supone una limitación y son necesarios estudios con grupos mayores para confirmar efectividad y a largo plazo para afirmar seguridad.

SP2/d2d3-047 *Crecimiento*
GROWTH WITHOUT GROWTH HORMONE. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO
Tomé Masa, I.; Cuenca Carcelén, S.; Güemes, M.; Pozo Román, J.; Martos-Moreno, G.Á.; Argente, J.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
Growth without growth hormone (GWGH) es un fenómeno poco frecuente, descrito en pacientes con tumores o patología estructural hipotalámica, en los que se mantiene una velocidad de crecimiento normal con niveles bajos de GH y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) tras recibir tratamiento de la patología subyacente. Entre las posibles hipótesis etiológicas se encuentran el hiperinsulinismo, la hiperprolactinemia y la hiperleptinemia, entre otros.

Objetivos
Analizar los parámetros clínicos, bioquímicos y las pruebas de imagen en pacientes con diagnóstico de GWGH.

Material y método
Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo y descriptivo en pacientes pediátricos diagnosticados de GWGH en los últimos 20 años en un hospital terciario.

Resultados
Se identificaron 8 pacientes (50% varones), todos ellos con patología estructural en el sistema nervioso central (cuatro craneofaringiomas, dos disgerminomas, un astrocitoma pilomixoide y una histioci-

tosis de células de Langerhans multisistémica). La mediana de edad al diagnóstico de la patología de base fue de 6,5 años (rango intercuartílico (RI) 3,22-9,8), y de 6,77 años (RI 4,37-9,12) al diagnóstico del déficit de GH.

Todos presentaban concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-3 bajas para su edad al diagnóstico del déficit de GH, a pesar de mantener una velocidad de crecimiento normal. Se realizó test de estímulo de GH en 6/8 pacientes, confirmándose el déficit en todos ellos. La edad ósea en ese momento se encontraba atrasada en todos los pacientes, con una mediana de retraso respecto a la edad cronológica de 1,35 años (RI 0,92-1,73). Ninguno de los pacientes desarrolló rasgos acromegaloides, pero seis presentaron obesidad en algún momento del seguimiento; uno de ellos, en contexto de tratamiento corticoideo a dosis elevadas, alcanzando normopeso tras disminución a dosis fisiológicas.

Se objetivaron concentraciones basales levemente elevadas de prolactina en cuatro pacientes (valor máximo: 77 ng/ml). En dos de estos casos, las concentraciones se normalizaron en los dos primeros años desde el diagnóstico de déficit de GH. Las concentraciones de insulina basal se hallaban por encima del rango de normalidad en 3 pacientes, con una mediana de 14,45 mcg/ml (RI: 5,4 -4,1). Un paciente presentó aumento de insulina hasta 117 mcg/ml a los 120 minutos durante el test de sobrecarga oral de glucosa.

Cinco pacientes recibieron tratamiento con GH, iniciándose a una mediana de edad de 12,6 años (RI 9,5-12,95) y sólo en uno de los casos se indicó tras el inicio puberal. Se dispone de talla final en 3 pacientes, alcanzando en todos ellos la normalidad y siendo acorde a la talla genética. Todos los pacientes estudiados desarrollaron evolutivamente déficit de TSH, ADH y ACTH. De los 5 pacientes que han alcanzado edad compatible con el inicio del desarrollo puberal, 4 asocian también déficit de gonadotropinas. Todos recibieron tratamiento hormonal sustitutivo.

Conclusiones

El exceso de peso, con o sin hiperinsulinemia asociada, y la hiperprolactinemia contribuyen potencialmente al fenómeno de GWGH. Sin embargo, no todos los pacientes con este patrón de crecimiento presentan dichas alteraciones, por lo que es probable que existan otros factores implicados en su desarrollo, actualmente desconocidos.

SP2/d2d3-048 *Crecimiento*

RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL EN EL DÉFICIT DE GH, LA BÚSQUEDA DE LA ORGANICIDAD

Pérez Iáñez, R.; Castiello, F.; Tejerizo Hidalgo, M.; Gómez Vida, J.M.

Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

Introducción

En la actualidad, el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento depende de pruebas de estímulo realizadas en el contexto clínico de talla baja. En el protocolo de estudio se incluye, una vez confirmado el déficit, la realización de RMN de la zona hipotálamo hipofisaria antes de solicitar tratamiento. Este requisito es propio del diagnóstico de déficit de GH y no es requisito en otras indicaciones terapéuticas de rGH incluidas las más recientes.

Caso clínico

Paciente de 8 años que ingresa en consulta para valoración pondoestatural. Madre sana con talla 154,6 cm., menarquia con 13 años. Padre sano con talla 166.5 cm. Somatometría AL nacimiento acorde a EG. Paciente colaboradora en consulta con buen rendimiento académico, hipermétrope con revisión reciente en oftalmología, sin otra sintomatología salvo preocupación por su talla aunque es consciente de la baja talla familiar. Exploracion: 8 años y 7 meses. Peso: 24.3 kg (p17, -0.97 DE). Talla: 117.2 cm (p<1, -2.57 DE). IMC: 17.69 % (p51, 0.03 DE). Superficie Corporal: 0.89 m2. Talla diana: 153.95 ± 5 cm (p5, -1.69 DE). Desarrollo prepuberal, sin axilarquia y sin estigmas malformativos resto de exploración física sin hallazgos. Datos complementarios: Primer test de estímulo propanolol y ejercicio con pico de 4.94 ng/ml Cariotipo 46 XX. Estudio molecular gen SHOX y región PAR1 negativo. Segundo test de estímulo con glucagón con pico de 6,29 ng/ml. Edad ósea retrasada aproximadamente 2 años.Con el diagnóstico de déficit y previa solicitud de tratamiento, nuestra paciente no refiere signo ni síntoma alguno que haga pensar organicidad más allá del déficit de GH asociado a baja talla, se solicita RMN craneal con los siguientes hallazgos: - Importante hidrocefalia con un índice de Evans de 0,41 y un tercer ventrículo de 19 mm de diámetro transversal, secundaria a la presencia de una masa intraventricular que ocupa el cuarto ventrículo casi en su totalidad de aproximadamente 35 x 35 x 32 mm en sus diámetros. Finalmente, el diagnostico fue de Ependimoma grado II.

Evolución

El ependimoma es un tumor de lento crecimiento que se origina de células de la pared de los ventrículos cerebrales o del canal ependimario, que afecta preferentemente a los niños y adultos jó-

venes Al crecer dentro de cavidades, el paciente permanece asintomático por mucho tiempo, adquiriendo el tumor grandes dimensiones antes de dar sintomatología.

Conclusiones
El estudio de Resonancia Magnética craneal es normal en la mayoría de pacientes diagnosticados de déficit de GH (80% en la mayoría de las series) y se asocia generalmente a déficit aislado y transitorio de la hormona del crecimiento. La anomalía más frecuentemente es la hipoplasia hipofisaria (10% de los casos). Otras alteraciones menos frecuentes son la patología compresiva y la hidrocefalia que, si es de instauración lenta, pueden producir alteraciones endocrinas como presentación, habitualmente pubertad precoz y en raros casos déficit de hormona del crecimiento como en nuestra paciente. ¿Deberíamos solicitar RMN craneal pretratamiento en todas las indicaciones?

SP2/d2d3-049 *Crecimiento*
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑO CON SÍNDROME DE NOONAN PREVIO A LA APROBACIÓN POR LA ASOCIACIÓN EUROPEA DEL MEDICAMENTO
Díaz Martín, C.; Dorta Luis, I.J.; Ontoria Bentancort, M.C.; García De Pablo, I.; Sáez Gallego, B.

HUNSC, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
El síndrome de Noonan es un trastorno genético autosómico dominante, secundario a mutaciones en genes que intervienen en la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK. Cursa con afectación multisistémica, asociando alteraciones endocrinológicas, entre las que destaca la talla baja por su alta frecuencia en estos pacientes. El uso de hormona de crecimiento recombinante (GHr) en este síndrome fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2020. El diagnóstico de la patología se basa en la sospecha clínica ante el fenotipo y comorbilidades del paciente, y su confirmación se realiza mediante estudio genético.

Descripción del caso/evolución
Paciente varón de 14 años de edad en seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica desde los 10 años tras ser diagnosticado de síndrome de Noonan. El paciente se encontraba en seguimiento en consultas de neuropediatría desde los 8 años por dificultad en el aprendizaje. Ante la sospecha de síndrome de Noonan por el fenotipo del paciente se solicitó un estudio genético en el que se detectó una mutación p.Glu69Gln en el gen PTPN11, la cual está asociada a dicho síndrome. Como antecedentes personales destaca TDAH, tratado con metilfenidato, miopía y liatisis biliar. No presenta otras comorbilidades, habiéndose descartado patología estructural cardíaca.

A la exploración al inicio del seguimiento destacaba una talla de 125,4 cm (p<1, -2,42 DE), peso de 25,3 kg, pterigium coli, pabellones auriculares bajos y posteriores, epicantus interno, boca en carpa, paladar ojival, frente abombada, pectus excavatum, mamilas separadas, cubito valgo y acortamiento del cuarto metacarpiano. La maduración ósea era acorde a su edad cronológica.

Durante su seguimiento mantuvo talla baja (<p1 y >-2.5 DE) y velocidad de crecimiento (VC) disminuida (<p10) de forma persistente. A los 12 años, presentó un test de estímulo con glucagón deficitario para hormona de crecimiento (pico máximo a los 120 minutos 4.71 ng/mL). En ese momento, presentaba desarrollo puberal Tanner 3, sin haber realizado estirón puberal, manteniéndose la edad ósea acorde. Los padres no deseaban nuevos estudios, por lo que se solicitó el uso compasivo de GHr, basándose en la bibliografía que sustentaba su uso en el síndrome de Noonan (no era indicación aprobada por EMA en ese momento). Se aprobó el uso de GHr y se inició su administración a los 13 años, que ha mantenido hasta la actualidad con buena adherencia y sin efectos adversos. En la última consulta, aunque lleva poco tiempo de tratamiento, se objetivó mejoría de los parámetros de crecimiento, presentando una talla de 146 cm (<p1, -2.4 DE) y VC p87.

Conclusiones
La alteración endocrinológica más frecuente en el síndrome de Noonan es la talla baja. El uso de GHr en estos pacientes fue aceptado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) en el año 2007, pero fue en abril de 2020 cuando su uso fue aprobado por la EMA, para pacientes con talla inferior a -2.5 DE. Hasta el momento se han encontrado resultados positivos con el uso de la hormona, como es el caso presentado. Se recomienda una valoración individual para su administración en pacientes con cardiopatía o afectación hematológica, aunque no existe evidencia en la bibliografía publicada de empeoramiento a estos niveles por el uso de la hormona. El análisis de los datos en pacientes ahora que su uso está aprobado en Europa permitirá tener un mejor conocimiento con respecto a este tema.

SP2/d2d3-050 *Crecimiento*
SÍNDROME 3M. DESCRIPCIÓN DE DOS PACIENTES CON TALLA BAJA EXTREMA
González Llorens, N.; Fábregas Martori, A.; Cueto González, A.M.; Lasa Aranzasti, A.; Mogas Viñals, E.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de 3M es una entidad sindrómica de muy baja prevalencia y de herencia autosomica recesiva caracterizada por retraso severo del crecimiento pre y posnatal, rasgos dismórficos faciales y trastornos esqueléticos. Se han identificado variantes patogénicas en los genes CUL7, OBSL1 y CCDC8.

Descripción de los pacientes
- PACIENTE 1: Niña de 9 años afecta de talla baja armónica severa desde el nacimiento. Cuarta gestación de 39 SG de padres de origen marroquí consanguíneos. Antropometría neonatal: peso: 2200 grs (-2,5 DE), longitud: 39 cm (-6,3 DE) y perímetro craneal: 33.5 cm (-0,5DE). Ausencia de crecimiento posnatal recuperador. Examen físico a la edad de 9 años: peso: 14.5 Kg (-3,2DE) y talla: 98.5 cm (-6,6DE), Tanner I. Fenotipo: frente ancha y prominente, cara triangular, narinas antevertidas, clinodactilia de V dedos manos bilateral, asimetría de tórax y talones prominentes. Exploraciones complementarias: perfil bioquímico normal, IGF1: 31,8ng/mL, IGFBP3: de 2,1ng/dL. Test de estímulo de secreción de GH con glucagón: pico secretorio máximo de GH de 15ng/mL. Serie esquelética y RM hipotálamo-hipofisaria normales. Cariotipo y array-CGH no muestra anomalías estructurales cromosómicas. Estudio de exoma: Variante NM_015311.2:c.1465C>T en homozigosis en el gen OBSL1 clasificada como patogénica, padres portadores. A la edad de 4 años se inicia tratamiento con GH con ausencia de respuesta.

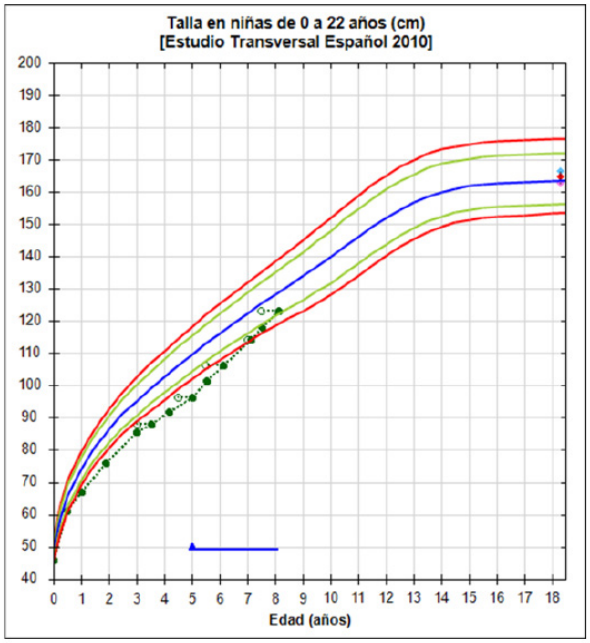
- PACIENTE 2: Lactante de sexo femenino de 6 meses, quinta gestación de 38 SG de padres marroquíes consanguíneos. Antropometría neonatal: peso: 1960 grs (-2,7 DE), longitud: 39.2 cm (-5,7 DE) y perímetro craneal: 34 cm (0 DE). Ecografía prenatal efectuada a las 23SG pone de manifiesto existencia de huesos largos cortos. Fenotipo: macrocefalia relativa, fontanela anterior amplia, cara triangular, frente prominente, raíz nasal deprimida y ancha con punta de nariz antevertida, angioma en filtrum y acortamiento rizomélico de las extremidades. A la edad de 6 meses presenta peso: 4030 g (-3,7DE) y longitud: 50.3 cm (-5.9 DE) con ratio segmento superior/longitud de 0.74 (>p95). Exploraciones complementarias: Perfil bioquímico normal. GH basal: 5.8ng/mL, IGF1: 56.32 ng/mL e IGFBP3: 2,05mg/L. Serie esquelética: normal. Estudio de exoma: Variante patogénica en homocigosis en el gen CUL7 (c.4451_4452del;NM_014780.4) y variante de significado incierto en homocigosis en el gen INPPL1 (c.1496C>T;NM_001567.3), variantes descritas en el gen INPPL1 se asocian a opsimodisplasia (displasia esquelética con retraso en la maduración ósea y enanismo congénito con dismorfismo facial).

Discusión
El síndrome de 3M es una enfermedad minoritaria que asocia talla baja extrema, dismorfia facial, micromelia, talones prominentes y anomalías esqueléticas (cuerpos vertebrales altos y huesos largos cilíndricos con diáfisis delgadas). El coeficiente intelectual de estos pacientes es normal. Se ha descrito asociado a insensibilidad a GH y/o a IGF-I. El uso terapéutico y respuesta al tratamiento con IGF-I recombinante en estos pacientes está por definir.

SP2/d2d3-051 *Crecimiento*
SÍNDROME 3M: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO
Muñoz Aranda, Á.; García-Quijada Gómez-Roso, M.; Fuentes Muñoz, I.; Sánchez-Dehesa Sáez, R.; Gómez Manchón, M.; Ramírez Fernández, J.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción
El síndrome de 3M se caracteriza por retraso en el crecimiento prenatal y postnatal grave, dismorfias faciales (cara triangular, dolicocefalia, mentón prominente, nariz carnosa, labios gruesos, cejas gruesas, surco nasolabial largo, hipoplasia de tercio inferior de la cara) y anomalías radiológicas (huesos tubulares largos y finos, cuerpos vertebrales altos). Es una entidad infrecuente, de herencia autosómica recesiva, y prevalencia desconocida. Los niveles de GH suelen ser normales, con respuesta variable al tratamiento. La talla final alcanzada suele ser entre 120-130 cm.



Gráfica 1. Evolución de la talla (cm). Línea azul: tratamiento

Descripción del caso
Mujer de 8 años de edad, remitida a los 17 meses por talla baja.
Antecedentes personales: parto pretérmino a las 36 semanas. PRN 2515 gr (p50), LRN 46 cm (p40), PC 32.5 cm (p40). Periodo neonatal normal. Lactancia materna. Velocidad de crecimiento disminuida desde el nacimiento.
Antecedentes familiares: Padre: 180 cm. Madre 160 cm. Talla diana 162.5 +/-5 cm (-0.1 DE). No antecedentes de talla baja familiar. No enfermedades de interés.
Exploración física en primera visita: peso 7900 gr (-2.37 DE), longitud 71 cm (-3.41 DE), PC 45.5 cm (-1.24 DE). Escaso panículo adiposo, cara triangular con frente abombada. Labios y nariz normales, orejas y pelo de implantación normales. Clinodactilia de 5º dedo de ambas manos. Cuello y tórax normales. No hiperlordosis. No hiperlaxitud articular. Soplo sistólico II/VI en borde esternal izquierdo, no irradiado. Resto sin alteraciones.

Pruebas complementarias realizadas:
• Hemograma, bioquímica, gasometría venosa y hormonas tiroideas normales.
• Anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, antigliadina y antitransglutaminasa negativos.
• Test de GH tras glucagón: 8.1 ng/mL.
• Cariotipo: normal, 46 XX.
• Ecocardiograma normal.
• Edad ósea igual a la cronológica
• Estudio genético molecular: variantes de cambio de sentido en heterocigosis compuesta identificadas en OBSL1, una de herencia materna y otra paterna.

A los 4 años y 11 meses, se comienza tratamiento con rhGH, mediante uso compasivo, a la dosis de a 0.04 mg/kg/día.
Auxología previa al tratamiento: talla -3.11DE, peso -1.79 DE, velocidad de crecimiento -1.53DE. IGF-1 98 ng/ml (p<25), IGF-BP3 4 mcg/mL (2-3.3).

Tras el inicio del tratamiento con rhGH se evidencia una buena respuesta de los factores de crecimiento (IGF-1 238 ng/ml, p97) que se traduce en aumento de velocidad de crecimiento (+2.68DE, +2.76DE y +2.87DE al año, dos y tres años de tratamiento, respectivamente) sin aceleración en la edad ósea. Actualmente, tras completar 3 años de tratamiento, su talla se encuentra en -1.34 DE, la edad ósea es igual a la cronológica y la talla pronóstico (159.5 +/-5 cm) acorde a la talla diana.

Conclusiones
1. El síndrome 3M es una entidad infrecuente cuyo diagnóstico definitivo es genético.
2. Debe sospecharse en el diagnóstico diferencial de talla baja severa con dismorfias compatibles.
3. Nuestro caso tiene especial interés dado que no presentaba retraso en el crecimiento prenatal y, hasta el momento, tiene una buena respuesta al tratamiento.
4. Dado el mal pronóstico de talla, consideramos que puede estar indicado el tratamiento de prueba con hormona de crecimiento, aunque son necesarios más estudios que correlacionen genotipofenotipo y respuesta al tratamiento con rhGH.

SP2/d2d3-052 *Crecimiento*
SÍNDROME DE ALAZAMI. UNA NUEVA CAUSA DE ENANISMO PRIMORDIAL
Cruz-Rojo, J.; Garzón-Lorenzo, L.; Gómez-Cano, M.Á.; Lázaro-Rodríguez, I.; Pérez-De La Fuente, R.; Sánchez-Del Pozo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Alazami es una enfermedad recesiva rara causada por alteraciones en homocigosis o heterocigosis compuesta de pérdida de función en el gen LARP7, que codifica para una proteína relacionada con el metabolismo del RNA. En concreto, la proteína LARP7 se une al RNA no codificante 7SK, sirviendo de anclaje para una pequeña ribonucleoproteína nuclear (7SKsnRNP), fundamental para la estabilidad y la función del RNA. Además también está implicada en otros procesos de transcripción y traducción.

En la literatura se han descrito 24 pacientes afectados, pertenecientes a 12 familias diferentes, presentando todos ellos una serie de características comunes: talla baja, en algunos casos próxima al enanismo primordial; retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual moderada o severa; y dismorfias faciales, incluyendo frente prominente, ojos hundidos, hipoplasia malar, nariz ancha y boca grande con dientes separados. Otras características como microcefalia, defectos cardíacos congénitos y trastornos del espectro autista aparecen casi en la mitad de los casos.

Descripción del caso
Adolescente mujer de 17 años, en seguimiento en consultas desde los 5 años de edad, por asociación de hipocrecimiento de inicio prenatal con mala evolución, asociado a dismorfias faciales y discapacidad intelectual moderada.

Embarazo controlado, CIR en el tercer trimestre. Inducción del parto por sospecha de pérdida de bienestar fetal. RNT 39 semanas (LRN 42.5 cm, -3DE; PRN 2.200g, -2.3 DE; PC 32 cm, -1.3 DE). No antecedentes familiares de interés.

Previa a su derivación realizados varios estudios genéticos, incluyendo cariotipo, MLPA 7q11.23;

reordenamientos subteloméricos; estudio del gen PTPN11; y estudio X frágil, sin alteraciones.

A la exploración física destaca talla baja proporcionada, frente prominente, nariz ancha y boca grande. Palmas y plantas con piel fina y descamación. Talla 132.7 cm (-4.8 DE). Peso 27.8 Kg (-3.2 DE).

Evolución
A lo largo de su seguimiento la paciente ha mantenido talla muy baja con edades óseas acordes a su edad cronológica. A los 10 años se inició tratamiento con rhGH por el antecedente de PEG sin crecimiento recuperador, retirándose a los 2 años por escasa respuesta. Inicio del desarrollo puberal a los 10 años y medio aproximadamente con progresión adecuada y menarquia a los 13 años.

Ante la sospecha de un posible origen genético del cuadro se solicitó exoma dirigido a genes relacionados con discapacidad intelectual, encontrándose dos variantes patogénicas en heterocigosis compuesta en el gen *LARP7* (NM_015454.2: c.690_699delinsTCCAAGCCAATAGACAATA:p.(Lys230AsnfsTer5) y c.834dup:p Arg279ThrfsTer5), ambas heredadas de cada uno de sus progenitores, y que presumiblemente originan un codón de parada prematuro.

Los hallazgos clínicos y el estudio molecular son compatibles con el diagnóstico de síndrome de Alazami.

Conclusiones
Presentamos un caso de enanismo primordial asociado a discapacidad intelectual y dismorfias faciales, encontrándose mediante técnicas de secuenciación masiva una variante en heterocigosis compuesta patogénica en el gen *LARP7*, responsable del síndrome de Alazami. Gracias a estas técnicas estamos asistiendo en la actualidad a un mayor número de casos con diagnóstico genético de talla baja asociada a otras características clínicas.

SP2/d2d3-053 *Crecimiento*
SÍNDROME PRADER-WILLI: REVISIÓN DE LOS CASOS EN LOS ÚLTIMOS 14 AÑOS

Megido Armada, A.[1]; González López, C.[1]; Rodríguez Dehli, A.C.[2]; Pérez Méndez, C.[3]; Pérez Gordón, J.[1]; Riaño Galán, I.[1].

[1]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [2]Hospital San Agustín, Aviles, España; [3]Hospital de Cabueñes, Gijón, España.

Introducción
El síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno genético raro. El diagnóstico precoz, la atención temprana y el manejo interdisciplinario junto con la administración de la hormona del crecimiento (rhGH) han mejorado la calidad de vida de los pacientes con SPW.

Objetivos
Describir las características clínicas y genéticas de los pacientes diagnosticados de SPW en nuestra comunidad autónoma.

Materiales y métodos
Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de SPW entre 2006 y 2020. Variables recogidas: datos prenatales, tipo de parto, síntomas o signos neonatales, diagnóstico genético, edad al inicio de tratamiento con rhGH, evolución del crecimiento y masa grasa corporal, talla final y complicaciones durante el seguimiento. Recogida de datos en base a la historia clínica digitalizada.

Resultados
Muestra de 8 pacientes (3 varones), rango de edad al diagnóstico 0-16 meses, donde el signo más frecuente fue la hipotonía neonatal y dificultades en la alimentación (8/8), con fallo de medro en la etapa infantil. Un paciente fruto de técnicas de reproducción asistida (ICSI), con gestación gemelar y hermano gemelo no afecto del SPW. Alteraciones prenatales en 3/8 pacientes (menor movilidad fetal, polihidramnios y crecimiento intrauterino retrasado). Un parto por ventosa, resto por cesárea; bajo peso al nacimiento en 5/8, un caso de parto prematuro. Genética: disomía uniparental materna 3/8, defectos de imprinting 2/8 y 3/8 pacientes con microdelección paterna en la región 15q11-q13. Todos los pacientes recibieron rhGH, con un rango de edad al inicio de tratamiento: 1,8-4,3 años. La talla al diagnóstico en 4/8 fue de <2DS; uno de los pacientes ha alcanzado la talla adulta. El tratamiento con rhGH fue bien tolerado salvo en un paciente, que se suspendió la rhGH temporalmente por SAHS y hubo dificultad para su aprobación en dos casos por escoliosis. Todos los pacientes presentaban alteraciones del desarrollo psicomotor y del comportamiento en distinto grado; tras inicio de rhGH mejoría del tono muscular. Otras alteraciones asociadas: criptorquidia en 2/3 varones, dos pacientes presentaron en la evolución hipotiroidismo central precisando tratamiento sustitutivo, y 3/8 con sobrepeso u obesidad. Todos los pacientes han tenido seguimiento multidisciplinar por parte de endocrinología, nutrición, neurología, salud mental, atención temprana, logopedia, rehabilitación, traumatología y otorrinolaringología.

Conclusiones
El tratamiento con rhGH ha sido seguro y eficaz en lo pacientes con SPW, mejorando la talla y el tono muscular. Un punto de mejora sería no retrasar el inicio del tratamiento. Para optimizar la evolución de estos pacientes, es indispensable el seguimien-

to por parte de un equipo multidisciplinar, así como programar una adecuada transición a la unidad de adultos.

SP2/d2d3-054 *Crecimiento*

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL: NUESTRA EXPERIENCIA

Dabad Moreno, M.J.; Manzanero Maqueda, M.D.C.; Ruiz Cano, R.; Cerdán Oncala, S.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.

Introducción

El retraso del crecimiento durante la vida intraútero pone en marcha una serie de mecanismos metabólicos compensadores que pueden persistir durante toda la vida, ocasionando alteraciones no solo perinatales, sino también durante la infancia y en la edad adulta. Entre las diferentes patologías relacionadas con los niños PEG se encuentran: talla baja, problemas del neurodesarrollo, síndrome metabólico y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Alrededor del 85 % de los PEG realizan una recuperación postnatal del crecimiento. En la actualidad, el tratamiento de los niños PEG sin recuperación postnatal de la talla con hormona de crecimiento (GHr) ha demostrado mejorar la talla final y, en principio, sin un empeoramiento significativo del perfil metabólico o incluso con efectos positivos.

Objetivos

Analizar los beneficios del tratamiento con GHr en los niños PEG de nuestra consulta y la repercusión de dicho tratamiento a nivel de perfil lipídico e hidrocarbonado.

Material y método

Se analizan los niños PEG de nuestra consulta en tratamiento con GHr desde su autorización para esta indicación hasta febrero de 2021. Se han recopilado diferentes variables: edad de inicio del tratamiento y la pubertad; sexo; talla al inicio, durante el tratamiento y final y diana; velocidad de crecimiento; edades ósea y gestacional (EG); peso y longitud neonatal (PRN y LRN); valores analíticos (IGF-1/IGFBP3 y perfiles lipídico e hidrocarbonado). Se ha empleado estadística descriptiva y test de correlaciones y de comparación de dos medias paramétricos/no paramétricos mediante SPSS (significación estadística si $p<0,05$).

Resultados

Se analizaron un total de 62 pacientes (27 niños, 35 niñas), de los cuales 30 (48,4%) fueron prematuros, con unas medias de PRN de -1,85 DE y LRN de -3,22 DE. 25 casos (40,3%) alcanzaron talla adulta, de los cuales 15 alcanzaron la talla diana ±5 cm y uno la superó. El tiempo medio de tratamiento con GHr fue de 78 meses, mejorando la DE de talla todos los casos con respecto a la DE al inicio del tratamiento (media +1,44 DE). La mejoría en la talla final fue mayor con una mayor duración del tratamiento, con un mayor tiempo de tratamiento antes del inicio de la pubertad y con una menor edad de inicio del tratamiento ($p<0,05$). La VC y la aceleración de la edad ósea fueron mayores en los primeros años de tratamiento, así como la mejora de la talla en DE, con estabilización e incluso empeoramiento de la misma en los últimos años de tratamiento. En la Tabla 1 se pueden observar los resultados obtenidos en los perfiles hidrocarbonado y lipídico.

Conclusiones

El tratamiento con GHr ha sido efectivo en mejorar la talla en todos los casos, obteniéndose mejores resultados en los niños con menor edad al inicio de la terapia, con una mayor duración del tratamiento antes de la pubertad y con una mayor duración del tratamiento.

Las DE de talla mejoraron durante los primeros años de tratamiento para sufrir un descenso en los últimos años antes de alcanzar la talla final, en consonancia con las variaciones de la velocidad de crecimiento. El perfil hidrocarbonado y los triglicéridos empeoraron con la terapia, pero sin alcanzar valores patológicos. Sin embargo, las cifras de LDL-colesterol mejoraron. Los resultados obtenidos en nuestro análisis son similares a los encontrados en otros estudios.

Tabla 1. Comparación de medias de diferentes parámetros bioquímicos antes y tras tratamiento con GHr.

	IGF1 (ng/ml)	IGBP3 (ng/ml)	Glucemia (mg/dl)	HbA1c (%)	Insulina (ng/ml)	Colesterol (mg/dl)	HDL-col (mg/dl)	LDL-col (mg/dl)	Triglicéri-dos (mg/dl)
Media pre-tratamiento	106,40	3,40	79,55	4,87	2,62	165,98	59,75	95,16	59,97
Media fin tratamiento	376,68	4,82	85,72	5,00	8,28	157,95	60,42	82,33	72,77
p	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,85	0,01	0,00

SP2/d2d3-055 *Crecimiento*
TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN TALLA BAJA IDIOPÁTICA. ESTUDIO PILOTO LONGITUDINAL

García Salamanca, Y.Á.[1]; Ambrojo López, B.[2]; Álvarez Schettini, I.[3]; Gómez Muñoz, M.[4]; Martínez-Aedo Ollero, M.J.[4]; López Siguero, J.P.[4].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España; [3]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
El término talla baja idiopática (TBI) agrupa una serie de entidades clínicas de etiología desconocida que cursan con retraso crónico del crecimiento, talla inferior a –2 DE y mal pronóstico de talla adulta. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento.

Los datos de los que disponemos actualmente, parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI sería segura y eficaz para promover el crecimiento en un porcentaje de pacientes, aunque con un grado variable en la respuesta individual.

Objetivos
Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con hormona del crecimiento en niños con talla baja idiopática durante el primer año de tratamiento, con criterios de inclusión unificados y acuerdo con la Comisión de Farmacia.

Métodos
Estudio descriptivo, longitudinal, durante el periodo comprendido entre 01/09/2015 a 01/02/2021. Se seleccionaron un total de 18 niños con talla baja idiopática que cumplieron los siguientes criterios de inclusión, establecidos junto con el servicio de farmacia, para uso "off label" del tratamiento: talla inferior a –3.0 DE, velocidad de crecimiento inferior a -1.0 DE, edad ósea retrasada de al menos un año y estadio prepuberal, consensuando unos criterios de respuesta al primer año de tratamiento (ganancia de talla de +0.3 DE y aumento de velocidad de crecimiento a +1.0 DE).

Resultados
Se seleccionaron un total de 18 pacientes (61.1 % varones) con diagnóstico de talla baja idiopática que cumplían los criterios de inclusión. La edad media al inicio del tratamiento fue de 9.33 (2.1) años. El IMC medio fue de -1.23 (0.53). La talla media diana fue de -1.38 (0.91).

Del total, el 38,9% (7 pacientes) no habían completado el primer año de tratamiento con GH y el 5,5 % (1 paciente) suspendió la terapia de manera precoz por debut de DM tipo I antes de completar el año.

Se observa que con el tratamiento hubo una ganancia media de talla en el primer año de +0,45 DE y una ganancia en la velocidad de crecimiento de +0,48 DE.

El 90% de los pacientes cumplió los criterios de respuesta el primer año de tratamiento.

La dosis de GH media fue de 0.033 mg/kg/día (0.0034) y no se modificó durante el seguimiento.
No se observaron efectos adversos durante el primer año de tratamiento.

Conclusiones
Los datos que aporta el estudio parecen indicar que el tratamiento con GH es un tratamiento seguro que mejora la talla y la velocidad de crecimiento al año en niños con talla baja idiopática (La ganancia de talla en el primer año de tratamiento no fue diferente a la de los niños en tratamiento por déficit aislado de GH de nuestra casuística (0.49 DE). *An Pediatr (Barc)2019;90 (5): 285-292)*.

Son necesarios estudios posteriores con un volumen mayor de pacientes y un seguimiento hasta su talla final.

SP2/d2d3-056 *Crecimiento*
VALORACIÓN ENDOCRINOLÓGICA EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

Corredor, B.; Martín, Á.; Zubicaray, J.; Sevilla, J.; Argente, J.

Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
La anemia de Fanconi (FA) es una enfermedad genética poco frecuente, que cursa con anemia aplásica, pudiendo presentar otras manifestaciones multiorgánicas. Alrededor del 60% presentan talla baja (TB), con una altura media de -2,2 DE. La mayoría de trabajos que han valorado la etiología de la TB no han llegado a conclusiones relevantes.

Objetivos
Descripción de las características clínicas y alteraciones endocrinológicas en pacientes con FA y análisis de su posible relación con la talla.

Pacientes y métodos
Estudio transversal, realizado entre 2019-2020 de los 31 pacientes en edad pediátrica con FA. Se realizó valoración auxológica junto con análisis bioquímico de la función renal, del eje hipotálamo-hipofi-

sario, del metabolismo hidrocarbonado, así como estudio radiológico del área hipotálamo-hipofisaria mediante resonancia magnética.

Resultados
De 31 pacientes (19 niñas) con mutación en *FANC-A* (n=27), *FANC-D2* (n=1) y *FANC-G* (n=3). Respecto a los datos antropométricos al nacimiento, sólo 4 fueron RNPT. La mediana del PRN fue de -1.62 DE (*IQR*:-2.1; -1.2); sólo 9 de 26 presentaron un PRN inferior a -2 DE. La mediana de LRN fue de -1.67 DE (*IQR*:-2.36; -0.88);10 de 24 presentaron LRN inferior a -2 DE. No se encontraron diferencias entre sexos. En la primera valoración a los 9,7 años (±4,2) con estadio puberal Tanner I (n=21) Tanner II (n=1), Tanner III (n=1), Tanner IV (n=2) y Tanner V (n=6). El 54.8% (17/31) presentan una altura por debajo de -2 SD [-2.07 SD (IQR: -2.96, -1.09)]. En relación a su talla diana (TD): 12 de 22 (54%) se encontraban en -2 DE. El 86 % (19/22) presentaba una talla inferior a su TD. Los pacientes que alcanzaron talla final (n=6) se encontraron en -2,3 DE (±0,82) de su TD. La fracción atribuible de exposición a trasplante en pacientes con TB fue del 42% IC95%(71-85), siendo no significativo. La media del IMC fue de -0,74 DE (±0,83). No se encontró correlación entre la talla y la antropometría al nacimiento o la tasa de filtrado glomerular.

Todos presentaron niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 dentro de la normalidad, con excepción de un paciente con diagnóstico de déficit de GH. En 4 pacientes se valoró el eje hormona de crecimiento-factores de crecimiento, observándose una disminución de los niveles de estaniocalcina 1 (STC1) en los pacientes puberales con respecto a controles sanos.

En 9 pacientes se valoró la morfología hipofisaria. El volumen de la glándula hipofisaria fue normal [0.45 SD (IQR: -0.21; 0.75)], a excepción de una paciente con déficit de GH, la cual presentó un volumen de – 2.98 SD con neurohipófisis ectópica localizada en tallo hipofisario.

Sólo 5 pacientes presentaron otras alteraciones endocrinológicas, diferentes de la TB:2 mostraron insuficiencia suprarrenal secundaria a tratamiento con corticoides en el contexto del trasplante, 2 presentaron hipogonadismo hipergonadotropo tras trasplante y 1 un déficit de GH. Junto a ello, 4 pacientes presentaron hipertirotropinemia aislada y otros 4 alteración de la glucemia en ayunas.

Conclusión
- La talla baja es frecuente en pacientes con la anemia de Fanconi y no parece estar en relación con una deficiencia de hormona de crecimiento; sin embargo, no puede excluirse una alteración en la regulación periférica del eje hormona de crecimiento-factores de crecimiento actualmente en estudio.

SP2/d2d3-057 *Displasias óseas*
ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA PACIENTE CON HIPOCONDROPLASIA

Sánchez Sánchez, A.; Domínguez Riscart, J.; Morales Pérez, C.; Arellano Ruiz, P.; Morales Arandojo, P.; Lechuga Sancho, A.M.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizomélica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y lordosis lumbar progresiva. Aproximadamente el 70% de los casos están causados por mutaciones en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). El FGFR3 codifica un receptor transmembrana de tirosina cinasa (TKR) ubicado en la superficie celular de fibroblastos y queratinocitos.

La Acantosis Nigricans (AN), se asocia con frecuencia a la hipocondroplasia con mutaciones de ganancia de función del FGFR3, (siendo la que más frecuentemente la asocia, la mutación p. Lys650Thr), sin alteración del metabolismo hidrocarbonado, lo que se atribuye a que dichas mutaciones inducen la activación, proliferación y diferenciación de fibroblastos y queratinocitos.

La aparición de AN en pacientes con hipocondroplasia podría llevar a dudas sobre la actitud diagnóstica, en cuanto a la necesidad de estudiar el metabolismo hidrocarbonado, por lo que debemos prestar atención a otros indicadores.

Caso clínico
Niña de origen magrebí que consulta a los 5 años y medio por hipocrecimiento disarmónico. Su padre tiene una talla de 148.9 cm (p<1, -4.46 DE), con acortamiento rizomélico de extremidades. Los datos de longitud al nacer de la paciente (50cm; p63, +0.34 DE), contrastan con las mediciones ecográficas prenatales que determinaban acortamiento de huesos largos. A lo largo del seguimiento, la talla se va afectando progresivamente hasta llegar a 115.7 cm a los 9 años 7 meses (p<1,-2.99 DE), haciéndose cada vez más evidente el acortamiento rizomélico de las extremidades (Braza: 108.7 cm), con macrocefalia relativa (P. cefálico: 54 cm; p90, 1.3 DE), frente abombada, lordosis lumbar y sobrepeso [IMC: 22.71% (p95, +1.65 DE)], sin otros hallazgos de interés.

Siendo el cariotipo normal, 46 XX, la secuenciación del gen FGFR3 detecta una variante patogénica en el exón 14 (NM_000142) c.1949A>C; p.(Lys650Thr) en heterocigosis. Presenta además glucemia altera-

da en ayunas (102-105 mg/dl), por lo que se realiza una sobrecarga oral de glucosa en la que alcanza cifras de 281 mg/dl de Glucosa a los 60 min con insulina de 202.3 UI/mL a los 60 min, constatándose una alteración en la tolerancia de glucosa, hiperinsulinismo reactivo e insulinorresistencia.

Comentarios
Al presentar nuestra paciente la mutación en el gen del FGFR3 que podría justificar la AN, pudiendo ser ésta además más marcada por su tinte racial, la presencia de alteración de la glucosa en ayunas fue clave en la indicación de la SOG que permitió diagnosticar con exactitud su alteración de la tolerancia a la glucosa, y que a su vez podría estar empeorando la AN.

SP2/d2d3-058 *Displasias óseas*
DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE DE HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Carcavilla, A.; Barreda Bonís, A.; Lostao Fernández, C.; Modamio Hoybjor, S.; Heath, K.; González Casado, I.

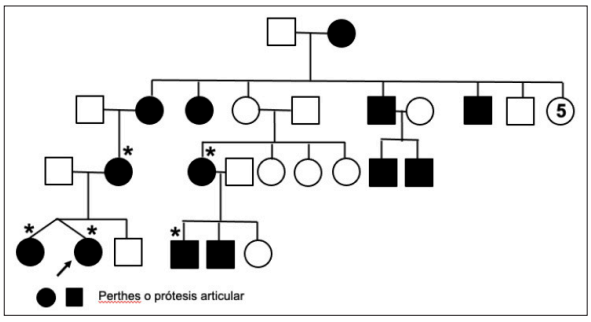
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La displasia epifisaria múltiple de herencia autosómica dominante (DEM-AD) es una displasia ósea de presentación precoz en la infancia. Habitualmente se manifiesta como dolor en las caderas y/o rodillas después del ejercicio. Se asocia a talla en límite bajo de la normalidad. La deformidad articular progresa con la edad resultando en osteoartritis de instauración precoz, particularmente en articulaciones grandes. Con frecuencia se observa osificación retrasada de las epífisis, antes de la aparición de los síntomas. Las anomalías suelen ser más pronunciadas en las rodillas y caderas, donde puede semejar una enfermedad de Perthes.

En aproximadamente el 50% de los casos se identifican variantes patogénicas en *COMP*, en el 20% en *MATN3*, en el 10% en *COL9A1, COL9A2 y COL9A3,* y en el 10% restante no se identifica la causa.

Describimos una familia con varios miembros afectos de DEM-ED cuyo paciente índice nos fue remitida por cojera con sospecha de enfermedad de Perthes y en la que varios familiares habían sido diagnosticados de enfermedad de Perthes bilateral.

Descripción de los casos
Niña de 2 años 11 meses en seguimiento en la consulta de reumatología por episodios de cojera intermitente desde los 2 años de vida. En los episodios de cojera las ecografías articulares muestran derrame articular escaso. Se solicita radiografía de caderas con sospecha de enfermedad de Perthes, que muestra un defecto de osificación de ambas epífisis femorales proximales que hace pensar en una displasia ósea. Se realizó RM de caderas en la que se objetivan núcleos de osificación de cabezas femorales de maduración retrasada y aspecto irregular, sin signos de enfermedad de Perthes u osteonecrosis.
En la serie ósea se objetivan epífisis pequeñas para la edad, algunas fragmentadas y esclerosas, con cuellos femorales algo anchos y cortos. Igualmente se observan platillos vertebrales con osificación lineal en muchos niveles, llamativo para la edad.
En el momento de la evaluación la paciente tenía una talla en percentil 5 (talla diana en p23), sin clara desproporción a la exploración.
Su hermana gemela es seguida en consultas de reumatología por el mismo motivo; en el momento de la exploración tiene una talla en un percentil 5, igualmente sin datos claros de desproporción.
Su madre mide 153 cm y tiene afectación de ambas caderas y rodillas, habiendo sido operada de condromalacia de ambas rodillas a los 12 años de vida.
La anamnesis identifica múltiples casos familiares con varios casos etiquetados de enfermedad de Perthes bilateral, así como varios casos de osteoartritis precoz que han precisado recambio articular (figura 1).



Se realizó estudio molecular mediante panel NGS de displasias esqueléticas identificándose la variante c.653A>G, p.(Tyr218Cys) en MATN3 en la paciente índice, su hermana, su madre, así como una prima de la madre y uno de sus hijos.

Conclusiones
La displasia epifisaria múltiple de herencia autosómica dominante puede manifestarse con episodios de dolor articular en la infancia, y etiquetarse erróneamente de enfermedad de Perthes. La asociación de varios miembros familiares con episodios de Perthes-like, la talla baja, y la osteoartritis precoz con necesidad de recambio articular debe hacernos pensar en esta entidad. Entre sus causas genéticas, las alteraciones en *MATN3* son la segunda causa más frecuente, después de las alteraciones en *COMP*.

SP2/d2d3-059 *Displasias óseas*
DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA AXIAL EN 2 HERMANOS CON DIFERENTE EXPRESIVIDAD CLÍNICA

Gonzalez Jimeno, A.; Marbán Calzón, M.; Belmonte Pintre, Z.; Alcaide Sarabia, M.; Resa Serrano, E.; Muñoz Serrano, A.

Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
Las displasias espondilometafisarias (DME) constituyen un conjunto de displasias de genética heterogénea que afectan al crecimiento y a la marcha, manifestándose a lo largo del segundo año de vida. Se distinguen diferentes tipos de displasia espondilometafisaria en función de la localización y la gravedad de las afectaciones metafisarias. Dentro de las formas de herencia autosómica recesiva, encontramos la displasia espondilometafisaria axial (DME axial), caracterizada por retraso progresivo del crecimiento posnatal con acortamiento rizomélico de las extremidades, deformidad e hipoplasia torácica, así como distrofia retiniana.

Caso 1
Niño seguido en nuestra Consulta desde los 7 años 11 meses por deformidades óseas e hipocrecimiento. Primer hijo de padres jóvenes, de nacionalidad rumana, no consanguíneos. Tallas medias en ambas familias: madre 158 cm (-1.02 DE) y padre 175.6 cm (-0.29 DE) con artrosis precoz de columna y caderas y uso de lentes correctoras: hipermetropía, astigmatismo y afecto de distrofia retiniana.

Embarazo espontáneo, controlado con ecografías prenatales normales. Somatometría neonatal normal. Peso y talla por debajo del percentil 3, a lo largo del 2º año de vida hasta la actualidad.

Seguimiento en otro hospital por ostecondroma en la pierna izquierda desde los 16 meses
Sigue revisiones en Cirugía Pediátrica, desde los 2 años por deformidad condromanubrial y desde los 2 años y medio en Oftalmologia (OFT) por dificultad en la visión lejana y antecedente paterno: electrofisiología ocular compatible con cuadro de distrofia de conos y bastones.
Rinoconjuntivitis y asma estacional por alergia a pólenes, gramíneas y olivo.
Exploración física (Edad 7 años 11 meses): Peso: 16 kg (-2.32 DE). Talla: 112 cm (-3.11 DE). Cociente SS/SI: 1, braza: 108 cm.
Hipocrecimiento disarmónico. Deformidad condromanubrial. Tumoración distal en pierna izquierda compatible con osteocondroma y en hueco poplíteo compatible con quiste de Baker. Test de Adams: giba lumbar izquierda, dismetría pierna derecha.
Analítica básica y hormonal normal. Se realiza serie ósea completa que muestra signos de DME con tórax estrecho,costillas cortas con extremos anteriores ahuecados y acampanados, leve platispondilia y displasia metafisaria de los fémures proximales.
Ecocardiografía y valoración ORL normal. RMN craneal y cervical dentro de la normalidad.

Caso 2
Niño seguido en nuestra Consulta desde los 4 años 8 meses por deformidades óseas, percibidas un año antes. Hermano menor del caso 1.
Embarazo espontáneo, controlado con ecografías prenatales normales. Somatometría neonatal normal. Evolución ponderoestatural adecuada.
Exploración física (Edad 4 años 8 meses): Peso: 16.3 kg (-0.83 DE). Talla: 102.5 cm (-1.35 DE). P. cefálico: 53 cm (1.34 DE). Cociente SS/SI: 1.2, braza: 102 cm.
Aspecto sutilmente displásico que impresiona de acortamiento de extremidades de tipo rizomélico. Deformidad condromanubrial. Marcha con tibias varas.
Se realiza serie ósea completa que muestra signos de DME similares a su hermano. Pendiente de realización de electrofisiología ocular. Resto de estudio normal.

Resultados
Con el diagnóstico de sospecha de DME se solicita estudio genético (panel de displasias óseas) encontrándose dos mutaciones patogénicas en el gen CFAP410 (C21orf2;_NM004928.2) en heterocigosis compuesta, heredada cada una de un padre. Estos resultados permiten confirmar el diagnóstico clínico de displasia espondilometafisaria axial en ambos pacientes.

Conclusiones
Se presenta una familia con dos hermanos afectos de DME axial con diferente expresividad clínica. Nuestros casos destacan la importancia de realizar

una exhaustiva historia clínica familiar tras objetivar un caso índice de displasia ósea y la utilidad del estudio radiológico para la orientación del estudio genético.

SP2/d2d3-060 *Displasias óseas*

DISPLASIA ESQUELÉTICA POR GEN ACAN (SÍNDROME DE TALLA BAJA, CON O SIN EDAD ÓSEA AVANZADA Y OSTEOARTRITIS DE INICIO PRECOZ)

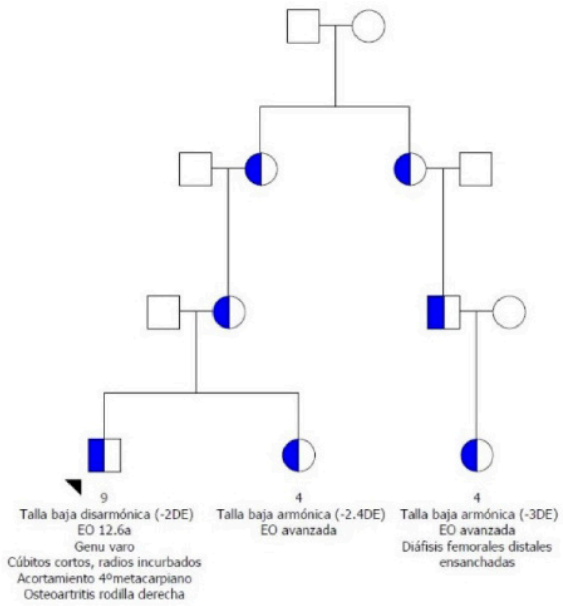
Aguilar-Riera, C.[1]; Arciniegas, L.[2]; Murillo Vallés, M.[1]; Ros Peña, A.[1]; Fernández-Alvarez, P.[2]; Clemente, M.[2]; Yeste, D.[2].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El agrecano es una glicoproteína estructural de la matriz extracelular del cartílago con un elevado contenido de glicosaminoglucanos y que está presente en el cartílago articular, en el cartílago de crecimiento y en el cartílago del disco intervertebral. Las variantes patogénicas bialélicas son causa de la displasia espondiloepifisaria, tipo agrecan (OMIM#612813) mientras que la presencia de variantes patogénicasen heterocigosis determinan la displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley (OMIM#608361) y talla baja asociada o no a aceleración de la maduración ósea e inicio precoz de osteoartritis y/o osteoartritis disecans, osteocondritis disecante familiar (OMIM#165800). En este trabajo se presentan las características clínicas de una serie de 5 pacientes con variantes patogénicas en heterocigosis en el gen ACAN.

Figura 1: Árbol genealógico familia 2



Pacientes

Familia 1- paciente índice: Niña prepuberal de 9 años y 4 meses con talla baja (-2,2 DE) disarmónica y edad ósea de 10 años. Padre con talla baja disarmónica (-2,7 DE), talla materna (-1 DE). Destaca fenotipo con retrognatia y orejas de implantación baja. Serie esquelética normal. La secuenciación del exoma identifica una variante patogénica en heterocigosis en el gen *ACAN* (c.1097dup (p.(Glu367*) 1) confirmada mediante secuenciación Sanger, no descrita anteriormente.

Tabla 1 Características de los pacientes con variante *ACAN*

	FAMILIA 1	FAMILIA 2			FAMILIA 3
	Paciente 1	**Paciente 2**	**Paciente 3**	**Paciente 4**	**Paciente 5**
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Peso Nacimiento DE	-0.28	-1.0	-1.5	-0.23	-0.82
Long. Nacimiento DE	-2.21	-3.5	-2.9	-1.61	-3.0
Talla padre DE	-2.7	-1.6	-1.6	-3.0	-1.16
Talla madre DE	-1.0	-3.7	-3.7	-1.0	-2.6
Primera visita					
Edad (años)	9a 4m	9a 9 m	4a 6 m	4a 3m	9a 8m
Edad ósea (años)	10	12.6	7	5.7	10
Talla (DE)	-2.7	-2	-2.4	-3	-2.6
Ratio Talla sentada / Talla de pie	p90	p75	p25	p3	p50
Fenotipo	Retrognatia/orejas implantación baja	Genu varo	Normal	Normal	Normal
Serie esquelética	Normal	Cubitos cortos y radios incurvados	Normal	Diáfisis femorales distales ensanchadas.	----
Osteoartritis	No	SI	No	No	No
IGF1 ng/ml	198.5 (+1.0 DE)	264.7(+1.1DE)	61.7 (+0.5DE)	140.4 (+1DE)	108 (+0.5DE)
Mutación ACAN	c.1097dup	c.7276G>T	c.7276G>T	c.7276G>T	c.11061_1062del
Cambio proteína	p.Glu367*	p.Glu2426*	p.Glu2426*	p.Glu2426*	p.(Phe354Cysfs*13)

Familia 2 - paciente índice: Niño prepuberal de 9 años y 9 meses con antecedentes familiares de talla baja idiopática. Presenta talla disarmónica (-2DE) y edad ósea 12.6 años. Presenta genu varo no severo sin otras alteraciones morfológicas. Serie esquelética: cubitos cortos y radios incurvados y acortamiento 4º metacarpiano. Presenta osteoartritis en rodilla derecha. Hermana y prima hermana de 4,6 años y 4,3 años respectivamente, con tallas bajas armónicas (-2.4 DE y -3.0 DE respectivamente). En ambas la edad ósea está avanzada. Fenotipo normal. La serie esquelética es informada como normal en la hermana, mientras que en la prima hermana se aprecian diáfisis femorales distales ensanchadas. Se identifica una variante patogénica en ACAN (c.7276G>T; p.(Glu2426*)) en la secuenciación del exoma confirmada por secuenciación de Sanger en todos ellos (Figura 1), descrita en la literatura.

Familia 3 - paciente índice: Niña prepuberal de 9 años y 8 meses con talla baja armónica (-2,6 DE) y edad ósea de 10 años sin características fenotípicas valorables. Madre con talla baja armónica (-2,6 DE) con osteocondritis de rodilla de repetición. La talla paterna es de -1.1 DE. La secuenciación del exoma identifica una variante patogénica en heterocigosis en el gen *ACAN* (c.11061_1062del p.(Phe354Cysfs*13)), confirmada mediante secuenciación Sanger no descrita previamente.

Conclusión

En los últimos años se han identificado nuevos pacientes y variantes patogénicas del gen ACAN con características fenotípicas y radiológicas muy variables sin ser constante la desproporción esquelética y el avance de la maduración ósea. La mayor parte de nuestros pacientes presentan talla baja armónica y edad ósea avanzada, dos de ellos presentan anomalías esqueléticas en el esqueleto axial y uno osteoartritis de inicio precoz. El estudio del gen ACAN- debe ser incluido en el estudio de los pacientes con talla baja idiopática. Son precisos más estudios para establecer la correlación genotipo - fenotipo en los pacientes con variantes genéticas en el gen ACAN.

SP2/d2d3-061 *Displasias óseas*

DISPLASIA ESQUELÉTICA SECUNDARIA A VARIANTES PATOGÉNICAS EN HETEROCIGOSIS EN RMRP

Sánchez Conejero, M.; González De Buitrago Amigo, J.; Acosta Hurtado, C.; Álvarez Mateos, M.C.; Galán Bueno, L.; Pascual Moreno, P.

Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.

Introducción

Las variantes en el gen RMRP (9p13) se asocian al espectro clínico hipoplasia pelo-cartilago / displasia anauxética (HPC-DA), que incluye diferentes fenotipos, con herencia autosómica recesiva. Dicho espectro fenotípico está caracterizado por talla baja disarmónica, hiperlaxitud articular, alteraciones inmunitarias, anemia, incremento del riesgo de neoplasias, alteraciones en desarrollo puberal, manifestaciones gastrointestinales….

Se describe a continuación el caso de un paciente con 2 variantes patogénicas en el gen *RMRP*.

Caso clínico

Varón de 9 años en seguimiento desde el primer año de vida en Endocrinología Pediátrica por hipocrecimiento.

Antecedente de PEG sin crecimiento recuperador posterior, por lo que se indica tratamiento con hormona del crecimiento a los 4 años (talla -3,47 DE), con buena respuesta.

Antecedentes familiares: talla diana 169 cm (-1,32 DE). En rama paterna talla baja no filiada (2 familiares con talla baja extrema: 110-130 cm). No consanguinidad.

Progresivamente, asocia un fenotipo donde destaca braquidactilia de manos y pies, cuello corto, obesidad troncular, hiperlaxitud articular y *genu valgo* que precisa intervención a los 7 años (hemiepifisiodesis de fémur distal derecho). Cabello normal. En estudio radiológico de rodilla y posterior ampliación mediante serie ósea se observan metáfisis distales de fémur, tibia y peroné anchas y con esclerosis (*imagen anexa*).

Ante la sospecha clínica y radiológica de displasia ósea, se solicita panel genético hallándose 2 variantes en heterocigosis en el gen RMRP (NR_003051.3: n.(-14_3dup); (196 C>T), heredada cada una de un progenitor. Ambas variantes habían sido descritas previamente en pacientes con displasia ósea metafisaria dentro del espectro clínico HPC-DA.

En última revisión se informa a los padres de los resultados y se decide de manera conjunta suspender el tratamiento con hormona de crecimiento ante el riesgo incrementado de malignidad en esta patología. Estudio de inmunidad celular y humoral normales.

Comentario
La combinación de diferentes características clínico-radiológicas conforman diferentes fenotipos dentro del espectro de esta entidad. El caso presentado corresponde a una displasia metafisaria sin manifestaciones extraesqueléticas.

El diagnóstico etiológico ha permitido en este paciente una adecuación del tratamiento, un seguimiento dirigido a descartar patología asociada y un asesoramiento genético.

SP2/d2d3-062 *Displasias óseas*
DISPLASIA GELEOFÍSICA TIPO II ASOCIADA A MUTACIÓN SOBRE FBN1. A PROPÓSITO DE UN CASO

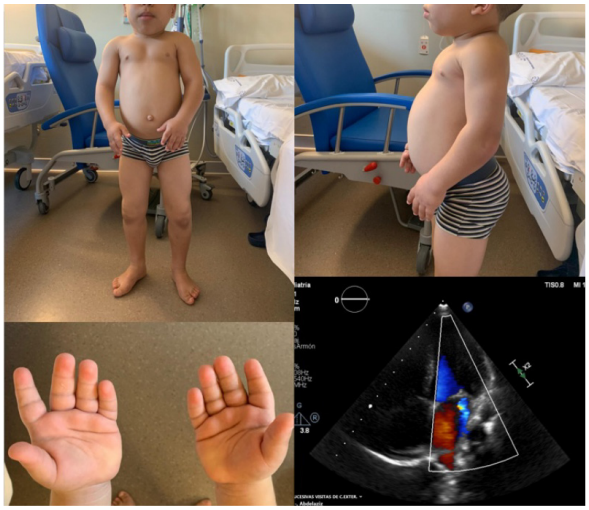
Gonzalez Cabaleiro, I.[1]; Arias García, L.[2]; Arosa Sineiro, C.[2]; Rey Cordo, C.L.[3]; Balado Insunza, M.D.L.N.[2].

[1]Alvaro Cunqueiro Vigo, Rande, España; [2]Alvaro Cunqueiro Vigo, Vigo, España; [3]Alvaro Cunqueiro Vigo, vigo, España.

Introducción
Las displasias acromélicas son un grupo de trastornos heterogéneos de enfermedades óseas caracterizados por baja estatura, braquidactilia, extensión articular limitada y piel engrosada. Se han identificado mutaciones en varios genes para estos trastornos: LTBP2, ADAMTS10, ADAMSTS17 y FBN1 para el síndrome de Weill – Marchesani, ADAMTSL2 para la displasia Geleofísica tipo I de herencia AR y FBN1 para la displasia acromícrica y displasia geleofísica tipo II de herencia AD, que codifican proteínas implicadas en la red microfibrilar.

Clínicamente la displasia geleofísica tipo II, presenta un aspecto facial característico con “cara feliz”: nariz corta, hipertelorismo, filtrum largo y labio superior delgado. Habitualmente presentan acortamiento del músculo de la pantorilla y tendón de Aquiles que da lugar a una marcha de puntillas. Presentan retraso en la edad ósea, epífisis en forma de cono, deformidades ovoideas en cuerpos vertebrales, y silla turca en J. Característicamente suelen presentar manifestaciones relacionadas con un defecto de almacenamiento de los glicopéptidos en los lisosomas, como insuficiencias valvulares que condicionan el pronóstico, estenosis traqueales y hepatomegalia o estreñimiento pertinaz.

Caso clínico
Presentamos el caso clínico de un niño de 14 años procedente de Marruecos que ingresa por sospecha de enfermedad de depósito. Como antecedentes personales de interés su padre falleció a los 30 años de un evento cardiovascular no especificado y su madre y hermanastros son sanos.
Talla 110 cm (-7,7 DS) y peso 25 kg (-3 DS). A la exploración destaca un fenotipo tipo Hurler con presencia de facies tosca, macrocefalia, hipertelorismo, respiración bucal con macroglosia (Mallampati III), edema subcutáneo duro generalizado junto a acortamiento de huesos largos, metacarpos y falanges. Se objetiva abdomen distendido con presencia de hepatoesplenomegalia y estreñimiento pertinaz. A nivel respiratorio, presencia de tiraje intercostal en reposo, con soplo sistólico II/VI. Marcha de puntillas.
Ante la duda diagnóstica, se solicitaron GAGs en orina que fueron negativos y estudio genético enfocado a displasias óseas. RM sin alteraciones significativas y serie ósea. A nivel cardiológico presenta una válvula mitral con velos engrosados e insuficiencia leve-modera con datos de HTP incipiente. A nivel respiratorio se realiza una polisomnografía donde se objetiva un SAOS moderado-severo. La espirometría mostraba un patrón restrictivo moderado.
Ante el estreñimiento pertinaz con Bristol 1-2 con hábito cada 15 días se realizó una biopsia rectal por sospecha de aganglionismo en quirófano mediante anestesia general. Durante el procedimiento se objetivó dificultad para realizar IOT por vía aérea difícil. En el postoperatorio inmediato presentó labilidad respiratoria con dificultades para el manejo de la vía aérea y necesidades crecientes de soporte por lo que ante obstrucción severa de vía aérea de forma mantenida se decide la realización de una traqueostomía. Se decide realización de un TAC cervical y reconstrucción que muestran la presencia de estenosis traqueal a nivel supraglótico.



Finalmente se obtuvo el resultado del estudio genético que mostraba exoma con mutación FBN1 c.5243G>A en heterocigosis compatible con una displasia acromiélica.

Conclusiones/Comentarios
Como conclusión, la mutación genética de nuestro paciente junto a las condiciones clínicas orienta hacia el diagnóstico de displasia geleofísica tipo II, el cual presenta un pronóstico condicionado por su actual insuficiencia mitral e insuficiencia respiratoria. Se encuentra a tratamiento con macrogol y metoclopramida para control de su estreñimiento y respiratoriamente estable con la cánula de traqueostomía.

SP2/d2d3-063 *Displasias óseas*
MUTACIÓN C.2710C>T EN EL EXÓN 41 DEL GEN COL2A1 COMO RESPONSABLE DE SÍNDROME DE STICKLER TIPO 1 DE MANIFESTACIÓN NEONATAL

Nso Roca, A.P.; Ferrández Mengual, D.; Sánchez Ferrer, F.

Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d´Alacant, España.

Introducción
El colágeno tipo II es el principal tipo de colágeno sintetizado por condrocitos y el vítreo adulto. Las colagenopatías de tipo II incluyen una amplia variedad de displasias esqueléticas que van desde trastornos letales, como como la acondrogénesis, hasta la osteoartritis adulta de inicio temprano en el extremo más leve del espectro.

El síndrome de Stickler es la forma más frecuente de colagenopatía de tipo II. El fenotipo clásico incluye miopía precoz, hipoacusia neurosensorial progresiva, laxitud articular y manifestaciones esqueléticas variables. Tiene una incidencia estimada de 1 por cada 7500-9000 recién nacidos vivos. En la actualidad, se distinguen 3 tipos de síndrome de Stickler autosómico dominante: el tipo 1, debido a mutaciones heterocigotas en el gen COL2A1; el tipo 2, debido a mutaciones heterocigotas en el gen COL11A1 y el tipo 3 o Stickler no ocular en pacientes con mutación en el gen COL11A2. Recientemente, se ha descrito una forma recesiva causada por mutación en el gen COL9A1. La mayoría de las mutaciones sin sentido de COL2A1 conllevan sustituciones de un solo nucleótido que modifican los residuos de glicina necesarios para la correcta formación del dominio de triple hélice. Estas mutaciones resultan en una haploinsuficiencia del colágeno tipo II que altera la integridad del cartílago articular. Sólo se han descrito unas pocas mutaciones no relacionadas con la glicina. Entre ellas, destacan las sustituciones de arginina por cisteína.

Descripción del caso
Presentamos el caso de un niño con síndrome de Stickler con manifestaciones clínicas desde el periodo neonatal. Se trata de un varón nacido en la semana 38+6 de gestación con un peso de 2680 gr (-1.51 SDS) y una talla de 44 cm (-3.52 SDS) y fenotipo peculiar: aspecto tosco, dolicocefalia, raíz nasal ancha y deprimida y rizomielia.

La madre era sana y el padre tenía antecedentes de talla baja rizomiélica sin filiar, fisura palatina, miopía magna, retraso madurativo e hipoacusia neurosensorial. La serie ósea detectó un aumento del diámetro anteroposterior del cráneo y acortamiento de extremidades de predominio proximal, sin otras alteraciones asociadas. La IGF1 fue de 15 ng/ml. El estudio genético objetivó la mutación c.2710C>T p.(Arg904Cys) en el exón 41 del gen COL2A1, que también se encontró en el padre. A los 3 años de vida, el paciente presenta hipoacusia neurosensorial bilateral con necesidad de audífonos e hipermetropía con endotropia alternante, con fondo de ojo normal hasta el momento. La talla es de 87.5 cm (-3.05 SDS) y la IGF1 de 122 ng/ml.

Conclusiones
Las colagenopatías de tipo II engloban un amplio espectro de fenotipos de distinta gravedad. El síndrome de Stickler tipo 1 se caracteriza por alteraciones oculares, hipoacusia y displasia epifisaria. Sin embargo, la heterogeneidad clínica y genética es amplia. La variante c.2710C>T p.(Arg904Cys) hallada en nuestro caso implica la sustitución de una arginina en la posición X del triplete Gly-X-Y del dominio helicoidal de la cadena α1 de procolágeno II y se ha asociado a síndrome de Stickler con afectación ocular. Los hallazgos de nuestro paciente y su progenitor concuerdan con los escasos estudios previos que muestran que la variante p. (Arg904Cys) se encuentra con mayor frecuencia en fenotipos graves.

SP2/d2d3-064 *Displasias óseas*
NUEVAS CAUSAS GENÉTICAS DE TALLA BAJA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Lázaro Rodríguez, I.[1]; Sánchez Escudero, V.[2]; Márquez Marina, S.[1]; Gómez Manjón, I.[1]; Manso Pérez, A.[1]; Garzón Lorenzo, L.[1].

[1]Hospital Doce de Octubre, Madrid, España; [2]Hospital Severo Ochoa, Madrid, España.

Introducción
La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuente en endocrinología infantil. Diferenciar a qué pacientes debe realizarse estudio genético constituye un reto hoy en día. Los estudios genéticos están adquiriendo cada vez mas importancia en este campo al identificarse nuevos genes implicados y ligados a fenotipos específicos de hipocrecimiento.

Descripción del caso
Varón de 10 años en la actualidad, derivado a nuestras consultas a los 9 años para valoración por talla baja de origen postnatal y fenotipo peculiar. Antecedentes de prematuridad de 31 semanas, embarazo gemelar bicorial biamniótico por fecundación in vitro con embriones congelados procedentes de los padres. Antropometría normal al nacimiento.
En seguimiento por neuropediatría por retraso madurativo con afectación predominante del lenguaje. En seguimiento también en digestivo por enfermedad celiaca diagnosticada al año de vida. Aporta cariotipo, arraysCGH, estudio gen SHOX y PTPN11 normales así como analítica de sangre con IGF-1 y BP3, perfil tiroideo y prolactina normales. Edad ósea retrasada 2 años con disociación de carpo y falanges.

A la exploración: Talla 118.4 cm (-3.2 DE) Peso 22.1 kg (-1.7) IMC 15.76 kg/m^2 (-0.8 DE) P. Cefálico 49 cm (-3.2DE) Braza: 111cm. SI 55.5 cm SS 62.9 cm SS/SI: 1.1 TDG -0.8DE. Hipoplasia medio facial con perfil plano, raíz nasal ancha y punta nasal bulbosa, epicantus bilateral, labio superior fino. Tórax ancho con pectus excavatum y mamilas ligeramente separadas con escoliosis leve. Miembros cortos. Pulgares anchos con falanges distales hipoplásicas. Sindactilia leve 2º-3º dedo ambos pies. Genitales externos normales.

Se realiza serie ósea en la que se describe braquidactilia simétrica y armónica que afecta a falanges distales, medias, proximales y metacarpianos, epífisis en cono en varias falanges de manos y pies. Además desproporción craneofacial, con microcefalia leve, además llama la atención lesión lítica bien delimitada, aparentemente unilocular en cuerpo mandibular izquierdo de 7 x 2,5 cm, posteriormente se completa estudio con TC mandibular en el que se confirma la existencia de una lesión radiolucente en cuerpo-rama mandibular izquierda que sugiere quiste dentígeno. Es extirpado por cirugía maxilofacial y la anatomía patológica confirma el diagnostico de quiste epitelial odontogénico congruente con quiste folicular.

Por todos estos hallazgos se realiza secuenciación masiva del exoma completo (kit xGen Exome Panel v1.0), filtrando el análisis para los genes incluidos en el panel de displasias esqueléticas, encontrándose una variante patogénica c.8261+1G>A en heterocigosis en el gen BPTF (NM_182641.3) asociada a trastorno del neurodesarrollo con facies dismórfica y anomalías de las extremidades distales (MIM# 617755). En el estudio de segregación realizado a los progenitores no se ha detectado la variante por lo que se debe a una variante aparentemente de novo.

Conclusiones
El gen BPTF es un remodelador de la cromatina que codifica un dominio del factor de transcripción PHD que forma parte del complejo regulador NURF. Variantes patogénicas en el gen BPTF se han asociado a trastornos del neurodesarrollo caracterizado por retraso psicomotor y discapacidad intelectual variable, retraso de crecimiento con microcefalia, rasgos faciales dismórficos y anomalías leves en manos y pies. El fenotipo suele ser variable y las mutaciones descritas suelen ser de novo aunque hay descritos casos con varios familiares afectos. Existen hasta el momento descritos 46 individuos con variantes patogénicas en este gen, los primeros fueron descritos en 2017.

SP2/d2d3-065 *Displasias óseas*
PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE ACONDROPLASIA DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA TERCIARIO
Barreda Bonis, A.C.; Parrón, M.; Salcedo, M.; Santos, F.; Heath, K.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La acondroplasia es la displasia esquelética más frecuente, siendo la causa más común de enanismo. Se estima una incidencia aproximada de 1 cada 25000-30000 recién nacidos vivos, afectando alrededor de 250-300.000 personas en el mundo.

Se debe a mutaciones en FGFR3 (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3) de herencia autosómica dominante (cr 4p16) con penetrancia completa y expresividad variable, surgiendo en el 80% de los casos de novo. En el 99% el cambio detectado es c.1138G>A/C; p.Gly380Arg, confiriendo ganancia de función de su capacidad represiva del crecimiento a nivel de las capas proliferativa e hipertrófica del cartílago. Así los huesos de osificación endocondral son los más afectados, derivando en la subsiguiente clínica:

• Base craneal: morfología craneofacial, estenosis agujero magno (hidrocefalia, SAHOS, apneas, riesgo de muerte súbita, etc.)
• Columna: cifosis, hiperlordosis, estenosis espinal lumbar
• Huesos largos y pelvis: talla baja rizomélica, genu varo.

Se sabe que la esperanza de vida se acorta unos diez años respecto a población general, fundamentalmente por complicaciones de índole cardiovascular. Un 60% de los pacientes con acondroplasia padecerán dolor crónico y un 10-15% serán dependientes, con lo que un seguimiento inadecuado puede derivar en consecuencias de morbi-mortalidad potencialmente evitables.

Objetivos
Presentación de una guía de manejo multidiscipli-

	Al diagnóstico	RN	3 meses	6 meses	12 meses	1-4 años	5-13 años
Antropometría: peso, talla, PC						Revisiones anuales-bianuales. Control de peso, vigilancia de obesidad (si precisa derivar a Nutrición)	
	Medición 1-2 meses de PC durante 1º año					PC cada 2m hasta 2 años	PC anual hasta los 6 años
Examen neurológico: fuerza, sensibilidad, ROT	x	x	Hitos del desarrollo RM (despistaje de compresión foramen magno)			Verificar lenguaje a los 2 años	Despistaje de estenosis de columna lumbar (si síntomas->RM)
ORL: ronquido, otitis	Audiometría y timpanograma		PEATC		Timpanometría. Audiometría	Seguimiento estrecho. Cada año en función de síntomas.	
Polisomnografía	x	x	x				
Neumología	x		Pulsioximetría 24 h Capnografía Polisomnografía		x	Revisiones anuales o más espaciadas en función de síntomas. Espirometría >6 años si precisan	
Traumatología	x	x		Evaluar cifosis	Evaluar cifosis	Evaluar cifosis, lordosis (deambulación), rodilla inestable, genu varo, longitud EE. Revisiones cada 6 meses	
Rehabilitación	x	x	Programas de atención temprana (hipotonía, medidas de posicionamiento (cifosis))			Vigilancia del lenguaje, dislalias	
						Vigilancia de deformidades ortopédicas	
Maxilofacial							Ortodoncia
Genética	x	x					
Serie ósea	x	x					
Asesoramiento	Valoración de necesidades, asesoramiento, adaptaciones en el entorno. Evaluación de autoestima						

nar para pacientes con acondroplasia de un hospital de referencia de nivel terciario, desarrollada con el propósito de:

1. Atención integral al paciente con acondroplasia, detectado bien prenatal o postnatal, ofreciendo su diagnóstico diferencial con otras displasias esqueléticas.

2. Sistematizar las revisiones y manejo entre diferentes especialistas con dedicación especial a los riesgos inherentes a las distintas etapas de la vida por personal con experiencia.
3. Posibilitar la oferta de futura inclusión en ensayos clínicos, normalmente realizados en unidades multidisciplinares de alcance nacional.

Material y método
Elaboración de guía clínica conjunta y consensuada entre las diferentes unidades implicadas en el seguimiento de pacientes con acondroplasia: obstetricia, neonatología, endocrinología, genética, radiología, neurología, neurocirugía, ORL, unidad del sueño, neumología, traumatología-cirugía ortopédica, medicina física-rehabilitación, maxilofacial, nutrición, anestesia y psiquiatría. Se indican momentos de derivación, consultas consecutivas, vigilancia de riesgos por etapas.

Resultados (ver imagen adjunta)

Conclusiones
Es necesaria la sistematización del seguimiento de los pacientes con acondroplasia y su unificación en centros de referencia. Ello posibilitará la detección temprana de comorbilidades para un tratamiento adecuado.

SP2/d2d3-066 *Displasias óseas*
TALLA BAJA Y DISPLASIA ÓSEA LEVE POR VARIANTES EN EL GEN ACAN Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Arroyo Ruiz, R.[1]; Alonso Diez, C.[1]; Bajo Delgado, A.F.[1]; Martín Alonso, M.[1]; Heath, K.[2]; Prieto Matos, P.[1].
[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Madrid, España.

Introducción
Variantes en el gen *ACAN*, en forma dominante, condicionan la aparición de displasia ósea (DO) tipo Kimberley y Osteoartritis disecante, recientemente se ha visto relacionado con DO leve con talla baja y adelanto de la edad ósea (EO). Presentamos las características clínico-genéticas y respuesta a la GHr de cuatro pacientes con variantes en *ACAN* afectos de una DO leve.

Descripción del caso/evolución
Caso 1: varón de 6.2 años con variante patogénica en *ACAN* (c.2764delG;p.Asp922Metfs). CIR desde la semana 20 presentando una longitud al nacer de -2,6 desviaciones estándar (DE) y un peso de -1.6DE. Tiene una talla diana de -2.4DE (padre con

talla de -2,7DE (caso 2)). Los estudios complementarios demuestran una IGF1 de -1,5DE y una respuesta en el test de GH de 4 ng/ml. Inicia hormona de crecimiento recombinante (GHr) según criterios CIR con una edad de 4,3 años, una talla de -3,8DE, una velocidad de crecimiento mínima en el seguimiento de -1DE y una EO acorde. Después de 2 años de tratamiento presenta una talla de -1,8DE y una EO que continúa acorde. En el seguimiento ha referido leves dolores de piernas, sin efectos secundarios, ni alteración de los segmentos corporales ni dolores óseos.

Caso 2: varón de 33 años (padre del caso 1) con variante patogénica en *ACAN* (c.2764delG;p.Asp922Metfs). Estuvo en tratamiento con GHr con el diagnóstico de "Déficit de GH de origen hipotalámico". Inicia tratamiento con una edad de 8.8 años, una talla de -4,2DE. Actualmente presenta una talla baja disarmónica de 159,8 cm (-2,7DE) y una braza de 174,5 cm junto con sintomatología de osteoartritis.

Caso 3: mujer de 12,2 años con variante en *ACAN* (c.371G>A;p.Arg124His). Al nacimiento presenta una longitud de -0.87DE y un peso de -0.88DE. Tiene una talla diana de -2,4DE (padre -2,5DE portador de misma variante). El estudio general de talla baja fue normal. Inicia tratamiento con GHr fuera de indicación a los 8,7 años con una talla de -3,5DE y una EO retrasada 1,5 años. Después de 3,5 años de tratamiento tiene una talla de -2,5DE, edad ósea retrasada 1,2 años (11 años). No han aparecido efectos secundarios ni se han alterado las proporciones corporales.

Caso 4: varón en seguimiento desde los 6 años hasta los 17,3 años con variante probablemente patogénica en *ACAN* (c.6866G>T;p.Gly2289Val). No fue CIR. Tiene una talla diana de -2,8DE (madre -3,3DE con misma variante y sin osteoartritis). En el seguimiento presenta una talla entre -2,2 y -3DE con EO ligeramente retrasada. En la pubertad la EO se adelanta con un estirón puberal deficitario presentado en la última revisión una talla de -3,8DE, una EO adulta e inicia dolores de espalda. No se ha tratado con GHr.

Conclusiones

La expresividad clínica de las variantes en *ACAN* es muy variable lo que las hace difícilmente reconocibles en casos con poco sintomáticos. Es necesario que ACAN se incluya dentro de los estudios genético de talla baja idiopática. La respuesta al tratamiento con GHr en pacientes con variantes en *ACAN* con DO leve o una simple talla baja es desconocida, aunque hay indicios de que puede ser beneficioso, teniendo siempre en cuenta la posible aparición de efectos secundarios, el adelanto de edad ósea en la pubertad y las alteraciones en los segmentos corporales.

SP2/d2d3-067 *Displasias óseas*

VALORACIÓN POR "MALA HIGIENE DENTAL" EN UN PACIENTE DE 2 AÑOS Y 9 MESES

García De Pablo, I.; Ontoria Betancort, M.C.; Diaz Martin, C.; Moraleda Mesa, M.T.; Luis Yanes, M.I.; Portela Liste, A.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Introducción

La Osteogénesis Imperfecta (OI), conocida como "enfermedad de los huesos de cristal", se engloba dentro de las "enfermedades raras". Incidencia aproximada de 1/20.000 RN vivos. La patogenia se debe a alteración en la formación de colágeno, provocando fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas. El 80-90% tienen mutaciones los genes que codifican las cadenas de procolágeno I (COL1A1 y COL1A2), aunque actualmente se han descrito nuevos genes implicados.Tanto la herencia como la expresividad son variables, pudiendo ir desde formas leves y asintomáticas a formas graves con fracturas intraútero. Actualmente hay numerosos tipos, aunque la clasificación inicial por Sillence et al fue en 4 tipos. El tratamiento debe ser multidisciplinar y en función de la gravedad. Farmacológicamente el tratamiento se basa en Bifosfonatos y suplementos de calcio y Vitamina D.

Descripción del caso

Paciente de 2 años y 9 meses derivado por su dentista por dentinogénesis imperfecta. Derivado al odontólogo por "mala higiene oral", quien ante la EF deriva a nuestro servicio. No fracturas. Deambulación correcta al año de edad con algo de cojera. Desarrollo psicomotor normal. Audición normal.

AP: Sospecha de displasia ósea en ecografías prenatales por rizomelia. Se niegan a estudio intraútero. Parto a las 39+1 SEG. Eutócico. P: 2875 gr (p14, -1.11 DE). L: 45 cm (p<1, -3.01 DE). PC: 33.5 cm (p23, -0.74 DE). Seguimiento en Nefrología y COT por sospecha de displasia ósea. Rx de fémur con arqueamiento bilateral. Se descarta raquitismo hipofosfatémico con deambulación normal. Dado de alta. No otros AP de interés.

AF: Madre con alteración de la dentina y 3 fracturas con caídas de bajo impacto. No estudiada. Padre sano. No AF de fracturas de repetición.

En primera visita dentinogénesis imperfecta sobre todo a nivel de la corona. No escleras azules. No cara afilada. Macrocefalia relativa. Pies planos y valgos con antepié laxo y ancho. No hiperlaxitud articular. Hiperlordosis. Marcha con talos valgos y cojera izquierda. Fémures arqueados. P: 13.2 kg (p19, -0.91 DE). T: 86.2 cm (p < 1, -2.79 DE). IMC: 17.76 % (p82, 0.92 DE).PC: 51.5 cm (p85, 1.06 DE). TS: 52.8 cm.- > TS/T: 0.584 (p56, 0.16 DE). Solicitamos serie ósea (SO), analítica con metabolismo fosfo-cálcico e interconsulta a rehabilitación y cardiología.

Evolución y conclusiones
En SO se observa pérdida de altura en varios cuerpos vertebrales por lo que se solicita RMN urgente. Importante pérdida de altura (> 40%) de la práctica totalidad de los cuerpos vertebrales torácicos y del 35% en L1 y L2 con platispondilia o morfología bicóncava. Fractura aguda trabecular del ala sacra derecha. Hallazgos compatibles con fracturas osteoporóticas que apoyan la sospecha diagnóstica
Se valora de forma urgente en consulta. Estudio cardiológico y metabolismo P-Ca y FA normales. EF similar. P: 14.6 kg (p30, -0.53 DE). T: 90.4 cm (p2, -2.31 DE0.61) VC: 8.7 cm/a: (p79, 0.81 DE)(poco valorable). Ante la severidad del cuadro, iniciamos tratamiento con calcio y vitamina D, pendiente de inicio de ciclos intravenosos de Bifosfonatos (Pamidronato Vs Zoledronato). Solicitamos DMO urgente e IC a genética y OFT.

Como reflexión, la importancia de la EF en el niño pequeño, especialmente en alteraciones fenotípicas que nos orienten hacia patologías concretas. En nuestro caso, la importancia de pese a no tener fracturas llamativas, realizar SO para detectarlas y valorar el inicio precoz del tratamiento intravenoso.

SP2/d2d3-068 *Displasias óseas*
VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN LAS DISPLASIAS ÓSEAS CON LA MUTACIÓN DEL GEN COMP
Garnier Rodríguez, M.B.[1]; Molina Suárez, R.[2]; Gómez Díaz, D.[1]; Ovejero García, M.T.[1]; Del Pino García, M.[1]; Ternero Asenjo, R.[1].

[1]Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España; [2]Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
Las displasias esqueléticas son entidades poco conocidas de las que aún es difícil establecer su incidencia real, dado su pronóstico y grado de presentación variables, aunque se estima
en torno a 1/4000 nacimientos.

Descripción de caso
Niño de 6 años y 2 meses en estudio por hipocrecimiento disarmónico que derivan a la edad de 3 años. Como antecedentes personales, se trata de recién nacido a término 41 +1 semanas, con peso adecuado para la edad gestacional 3180 g (p22, -0,79 DE), longitud 50 cm (p31, -0,51 DE) y perimétrico cefálico 35 cm (p38, -033 DE). Fruto de la primera gestación de una madre de 43 años con antecedente de nistagmo. Embarazo controlado y normal, parto eutócico. Ingreso neonatal por hipoglucemia transitoria e ictericia neonatal.
Screening metabólico y desarrollo psicomotor normales. Amigdalectomizado por apneas del sueño. Sin antecedentes familiares de interés. Hijo único, progenitores no consanguíneos. Talla paterna y materna en percentil 25 y 31 respectivamente. Talla diana 175 +/- 5 cm.

Desde los 2 años de edad, se aprecia una progresiva deformidad en las extremidades superiores e inferiores, con curvatura y asimetría de las mismas, ocasionando tropiezos frecuentes, dificultad en la marcha así como dolor y dificultad para la extensión del codo. Sin fracturas.

Primera valoración antropométrica:
Peso 12,19 Kg (p6, -1,57 DE). Talla 88 cm (<p1, -2,91 DE). IMC 15,74% (p41, -0,25 DE). Perimétrico cefálico 48,5 cm (p10, -1,29 DE). Velocidad de crecimiento 3,6 cm/año (p<1 -2,95 DE). Braza 76 cm. Segmento superior 55 cm. Segmento inferior 33 cm. Índice segmento superior/inferior 1,66. Índice talla sentado/talla 0,62 (p84, 1DE).

A la exploración destaca a nivel del tronco una hiperlordosis lumbar y ligero hipertelorismo mamario. Paladar ojival. Acortamiento de los antebrazos, junto a prominencias óseas bilaterales en los extremos distales de los mismos. Cúbito valgo. Manos anchas con dedos cortos y acortamiento del 4º y 5º metacarpiano. Piernas arqueadas en varo. Prominencias óseas bilaterales en región tibial proximal anterior. Pies planos valgos y aductos. Marcha con ambas piernas en varo, con aumento de la base de sustentación.

Dentro del estudio inicial presenta un análisis sanguíneo con hemograma, bioquímica, metabolismo calcio-fósforo, gasometría y perfil hormonal, incluyendo IGF-1 e IGFBP-3, normal. Estudio bioquímico de orina normal. Serie ósea: ensachamiento e irregularidad de las metáfisis de tipo micromélico sin afectación epifisaria ni del esqueleto axial. Edad ósea acorde a la cronológica. Se realizó un estudio genético de raquitismo hipofosfatémico y molecular del gen SHOX que son normales. Finalmente se solicito un estudio genético de displasia ósea encontrándose una variante probablemente patogénica c.1195G>T p.(Asp399Tyr) en el gen COMP, asociado a pseudocondroplasia o displasia epifisaria múltiple de herencia autosómica dominante a correlacionar con la clínica. Se solicita estudio de segregación de progenitores siendo el de la madre normal sin poder realizar el del padre por no tener contacto.

Fenotípicamente y radiológicamente el paciente corresponde a una pseudocondroplasia.
Actualmente en seguimiento por Traumatología, Otorrinolaringología, Oftalmología y Rehabilitación.

Conclusiones
• Las displasias esqueléticas son enfermedades complejas y poco frecuentes, que equieren un manejo multidisciplinar.

• La aproximación diagnóstica debe ser sistemática teniendo en cuenta primero la clínica, y en segunda instancia el diagnóstico molecular.
• Actualmente los estudios moleculares permiten descubrir nuevas alteraciones genéticas y apoyar el asesoramiento genético.
• Las alteraciones del gen COMP se asocian a pseudocondroplasia o displasia epifisaria múltiple.

SP2/d2d3-069 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿ES FACTIBLE LA CONSULTA TELEMÁTICA PARA EL SEGUIMIENTO DE LA DM1? EXPERIENCIA DURANTE EL CONFINAMIENTO DOMICILIARIO POR LA COVID-19

Sentchordi Montane, L.[1]; Sanjurjo Jimenez, I.[1]; Sanjurjo Jimenez, C.[2]; Del Olmo Ruiloba, A.[2]; Romero Moreno, L.[1]; Gamez Perales, M.[1].

[1]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [2]UCM, Madrid, España.

Introducción
El confinamiento domiciliario durante los meses de marzo, abril y mayo de 2020 debido a la pandemia por coronavirus, impidió la presencia de los pacientes en las consultas hospitalarias. Entre las estrategias para garantizar el seguimiento de los pacientes pediátricos con DM1 se encuentra la consulta telemática.

Objetivos
Valorar eficacia, seguridad y satisfacción de la comunicación telemática durante el confinamiento domiciliario por parte de los pacientes pediátricos con DM1 y sus familiares. Recoger la opinión de los profesionales y las consecuencias que derivadas de ella.

Material y Métodos
Durante los meses de Marzo, Abril y Mayo se atendió a los pacientes a través de consultas telefónicas y/o del correo electrónico. Las consultas se realizaron a demanda, por decisión del profesional ante mal control en las plataformas de descarga de datos y/o según las citas programadas. Se utilizó la información de los sistemas de monitorización continua volcada en las plataformas digitales en aquellos pacientes con capacidad para hacerlo; en el resto se utilizaron otros formatos (fotos de los cuadernos de controles o informes remitidos por correo electrónico). Se recogieron datos de control metabólico pre y post-confinamiento de la historia clínica digital así como eventos adversos durante los meses de confinamiento. Se realizó una encuesta de satisfacción sobre la atención recibida a todos los pacientes y sus familiares.

Resultados
Se incluyeron en el estudio 45 pacientes (40% varones) con una mediana de 12 años (IQR 6). El 89% siguen un tratamiento mediante insulinoterapia bolobasal y el 11% mediante bomba de insulina. El 87% utiliza sensor de monitorización continua de glucosa (84% a demanda y 16% a tiempo real). Los pacientes realizaron 3,84± 1,8 (media ± DE) de controles de glucemia capilar al día. Los datos de los sensores fueron descargados de forma desigual, oscilando entre 43 y 64%. La media de valores de HbA1c pre y post-confinamiento fueron 8.12±1.24 y 7.7±1.03 respectivamente. En la encuesta realizada a pacientes y padres, 58,5% refirió haber utilizado la descarga de los dispositivos de monitorización para la toma de decisiones de tratamiento de forma autónoma y 14,5% haberlo realizado con ayuda del equipo de diabetes. 90% de los pacientes y padres refiere haber tenido facilidad para contactar con sus especialistas de referencia. 94% de los pacientes y padres refiere que la información recibida por correo electrónico o por teléfono le ha sido útil. Todos los pacientes que han tenido dudas refieren haberlas podido resolver adecuadamente de modo telemático. 24% de los pacientes refiere sentir que el seguimiento de la diabetes se interrumpió durante el confinamiento. No se han registrado durante episodios graves de hipoglucemia ni descompensaciones cetósicas; ningún paciente ha precisado acudir a un centro hospitalario. Ningún paciente ha enfermado de COVID-19. Los profesionales mostraron buena predisposición y reportaron garantía en la atención.

Conclusiones
1) La consulta telemática es segura y factible para el control metabólico de la DM1 en edad infantil. 2) La descarga en plataformas digitales de los dispositivos de monitorización continua de glucosa facilita el control telemático. 3) Los pacientes y sus familiares se muestran satisfechos con las soluciones ofrecidas por el equipo de diabetes. 4) Los profesionales avalan la consulta telemática tras la experiencia. 5) La consulta telemática aporta valor; en los meses siguientes se ha empleado para otras necesidades y existe un proyecto en marcha para seguimiento de obesidad.

SP2/d2d3-070 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿HA AFECTADO LA PANDEMIA POR SARS-COV2 AL CONTROL METABÓLICO DE NUESTROS NIÑOS CON DIABETES TIPO 1?

Fernández Rodríguez, A.N.[1]; Regueras Santos, L.[1]; Ferrer Lozano, M.[2]; Fernández Villar, A.M.[3]; Valdés Montejo, I.[1]; Martínez Badás, J.P.[1].

[1]Complejo Asistencial de León, León, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [3]Centro de Salud Rosalia De Castro, Vigo, España.

Introducción
Las consecuencias derivadas de la pandemia por SARS-COV2 han obligado a los gobiernos a llevar a

cabo estrictas medidas de confinamiento de cara a reducir la morbimortalidad de esta infección. Estas medidas han afectado, sobre todo, a las personas con patologías crónicas que requieren de la actividad física como una de las medidas incluidas en su tratamiento. En este sentido, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 cuyo tratamiento incluye el ejercicio físico como uno de los pilares básicos, han visto su actividad muy limitada con las consecuencias que ello puede acarrear en el control de su patología.

Objetivos
identificar alteraciones en el control metabólico de pacientes con DM1 durante el confinamiento y factores influyentes.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, e informes de glucosa de pacientes pediátricos con DM1 controlados en consultas de Endocrinología Infantil de un hospital de tercer nivel, usuarios de monitorización continua de glucosa (MCG) y plataforma virtual para compartir la información con el equipo médico. Se compararon las medias de los parámetros de control metabólico antes y después de las medidas de confinamiento más estrictas y en un tercer período considerado como vuelta a la normalidad.

Resultados
Se incluyeron 32 pacientes, el 75% eran mujeres y el 25%, varones. La edad media de los pacientes era de 11.2 +/- 4.2 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 3.5 +/- 2.7 años. Se consideraron como variables principales el tiempo en rango y la HbA1 estimada. El tiempo en rango se mantuvo estable, siendo de 59 +/- 19.9% antes de las medidas de confinamiento y de 59.7 +/- 16.2% durante las mismas ($p<0.05$). En el período de vuelta a la normalidad, disminuyó a 56.1 +/- 16.3% ($p<0.05$). La HbA1 estimada disminuyó de 7.2 +/-1% antes del confinamiento, a 7.1 +/- 0.8% después, de forma estadísticamente significativa. Posteriormente, volvió a aumentar a 7.4 +/- 0.7% ($p<0.05$). El tiempo en hiperglucemia (181-250 mg/dL) aumentó de 21.9 +/- 9.4% a 24.5 +/- 10.6% y posteriormente a 25.5 +/- 9.4% ($p<0.05$). En el resto de parámetros analizados no se obtuvo significación estadística. No se identificó ningún factor de los analizados (edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad) que influyera en los resultados encontrados.

Conclusiones
En nuestra muestra, no se observó empeoramiento relevante en el control metabólico a pesar de la disminución del ejercicio físico. Este hecho, probablemente se deba a la corta duración de las medidas de confinamiento más estrictas y a los buenos hábitos previos.

SP2/d2d3-071 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿MEJORAN LOS PACIENTES CON LA TRANSICIÓN HACIA BOMBAS DE INSULINA, Y EN ÉSTOS, HACIA MODO AUTOMÁTICO? EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN 12 PACIENTES TRAS EL INICIO EN MODO MANUAL Y AUTOMÁTICO

Dorta Luis, I.J.; Díaz Martín, C.; García De Pablo, I.; Ontoria Betancort, M.C.; Sáez Gallego, B.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
La introducción de sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) en la población pediátrica ya desde hace años es fundamental para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM).
En ocasiones resulta difícil el ajuste de la pauta de insulina basal ya que el único momento de ayuno prolongado en los niños es la noche. No hacemos “periodos ventana” de ayuno diurno para el ajuste de la misma. Esto implica que habitualmente nuestros pacientes tengan un mayor porcentaje de Bolus (%Bo) que de Basal (%Ba). Los objetivos primarios en el tratamiento deben ser conseguir niveles de glucemia en rango con coeficiente de variación (CV) < 34%, sin tener mayores hipoglucemias. Por ello nuestro objetivo es valorar la evolución de los marcadores: tiempo en rango (TR), CV, %Ba, %Bo y % de tiempo en hipoglucemia (THipo) tras el inicio de la terapia con ISCI en modo manual y posteriormente automático.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de 12 pacientes con DM que inician tratamiento con ISCI (Minimed 670G) en modo manual y posteriormente en modo automático. Valoramos a través de CareLink™ el %Ba, el %Bo, el %TR, el CV y el % Thipo. Se valorará inicialmente tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), durante el modo manual y finalmente tras cinco meses en modo automático.

Resultados
Estos resultados se muestran a razón de una muestra pequeña, asumiendo la limitación a la hora de sacar conclusiones.

Hemos obtenido una diferencia en cuanto al tiempo en rango, desde MDI hasta modo automático un aumento de 21.6% (-0,4;40%) y entre ISCI en modo manual frente a modo automático de 9.41% (-2;23%). En cuanto a la diferencia del CV, se obtiene una disminución media entre ISCI en modo manual e ISCI en modo automático de 4.34% (-0.6;17.8%). En cuanto al %Ba, se observa una tendencia al aumento tras el inicio en modo automático, con una media de 9.2% (-1;18%).

Por su parte, se observó un descenso medio de la Hba1c de 0.48% desde MDI hasta ISCI en modo manual, y de 0.9% desde MDI hasta ISCI en modo automático. Si analizamos el THipo, vemos una tendencia a disminuir con una diferencia media entre MDI e ISCI manual de -6.4%, y de -7.8% entre MDI e ISCI en modo automático.

Conclusiones
Tras observar y analizar los datos de nuestros pacientes, podemos concluir que en la transición desde el tratamiento con MDI a ISCI en modo automático existe un mejor control clínico, con aumento del %TR, una disminución del THipo, una mejoría del CV y un incremento del %Ba. Por lo tanto, siendo conscientes dado el pequeño tamaño muestral y el escaso tiempo de seguimiento, ofrecer la terapia con ISCI en modo automático a los pacientes puede suponer una optimización en el control de su enfermedad. En vistas de la tendencia al aumento del %Ba, debemos plantear en nuestros pacientes con ISCI en modo manual aumentar el %Ba para así optimizar el control glucémico. No obstante, seguiremos aumentando la muestra para tener resultados significativos.

SP2/d2d3-072 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿QUÉ OPINAN NUESTROS PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y SUS FAMILIAS DE LA GESTIÓN DE SU PATOLOGÍA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV2?

Fernández Rodríguez, A.N.[1]; Regueras Santos, L.[1]; Ferrer Lozano, M.[2]; Quiroga, R.[1]; Martínez Badás, J.P.[1]; González Rodiño, L.[1].

[1]Complejo Asistencial de León, León, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
Las consecuencias derivadas de la pandemia por SARS-COV2 han obligado a los gobiernos a llevar a cabo estrictas medidas de confinamiento para reducir la morbimortalidad de esta infección. Estas medidas han afectado, sobre todo, a las personas con patologías crónicas que han visto cambiar la forma habitual de gestionar su enfermedad con la introducción de la telemedicina.

Objetivos
conocer la percepción de los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares sobre los cambios producidos en su control metabólico, así como su opinión sobre las consultas telemáticas. Establecer relaciones entre sus respuestas y los cambios en el control metabólico antes y después del confinamiento.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, informes de glucosa y encuesta telefónica de pacientes pediátricos con DM1 controlados en consultas de Endocrinología Infantil de un hospital de tercer nivel, usuarios de monitorización continua de glucosa y plataforma virtual para compartir la información con el equipo médico.

Resultados
Se incluyeron 40 pacientes (edad 11.7 +/- 4.2 años, 67.5% mujeres, evolución DM1 3.7 +/- 2.5 años). El tiempo en rango se mantuvo estable de 59 +/- 19.9% a 59.7 +/- 16.2% ($p<0.05$), posteriormente. La HbA1 estimada disminuyó de 7.2 +/-1% a 7.1 +/- 0.8% ($p<0.05$). El tiempo en rango alto aumentó de 21.9 +/- 9.4% a 24.5 +/- 10.6% ($p<0.05$). El 56% consideraba que el control glucémico había empeorado durante el confinamiento, frente al 5% que pensaba que había mejorado y el 39% que se mantuvo estable. La actividad física disminuyó en más de la mitad de lo habitual en el 59% de los pacientes y más del 75%, en el 26%. El 15% admitía que su actividad física no había sufrido cambios en relación a lo habitual. El 33% admitía que se había afectado principalmente el estado emocional, frente al 23% que consideraba que lo que más se había afectado era el control glucémico y el 13%, las necesidades de insulina. El 36% de los padres afirmaba que su mayor preocupación era que se produjera una descompensación de su patología frente al 31% que se encontraba preocupado porque el niño contrajera la infección por SARS-CoV2. Se realizaron consultas telemáticas al 80% de los pacientes. El 62% afirmaba haber requerido una consulta telemática, el 15%, dos y en el 3% se realizaron tres consultas de este tipo durante el confinamiento, realizándose una media de 1 + 0.7 consultas telemáticas por paciente. Se les preguntó acerca de si consideraban que sería beneficioso alternar estas consultas telemáticas con presenciales, a lo que el 51% respondió afirmativamente, mientras que el 46% prefería sólo consultas presenciales. Al 3% de los padres les era indiferente.

Se les preguntó si consideraban que esta experiencia había servido para tener un mayor manejo de sus dispositivos tecnológicos y mejorar el control de la diabetes, a lo que el 42% respondió que sí frente al 58% que no consideró la experiencia beneficiosa para el control de la enfermedad. No se encontró relación de forma estadísticamente significativa entre las respuestas a la encuesta y el control metabólico.

Conclusiones
Las consultas telemáticas se introdujeron ampliamente en los pacientes de nuestra muestra, aunque no se halló consenso en el establecimiento de las mismas de forma permanente. La percepción del control y la afectación emocional no se relacionó con el control metabólico de nuestros pacientes.

SP2/d2d3-073 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA Y SU REALACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Buero Fernández, N.[1]; Dominguez Riscart, J.[2]; García Ojanguren, A.[2]; Ruiz Ocaña, P.[3]; Morales Pérez, C.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; [2]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [3]Centro de Salud Cisneo Alto-Las Naciones, Sevilla, España.

Introducción
La alimentación es uno de los pilares fundamentales en el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Las recomendaciones dietéticas persiguen una dieta equilibrada y saludable, por lo que la dieta mediterránea sería un buen patrón. La encuesta KIDMED es una de las herramientas validadas para valorar la adherencia a la dieta mediterránea, y se ha descrito una baja adherencia con aumento de riesgo de diabetes tipo 2 e hígado graso en pacientes obesos. Hasta donde alcanzamos, no existen estudios que exploren la adherencia a la dieta mediterránea con el control metabólico de la DM1, por lo que nos propusimos explorarlo en nuestra población.

Métodos
Realizamos un estudio observacional, descriptivo y transversal en los que se incluyen a pacientes con DM1 en seguimiento en las consultas de dos Hospitales Universitarios. Los participantes contestaron a la encuesta KIDMED tras firmar el consentimiento informado. Consideramos una óptima adherencia a la dieta mediterránea cuando la puntuación en la encuesta era igual o superior a 8 puntos. Registramos además sus datos demográficos, antropométricos y de control metabólico del mismo día que contestaron a la encuesta. Presentamos los resultados preliminares con los datos registrados a día de hoy.

Resultados
Hasta ahora hemos reclutado 42 pacientes (22 varones) de una muestra final que se estima en 130. La mediana de edad de la muestra actual es de 12,8 años (9,5 - 13,6), con mediana de IMC (Z score) de +0,32 (-0,01 - 0,90). 14 pacientes (34,1%) tienen tanner I y 10 (24,4%) tanner V, siendo el resto estadios intermedios. 33 (80,5%) tienen terapia con múltiples dosis de insulina y monitorización FLASH, y el resto están con ISCI/ISCI potenciada por sensor/Sistema híbrido de asa cerrada. En cuanto al control metabólico, la Hb1Ac mediana es de 7,45% (7,02 - 7,80), la mediana de la Glucemia media es de 166 mg/dl (148 -188). Solo 8 (19,5%) pacientes presentan una Hb1Ac <7 y un Tiempo en rango glucémico mayor del 70%.

		Control metabólico		
		En objetivo (Hb1Ac<7)	Fuera Objetivo (Hb1Ac>7)	Valor de p
Adherencia a Dieta Mediterranea (KIDMED)	Optima (>8)	7 (87,5%)	15 (53,6%)	0,082
	No óptima (<8)	1 (12,5%)	13 (46,4%)	

La puntuación en el Score KIDMED de la muestra arrojó una mediana de 8 puntos con un IC de 6-9. 25 pacientes (61%) presentaron una puntuación igual o superior a 8 (buena adherencia a la dieta mediterránea).

El análisis de probabilidades, mostró que 7 de los 8 pacientes con buen control metabólico tenía una buena adeherencia a la dieta mediterránea, mientras que sólo tenían una buena adherencia 15 de los 28 pacientes con HbA1c > 7%. La odds ratio de esta probabilidad fue de 6,07, si bien no llegó a alcanzar significancia estadística (p = 0.082) [Tabla 1].

Conclusión
Los resultados presentados son preliminares, en un corte trasversal, de un estudio en curso, que pretende alcanzar un tamaño muestral de 130 pacientes. Por el momento, los resultados obtenidos sugieren que la probabilidad de tener un control metabólico de la DM1 en objetivo es mayor cuando la adherencia a la dieta mediterránea es óptima (manifestado por un score KIDMED igual o superior a 8 puntos).

SP2/d2d3-074 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CALIDAD DE SUEÑO EN PADRES DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO

Alonso Rubio, P.[1]; Mesa Lombardero, E.[2]; Masid Sánchez, I.[2]; González López, C.[3]; García García, R.[3]; Riaño Galán, I.[3].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [2]Universidad de Oviedo, Oviedo, España; [3]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
La prevención y manejo de episodios de hipoglucemia en los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), en especial durante el periodo nocturno, conlleva una gran carga personal y familiar. Las tecnologías aplicadas a la DM1, además de mejorar el control glucémico, pueden tener un papel en el aumento de la cantidad y calidad del sueño en los niños con DM1 y sus progenitores.

Material y métodos
Se diseñó un estudio con el objetivo de evaluar la calidad del sueño en padres de niños y adolescen-

Variable	Media (desviación estándar) o % (n:41)
Edad (años)	12,68 (3,04)
Edad al debut (años)	7,86 (3,47)
Tiempo de evolución de la DM1 (años)	4,85 (2,78)
Puntuación PQSI (puntos)	8,85 (5,06)
Monitorización y tratamiento	
• MDI + MGF	63,4
• ISCI + MGF	12,2
• ISCI + MCRG-TR	24,4
HbA1c (%)	6,99 (0,83)
Tiempo en rango entre 70-180 mg/dl (%)	59,05 (18,15)
Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%)	2,86 (3,29)
Tiempo en hiperglucemia >180mg/dl (%)	38,09 (18,76)
Coeficiente de variación (%)	37,48 (6,93)

Tabla 1

tes menores de 16 años con DM1 y su posible asociación con su control glucémico.

Estudio descriptivo transversal mediante muestreo consecutivo en niños y adolescentes con DM1 en seguimiento en una unidad de Diabetes Infantil de un hospital de 3º nivel, desde mayo a diciembre de 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación.

Se recogió el valor de la última hemoglobina glicosilada realizada (HbA1c), y parámetros de control glucémico obtenidos mediante descarga de dispositivos de monitorización de glucosa tipo Flash (MGF) y monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR), entre los que se incluía el porcentaje de tiempo que la glucosa intersticial permanecía en objetivos de control glucémico, así como el porcentaje de tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl.

Al menos un progenitor de cada paciente rellenó el test de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI), que consta de 19 cuestiones, con una puntuación de 0 a 21, correspondiéndose menor puntuación con mejor calidad de sueño.

Resultados
La muestra final la conformaban 41 pacientes (56,1% mujeres). El 26,8% tenían otra comorbilidad. El cuestionario PQSI fue rellenado por la madre en el 80,5% de los casos. En la tabla 1, se reflejan los valores de las variables epidemiológicas y de control glucémico, expresados como media (Desviación Estándar).

Los padres presentaban mejor calidad del sueño: 3,50 (3,34), en comparación con las madres: 10,15 (4,5) (p<0,00).

La HbA1c era ≤ 7 en el 53,7% de los pacientes, el tiempo en rango ≥ 70 en el 39% y el coeficiente de variación ≤ 36 en el 36,6%.

La correlación entre la puntuación de PSQI y la HbA1c fue de -0,24 y entre el PSQI y el porcentaje de tiempo en hipoglucemia fue -0,02 (p>0,05).

La puntuación media del test PSQI de los padres de niños tratados con ISCI+MCG-TR era de 8,40 (5,46), menor que los pacientes que recibían tratamiento con MDI+MGF: 8,46 (4,83) o ISCI+MGF: 11,80 (5,59) (p>0,05).

Conclusiones
-No se encontró asociación entre la calidad de sueño de los padres y el control glucémico de los pacientes, estos hallazgos podrían deberse al buen control glucémico que presentaban la mayor parte de los pacientes.

-La peor calidad de sueño en las madres de los pacientes puede deberse a la mayor implicación en el manejo de la DM1 de los pacientes.

-En los padres cuyos hijos recibían tratamiento con un sistema integrado por una bomba de insulina más un dispositivo de MCG-TR, el cuestionario PQSI reflejaba un mayor valor medio en la calidad del sueño.
-Se precisan estudios experimentales que permitan evaluar si la introducción de bombas de insulina, dispositivos de monitorización intersticial de glucosa más modernos y tecnologías aplicadas a la DM1 pueden mejorar la calidad del sueño de pacientes y progenitores.

SP2/d2d3-075 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 1 INFANTO-JUVENIL EN POBLACIÓN DE ORIGEN MAGREBÍ
Montes Bentura, D.; Rivero Martin, M.J.; Alcazar Villar, M.J.; Garcia Rastrilla, R.; Hindo Jazrawi, D.; Garcia Ochoa, E.

Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España.

Introducción
Se han publicado múltiples artículos que hablan sobre los diferentes genes implicados y factores ambientales que condicionan la presentación de la diabetes tipo 1 (DM1) en diferentes etnias y en diferentes regiones del mundo. Cada día tenemos mayor evidencia de que el origen étnico condiciona la presentación de la enfermedad.

Objetivo
Analizar las diferencias demográficas en DM1 infanto-juvenil entre la población de origen magrebí y caucásico

Analizar las diferencias en la presentación al debut de DM1 en los dos grupos.

Material y métodos
Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo de los pacientes menores de 20 años con DM1 aten-

DATOS al debut	MUESTRA		CAUCÁSICOS		MAGREBÍS	
		n		n		n
Edad media (años)	5.59	100	5.77	86	4.48	14
Debut con cetoacidosis	38.4 %	35/91	35.4 %	28/79	58.3%	7/12
HbA1c al debut (%)	11.4	65	11.26	58	12.5	7
% patológico (< 6.5%)	*96.9 %*	*2/65*	*96,5 %*	*56/58*	*100 %*	*7/7*
Péptido C (ng/mL)	0.74	76	0.71	68	0.9	8
% patológico (< 1 ng/mL)	*80.2 %*	*61/76*	*82.3 %*	*56/68*	*62.5 %*	*5/8*
Insulina (mcU/mL)	4.8	75	4.45	66	7.32	9
patológico (< 2.5 mcU/mL)	*28 %*	*21/75*	*27.2 %*	*18/66*	*33.3 %*	*3/9*
Ac anti-INS (U/mL)	2.8	61	2.6	55	4.4	6
% patológico (> 10 U/mL)	*4. 9 %*	*3/61*	*5.4 %*	*3/55*	*0 %*	*0/6*
Ac anti-A2(U/mL)	170.1	59	174.2	51	144.2	8
% patológico (> 10 U/mL)	*71.2 %*	*42/59*	*70.6 %*	*36/51*	*75%*	*6/8*
Ac anti-GAD (U/mL)	97.4	68	100.7	60	72.4	8
% patológico (> 5 U/mL)	*82.3 %*	*56/68*	*80 %*	*48/60*	*100 %*	*8/8*

didos en nuestro hospital. Recogida de datos en *Excel* a partir de los datos de la historia clínica, *programa SELENE*. Para el análisis de los datos se utilizó el *programa EPIDAT*.

Los datos poblacionales se recogieron del padrón de habitantes: menores de 20 años de origen español y de origen marroquí

Criterios de inclusión: Pacientes menores de 20 años con diagnóstico de DM1 con seguimiento en las consultas de nuestro hospital hasta la fecha del estudio (21 de diciembre de 2020) y que pertenecen a alguno de los grupos de estudio: origen caucásico y origen magrebí.

Para el análisis de datos demográficos se registra etnia, sexo, fecha de nacimiento y edad. Para el análisis de las características al debut se registra etnia, sexo, edad al debut, presentación con/sin cetoacidosis y características analíticas al debut: HbA1c, péptido C, Insulina basal y Anticuerpos (anti- INSULINA, anti-A2 y Anti-GAD).

Resultados

La población de referencia del estudio son menores de 20 años (42.885 personas), de origen español el 86.8% (37.246 personas) y de origen marroquí el 2,9% (1.265 personas).

De la muestra de 105 pacientes se excluyen 2 pacientes de raza negra y 1 de origen latino (n= 102). La prevalencia de DM1 menores de 20 años es del 2.38 x 1.000 habitantes (105/42.885). Si comparamos nuestras muestras poblacionales, la prevalencia en españoles de origen caucásico es de 2.33 x 1.000 habitantes (87/37.246), similar a datos publicados en la literatura, mientras que en población marroquí es de 11.8 x 1.000 habitantes (15/1.265) ($p < 0.005$). La edad media de la muestra es de 13.54 años (SD 4.07) (mediana 13.82), en el grupo de origen caucásico es de 13.9 (SD 3.91) años vs 11,34 (SD 4.2) años en magrebís (p= 0.035). En la distribución por sexos el 55,9 % (57/102) son mujeres, en el grupo de españoles caucásicos 50.5% (44/87) vs 86.7% (13/15) en magrebís (p= 0.02).

Los resultados de la *muestra al debut* y la comparación entre los dos grupos de estudio se aportan en la tabla adjunta.

Conclusiones

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. En el grupo de origen magrebí la prevalencia es mayor, la edad media menor y la prevalencia en mujeres más alta.

Con respecto al debut diabético, en la población de origen magrebí la edad de presentación es más precoz y la presentación con cetoacidosis más frecuente, mientras que en población de origen caucásico parece existir más alteración de la reserva pancreática y mayor actividad autoinmune aunque sin significación estadística.

Los niveles de insulina basal y anticuerpos anti-insulina parecen tener menos relevancia para realizar el diagnóstico de diabetes tipo 1 en población infantil que el resto de parámetros analizados.

Son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

SP2/d2d3-076 *Diabetes/Páncreas endocrino*

CARACTERIZACIÓN NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON DM1, EN RELACIÓN CON UN GRUPO CONTROL

Dominguez Riscart, J.[1]; Morales Pérez, C.[1]; García Zarzuela, A.[2]; Martínez-Guilloto, M.[3]; Mozo Alonso, F.[4]; Lechuga Sancho, A.M.[5].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar., Cádiz, España; [3]Área de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz., Cádiz, España; [4]Vocalía de Nutrición. Colegio Oficial De Farmacéuticos de la Provincia de Cádiz., Cadiz, España; [5]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA). Área de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz., Cádiz, España.

Introducción

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), precisan de unos hábitos nutricionales muy cuidados, con especial control en los carbohidratos ingeridos, sin dejar por ello de recomendarse una dieta equilibrada y saludable. Es frecuente que en consulta, los pacientes manifiesten una persistente sensación de hambre y dificultades para controlar el impulso a la ingesta. El tratamiento insulínico tiene como objetivo mantener los niveles de glucosa lo más bajos y estables como sea posible, evitando la hipoglucemia. La insulina es un potente estímulo orexígeno, y anabóli-

co, por lo que un exceso en su dosificación, puede llevar a sensación de hambre, que el paciente resolvería (en el mejor de los casos) con la ingesta de alimentos pobres en hidratos de carbono, que muchos entienden como "de ingesta libre".

Objetivos
En este estudio, nos propusimos caracterizar nutricionalmente a una muestra de pacientes con DM1, en comparación con un grupo control, para analizar las posibles diferencias en cuanto a macro y micronutrientes.

Metodología
Realizamos un estudio observacional, descriptivo y analítico de tipo trasversal en el que comparamos un grupo de pacientes con DM1 menores de 16 años, en seguimiento en las consultas de Diabetes de un solo centro, y otro control emparejado por edad y sexo. Todos fueron reclutados tras firmar el consentimiento informado. El emparejamiento se hizo con compañeros de clase de los pacientes que voluntariamente quisieron participar también. Registramos datos demográficos, antropométricos y de control metabólico. Utilizamos una encuesta alimentaria de frecuencia de alimentos validada en pediatría con 49 grupos de alimentos (Short Food Frequency Questionnaire). Posteriormente, se estimaron los macronutrientes y micronutrientes transformando los datos de la encuesta con la base de datos española de composición de alimentos (BEDCA).

Resultados
Se reclutaron 53 pacientes DM1 y 53 controles emparejados por edad y sexo. Los pacientes del grupo DM1 presentaron un mayor IMC en comparación con los controles [Tabla 1]

El grupo DM1 consume una mayor cantidad de calorías diatias (2527 vs. 1967; p> 0.001), proteínas (103,89 vs. 68.78; p> 0.001), y grasas (113,19 vs. 93,41; p=0.018). Del mismo modo, refieren una mayor ingesta de agua y de fibra, así como de la mayor parte de micronutrientes, a excepción de la vitamina C, cuya ingesta estimada es similar en ambos grupos [Tabla 2].

Conclusiones
En nuestra muestra, el grupo con DM1 refieren una mayor ingesta de calorías así como de todos los macronutrientes, a excepción de los hidratos de carbono, y de los micronutrientes

a excepción de la vitamina C. Esto podría reflejar que las necesidades fisiológicas diarias de insulina son menores de las que indicamos para el tratamiento sustitutivo con insulina con el fin de optimizar el control metabólico.

N	53	53	
Edad actual	10 (10-12)	12 (9-13)	0,967
Sexo			
Femenino	27 (50,94%)	32 (54,2%)	0,434
Masculino	26 (49,06%)	21 (44,7%)	
Peso (DE)	0,020 (-0,59 ; 0,64)	0,40 (-0,07 ; 0,94)	0,102
Talla (DE)	0,44 (-0,47 ; 1,22)	0,33 (-0,47 ; 0,85)	0,478
IMC (DE)	0,02 (-0,56 ; 0,66)	0,44 (-0,21 ; 0,85)	0,021
Obesidad			
Si	0 (0%)	3 (5,66 %)	0,128
No	49 (92,45%)	50 (94,34%)	
Desconocido	4 (7,57%)	0 (0%)	

Tabla 1.- Caracterizacion clínica

	Controles	Diabetes tipo 1	Valor de p
N	53	53	
Energía (kcal)	1967 (1700; 2415)	2527 (2306 ; 3005)	0,000
Proteínas (gr)	68,78 (61,1; 84,04)	103,89 (84,97 ; 130)	0,000
Carbohidratos (gr)	265,68 (230,62 380,33)	317,64 (258,87; 378,35)	0,163
Grasas (gr)	93,41 (63,4; 151,83)	113,19 (94,08; 160,07)	0,018
Agua (ml)	2094,55 (1639,09 2732,55)	2524,21 (2180,02; 2847,00)	0,044
Fibra (gr)	16,37 (13,46 24,42)	25,74 (17,84 ;30,75)	0,000
Vitamina A (ug)	1122,24 (886,09 1410,67)	1565,93 (1123,30; 2044,16)	0,001
Vitamina D (ug)	6,27 (4,46 7,86)	8,53 (6,65 10,68)	0,000
Vitamina E (mg)	18,05 (11,98 31,13)	22,85 (16,06; 36,36)	0,022
Folato (ug)	283,27 (233,31 370,17)	372,44 (310,55; 452,95)	0,000
Vitamina B3 (mg)	35,03 (30,18 45,73)	50,44 (43,29; 61,39)	0,000
Riboflavina (mg)	39,55 (20,86 47,99)	47,50 (41,35; 67,92)	0,001
Tiamina (mg)	23,80 (10,19 25,94)	25,88 (24,01 ;30,30)	0,002
Vitamina B12 (ug)	7,15 (5,59 8,45)	9,17 (8,08 ;11,02)	0,000
Vitamina B6 (mg)	5,64 (4,68 7,64)	6,30 (5,20 8,76)	0,078
Vitamina C (mg)	134,19 (87,68 176,98)	117,41 (79,57 177,43)	0,548
Calcio (mg)	1275,68 (844,60 1707,23)	1789,41 (1343,89 2587,18)	0,000
Hierro (mg)	15,88 (12,30 18,30)	20,64 (16,04 25,61)	0,000
Potasio (mg)	3124,07 (2576,54 4193,60)	4049,71 (3474,32 4608,13)	0,000
Magnesio (mg)	302,98 (240,95 391,98)	424,73 (362,92 474,86)	0,00
Fósforo (mg)	1656,45 (1431,92 2176,20)	2441,33 (2061,70 2991,06)	0,000
Ioduro (ug)	124,45(104,98 180,30)	145,75 (130,97 166,81)	0,056
Selenio (ug)	87,06 (73,14 108,74)	139,43 (119,11 175,82)	0,000
Zinc (mg)	10,75 (9,29 13,72)	16,07 (13,00 19,86)	0,000

Tabla 2. Comparacion de nutrientes entre grupos

SP2/d2d3-077 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CASUÍSTICA DE CASOS DE HIPERINSULINISMOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Ventura Espejo, L.[1]; Moratalla Jareño, E.[2]; Caimari Jaume, M.[1].

[1]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.

Introducción
El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de

hipoglucemia en el periodo neonatal e infantil. Es un trastorno heterogéneo caracterizado por una desregulación en la secreción de insulina.

Objetivos
Caracterización genética y clínico-evolutiva de los pacientes de nuestro centro.

Materiales y métodos
Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de hiperinsulinismo en un hospital terciario entre 1997 y 2021.
Para las variables cualitativas se realizan frecuencias y porcentajes y medidas de posición central y de dispersión para las variables cuantitativas. Según las pruebas de normalidad, las variables numéricas son variables sin distribución normal y se expresan con la mediana y el rango intercuartílico. El software estadístico empleado ha sido SPSS v.26

Resultados
Presentamos 10 pacientes con edad gestacional de 38,8 semanas (38-39,5) y peso al nacimiento de 3260g (3150-4160). Se observa sexo femenino en 6/10(60%) pacientes, y consanguinidad en 2/10(20%). Observamos factores de riesgo perinatales (macrosomía, estrés perinatal, diabetes materna) en 6/10(60%) pacientes.

En la analítica al diagnóstico, observamos glucosa de 37 mg/dL (28-47), insulina 12,0 µUI/mL (8,0-15,3) y 3-hidroxi-butirato 0,1mmol/L (0,0-0,2). Se realizó 18-Fluoro-Dopa PET-TAC en un caso que mostró captación difusa (mutación ABCC8 en heterocigosis compuesta)

Todos recibieron tratamiento con glucosa intravenosa, dosis máxima 19,5mg/kg/min (14-20), y nutrición enteral fraccionada por sonda nasogástrica o gastrostomía. En 7/10 (70%) pacientes se ofreció monitorización continua de glucemia intersticial que aceptaron, corresponde a los pacientes de diagnóstico más reciente.

Recibieron diazóxido 9/10 (90%) con buena respuesta en 7/9, siendo los no respondedores aquellos que presentaron mutación en ABCC8. En 5/8 (62,5%) causó efectos secundarios (3/5 hirsutismo, 1/5 retención hídrica y 1/5 ambas, precisando en este último caso suspensión de diazóxido. Administramos octeótrido en los no respondedores a diazóxido (mutación en ABCC8) y en el paciente que precisó su retirada por efectos secundarios; sin obtener respuesta en uno de ellos. En un caso se cambió por tratamiento con lanreótido, volviendo al octeótrido ante aparición de litiasis biliar.

Dos pacientes presentaron mutación en ABCC8 (homocigosis y heterocigosis compuesta), el paciente hijo de madre con diabetes MODY 1 fue portador de una mutación en HNF4. En 3 pacientes encontramos hiperinsulinismo asociado a síndromes, uno de ellos presentó una mutación en KMT2D asociada síndrome de Kabuki, en otro de los pacientes encontramos 31 repeticiones (CGN) en uno de los alelos del gen PHOX2B asociado a síndrome de Ondine. El tercero presentaba delección 20p que engloba gen FOXA2. En una paciente no encontramos alteraciones genéticas relacionadas con el HC pero presenta una deleción 22q11 e hiperamonemia. Los 3 restantes presentan genética negativa.

En la evolución uno de los pacientes presentó convulsión en contexto de hipoglucemia y TDAH. 2/10(20%) presentaron obesidad y 1/10(10%) intolerancia a la glucosa. Posiblemente hay una infraestimación debido a que la mediana de edad es de 5,05 años (0,975-12,733).

Actualmente, todos los pacientes reciben tratamiento nutricional, 2/10 (20%) octeótrido y 4/10 (40 %) diazóxido.

Conclusiones
-Conocemos una lista de alteraciones genéticas que causan HC algunas de ellas asociadas a síndrome. Sin embargo, aún hay pacientes en los que no encontramos causa genética lo que demuestra la necesidad de reestudiar a nivel genético a estos pacientes.

-Incidir en la importancia para el seguimiento de estos pacientes del uso de medidores continuos de glucemia intersticial y el manejo nutricional como pilar fundamental del tratamiento.

SP2/d2d3-078 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CASUISTICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 DURANTE LA PANDEMIA POR COVID 19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
García Navas, P.; Ruíz Del Campo, M.; Kortabarria Elguero, M.; Ibiricu Lecumberri, A.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) presenta una gran importancia en edad pediátrica dada la prevalencia y el aumento de incidencia que ha tenido lugar en las últimas décadas en nuestro país. La cetoacidosis diabética es la complicación más grave de la DM 1, siendo la forma de presentación del 25-40% de los casos.

La infección por COVID-19 provoca un cuadro clínico muy variable. Se están realizando estudios sobre la posibilidad de un aumento en la incidencia de diabetes en pacientes que han pasado el COVID.

El SARS CoV2 puede atacar al páncreas y a otros órganos endocrinológicos importantes.

Objetivos
Describir los debuts diabéticos pediátricos que han tenido lugar desde el inicio de la pandemia por COVID 19 en nuestro hospital.

Material y métodos
Se realiza un estudio retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas. Se recogen los debuts diabéticos que han tenido lugar en pacientes de hasta 14 años, desde el 15 de Febrero de 2020 hasta el 15 de Febrero de 2021.

Resultados
Durante el periodo estudiado 9 pacientes han sido diagnosticados de DM 1, siendo el número medio de debut diabético en nuestro hospital de 8.1 pacientes al año. El 22.2% fueron mujeres y un 77.8% varones. La edad media al debut fue de 8 años, siendo el mayor de 12.1 años y el menor de 4. El 77.8% fueron de etnia caucásica, el 11.1% árabe y el 11.1% americana. Ningún paciente presentaba historia familiar de diabetes mellitus.

8 de los pacientes presentaron síntomas cardinales, con una duración media de 10 días. El otro paciente presentaba astenia y pérdida de peso de 10 días de evolución. 2 pacientes habían consultado previamente, uno por dificultad respiratoria y otro por vómitos en las 24 horas previas al debut, realizándose consulta presencial y sin llegarse al diagnóstico en ese momento. Ninguno de los otros 7 pacientes había solicitado previamente atención médica.

Al debut un 66.6% (6 pacientes) presentaba cetoacidosis, siendo el 44% cetoacidosis grave con pH <7 y bicarbonato indetectable, que precisaron ingreso en UCIP. Los otros 2 pacientes que presentaron cetoacidosis fueron una leve y otra moderada. En todos ellos se trató inicialmente con perfusión de insulina intravenosa. La hemoglobina glicosilada media al debut fue de 11.8%, siendo la menor de 8.3% y la mayor de 15.7%. La estancia hospitalaria media fue de 7.3 días, el que menos 6 días y el que más 10.

En todos los pacientes se obtuvieron anticuerpos relacionados con la diabetes positivos. Al diagnóstico 1 paciente fue diagnosticado concomitantemente de tiroiditis autoinmune.

El 22.2% (2 pacientes), presentaban infección por COVID-19 en el momento del diagnóstico, sin presentar ninguno de ellos cetoacidosis diabética. Los otros 7 pacientes no habían pasado infección por SARS CoV2 previo al debut diabético.

Conclusiones
Durante la pandemia un 66.6% de los pacientes con debut diabético presentaron cetoacidosis diabética, siendo este un alto porcentaje comparado con otras series descritas. Ninguno de los pacientes que la presentó había pasado previamente infección por COVID-19. A pesar de la situación en la que nos encontramos, ninguno de los pacientes presentó dificultades para recibir atención médica, por lo que no podemos relacionar esto con la demora en el diagnóstico y las consecuencias que eso supuso para los pacientes.

SP2/d2d3-079 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL DE HIPERGLUCEMIAS CON ADECUADO MANEJO NUTRICIONAL EN UNA NIÑA CON LEPRECHAUNISMO

Nso Roca, A.P.[1]; Salamanca Fresno, L.[2]; González Casado, I.[2]; Corbalán Diaz, A.[1].

[1]Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d´Alacant, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El leprechaunismo o síndrome de Donohue es la forma más grave de los síndromes de resistencia extrema a la insulina. Se trata de una enfermedad extremadamente rara que está producida por alteraciones genéticas autosómicas recesivas en el gen del receptor de la insulina. Se caracteriza por una insulinorresistencia grave (hiperglucemia postprandial con hipoglucemia en ayunas), retraso del crecimiento intrauterino, talla baja, hipotonía, facies característica, retraso psicomotor y organomegalias. El tratamiento de estos pacientes es un reto y la mayoría de ellos fallecen en los dos primeros años de la vida. Los tratamientos con metformina o con altas dosis de insulina no resultan eficaces. Los resultados del tratamiento con IGF1 recombinante son prometedores aunque aún controvertidos. Existen, también, algunos estudios que proponen el tratamiento con leptina recombinante humana en estos pacientes, dado que podría aumentar la señalización post-receptor pero los resultados aún no están claros.

Descripción del caso
Presentamos la evolución de un caso de síndrome de Donohue en una niña de 2 años, con manifestaciones clínicas desde la primera semana de vida. Durante el ingreso por bajo peso al nacimiento [1870 gr para una edad gestacional de 36+5 semanas (-2.1 SDS)], comenzó a presentar hiperglucemias de hasta 400 mg/dl a pesar de insulinoterapia de hasta 20 UI/kg/día. El estudio analítico objetivó una insulinemia de hasta 1325 mcUI/ml y el estudio genético detectó dos alteraciones patogénicas en heterozigosis combinada en el gen INSR. Los padres se negaron a tratamiento con IGF1 recom-

binante. Se inició tratamiento con metformina a 48 mg/kg/día que permitió retirada de insulinoterapia. Sin embargo, la variabiliad glucémica era elevada, con hipoglucemias frecuentes y la HbA1c subió hasta 8.2% a los 24 meses de vida. Dado que los padres se negaban a la colocación de sonda nasogástrica para administrarle una nutrición enteral a débito continuo, se asoció a la alimentación fraccionada baja en hidratos de carbono y rica en grasas, tomas intermitentes de fécula de maíz consiguiendo un control de glucemias mucho más estable y logrando y descenso de HbA1c hasta 6.3% sin apenas hipoglucemias.

Conclusiones

Existen muy pocas opciones terapéuticas para manejar pacientes con síndromes de insulinorresistencia grave. En el caso del leprechaunismo, el uso de IGF1 recombinante en infusión subcutánea continua puede ser una opción aunque se necesita mayor experiencia para establecer su efectividad y seguridad. Además, parace ser más eficaz en las formas menos graves de la enfermedad. Aunque el tratamiento con leptina recombinante parece mejorar el control metabólico, los datos son insuficientes aún para apoyar su uso en la práctica clínica.

El tratamiento de soporte y la adecuada estrategia nutricional son pilares fundamentales para optimizar el control de estos pacientes y mejorar su perfil glucémico. En nuestro caso, la introducción de tomas fraccionadas de fécula de maíz en la dieta, mejoró drásticamente el control de las glucemias.

SP2/d2d3-080 *Diabetes/Páncreas endocrino*

CONTROL DE PACIENTES CON DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 EN FUNCIÓN DEL USO DE MÚLTIPLES DOSIS O INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA DURANTE LA PANDEMIA SARS-COV-2

Antoñanzas Torres, I.; Gimeno-Hernández Garza, V.; Pitarch Roca, E.; Vara Callau, M.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto un desafío para la gestión de las enfermedades crónicas, siendo la Diabetes Mellitus 1 (DM1) una de las que ha requerido una especial atención por la repercusión del confinamiento en el control glucémico.

Objetivos

Comparar el control metabólico ocasionado por el confinamiento debido a la pandemia por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con DM1 en función del tipo de tratamiento utilizado.

Material y métodos

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Se seleccionaron los pacientes afectos de DM1 menores de 18 años seguidos en consultas de Endocrinología de un hospital terciario. La primera consulta tuvo lugar entre el 15 de octubre del 2019 y el 15 de marzo del 2020 y posteriormente se realizaron tres visitas trimestrales. El tiempo de seguimiento de cada paciente ha sido de un año. La tercera visita coincidió en todos los pacientes tras el periodo de confinamiento estricto a nivel nacional. Se divide la muestra en dos grupos en función de si son usuarios de Múltiples Dosis de Insulina (MDI) o de Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI). Se analizan las siguientes variables: variables epidemiológicas (edad y sexo) y de cada visita (tiempo en rango glucémico (TIR), tiempo en hipoglucemia, tiempo en hiperglucemia, coeficiente de variación (CV), HbA1c, unidades de insulina/kg/día (UI/kg/día), % de insulina basal, % de insulina en bolo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)). Respecto al estudio estadístico, se ha realizado inicialmente un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los tests adecuados en función de las variables a analizar. Se ha considerado significación estadística cuando $p<0,05$.

Resultados

Se han analizado un total de 156 pacientes, 92 MDI (58,9%) y 64 ISCI (41,1%). La edad media de los pacientes en la primera consulta es mayor en los tratados con MDI que en los de ISCI (12,55±3,18 vs 10,50±3,97 años, p=0,001).

La HbA1c en la primera consulta fue mayor en los pacientes con MDI (7,71±1,26 vs 7,24±0,82%, p=0,00), siendo similares en las siguientes. Estos datos no se correlacionan con el tiempo de evolución desde el diagnóstico.

	N	X	DE	p
Edad 1ª consulta MDI	92	12.55	3.18	0.00
Edad 1ª consulta ISCI	64	10.50	3.97	
HbA1c 1ª consulta MDI	90	7.71	1.26	0.00
HbA1c 1ª consulta ISCI	63	7.24	0.82	
TIR 3ª consulta MDI	85	58.96	17.51	0.03
TIR 3ª consulta ISCI	62	64.75	14.83	
THipo 1ª consulta MDI	87	6.98	8.77	0.02
THipo 1ª consulta ISCI	63	4.48	3.79	
THipo 2ª consulta MDI	84	6.29	9.39	0.01
THipo 2ª consulta ISCI	59	3.37	2.98	
THipo 4ª consulta MDI	84	7.48	15.44	0.02
THipo 4ª consulta ISCI	64	3.55	3.18	
UI/kg/día 4ª consulta MDI	81	0.90	0.30	0.03
UI/kg/día 4ª consulta ISCI	61	0.81	0.19	

Tabla 1: Principales resultados tras 1 año de seguimiento en función de MDI o ISCI.
*N (número pacientes), DE (Desviación estándar), MDI (Múltiples Dosis de Insulina), ISCI (Infusión Subcutánea Continua de Insulina), HbA1c (hemoglobina glicosilada), TIR (tiempo en rango), THipo (tiempo en hipoglucemia), UI/kg/día (unidades de insulina/kg/día).

No se observaron diferencias en el TIR entre los dos grupos durante la primera y segunda consulta. Sin embargo, en la tercera consulta se encontró un mayor tiempo en rango en el grupo ISCI con respecto al de MDI (64,75±14,83 vs 58,96±17,51%, p=0,03). La frecuencia de hipoglucemias fue mayor en el grupo MDI en la primera consulta (6,98±8,77 vs 4,48±3,79%, p=0,02) en la segunda (6,29±9,39 vs 3,37±2,98%, p=0,01) y en la cuarta (7,48±15,44 vs 3,55±3,18%, p=0,02) con respecto al grupo ISCI, siendo similares en la tercera consulta.

Las necesidades de insulina en la cuarta consulta fueron mayores en el grupo de MDI (0,90±0,30 vs 0,81±0,19 UI/kg/día, p=0,03).
No se encuentran diferencias entre los dos grupos en las restantes variables clínicas y antropométricas estudiadas, destacando el tiempo en hiperglucemia, coeficiente de variación, peso, talla e IMC.

Conclusiones
• El control metabólico de los pacientes afectos de DM1 durante el año de pandemia por SARS-CoV-2 ha sido similar al diferenciarlos por el sistema de tratamiento (MDI/ISCI).

• Tras el confinamiento estricto, los pacientes con ISCI presentaron mayor tiempo en rango, menor porcentaje de hipoglucemias y menores necesidades de insulina diarias.

SP2/d2d3-081 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN FUNCIÓN DE SU EDAD
Pitarch Roca, E.; Vázquez Sánchez, M.; Gimeno-Hernández Garza, V.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.; Vara Callau, M.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
Existen diferencias relacionadas con el debut de la DM1 y el control posterior en función de la edad de los pacientes.

Objetivos
Estudiar las características epidemiológicas, datos del debut y medidas del control glucémico en pacientes con DM1, en función de su edad.
Materiales y métodos
Estudio retrospectivo y observacional en el que se incluyen pacientes menores de 18 años, con DM1, controlados en un hospital terciario, con última visita presencial entre noviembre de 2019 y marzo de 2020 (previa al inicio de la pandemia por SARS-CoV2).

Se divide a los pacientes en tres grupos de edad: <6 años, 6-13 años y >13 años. Se analizan variables epidemiológicas (edad, sexo, tiempo de evolución, comorbilidades), del debut (edad, cetoacidosis diabética (CAD), HbA1c), del tratamiento y del control metabólico en la última revisión y durante el seguimiento. Se considera buen control cuando presentan HbA1c>7%, tiempo en rango (TIR)>70% y coeficiente de variación (CV)<36%.

Para el análisis se emplea el paquete estadístico SPSSv25. Se ha realizado un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los test adecuados. Se considera significación estadística p<0.05.

Resultados
La muestra se compone de 144 pacientes, el 9,72% <6 años, el 47,91% 6-13 años y 42,36% >13. La distribución por sexos es similar en los tres grupos. No existen diferencias entre los grupos de edad y la presencia y gravedad de CAD al debut, siendo más frecuente la ausencia de CAD. El 9,7% del total de los pacientes presentó CAD grave. Las HbA1c al debut fueron mayores cuanto mayores eran los pacientes (>13 años 11,65±2,25%, 6-13 años 10,57±2,29% y <6 años 9,46±2,03%; p=0,001).
Los menores de 6 años presentaban más frecuentemente antecedente familiar de diabetes tipo 1 (p=0,01).

Los >13 años presentaban una HbA1c media en la última revisión de 7,54±0,89%, mayor que los de 6-13 años (7,08±0,79%) (p=0,005). Su HbA1c media durante el seguimiento (7,37±0,75%) también fue superior a los de 6-13 años (7,04±0,73%) (p=0,045). No existen diferencias en la glucemia, tiempo en rango, tiempo en hipoglucemia ni tiempo en hiperglucemia en la última visita en función de la edad. 11 pacientes (7,63%) cumplían todos los parámetros de buen control.

Los de menor edad usan más el sensor (100% <6 años vs 98,6% 6-13 vs 88,5% >13 años; p=0,029), así como el sensor continuo (85,7% <6 años vs 26,5% 6-13 años vs 14,8% >13; p=0,000), mientras que en los >13 años es más frecuente el sensor tipo Flash (85,2% en >13 años, 73,5% de 6-13, 14,3% en <6; p=0,000). Los >13 años con sensor flash realizan menor uso del mismo que el resto de pacientes (7,87±7,3 escaneos diarios y 77,35% captación de datos en >13 años, 12,56±6,89 y 89,44% de 6 a 13 años y 35±25,45 y 99% en menores de 6; p=0,000).

Del total de pacientes, el 62,5% reciben tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), y el resto con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), siendo más frecuente ésta en los menores de 6 años (p=0,031).

Conclusiones
- El uso de sensor continuo e ISCI es más frecuen-

	CARACTERÍSTICAS GENERALES Y EVOLUCIÓN												
	<6 años				6-13 años				>13 años				
	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	p
Número pacientes	14			9.72	69			47.91	61			42.36	n.s.
Sexo:													n.s.
- Femenino	3			21.4	31			44.9	32			52.5	
- Masculino	11			78.6	38			55.1	29			47.5	
Edad al debut (años)	14	2.74	1.15		69	6.10	3.22		61	8.54	3.68		0.000 ^^
CAD al debut:													n.s.
- No	11			78.6	51			73.9	38			62.3	
- Leve	0			0	6			8.7	7			11.5	
- Moderada	0			0	8			11.6	9			14.8	
- Grave	3			21.4	4			5.8	7			11.5	
HbA1c debut (%)	14	9.46	2.03		69	10.57	2.29		61	11.65	2.25		0.001 ^,^^
HbA1c media (%)	14	7.17	0.57		69	7.04	0.73		61	7.37	0.75		0.045 ^^
Comorbilidades:	1			7.1	18			26.1	19			31.1	n.s.
- Enfermedad celiaca	1			7.1	5			7.2	6			9.8	n.s.
- Patología tiroidea	0			0	2			2.9	6			9.8	n.s.
- Otras enfermedades autoinmunes	0			0	0			0	1			1.6	n.s.
- Otras enfermedades no autoinmunes	0			0	11			15.9	6			9.8	n.s.
Antecedentes familiares:	7			50	39			56.5	38			62.3	n.s.
- DM1	3			21.42	4			5.79	6			9.83	0.01*
- DM2	2			14.28	8			11.6	10			16.4	n.s.
- Enfermedad celiaca	0			0	1			1.4	3			4.9	n.s.
- Patología tiroidea	1			7.1	7			10.1	4			6.6	n.s.
- Otras enfermedades no autoinmunes	0			0	3			4.3	5			8.2	n.s.
- Otras enfermedades autoinmunes	0			0	6			8.7	9			14.8	n.s.
Descompensaciones graves	0			0	7			10.1	7			11.5	n.s.
Fondo de ojo normal	14			100	69			100	61			100	
Microalbuminuria	0			0	1			1.4	1			1.6	n.s.

	ÚLTIMO CONTROL												
	<6 años				6-13 años				>13 años				
	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	p
Glucemia (mg/dl)	14	158.5	16.2		69	163.74	25.15		58	173.52	30.94		n.s.
CV (%)	14	43.15	8.05		69	38.1	7.2		58	40.77	7.4		n.s.
TIR (%)	14	59.21	8.98		69	59.48	15.47		58	55.52	17.1		n.s.
Tiempo hipoglucemia (%)	14	7.21	5.36		69	4.46	3.7		58	6.9	11.49		n.s.
Tiempo hiperglucemia (%)	14	33.29	11.45		69	36.03	14.69		58	38.16	18.01		n.s.
HbA1c (%)	14	7.11	0.75		69	7.08	0.79		61	7.54	0.89		0.005^^
TIR>70%	2			14.28	12			17.39	12			19.67	n.s.
HbA1c <7%	6			42.85	29			42.02	15			24.59	n.s.
CV <36%	4			28.57	24			34.78	13			21.31	n.s.
TIR>70% + HbA1c >7% + CV<36%	0			0	8			11.59	3			4.91	n.s.
Unidades insulina diarias (ui/kg/día)	14	0.70	0.12		69	0.81	0.27		61	0.87	0.24		n.s.
Insulina basal (%)	14	40.29	7.94		69	44.98	10.16		61	44.95	10.20		n.s.
Insulina bolo (%)	14	59.71	7.94		69	55.02	10.16		61	54.89	9.91		n.s.

	SENSOR Y TIPO DE TRATAMIENTO												
	<6 años				6-13 años				>13 años				
	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	n	x̄	DE	%	p
Sensor	14			100	68			98.5	54			88.5	0.029*
Sensor continuo	12			85.7	18			26.1	8			14.8	0.000*
Escaneos diarios sensor flash	2	35	25.45		50	12.56	6.89		46	7.87	7.3		0.000 *,^^
Porcentaje captación sensor flash	2	99	1.41		50	89.44	14.34		46	77.35	21.43		0.003 ^^
Tipo de tratamiento:													0.031 *,^^
- MDI	5			35.7	40			59.4	44			72.1	
- ISCI	9			64.3	29			40.6	17			27.9	

te en menores de 6 años, principales candidatos a tratamiento con sistemas integrados.

- Observamos un peor control metabólico y un peor uso de los sistemas de monitorización continua en los adolescentes, lo que indica la necesidad de optimizar el control en este grupo de edad.

SP2/d2d3-082 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL GLUCÉMICO Y CAMBIO DE HÁBITOS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 DURANTE EL CONFINAMIENTO POR LA PANDEMIA COVID-19

Valls Llussà, A.; Real Martínez, N.E.; Murillo Vallés, M.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción
La pandemia por SARS-CoV-2 forzó la imposición de un confinamiento para minimizar el riesgo de transmisión de la enfermedad. Esta situación extrema y prolongada causó cambios en hábitos rutinarios y de dieta de los niños. En el caso de la diabetes tipo 1 (DM1), el uso de la telemedicina aumentó y la monitorización continua (CGM) o tipo flash (FGM) de glucosa permitió el control remoto de estos pacientes.

Objetivos
Evaluar el efecto del confinamiento en la rutina y el control metabólico de los niños con DM1.

Material y método
Estudio retrospectivo y descriptivo, en niños menores de 18 años con DM1 y utilización correcta (>90%) de CGM o FGM en un hospital de tercer nivel. Se comparan 2 periodos: 4 semanas antes de empezar el confinamiento y 4 semanas después de haber iniciado el confinamiento. Los pacientes/padres contestaron una encuesta de hábitos, tratamiento y control de su enfermedad durante el confinamiento. Se recogen datos glucométricos [tiempo en rango (TIR), tiempo en hipoglucemia o hiperglucemia, HbA1c estimada, glucosa media (GM), coeficiente de variación (CV)] de los dos períodos de las plataformas de descarga.

Resultados
Se incluyen 39 niños (edad 10.4±3.6 años, duración DM1 4.3±3.5 años). La mayoría de los pacientes experimentaron cambios en sus rutinas: redujeron el número de comidas al día y retrasaron el horario de descanso. El tiempo dedicado al ejercicio y al juego con pantallas se invirtió.

Los requerimientos de insulina cambiaron en más de la mitad de los niños, 56,4% requirieron cambios en la basal y 69,2% en los bolus.

	ANTES	CONFINAMIENTO	P
Uso del sensor (%)	92,2 (±19,3)	91,72 (±20,3)	0,7
TIR (%)	47,71 (±15,4)	46,84 (±18,4)	0,5
eHbA1c (%)	8,1 (±1)	8,4 (±1)	0,189
GMI (%)	7,7 (±0,8)	7,8 (±0,9)	0,662
MG (SD) mg/dL	182,6 (±28,8)	187,5 (±33,9)	0,259
CV %	36,4 (±5,8)	34,8 (±6,5)	0,036
Hipoglucemia <70mg/dL (%)	2,64 (±2,5)	2,20 (±3,2)	0,076
Hipoglucemia severa <54mg/dl (%)	0,62 (±0,9)	0,40 (±0,8)	0,296
Hiperglucemia >180mg/dL (%)	30,29 (±9,8)	31,50 (±13,5)	0,073
Hiperglucemia severa >250mg/dl (%)	18,74 (±13,8)	19,06 (±13,6)	0,66

Las incidencias relacionadas con la diabetes que necesitaron atención médica se resolvieron de forma telemática (teléfono/mail) adecuadamente, ninguno precisó acudir al hospital.

No se encontraron diferencias en la mayoría de parámetros de control metabólico entre ambos periodos. El TIR, la HbA1c estimada y la GM se mantuvieron estables. El CV disminuyó (de 36.4±5.8% a 34.8±6.5%, p 0.036). El tiempo en hipoglucemia disminuyó (de 3,26% a 2,6%) y el tiempo en hiperglucemia aumentó (de 49,03% a 50,56%) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones
En nuestro estudio no hemos encontrado cambios significativos en el control glucémico de los niños con DM1 a pesar de observar cambios importantes en las rutinas (dieta, ejercicio y hábitos de sueño) durante el confinamiento así como también cambios en los requerimientos de insulina. La telemedicina ha sido una herramienta útil para atender a estos pacientes.

SP2/d2d3-083 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN UN HOSPITAL TERCIARIO: ¿SOMOS DEMASIADO EXIGENTES?

Pitarch Roca, E.; Vázquez Sánchez, M.; Antoñanzas Torres, I.; Civitani Monzón, E.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La innovación tecnológica y la atención integral que reciben los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tabla 1. Características de los pacientes con DM1.

	n	$\bar{X}$	DE	%
Edad (años)	144	11,85	3,82	
Sexo				
▪ Hombres	78			54,2
▪ Mujeres	66			45,8
Edad al diagnóstico (años)	144	6,81	3,72	
Comorbilidades	40			27,8
▪ Enfermedad celiaca	12			8,3
▪ Patología tiroidea	8			5,6
▪ Otras enfermedades autoinmunes	1			0,7
▪ Otras enfermedades no autoinmunes	17			11,8
CAD al debut				
▪ No	100			69,4
▪ Leve	13			9
▪ Moderada	17			11,8
▪ Grave	14			9,7
Tiempo de evolución (años)	144	5,04	3,57	
HbA1c al diagnóstico (%)	144	10,91	2,34	
Última visita:				
▪ Glucemia (mg/dl)	144	167,24	27,41	
▪ CV (%)	144	39,7	7,51	
▪ TIR (%)	144	57,82	15,7	
▪ Tiempo hipoglucemia (%)	144	5,74	8,04	
▪ Tiempo hiperglucemia (%)	144	36,63	15,85	
▪ HbA1c (%)	144	7,28	0,85	
HbA1c media (%)	144	7,19	0,73	
Sensor	136			94,4
Sensor continuo	38			26,4
Escaneos diarios sensor Flash	98	10,79	8,51	
Porcentaje captación sensor Flash	98	83,97	18,82	
Tipo de tratamiento:				
▪ MDI	90			62,5
▪ ISCI	54			37,5
Insulina diaria (unidades/kg/día)	144	0,82	0,25	
Porcentaje insulina				
▪ Basal		44,51	10,02	
▪ Bolo		55,49	9,9	
Descompensaciones graves	14			9,7
Microalbuminuria	2			1,4
HbA1c anual (%)				p-valor
▪ Año 1	144	6,91	0,72	*
▪ Año 2	131	7,15	0,66	**
▪ Año 3	107	7,26	0,63	***
▪ Año 4	94	7,32	0,72	^
▪ Año 5	76	7,31	0,63	^^
▪ Año 6	58	7,32	0,6	^^^
▪ Año 7	46	7,36	0,75	+
▪ Año 8	39	7,46	0,8	++
▪ Año 9	27	7,41	0,54	n.s.
▪ Año 10	18	7,43	0,43	n.s.
▪ Año 11	14	7,67	0,61	n.s.
▪ Año 12	11	7,8	0,83	n.s.
▪ Año 13	7	8,47	1,1	n.s.
▪ Año 14	3	8,7	0,87	n.s.
▪ Año 15	2	8,5	0,7	
▪ Año 16	1	8,4		

n=número de pacientes; $\bar{X}$=media; DE=desviación estándar; *=p<0.05 entre años 1 y 2, 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5, 1 y 6, 1 y 7, 1 y 8, 1 y 9; **= p<0.05 entre años 2 y 3, 2 y 5, 2 y 6, 2 y 7, 2 y 8, 2 y 9, 2 y 11; ***p<0.05 entre años 3 y 5, 3 y 6, 3 y 7, 3 y 8, 3 y 9, 3 y 10; ^=p<0.05 entre años 4 y 12, 4 y 13; ^^=p<0.05 entre años 5 y 11, 5 y 12, 5 y 13; ^^^=p<0.05 entre años 6 y 11, 6 y 12; +=p<0.05 entre años 7 y 11, 7 y 12, 7 y 13; ++= p<0.05 entre años 8 y 13. n.s.= no significativo.

(DM1) han contribuido a optimizar los objetivos de control metabólico.

Objetivos

Describir las características de los pacientes menores de 18 años con DM1, así como los resultados de control glucémico actual y desde su debut.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, en el que se incluyen pacientes menores de 18 años, diagnosticados de DM1 en seguimiento en consultas de Endocrinología Infantil de un hospital terciario, siendo la última visita presencial de noviembre de 2019 a marzo de 2020 (previo al inicio de la pandemia por SARS-CoV2).

Se recogen y estudian datos epidemiológicos de los pacientes (edad, sexo, tiempo de evolución, comorbilidades), así como del debut (edad, cetoacidosis diabética (CAD) y hemoglobina glicada (HbA1c)). Se han analizado los datos de control glucémico, considerado como buen control: HbA1c menor del 7%, tiempo en rango (TIR) mayor del 70% y coeficiente de variación (CV) menor del 36%.

Para el análisis se emplea el paquete estadístico SPSSv25. Se ha realizado un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los test adecuados. Se considera significación estadística p<0.05.

Resultados

Se seleccionaron 144 pacientes, 78 varones (54,2%). Los resultados se presentan en la tabla 1. La edad media fue de 11,85±3,82 años, y al diagnóstico 6,81±3,72 años, con un tiempo medio de evolución de 5,04±3,57 años. El 16,66% presentaba antecedentes familiares de primer grado de DM1. El 73,6% no presentaba comorbilidades. El 30,6% presentó CAD al debut, siendo en un 9,7% grave. La HbA1c media al debut fue de 10,91±2,34%.

En la última revisión la HbA1c media fue de 7,28±0,85%, el TIR de 57,82±15,7% y el CV de 39,7±7,51%. El 34,72% de los pacientes presentaron una HbA1c menor del 7%, el 18,05% un TIR superior al 70% y el 28,47% un CV menor del 36%. Únicamente el 7,64% (n=11) de los pacientes cumplía todos los criterios de buen control glucémico.
Sólo 8 pacientes (5,6%) no eran portadores de sensor. Del resto, el 72,5% llevaba sensor tipo flash y el 27,5% continuo. El 40,7% de los pacientes con ISCI eran portadores de sistema integrado. Los pacientes con sensor Flash realizaron una media de 10,79±8,51 escaneos diarios, con una media de porcentaje de detección de la glucemia diaria de 83,97±18,82%.

Del total de 144 pacientes, 90 (62,5%) estaban en tratamiento con MDI y el resto (37,5%) con ISCI. La

mediana de tiempo con ISCI fue de 1 año (R: 0-6 años). La media de unidades de insulina diaria fue 0,82±0,25 u/kg/día, con 44,51±10,02% de insulina basal y 55,42±9,9% de bolus.

El 90,3% de los pacientes no había presentado descompensaciones graves durante el tiempo de seguimiento. Ningún paciente presentó retinopatía, y únicamente en un 1,4% se detectó microalbuminuria, en relación con mayor tiempo de evolución (p=0,046).

Durante el seguimiento se analizaron las HbA1c anuales, observando un empeoramiento de la misma a partir del 10º año de evolución.

Conclusiones

- Detectamos un porcentaje de CAD al debut inferior al reportado en estudios previos.

- A pesar de que la muestra presenta un buen control metabólico, sólo un pequeño porcentaje de pacientes cumplen con los requisitos de un control óptimo, lo que nos obliga a seguir implementando mejoras en su atención, especialmente en los pacientes con mayor tiempo de evolución.

SP2/d2d3-084 *Diabetes/Páncreas endocrino*

CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 DURANTE EL CONFINAMIENTO POR EL COVID-19

Sentchordi Montane, L.[1]; Sanjurjo Jimenez, I.[1]; Sanjurjo Jimenez, C.[2]; Del Olmo Ruiloba, A.[1]; Romero Moreno, L.[1]; Gamez Perales, M.[1].

[1]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [2]UCM, Madrid, España.

Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 se basa en la insulinoterapia, la alimentación, el ejercicio y el autocontrol. El objetivo es conseguir un buen control metabólico así como bienestar físico y emocional en los pacientes. El confinamiento domiciliario que tuvo lugar entre marzo y junio de 2020 durante la pandemia por COVID19 produjo cambios sustanciales en las rutinas de toda la población.

Objetivos

1. Determinar cómo ha sido el control metabólico de los niños con DM1 durante el confinamiento estricto provocado por la pandemia de COVID-19.

2. Detallar los cambios de rutina que puedes afectar al control metabólico.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo tipo antes-después (cuasi-experimental) con análisis de cálculo de porcentajes y medidas de tendencia central y de dispersión.

Todos los pacientes y/o sus familiares firmaron consentimiento informado. Se tomaron datos clínicos (antes y después del confinamiento) de la historia clínica digital de todos los pacientes en seguimiento por DM1 en la consulta de endocrinología infantil así como los valores de HbA1c capilar pre y post-confinamiento. Todos los pacientes y/o sus padres respondieron a una encuesta de elaboración propia en la que se recogieron las rutinas centradas en el cuidado de la diabetes así como variables subjetivas sobre el control. La encuesta se envió por correo electrónico o se rellenó en la primera consulta tras el confinamiento. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el programa SPSS.

	Antes del confinamiento	Después del confinamiento	Significación estadística (p valor)
HbA1c % (media±DE)	8,12±1,24	7,7±1,03	p= 0,008*
DE Peso (media±DE)	0,03±0,81	0,21±0,88	p= 0,856
DE IMC (media±DE)	0,05±0,92	0,2±0,93	p= 0,090
Dosis Insulina UI/kg/día (media±DE)	0,73±0,33	0,78±0,31	p= 0,434
Ratio insulina/ hidratos carbono (media±DE)	1±0,51	1,11±0,53	p=0,022*
Sensibilidad (mediana/IQR)	60/55	57,5/37,25	p=0,106

Tabla: Valores medios de la cohorte antes y despúes del confinamiento. DE: Desviación estándar. Los valores estadísticamente significativos se marcan con asterisco (*).

Resultados

Participan en el estudio 45 pacientes (40% varones) con una mediana de 12 años (RIQ 6); 89% siguen tratamiento con insulina con terapia bolo-basal y 11% mediante bomba de insulina. 87% utiliza sensor de monitorización continua de glucosa (84% a demanda y 16% a tiempo real). En la tabla se muestran las medias de HbA1c, variables antropométricas y de tratamiento antes y después del confinamiento.

En cuanto a los resultados de la encuesta encontramos: 33 % cree haberse alimentado mejor y 16% peor; 71% cuenta las raciones en confinamiento refiriendo 19% haberlo hecho mejor de lo habitual; 14% aumentó la ingesta de raciones, 7% la disminuyó y en 31% fue irregular; 33% refiere haber picoteado más de lo habitual y 24% menos; 28% refiere haber comido más dulces.

En cuanto al control glucémico, 35% hizo más controles de glucemia y 24% menos. 58% de los casos refiere haber tomado decisiones sobre ajustes de tratamiento en función de los datos. Las correcciones con insulina en caso de hiperglucemia aumentaron en 28% de los pacientes y disminuyeron en 13%.

71% hizo más comidas en familia. La rutina de la diabetes resultó más sencilla al 57% y 80% de los pacientes tuvo mayor supervisión de lo habitual.

Las horas de actividad física disminuyeron; la mediana pasó de 4 (RIQ 4) a 1 (RIQ3).

Conclusiones
1) El control metabólico de los niños con DM1 mejora durante el confinamiento. 2) El tiempo de supervisión de los niños por parte de los padres así como el mayor número de comidas en familia parecen guardar relación con la mejoría, si bien no se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa. 3) El control metabólico no empeora durante el confinamiento a pesar de la reducción de las horas de actividad física.

SP2/d2d3-085 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CRIBADO DE GASTRITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1
Berrade Zubiri, S.[1]; Chueca Guindulain, M.[2]; Peñafiel Freire, D.M.[2]; Durá Travé, T.[2]; Burillo Sanchez, E.[2]; Andres Sesma, C.[2].

[1]Complejo Hospitalario deNavarra, Pamplona, España; [2]Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
La DM1 se asocia a diversas enfermedades autoinmunes (EA) y precisa, en su seguimiento, del cribado sistemático de las más prevalentes. En edad pediátrica este screening incluye la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) y enfermedad celiaca (EC), pero a diferencia de adultos no se suele incluir la gastritis autoinmune (GAI).
La GAI se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticélula parietal (ACPG) y en menor medida anti factor intrínseco (ACFI) que producen hipoclorhidria e hipergastrinemia, y con el tiempo atrofia del cuerpo y fundus gástrico. Inicialmente puede manifestarse como una anemia ferropénica para más adelante desarrollar anemia perniciosa por déficit de vitamina B12. La importancia de su diagnóstico precoz es el riesgo incrementado que existe de neoplasias gástricas.

Objetivos
Determinar el porcentaje de autoinmunidad gástrica en población pediátrica con DM1, a raíz de su inclusión en nuestro servicio como screening de EA en el año 2015

Material y métodos
Estudio descriptivo transversal de pacientes con DM1 controlados en nuestro servicio desde 2015 hasta 2020.

Resultados
Son 190 pacientes (112 varones y 78 mujeres), con una media de edad al debut de 7.11 años (rango 1.1-14.9): 32.6% menores de 5 años, 40% entre 5-10 años y 26.3% entre 10 -15 años. El 35% debutaron en CAD (15% leve, 12% moderada y 8% grave) . El 19% de los pacientes eran inmigrantes, mayoritariamente de origen marroquí (11 %). En la actualidad, el 90.5% utilizan monitorización Flash y el 31.6% son portadores ISCI.

Presentaron ETAI el 21.6% de los casos (15.3% con normofunción tiroidea, 5.3% con hipotiroidismo y un 0.5% con hipertiroidismo) y EC el 4.2 % de los pacientes (dos casos presentaron serología de EC positiva débil que se normalizó sin tratamiento).

Se detectaron anticuerpos gástricos en 21 casos (11.1%), mayoritariamente ACPG (sólo dos casos tuvieron ACFI positivos). El 48% de los casos con ACPG positivos asocian ETAI (19% con hipotiroidismo) y ninguno EC. Los ACPG aparecen con más frecuencia en el grupo de debut entre 10-14 años y en los que debutan con CAD.
Solamente un caso ha desarrollado gastritis atrófica diagnosticada mediante biopsia.

Conclusiones
En el cribado sistemático de EA en pacientes pediátricos con DM1 no suele incluirse la gastritis autoinmune
Dada la escasa sintomatología inicial, es importante para su detección precoz el cribado mediante marcadores inmunológicos
En nuestro estudio el 11% de los pacientes con DM1 presentan positividad de los ACPG y un paciente ha desarrollado gastritis atrófica.
Consideramos que el screening de GAI debería incluirse como seguimiento de pacientes con DM1 previo a su transferencia a adultos o antes si parece clínica asociada.

SP2/d2d3-086 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DEBUT DIABÉTICO CON CETOACIDOSIS MODERADA E HIPERNATREMIA GRAVE: FUERA DE PROTOCOLO
Corrales González, A.; Gilabert Martínez, N.; Pascual Archilla, A.

Hospital de Torrevieja, Torrevieja, España.

Introducción
La cetoacidosis diabética (CAD) suele ir acompañada de hiponatremia con sodio corregido en rango normal. Aunque se puede observar hipernatremia leve hasta en un 30% de los pacientes, es raro la presentación con hipernatremia grave.
Presentamos el caso de una adolescente de 14 años con debut diabético con cetoacidosis leve-moderada y deshidratación hipernatrémica grave.

Descripción del caso
Adolescente mujer de 14 años de origen asiático,

sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por malestar general y vómitos de 24 horas de evolución. Niega pérdida de peso, polidipsia y polifagia; sí reconoce nicturia.

A su llegada a urgencias presenta afectación importante del estado general con signos de deshidratación grave. Presenta taquicardia (170 lpm), TA 115/80. Glasgow 14/15.

Se realiza glucemia y cetonemia capilares que muestran High. Ante sospecha de cetoacidosis diabética con signos de preshock se administra SSF a 20 ml/kg a pasar durante la primera hora, mejorando la frecuencia cardiaca que desciende a 150 lpm.

Gasometría a su llegada con acidosis leve-moderada (pH 7.20, Bicarbonato 13 mEq/l). Glucemia venosa 1030 mg/dl, Na venoso 155 mEq/l y Na venoso corregido 169.9 mEq/l. Cetonemia High. Tras la primera hora y mejoría discreta del estado general se inicia sueroterapia (SSF 0.9%) e insulinoterapia (0.1 UI/kg/h) según protocolo. Se calcula déficit de deshidratación del 10%, administrando la mitad del déficit en las primeras 24 horas.

Ante el ascenso de Na corregido (max 176.7 mEq/L) cambiamos tonicidad del suero de forma progresiva, dejando SSF 0.45%, e iniciamos la reposición de pérdidas urinarias. Se consigue inciar el descenso del Na tras 4 horas de tratamiento.
Posteriormente descenso progresivo de Na corregido (2-3 mEq/h) sin asociar deterioro neurológico significativo. Se consigue normalización gasométrica precoz. Descenso progresivo de la glucemia (100 mg/dl/h), sin otros trastornos iónicos asociados.

Ante el alto riesgo de edema cerebral se decide ingreso en UCIP, donde mantienen rehidratación con SSF al 0,45% con corrección de las cifras de Na en 96 horas. Al alta no presenta secuelas neurológicas.

En anamnesis dirigida posterior refiere que en los días previos al ingreso presentaba decaimiento y sed que calmaba con infusiones orientales que contenían azúcar y sal.

Comentarios
• Los pocos casos reportados en la literatura de CAD con hipernatremia grave ocurren en adolescentes y están realcionados con gran ingesta de bebidas carbonatadas (con alto contenido en azúcar y sal) o infusiones de herboristería para calmar la polidipsia.
• Una de las principales complicaciones de la CAD es el edema cerebral. La hipernatremia puede causar una deshidratación intracelular neuronal grave. Además, una corrección demasiado rápida del sodio puede precipitar un edema cerebral con consecuencias tan graves como convulsiones, herniación cerebral y muerte.
• Durante la corrección de la cetoacidosis diabética, con los protocolos estándar, se suele producir un aumento de las concentraciones de sodio séricos. Las guías actuales no contemplan la posibilidad de encontrar una hipernatremia grave al inicio de la cetoacidosis diabética.
• La dificultad en el manejo de esta situación radica en que la propia corrección progresiva de la hiperglucemia y de la cetoacidosis hace que empeore la hipernatremia. Es necesario realizar una monitorización iónica muy estricta durante la terapia hídrica con el fin de evitar el edema cerebral y sus complicaciones neurológicas.

SP2/d2d3-087 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DEGLUDEC COMO INSULINA BASAL: EXPERIENCIA EN NUESTRO MEDIO
Bertholt Zuber, M.L.; Alonso Rubio, P.; Naranjo González, C.; Palenzuela Revuelta, I.; Pozas Mariscal, S.; Freijo Martín, C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
en los últimos años han surgido nuevas insulinas que permitirían mejorar el control glucémico de nuestros pacientes. La insulina degludec, aprobada en ficha técnica para el tratamiento de la diabetes en mayores de un año de edad, cuenta con grandes ventajas famacodinámicas, como un perfil de acción más plano y mayor duración (cobertura de 24hs en todos los pacientes).

Objetivo
describir la experiencia en nuestro medio con el uso de degludec como insulina basal.

Material y Métodos
estudio descriptivo retrospectivo mediante análisis de historias clínicas en enero de 2020, de todos los pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1, que iniciaron el uso de insulina degludec como basal, en el período comprendido entre septiembre de 2016 y agosto de 2020. Análisis estadístico mediante el programa SPSS, versión 22.

Resultados
Se reclutaron 26 pacientes, 54% mujeres. Edad media al momento del estudio: 14,4 ±4,6 años (rango 2-20,5 años). Edad media al debut: 8 ±3,5 años (1,9-13,9 años), tiempo de evolución de enfermedad: 68,5 meses (6-132). Edad media al inicio de degludec: 11,9 ±3,9 años (2,6-16 años), tiempo con tratamiento actual: 20,4 meses ±12,7 (3-46). Insulina basal previa: 20 casos glargina U100, 2 detemir, 1 glargina U300, 1 ISCI, 1 primera insulina. Motivo

	Media	DE	Rango
HbA1c previa	7,7%	±1,3 %	6,1-13
HbA1c 3 meses	7,6%	±1,3 %	6,1-12,7
HbA1c 6 meses	7,5%	±1,1 %	6,1-12,1
Sin significación estadística entre HbA1c pre y HbA1c 3 meses (p 0,52) / 6 meses (p 0,44).			

del cambio: en 9 casos intentar disminuir la variabilidad, en 4 conseguir cobertura de 24hs, en 2 por molestias en sitio de punción, en 1 paciente fue la primera insulina pautada al debut y en 10 casos no consta. La dosis media de insulina basal previa fue de 0,4 ±0,2 UI/kg/día (0,2-0,8) y a los 6 meses: 0,4 ±0,1 UI/kg/día (0,2-0,7), sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,38). En cuanto al grado de satisfacción: 20 casos expresaron mejoría respecto a la basal previa, 6 pacientes no notaron cambios y ninguno manifestó empeoramiento. No se encontraron efectos adversos reseñables. Se obtuvo un control metabólico similar, con disminución de la media de HbA1c, aunque sin significación estadística (Tabla). Dada la falta de uniformidad en los métodos de medición de glucemia a lo largo del período, no ha sido posible analizar otros datos de control, como variabilidad o tiempo en rango.

Conclusiones

- La insulina degludec representó una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de la diabetes en nuestra población.
- No se produjeron efectos adversos reseñables y constatamos una discreta mejoría en el control metabólico, con dosis de insulina basal similares a las previas.
- Es necesario el análisis de otros parámetros de control metabólico para evaluar evolución más allá de la HbA1c.

SP2/d2d3-088 *Diabetes/Páncreas endocrino*

DIABETES MODY TIPO 6: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE DOS CASOS

Palomo Atance, E.; Ballester Herrera, M.J.; Martín Campagne, E.; García Cabezas, M.Á.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Introducción

La diabetes monogénica por alteraciones en el gen neuroD1 (MODY 6) constituye menos del 1% de todas las formas de diabetes MODY ("maturity onset diabetes young"). Debido a los pocos casos descritos y a la falta de datos sobre la eficacia de las distintas opciones terapéuticas, no se ha establecido un tratamiento estándar en esta forma de diabetes. Se describe la presentación clínica y la evolución posterior de dos pacientes pediátricos diagnosticados de diabetes MODY 6.

Descripción de los casos

Caso 1

Niña de 5 años que presenta hiperglucemia en analítica de rutina. No síntomas cardinales. Exploración física normal. Aporta perfil glucémico con glucemias basales entre 100 y 160 mg/dl y postprandriales entre 140 y 200 mg/dl. Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: numerosos casos de diabetes en rama paterna, aunque no diagnóstico en el padre. En exploraciones complementarias destaca: hemoglobina glicosilada (HbA1c) 7%, péptido C 1,26 ng/ml y anticuerpos anti-insulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Se determina HLA, que no es predisponente para diabetes mellitus tipo 1 y se realiza estudio molecular de diabetes monogénicas, objetivándose una mutación en el gen neuroD1 tanto en la paciente como en el padre. En los meses posteriores se observa empeoramiento de los controles glucémicos, aparición de síntomas cardinales y aumento de la HbA1c (8,5%), por lo que se inicia tratamiento con gliclazida 30 mg al día. Al no presentar buen control glucémico, se indica insulinoterapia según pauta bolo-basal (lispro y glargina) y alimentación en raciones de hidratos de carbono, con mejoría posterior. No complicaciones asociadas desde el diagnóstico (menos de 1 año).

Caso 2

Niña de 7 años con hiperglucemia en analítica de revisión por su patología digestiva de base. Exploración física: candidiasis vaginal sin otras alteraciones. Antecedentes personales: enterocolitis necrotizante en periodo neonatal con resección intestinal. Antecedentes familiares: madre diagnosticada de diabetes a los 11 años, tratada inicialmente con antidiabéticos orales y desde los 15 años con insulina. Otros casos de diabetes tanto en familiares maternos como paternos. En exploraciones complementarias destaca: HbA1c 7,3%, y anticuerpos anti-insulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Se determina HLA, que no es predisponente para diabetes mellitus tipo 1 y se realiza estudio molecular de diabetes monogénicas, observándose una mutación en los genes neuroD1 y GIPR, también presentes en la madre. Se inicia tratamiento con glibenclamida 10 mg al día sin observarse un control glucémico óptimo, por lo que se asocia insulina según pauta bolo-basal (aspart y detemir) con mejoría glucémica. No complicaciones asociadas desde el diagnóstico (6 años de evolución).

Conclusiones

Nuestros pacientes fueron diagnosticados a partir de determinaciones de glucemia solicitadas por otros motivos, sin referir previamente síntomas cardinales ni presentar cetoacidosis al debut.

Si bien las formas homocigotas de alteraciones en neuroD1 se han asociado a alteraciones neurológicas, en nuestros pacientes el desarrollo psicomotor fue normal.

Para conseguir un control glucémico óptimo en los dos pacientes fue necesario asociar tratamiento con una sulfonilurea, insulina según pauta bolo-basal y alimentación en raciones de hidratos de carbono.

SP2/d2d3-089 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES NEONATAL: EL INTERÉS DE LA INVESTIGACION TRASLACIONAL EN LAS ALTERACIONES DE LA FUNCION DEL CANAL DE K-ATP DEPENDIENTE DE LA CELULA BPANCREATICA

Pérez Iañez, R.; Navas Matos, Á.D.; Burgos Rodríguez, Á.; Castiello, F.; Gómez Vida, J.M.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Introducción
Se estima que la diabetes neonatal ocurre en 1 de cada 100.000-300.000 nacidos vivos y, en conjunto, que las diabetes monogénicas (DN, subtipos de MODY y afectaciones sindrómicas infrecuentes que cursan con DN) pueden llegar a representar hasta un 10-15% de las diabetes en la edad pediátrica y el 1-4% de todos los casos de diabetes. En el caso de diabetes por mutaciones activadoras en los genes KCNJ11 o ABCC8, que afectan a las subunidades Kir 6.2 y SUR1 del canal K-ATP de la célula β, impidiendo su cierre, y, por tanto, la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia; siendo la causa más frecuente de diabetes neonatal permanente. Se ha demostrado la eficacia del tratamiento con sulfonilureas en estos casos.

Descripción
Embarazada de 36 años madre de un niño de 7 años, ambos portadores de mutación del exón 4 del gen KCNJ11 que codifica la subunidad Kir 6.2 de los canales de potasio de la célula beta en el cromosoma 11p15. En tratamiento con glibenclamida tras resultado de estudio molecular a los 28 años la madre,5 mg cada 12 horas, y a los 9 meses el hijo, 0,5 mg/12 horas, con excelente control metabólico (HbA1c < 7% en ambos casos no conseguido con insulinoterapia). Al quedar embarazada surgió la controversia: mantener el tratamiento con glibenclamida de uso controvertido durante el embarazo por más tendencia a macrosomía e hipoglucemia neonatal en diabetes tipo 2 o cambio de tratamiento a insulina con más experiencia en gestación pero peores resultados en nuestra paciente. El diagnóstico prenatal de la enfermedad supondría una gran ayuda pero la madre declinó la realización del mismo. Finalmente, se decidió continuar tratamiento con glibenclamida, ya que a pesar de no ser un tratamiento de primera línea para el tratamiento de diabetes gestacional, si que se ha comprobado que se consigue un buen control metabólico sin constatar un aumento evidente de complicaciones maternas ni fetales en comparación con el tratamiento con insulina. Además, en nuestro caso, el feto podría (riesgo de transmisión del 50%) beneficiarse en el caso de estar afecto por la misma mutación que su progenitora, teniendo un tratamiento dirigido. Finalmente, a las 38+4 de edad gestacional nace varón de parto espontáneo, con Apgar 9/9 y somatometría: Peso 2650 g (p 8). Longitud 47 cm (p 5). PC 34.5 cm (p 55). Afecto de la mutación, mantiene desde el primer día de vida lactancia materna a demanda con glucemias capilares normales los primeros 3 días de vida, iniciando al cuarto día glucemias superiores a 150 mg/dl, por lo que se inicia tratamiento con glibenclamida oral (0.1 mg/kg/día) repartido en dos dosis diarias, con magnifico control glucémico.

Conclusiones
En esta patología quedan patentes los progresos en la genética molecular que nos han permitido, no sólo entender la fisiopatología del trastorno, tambien ofrecer un tratamiento más cómodo, fisiológico y exitoso según la alteración molecular presente, prever el posible curso de la enfermedad, permitir el diagnóstico prenatal y ofrecer un adecuado consejo genético. En cuanto al uso de la glibenclamida se necesita mas casuística pero parece razonable mantener su uso mas aun en casos con alteración del Kir6.2.

SP2/d2d3-090 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE DIABETES TIPO 1 INFANTO-JUVENIL ENTRE POBLACIÓN DE ORÍGEN MAGREBÍ Y CAUCÁSICO DURANTE EL AÑO DE LA PANDEMIA

Montes Bentura, D.; Rivero Martin, M.J.; Alcazar Villar, M.J.; Hindo Jazawi, D.; Garcia Rastrilla, R.; Garcia Ochoa, E.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción
Durante este año la palabra “confinamiento” se ha convertido en un término habitual de nuestro vocabulario. Queríamos comprobar cómo ha afectado al control metabólico de la población infanto-juvenil con DM tipo1 y si existen diferencias entre los dos grupos étnicos predominantes en nuestra área de salud.

Objetivos
Analizar las diferencias entre jóvenes de origen caucásico y magrebí con diabetes tipo 1 en el desarrollo de la enfermedad durante la pandemia

Material y métodos
Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo de los pacientes menores de 20 años con DM tipo 1 atendidos en nuestro hospital.
Se realizó una recogida de datos en Excel a partir de los datos extraídos de la Historia clínica del

Hospital *programa SELENE*. Para el análisis de los datos se utilizó el *programa EPIDAT.*
Como criterios de inclusión: pacientes menores de 20 años con diagnóstico de diabetes tipo1 en seguimiento en el hospital y que pertenecen a uno de los grupos de estudio: origen caucásico y origen magrebí. Como criterios de exclusión: haber perdido seguimiento en nuestras consultas o evolución inferior a 12 meses por encontrarse en posible periodo de luna de miel.
Para el análisis de la *evolución de la enfermedad* en la muestra se registra el tiempo de evolución de la enfermedad, HbA1c en otoño de 2020 (entre los meses de septiembre y diciembre), HbA1c en otoño de 2019, enfermedades autoinmunes asociadas y complicaciones registradas.

Resultados
De los 102 pacientes incluidos inicialmente, se excluyen 5 que abandonan el seguimiento y 13 pacientes con un tiempo de evolución menor de 12 meses. Las características de la muestra de 84 pacientes fueron una edad media de 14.2 años la distribución por sexos 53,6% (45/84) mujeres y por etnia 89.3% (75/84) caucásicos y 10.7% (9/84) magrebís. En la comparación de los dos grupos en otoño de 2020 la HbA1c en caucásicos 7.55% (1.03SD)(n=65) vs magrebís 8.07% (1.07SD) (n=6) (p=0.30)

Con respecto a la evolución de la enfermedad, el tiempo medio de evolución es 6.25 años (n=84) (6.2 años en caucásicos (n=75) vs 6.6 años en magrebís(n=10). El control metabólico en función de los resultados de HbA1c: en otoño de 2020 fue HbA1c 7,59% (1.03 SD) (n=71) y en 2019 7,26 % (0.98 SD) (n=66) (P=0.049). En la comparación de la evolución de los dos grupos por separado encontramos que en caucásicos la HbA1c media en 2020 7,55% (1.04 SD) (n=65) y en 2019 7,23% (1.03SD) (n= 60)(p= 0.08) y en magrebís la HbA1c en 2020 8.07% (1.07 SD) (n=6) y en 2019 7,6% (1.05 SD) (n=6) (p=0.44).

La prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas en la muestra fue en del 11,9% (10/84). En el grupo de caucásicos 13.3 % (10/75) y en magrebís 0% (0/10). (p=0.49) Se registraron complicaciones clínicas transitorias en 2 pacientes (microalbuminuria transitoria) 2,3% (2/84).

Conclusiones
1. No existen diferencias estadísticas en el control metabólico de los dos grupos.
2. El control metabólico en ambos grupos es peor en otoño de 2020 que en 2019, con diferencia estadísticamente significativas.
3. La prevalencia de enfermedades autoinmunes autoinmunes es mayor en el grupo de origen caucásico.
4. No se han registrado complicaciones graves.

SP2/d2d3-091 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DOS ESCENARIOS MUY DISTINTOS DE TERAPIA CON EL NUEVO SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA CON AJUSTE DE BASAL AUTOMÁTICO
Garnier Rodríguez, M.B.; Molina Suárez, R.; Gómez Díaz, D.; Ovejero García, M.T.; Hernández Expósito, T.; Caparrós Nieto, A.B.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
La terapia con bomba de infusión continua de insulina (BICI) híbrida de asa cerrada con ajuste de basal automático permite la persecución de objetivos de control glucémico más estrictos, con una menor toma de decisiones por parte del paciente, con la consiguiente mejoría del perfil glucémico y de la calidad de vida.

Descripción de los casos
Primer caso
Mujer de 13 años y 9 meses diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1 a los 7 años con mal control metabólico. Como antecedentes personales destaca que se encuentra a cargo de múltiples familiares de segundo grado de forma alternante. Ha ingresado en dos ocasiones por descompensaciones con cetoacidosis en los tres primeros años de su enfermedad. A los 12 años presenta un Síndrome de Mauriac en relación con el mal control glucémico. En su perfil llama la atención las cifras prepandiales de glucosa capilar en rango, incongruente con un nivel de HbA1c elevada (9,6%), hipoglucemias nocturnas frecuentes inadvertidas de hasta 25 mg/dl (27% de hipoglucemias). Se coloca un sistema de monitorización continua de glucosa (MCG) objetivándose un coeficiente de variación (CV) del 48%, con cambios de glucemias muy bruscos e hipoglucemias que mejoran a un 10% con la alarma del dispositivo. Se intensifica la insulinoterapia con pauta bolo-basal y se refuerza la educación diabetológica con buen cumplimiento por parte de la paciente. Tras ello, presenta mejoría del perfil glucémico (glucosa promedio 189 mg/dl y HbA1c 8,2%, con tiempo en rango de 43,8%), normalización de la función hepática, pero persisten las hipoglucemias nocturnas frecuentes (7,3% de glucemias <70 mg/dl) y la variabilidad glucémica (CV 47,7%).

Ante este perfil, se decide iniciar terapia con BICI Minimed 780G y continuar con una educación diabetológica exhaustiva. A los dos meses presenta mejoría de la HbA1c (6,5%), del tiempo en rango (85%), del CV (32,7%), de las hipoglucemias (3%), con 11% de glucemias entre 180-250 mg/dl y ninguna por encima de 250 mg/dl. Además, la paciente ha adquirido más motivación y autonomía sobre el control de su enfermedad.

Segundo caso
Mujer de 13 años y 3 meses diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1 a los 5 años. Inicialmente es portadora de sistema flash y desde hace dos años porta un sistema de MCG. Presenta buen control metabólico (HbA1c 6,28%, 71,5% del tiempo en rango, glucosa promedio de 145 mg/dl, CV de 33,9% y un 26,5% de hiperglucemias, con un 2,4% de ellas >250 mg/dl). Sin ingresos por descompensaciones, aunque sí hipoglucemias sintomáticas frecuentes (4,4% <54 mg/dl y 1% <70 mg/dl) con uso puntual de glucagón. Realiza ejercicio físico moderado. Se coloca la bomba Minimed 780G y a los 3 meses presenta un perfil con 86% del tiempo en rango, ninguna hipoglucemia <54 mg/dl y 1% <70mg/dl, 13% de hiperglucemias y ninguna >250 mg/dl. La paciente refiere una mejoría en la calidad de vida.

Evolución y Conclusiones
• El sistema híbrido de asa cerrada automático puede ser una herramienta útil en pacientes con perfil glucémico muy variable e hipoglucemias frecuentes.

• Aunque la primera paciente no era la candidata idónea para utilizar este sistema dada la particular situación familiar, ha conseguido mejorar significativamente la variabilidad, el tiempo en rango y disminuir las hipoglucemias grado 2 nocturnas.
• El apoyo de las unidades de diabetes así como la educación diabetológica sigue siendo el pilar fundamental para conseguir un adecuado control metabólico.

SP2/d2d3-092 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LOS NIVELES DE HBA1C DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DEFICITARIOS
García Zarzuela, A.; Sánchez Sánchez, A.; Domínguez Riscart, J.; García Ojanguren, A.; Morales Pérez, C.; Lechuga Sancho, A.M.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
La Vitamina D (VD) aumenta la sensibilidad a la insulina por múltiples mecanismos. En nuestro medio, se ha descrito que aproximadamente el 40% de los niños y el 60% de las niñas en edad escolar, tienen niveles insuficientes de VD. Además, se han descrito cifras de prevalencia de déficit de VD muy variables en población con DM1. Por estos motivos, en nuestro centro monitorizamos los niveles de 25 OH VD en el control anual de los pacientes con DM1, a pesar de no haber un posicionamiento al respecto en las guías internacionales para el estudio y seguimiento de la diabetes, ni en las de prevención del déficit de vitamina D.

Objetivos
En este estudio nos propusimos analizar el resultado en cuanto a cifras de HbA1c y a las necesidades de insulina de aquellos pacientes con DM1 tratados con VD por tener cifras insuficientes de VD.

Pacientes y Métodos
Estudio observacional retrospectivo, de los pacientes seguidos en las consultas de Diabetes en nuestro centro (unos 86 pacientes/año), desde Septiembre 2017 hasta Diciembre 2020. Consideramos niveles insuficientes de VD aquellos < 20 ng/ml. Por cada caso, seleccionamos dos controles de similar edad y mismo sexo, valorados en la consulta el mismo día (visita 1), registrando la HbA1c y la dosis total de insulina/día en dicha consulta, y en la siguiente (3 meses más tarde), para evitar el sesgo por estacionalidad. Consideramos como cambio relevante una variación mayor del 30% de HbA1c con respecto a la visita inicial. Calculamos la odds ratio mediante tablas de contingencia y aplicamos el test de la Chi-cuadrado. Expresamos los resultados en forma de mediana e IC.

Resultados
Un total de 23 pacientes (10 varones) tuvieron cifras insuficientes de VD en algún momento de su seguimiento (edad de 12,99 años (IC 10,63-14,17)). En el grupo control (n= 46; 20 varones), la edad fue similar (11,68 años (IC 8,87 13,36)).
El grupo de pacientes con niveles insuficientes de VD (17,30; IC 15-19,5), presenta una HbA1c (%) de 7,25 (IC 7,14 – 7,88) en la visita 1 y de 7,1 (IC 6,87 – 7,52) en la visita 2. El grupo control presenta 7,4 (IC 7,22 – 7,74), y 7,35 (IC 7,18 – 7,70), respectivamente. Dichas variaciones no resultaron estadísticamente diferentes ni intragrupo ni entre grupos. De los tratados, 9 mejoraron su HbA1c, 3 empeoraron y 7 se mantuvieron en niveles similares. De los no tratados, 8 mejoraron, 9 empeoraron y 20 se mantuvieron en cifras similares. La Odds Ratio de mejorar la HbA1c es mayor en el grupo tratado versus el no tratado (p =0,0473), y la probabilidad de mejorar es un 30% mayor que la del grupo control.

La dosis total diaria de insulina (UI/kg/día), era similar en la visita basal entre ambos grupos (0,92 en deficitarios de VD vs. 0,88 en controles), y no encontramos diferencias entre grupos ni intragrupo con el tiempo (0,86 en deficitarios vs. 0,87 en no deficitarios).

Conclusiones
Nuestros datos indican que suplementar con VD a aquellos pacientes deficitarios con DM1, aumenta la probabilidad de mejorar las cifras de HbA1c en la siguiente consulta de seguimiento de diabetes, sin un cambio significativo en las necesidades de insulina. Estos resultados, con sus limitaciones, suman evidencia a aquellos autores que abogan por

incluir la determinación sistemática de VD en el seguimiento del paciente con DM1.

SP2/d2d3-093 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EFECTO DE UNA CONSULTA TELEMÁTICA EN EL CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV2

Gimeno-Hernández Garza, V.; Antoñanzas Torres, I.; Vázquez Sánchez, M.; Vara Callau, M.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La crisis sanitaria causada por el SARS-CoV2 ha impulsado la telemedicina como una herramienta que permite garantizar el seguimiento del paciente minimizando el riesgo de exposición y transmisión del virus.

Objetivos
Conocer el impacto de una consulta telemática en el control metabólico de los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) a lo largo del último año.

Metodología
Estudio observacional, descriptivo y analítico, longitudinal, retrospectivo. Se seleccionaron pacientes pediátricos afectos de DM1 con consulta entre el 16/03-30/04 de 2020, periodo de confinamiento estricto en nuestra Comunidad Autónoma en el que las visitas fueron telemáticas (Grupo 1). También aquellos que tuvieron entre el 5/02-13/03 de 2020 visita presencial (Grupo 2). De cada paciente, se recopilaron los datos de dicha consulta, la previa y dos posteriores (trimestrales), siendo 12 meses el total de tiempo estudiado. Las revisiones son definidas como 1, 2, 3, 4, en función de su orden cronológico. La visita telemática fue vía email y/o telefónica y añadía recomendaciones para el confinamiento (ejercicio físico, hábitos diarios y nutrición).

Las variables estudiadas son: Parámetros epidemiológicos (edad, sexo), del diagnóstico (edad, tiempo de evolución, cetoacidosis y grado, hemoglobina glicosilada (HbA1c)) y de cada visita (edad, tiempo en rango (TIR), tiempo en hipoglucemia (THipo), tiempo en hiperglucemia (THiper), coeficiente de variación (CV), HbA1c , uso de sensor, escaneos/día, administración conmúltiples dosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea (ISCI), unidades de insulina/Kg/día, %insulina basal, %insulina en bolo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)).

Respecto al estudio estadístico, inicialmente se ha realizado un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los tests adecuados en función de las variables a analizar. Se ha considerado significación estadística cuando $p<0.05$.

Resultados
Se han analizado 156 pacientes, 78 de cada grupo. La edad media fue similar (Grupo 1: 11,77±3,84 años vs Grupo 2: 11,97±3,48 años), así como la proporción de varones respecto a mujeres en ambos grupos (Grupo 1: 55,8%, Grupo 2: 44,2%, p=0.76) y de tratados con MDI frente a ISCI (Grupo 1: 53,2% con MDI, Grupo 2: 64,56% con MDI, p=0.15).El estudio de las variables para cada consulta se resume en la tabla 1. Los pacientes de ambos grupos muestran valores similares en las dos primeras consultas; sin embargo, aquéllos a los que se realizó visita telemática presentan mejor control metabólico en la siguiente visita, reflejado en mayor TIR (65,4±15,7% vs 57,5±16,6%, p=0.00) y menor THiper (28,6±15,8% vs 38,0±17,3% p=0.00), recuperando sus valores previos en la cuarta consulta; así mismo, precisaron menor insulinoterapia en la tercera (0,78±0,28 vs 0,90±0,26UI/kg/día, p=0.01) y cuarta consulta (0,81±0,24 vs 0,92±0,27UI/Kg/día, p=0.02).Al analizar exclusivamente al grupo de consulta telemática existe mejoría en el TIR (p=0.00) y en el THipo (p=0.04) entre la consulta 2 y la 3. Desglosando entre MDI e ISCI, estos últimos tienen mayor uso del sensor en la tercera consulta en caso de haber realizado visita telemática (83,0±11,0% vs 62,2±33,67%, p=0.03).

Conclusiones
- Los pacientes con consulta telemática durante el periodo de confinamiento estricto han tenido mejor control metabólico que aquellos en los que la visita fue presencial previamente, con mayor TIR y menor THiper, así como unas menores necesidades de insulinoterapia.

- La consulta telemática supuso una mejora en el TIR y el THipo, volviendo a sus valores previos 3 meses después. Además, consiguió incrementar el uso del sensor en pacientes con ISCI.

SP2/d2d3-094 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ESTUDIO COMPARATIVO DE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BOMBA DE INSULINA Y MONITORIZACIÓN INTERSTICIAL DE GLUCOSA

Bahíllo Curieses, M.P.[1]; Cabero Pérez, J.A.[2]; Vidueira Martínez, A.M.[1]; Castro Rey, M.D.C.[1]; Cenzano Ruiz, S.[1]; Ibañez Maraña, R.[1].

[1]Hospital Clínico Universitario Valladolid. Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica, Valladolid, España; [2]Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España.

	MFG	MCG	p valor
Mujeres (%)	6 (46,2)	9 (64,3)	
Varones (%)	7 (53,8)	5 (35,7)	
Edad actual (años)	12,5 ± 3,8	12,2 ±4,0	0,961
Años evolución (años)	6,7 ± 2,9	6,6 ± 3,3	0,923
TIR (%)	70,4 ± 10,0	76,0 ± 10,4	0,207
Glucemia media (mg/dl)	145,2 ± 16,8	140,3 ±15,4	0,344
CV (%)	39,6 ± 6,9	35,2 ± 4,7	0,065
DE (mg/dl)	57,0 ± 14,0	49,0 ± 9,0	0,120
Tiempo en hiperglucemia 180-250 mg/dl (%)	21,3 ± 9,5	16,9 ± 9,2	0,098
Tiempo en hiperglucemia > 250 mg/dl (%)	6,0 (1,8-10)	2,0 (1,0-4,0)	0,150
Tiempo en hipoglucemia 54-70 mg/dl (%)	5,7 ± 3,4	5,1 ± 2,0	0,574
Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%)	0,0 (0,0-1)	1,0 (1,0-2,0)	0,001
GMI (%)	6,8 ± 0,4	6,6 ± 0,4	0,205
HbA1c capilar media anual (%)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,5	0,093
Uso sensor (%)	91,0 (85,0-95,0)	93,0 (90,0-97,0)	0,138
Dosis total insulina (UI/kg/día)	0,9 (0,8-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,264
Insulina basal (%)	42 (38-46)	40 (33-44)	0,296
Insulina bolos (%)	58 (54-62)	61 (56-67)	0,296

Introducción
En los últimos años los avances tecnológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de la diabetes (DM1), especialmente con la aparición de los sistemas de monitorización intersticial de glucosa (MIG) y los sistemas automatizados de infusión de insulina o páncreas artificial híbrido (HCL). Son varios los estudios que demuestran la superioridad de los sistemas HCL en el control de la diabetes, con aumento del tiempo en rango y disminución de HbA1c, % de hipoglucemias y variabilidad glucémica.

Objetivo
El objetivo del presente estudio fue realizar un estudio comparativo de control metabólico entre los pacientes en tratamiento con bomba de insulina y monitorización flash de glucosa (ISCI-MFG) y los pacientes con ISCI y monitorización continua de glucosa (ISCI-MCG).

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de niños y adolescentes con DM1, en tratamiento con bomba de insulina (ISCI) y MIG, que realizan seguimiento entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2020. Se recogieron datos clínicos, epidemiológicos y de control metabólico, realizando un estudio comparativo entre los pacientes con monitorización flash (MFG) y continua de glucosa (MCG).

Resultados
Se analizaron 27 pacientes, 55,6 % mujeres. La totalidad de la muestra recibe tratamiento con ISCI y MIG: el 48,1 % (n=13) con MFG y el 51,9 % (n=14) con MCG. Dentro de los 14 pacientes con MCG, 10 pacientes llevaban HCL (8 Minimed 670G y 2 Minimed 780G). El 37 % presentan antecedentes familiares de DM1 y el 22,2 % de patología tiroidea. El 14,8 % presentan hipotiroidismo autoinmune y el 3,7 % enfermedad celiaca. Ningún paciente presenta complicaciones asociadas a la DM1, ni han presentado hipoglucemias ni cetoacidosis y tampoco ingresos hospitalarios en el año de estudio. Los resultados del estudio comparativo de los 2 grupos (MCG vs MFG) se presentan en la Tabla 1.

Conclusiones
1.-Podemos considerar el control metabólico global de la muestra adecuado según las recomendaciones internacionales.

2.- El grupo con ISCI y MCG mostró mejores resultados en la mayoría de los parámetros glucométricos analizados aunque no fue significativo probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

SP2/d2d3-095 *Diabetes/ Páncreas endocrino*

ESTUDIO COMPARATIVO DEL CONTROL METABÓLICO TRAS IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMAS HÍBRIDOS DE ASA CERRADA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS.

Bahíllo Curieses, M.P.[1]; Díaz Soto, G.[2]; Vidueira Martínez, A.M.[1]; Nieto De La Marca, M.D.L.O.[2]; Gómez Hoyos, E.[2]; De Luis Román, D.A.[2].

[1]Hospital Clínico Universitario Valladolid. Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica., Valladolid, España; [2]Hospital Clínico Universitario Valladolid. Servicio de Endocrinología y Nutrición., Valladolid, España.

Introduccción
El desarrollo tecnológico en diabetes tipo 1 (DM1) ha permitido la aparición de sistemas híbridos de asa cerrada (SHAC) que automatizan parcialmente el cálculo de los requerimientos de insulina. A pesar de la creciente evidencia en la mejoría de parámetros de control, su uso sigue estando menos extendido que otros sistemas de monitorización intersticial de glucosa.

Objetivos
El objetivo del presente estudio fue evaluar el control metabólico en una cohorte de pacientes con DM1 en tratamiento previo con infusor subcutáneo de insulina y monitorización flash de glucosa (ISCI-MFG) tras el inicio de un SHAC, comparando los datos en población pediátrica y adulta.

Material y métodos
Estudio retrospectivo en pacientes pediátricos y adultos con DM1 en tratamiento previo con ISCI-MFG que inician tratamiento con SHAC. Se reco-

	Pediatría (n=7)	Adultos (n=6)	P
Edad (años)	12,16+/-3,05	37,8 +/-8,035	-
Sexo (%)	57,14 %	50%	Ns
Años evolución de la DM	7,50+/-3,98	22+/-4,36	-
Modelo SHAC	2 Minimed 780G/5 Minimed 670 G	2 Minimed 780G/4 Minimed 670G	Ns
HbA1c ISCI-MFG (%)	6,61+/-0,56	7,4+/0,53	<0,05
HbA1c SHAC (%)	6,5+/-0,41	7,1+/-0,31	<0,05
Glucosa media	134+/-21,87	155,66+/22,6	Ns
ISCI-MFG (mg/dl)			
Glucosa media SHAC (mg/dl)	138,71+/-8,97	145+/-18,32	Ns
Tiempo en rango ISCI-MFG (%)	67,38+/8,37	60,5+/-11,97	Ns
Tiempo en rango SHAC (%)	83+/-1,41	76,16+/-12,66	Ns
Tiempo en hiperglucemia ISCI-MFG (%)	21,57+/-14,24	33, 0 +/-13,.65	Ns
Tiempo en hiperglucemia SHAC (%)	13,71+/-1,38	21,33+/-13,30	Ns
Tiempo en hipoglucemia ISCI-MFG (%)	9,71 +/-7,91	6,5 +/-7,63	Ns
Tiempo en hipoglucemia SHAC (%)	3,28+/-1,60	2,00 +/-2,61	Ns
Coeficiente variación ISCI-MFG (%)	33,01+/-13,77	36,78+/-8,47	Ns
Coeficiente variación SHAC (%)	30,12+/-2,23	30,5+/-2,09	Ns

gieron datos clínicos y glucométricos para evaluar el grado de control metabólico comparando el tratamiento previo con ISCI-MFG y el tratamiento con SHAC 3 meses tras la instauración del mismo y realizando un estudio comparativo entre los dos grupos de edad.

Resultados

Se evaluaron 13 pacientes (53,9% pediátricos, 46,2% mujeres). Al comparar el tratamiento ISCI-MFG con SHAC se observó una mejoría en todos los parámetros glucométricos evaluados en ambos grupos de edad. Analizando los resultados en población pediátrica y adulta, no se observaron diferencias significativas en ambos grupos salvo una mejor HbA1c en población pediátrica tanto durante el tratamiento con ISCI-MFG (6,6±0,6 vs 7,4±0,5 %), p<0,05 como con SHAC (6,5±0,4 vs7,1±0,3 %) p<0,05 (TABLA 1).

Comparando los pacientes en tratamiento con SHAC Minimed670G frente a Minimed780G en la totalidad de la muestra, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos salvo un menor tiempo por encima de rango (18,5±9,9 vs 10,5±2,1%), p<0,05 y un menor número de salidas a modo manual/semana (4,5±3,0 vs 0,5±0,7), p<0,05 en el grupo de Minimed780G.

Conclusiones

1.- Los SHAC permiten la mejora del control metabólico incluso en pacientes en tratamiento con ISCI y MFG previa, tanto en población pediátrica como en adultos, permitiendo alcanzar los objetivos recomendados en las guías clínicas actuales. 2.- El grado de control metabólico fue superior en todos los parámetros evaluados en población pediátrica, alcanzando significación estadística al evaluar la HbA1c tanto en MFG como en SHAC.

SP2/d2d3-096 *Diabetes/Páncreas endocrino*

ESTUDIO DE IMPACTO DEL CONFINAMIENTO DURANTE PANDEMIA POR SARS-COV2 SOBRE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1

Hernández Tienza, F.; Sevilla Ramos, P.; López Andrés, N.; Moreno Molinero, A.; Llorente Ruiz, C.; Gilarte Herrera, C.E.

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España.

Introducción

Debido a la pandemia por SARS-COV-2, entre el 15 de marzo y el 21 de junio fue decretado un confinamiento que obligó a un cambio radical en el estilo de vida de los españoles.

Este cambio brusco en la actividad diaria ha podido influir de especial modo en el control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1(DM1).

Objetivos

Evaluar el impacto de sobre el control glucémico del confinamiento durante la pandemia por SARS-COV-2 en pacientes con DM1 en seguimiento en consulta de Endocrinología Pediátrica.

Material y Métodos

Estudio observacional, transversal y retrospectivo realizado en pacientes menores de 16 años con DM1 de más de 1 año de evolución portadores de sistema Flash de monitorización continua (MFG) en seguimiento en consultas de Endocrinología pediátrica de un hospital secundario.

La valoración de control metabólico se realizó mediante la descarga en plataforma online del MFG. Se analizaron los datos en tres periodos diferentes: de 0-3 meses previos al confinamiento (P1), durante el confinamiento del 14 de marzo al 31 de junio de 2020 (P2), y en una revisión inmediatamente posterior (P3).

Además se obtuvieron datos relacionados con el estilo de vida, psicológicas y socioculturales mediante realización de una encuesta a los pacientes y/o tutores

	P1	P1	P1	P1	P2	P2	P2	P2	P3	P3	P3	P3
	TBR %	TER %	TSR %	HbA 1C	TBR %	TER %	TSR %	HbA 1C	TBR %	TER %	TSR %	HbA1 C
Media	6,6	61,88	31,46	7,68	7,65	59,04	33,70	7,56	5,42	57,39	38,78	7,37
Mediana	5,0	61,00	31,00	7,45 4	9,00	61,00	31,00	7,50	3,00	62,00	38,00	7,3
DE	3,38	15,1	15,39	1,09	4,34	17,90	19,01	0,75	6,31	16,5	18,17	0,87

Tabla1. TBR: Tiempo por debajo de rango, TER: tiempo en rango; TSR: tiempo por encima de rango

Resultados

Se recogieron datos de 30 pacientes con una media de edad de 12.5 años (mediana de 13), el 66% fueron varones.

No se apreció variación significativa (p=0.68) en la media del tiempo en rango (TER) en los 3 periodos analizados : P1 61.8%, P2 59.04%, P3 57.39% (Tabla 1)

Así mismo tampoco se apreció variación en tiempo por encima de rango (P1, P2, P3…) ni por debajo de rango) (p1 P2 P3) en los diferentes periodos

Encontramos un empeoramiento estadísticamente significativa (p=0.01) de Hba1C capilar entre el periodo de confinamiento (P2) (Hba1C 7.3+/- 2DEy) posterior (P3) Hba1C 7.56 +/- 2DE).

En cuanto a variables obtenidas por encuesta a tutores y/o pacientes encontramos que durante el confinamiento:

- Un 38% de los pacientes presentaron momentos de ansiedad
- El tiempo medio de ejercicio se redujo pasando de una media de horas de ejercicio semanal preconfinamiento de 5 horas a 3.3 horas durante el mismo.
- Un 23% de los pacientes refirió haber presentado problemas de conciliación de sueño.

Conclusiones

En los pacientes analizados no se apreció un empeoramiento significativo del control glucémico durante el confinamiento, a pesar de que un 38% presentaron ansiedad, un 23% problemas de sueño y el ejercicio físico semanal se redujo a casi la mitad. En algunos pacientes se encontró una mejora en el control metabólico durante el confinamiento que no se mantiene en periodo posterior

SP2/d2d3-097 *Diabetes/Páncreas endocrino*

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS SECUNDARIAS A SENSORES DE GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL ÁREA ASISTENCIAL DE UN HOSPITAL TERCIARIO

López Menau, M.C.; Germán Angulo, P.; López Sánchez, B.; Luna Bastante, L.; Remedios Mateo, L.; Corredor Andrés, B.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España.

Introducción

Los sensores de glucosa son dispositivos médicos empleados en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1(DM1). Su uso evita múltiplesmediciones capilares, aportan gráficas de tendencia de glucosa intersticial, mejorando el control de la enfermedad y la calidad de vida.

Sin embargo, estos sistemas no están exentos de complicaciones. El aumento del número de usuarios ha dado lugar a la detección creciente de reacciones cutáneaslocales por estos dispositivos. Las lesiones más frecuentemente descritas son eccematosas, que se pueden corresponder con una dermatitis de contacto irritativa o alérgicas, siendo esta última más limitante.

Entre los alérgenos con capacidad sensibilizante, el másimportante es el isobornyl acrilato (IBOA). Otros alérgenos son el 2,6- Di-tert-butyl-4-cresol (BHT), la colofonia, el abitol, la mezcla de lactonas sesquiterpénicasy la N,N-dimetilacrilamida.

Objetivo
Estudiar la prevalencia de reacciones cutáneas a los sensores de glucosa, tipificar las lesiones, determinar cuáles son alérgicas y a qué sustancias.

Métodos
Estudio de prevalencia: observacional descriptivo, no experimental, a partir de una muestra de 156 pacientes pediátricos con DM1 en seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica y portadores de algún tipo de sensor. Se interrogó mediante encuestaacerca del desarrollo de lesiones cutáneas. Se entendió como reacción adversa cutánea cualquier alteración delcolor, consistencia o tacto de la piel sana o el desarrollo de síntomas como dolor, escozor o picor en la zona de piel expuesta previamente al sensor. Los pacientes con reacción cutánea se derivaron a consulta monográfica de dermatitis alérgica de contacto, donde se realizaronpruebas epicutáneas a los alérgenos descritos.

Resultados
Se analizaron 93 pacientes (49 varones y 44 mujeres), de los cuales 90 (97%) eran portadores de sistema de monitorización de glucosa tipo flash, 1 de sensor tipo DEXCOM®, 1 portador ENLITE® y 1 portador de GUARDIAN 3® en el momento de la valoración.

La edad media de los pacientes fue de 11,8 (±3,7). La valoración se realizó con una mediana de tiempo desde el debut a la fecha de valoración de 5,2 años (IQR: 1,9 – 7), y 2, 8 años (IQR:1,3-4,1) desde el inicio del sensor.

El 36,6% presentaron algún tipo de reacción: 31 eran portadores del sensor tipo flash y los otros tres pacientesportadores de otros sistemas también presentaron algúntipo de reacción cutánea. Sólo el 8,4% tenían antecedente de atopia cutánea.

Con respecto a las alteraciones cutáneas observadas 57,6%refirieron prurito, 87,9% eritema, 27,3% descamación, 24,2% aparición de vesículas, 30,3% heridas, 39,4% cambios en la coloración. El 48,4% de los pacientes que sufrieron algún tipo de reacción utilizaron métodos barrera, observando mejoría tras su uso un 57%.

De los 93 sólo 5 (portadores del sistema flash) suspendieron su uso debido a lesiones cutáneas.

De los 34 pacientes que presentaron algún tipo de reacción con alta sospecha de alergia a algún componente, por el momento 10 han sido valorados por dermatología, de los cuales 4 han sido diagnosticados de dermatitis irritativa, 4 de dermatitis alérgica a un alérgeno desconocido(representan el 11,8% de los pacientes con reacción al sensor) y otros 2 pacientes de dermatitis inespecífica.

Conclusiones
En la valoración del paciente diabético se debe tener en cuenta las reacciones cutáneas al sensor ya que pueden conllevar cese de su uso con la consiguiente dificultad en el control glucémico y empeoramiento de la calidad de vida.

SP2/d2d3-098 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Del Castillo Villaescusa, C.[1]; Pons Fernández, N.[2]; Gastaldo Simeón, E.[3]; Espinosa Seguí, N.[4]; Valverde Viu, P.[5]; Nso Roca, A.P.[6]; De Endocrinología Pediátrica, G.V.[7].

[1]Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España; [2]Hospital Lluís Alcanyís, Xátiva, España; [3]Hospital de la Ribera, Alzira, España; [4]Hospital Vega Baja Orihuela, Orihuela, España; [5]Hospital del Vinalopó, Elche, España; [6]Hospital Universitario Sant Joan, Alicante, España; [7]VALENCIA, Valencia, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que se inicia fundamentalmente en la edad pediátrica y que está presentando un aumento progresivo en los últimos años. Es necesario conocer a fondo sus características clínicas y epidemiológicas para mejorar el estado clínico al debut de esta enfermedad.

Objetivos
1. Conocer características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017. 2. Conocer la incidencia estimada en la Comunidad Valenciana durante el período estudiado y sus diferencias en función de las áreas geográficas. 3. Describir y analizar los aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad y la influencia de variables demográficas y ambientales.

Sujetos y método
Estudio descriptivo sobre menores de 15 años diagnosticados de DM1 desde 2013 a 2017 en la Comunidad Valenciana. Se recogieron los datos directamente de las unidades hospitalarias encargadas del diagnóstico y seguimiento de los niños con DM1 y de la Asociación Valenciana de Diabetes.

Resultados
Se recogieron 551 casos de debut de DM1 en los años de estudio. La media de incidencia estimada fue de 19,1 c/105h-a con un aumento en los años 2015 y 2016. La incidencia más baja se dio en los menores de 5 años (12,9 c/105h-a) ($p<0,01$) y no se encontraron diferencias significativas por sexo. Geográficamente se detectó un predominio sur-

oeste con incidencias muy altas por encima de 25 c/105h-a en cinco departamentos de salud.

La media de edad fue de 8,09 años. Se detectaron más casos en los grupos de mayor edad con un pico en chicas de 9-11 y en chicos de 12-14 años. El antecedente familiar más frecuente fue la DM2 y asociaron enfermedades autoinmunes al debut un 5,4% de los casos (celiaquía y tiroiditis). Se objetivó un predominio de los diagnósticos más precoces (con menos de 2 semanas de clínica), sobre todo en los menores de 5 años. Con el tiempo aumentó la sospecha diagnóstica por parte de las familias. Se detectaron más casos en invierno y otoño (57,4%). La presentación con cetoacidosis (CAD) ocurrió en un 33% (graves el 36%) y encontrando más en los grupos de mayor edad y en los descendientes de extranjeros. La media de HbA1c fue de 11,4%, siendo menor en los más pequeños y mayor en los que debutaron con CAD. Los anticuerpos antipancreáticos más frecuentes fueron los IA2 (39,4%) e ICA (27,9%). Hubo una correlación entre los IA2 y casos con CAD y antecedentes familiares de DM1.

Conclusiones
La tasa de incidencia estimada en la mayor parte de la Comunidad Valenciana es "alta y "muy alta" según la clasificación internacional establecida por el proyecto DIAMOND (OMS). El predominio suroeste en nuestra comunidad refleja la ausencia de un gradiente norte-sur. Se detecta una mejoría en el conocimiento de la enfermedad por parte de las familias y un diagnóstico temprano en la mayoría de los casos.

SP2/d2d3-099 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVALUACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES RELACIONADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA (DRFQ) – ESTUDIO PROSPECTIVO Y LONGITUDINAL

Yesquen Salcedo, P.[1]; Campos Martorell, A.[1]; Mogas Viñals, E.[1]; Gartner, S.[2]; Yeste Fernández, D.[1]; Clemente León, M.[1].

[1]Hospital Vall de Hebrón. Endocrinología Pediátrica, Barcelona, España; [2]Hospital Vall de Hebrón. Unidad Fibrosis Quística, Barcelona, España.

Introducción
El Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) es actualmente el único test validado para el screening y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con fibrosis quística (FQ); sin embargo, la monitorización continua de glucosa (MCG) es una herramienta que está siendo considerada de utilidad ya que permite valorar el perfil de glucemia en condiciones de vida real y detectar anomalías no detectadas por el TTOG.

Objetivos
• Evaluación del resultado del TTOG y MCG y su relación con cambios en el Z-score del IMC y %VEF1 en año previo.

• Análisis mediante la curva ROC de 6 propuestas de criterios para clasificar a los pacientes según el resultado de MCG en NTG, ATG o DRFQ.

• Análisis de la evolución del metabolismo hidrocarbonado (TTOG y MCG) y su relación con la evolución del Z-score del IMC y %VEF1.

Pacientes y métodos
Estudio prospectivo longitudinal y transversal. Pacientes con diagnóstico genético de FQ>10 años visitados entre noviembre/2012 y noviembre/2019. 50 pacientes (28 femeninas), edad: 13,79 ± 2,43 años. Excluimos pacientes insulinizados, con trasplante pulmonar, exacerbación de la enfermedad o tratamiento con corticoides, GH y/o inmunosupresores durante las 4 semanas previas a las pruebas. Realización de TTOG y MCG anualmente. Valoramos IMC y %VEF1 en el momento de la prueba (±2 meses) y un año antes (±2 meses). TTOG clasifica a los pacientes en tolerancia normal (NTG), alterada (AGT) o diabetes (DRFQ). Tras el TTOG se inició MCG (IproTM2) durante 6 días con ejercicio y dieta habituales.

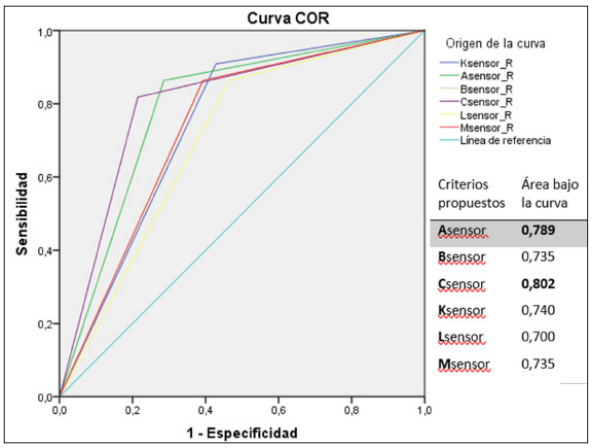
Comparación de sensibilidad y especificidad mediante curva ROC de 6 criterios propuestos para diagnóstico de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según los resultados de MCG. Análisis con el programa estadístico SPSS v.24.

Resultados
Estudio transversal: 26% homocigosis F508D, 50% heterocigosis F508D. 80% insuficiencia pancreática.
TTOG: 28 pacientes (56%) NTG, 19 (38%) TAG y 3 (6%) DRFQ.
Un paciente (2%) con TTOG normal y 11 (22%) con TAG en el TTOG presentaban picos de glucosa >200mg/dl en MCG.
Se observó relación entre disminución de IMC y alteración del metabolismo hidrocarbonado (ATG/DRFQ) según resultados de MCG, no significativa; no se encontró igual relación con VEF1.

Relación de cambios nutricionales y %VEF1 con resultados de MCG

		Variación del IMC de la **3ª prueba**		
		Mediana	RIQ	p
2ª MCG	NTG	**0,13**	0,16-0,18	**0,024**
	ATG/DRFQ	**-0,30**	0,94-(-0,1)	
3ª MCG	NTG	**0,03**	-0,18-0,17	0,209
	ATG/DRFQ	**-0.19**	-0,89-0,13	
		%VEF1 de la **3ª prueba**		
3ª MCG	NTG	**106**	102,25-111,25	**0,024**
	ATG/DRFQ	**94**	79,50-104,75	

NTG n=8; ATG/DRFQ n=4



Criterios elegidos para clasificar el metabolismo hidrocarbonado mediante MCG (E:71,43%, S:86,36%): ATG: glucemia 140-199 ≥ 4,5% del tiempo del monitoreo o 1 pico de glucemia >200 mg/dl, DRFQ: ≥2 picos de glucosa ≥200mg/dl en días diferentes.

Estudio prospectivo:
En 21 pacientes se realizaron al menos 2 pares de pruebas (edad 2ª prueba 15,33 ±2,38 años) y en 12 de ellos se realizaron 3 pares de pruebas (edad 3ª prueba 16,01 ±1,71 años).

Conclusiones
La MCG es un método útil para la evaluación del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con FQ. Proponemos criterios para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado mediante la MCG.

La MCG es más sensible que el TTOG para detectar variaciones de la función pulmonar y predecir futuros cambios nutricionales (disminución del IMC) relacionados al metabolismo hidrocarbonado.

SP2/d2d3-100 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVALUACIÓN DEL USO DE LA MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1 EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO CON RÉGIMEN DE BOLO-BASAL

González Cabaleiro, I.[1]; Chamorro Martín, J.L.[2]; Rey Cordo, C.L.[1].

[1]Hospital Alvaro Cunqueiro Vigo, Vigo, España; [2]Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción
La Monitorización Flash de Glucosa (MFG) proporciona nuevos parámetros de control glucémico como el tiempo de uso del sensor, el porcentaje de tiempo en rango (TIR), tiempo debajo del rango (TBR) medidas de variabilidad glucémica (VG) y estimación de la HbA1c. Se establecen como objetivos de adecuado control glucémico: TIR entre 70-180 mg/dl, tiempo de uso >70%, TBR< 4%, VG < 36% y una estimación de la HbA1c<7%. Estas mediciones permiten una aproximación al control de la glucemia más allá de parámetros clásicos como la HbA1c que refleja el promedio de glucosa en los últimos 2-3 meses, cuya limitación reside en que no identifica la magnitud y la frecuencia de la fluctuación de la glucemia.

La MFG permite la observación directa de los picos glucémicos y los perfiles diarios, identificando patrones de hipo e hiperglucemia. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la necesidad de un uso continuado. El uso de MCG superior a un 70 % del tiempo se correlaciona fuertemente con la HbA1c. Un TIR superior al 70% se corresponde con una HbA1c de un 7%.

Objetivo
Evaluación del uso de MFG en régimen de tratamiento bolo-basal mediante el programa Libreview con los informes AGP (Ambulatory Glucose Profile).

Material y métodos
Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo formado por los pacientes a seguimiento por DM1 con debut hace más de un año (n=90) con régimen bolo- basal y MFG. Se evalúan los patrones glucémicos, las características demográficas y la relación entre la edad, sexo y los objetivos de buen control glucémico.

Resultados
Se incluyen 90 pacientes con una media de años desde el inicio de la enfermedad de 4 años (DE±2). El 98% de los pacientes presentan un tiempo de uso del sensor de más de un 80%.
Un 2% de los pacientes tienen menos de 6 años, un 42% entre 6-12 años y 56% más de 12 años. El grupo entre 6-12 años presenta la mejor adherencia a los parámetros de buen control glucémico con un TIR en el 85% (p=0.003), VG en 75% (p=0.005), HbA1c en 77% (p=0.001) y TBR en 80%(p=0.002). No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo en ninguno de los grupos (p=0.453). Se observa una relación lineal entre la edad superior a 12 años y la reducción del TIR (R=-495, p=0.005), así como el aumento de la HbA1 estimada (R=-630, p=0.01). El 100% de los pacientes que presenta una HbA1c superior a un 7.5% son adolescentes (p=0,001). Se determinó una correlación lineal inversa negativa (R=-0,745, p=0.005) entre el TIR y la HbA1c.

Conclusiones
El uso del sensor y la MFG permiten hacer una estimación de los objetivos de adecuado control glucémico en función del tiempo de uso, que es superior al 80% del tiempo en todos los grupos de edad, inclusive en adolescentes. A esta edad, disminuye el TIR y aumentan la VG y la HbA1c. Existe una relación

inversamente proporcional entre el TIR y la HbA1c lo que nos indica que la disminución de TIR aumenta el nivel de HbA1c y por tanto el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo.

SP2/d2d3-101 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

Antoñanzas Torres, I.[1]; Gimeno-Hernández Garza, V.[1]; Martínez Sánchez, E.[2]; Ferrer Lozano, M.[1]; Civitani Monzón, E.[1]; De Arriba Muñoz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Hospital General de Elda, Elda, España.

Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 ha modificado el estilo de vida de la población. Algunas patologías, como la *Diabetes Mellitus 1* (DM1), pueden ser más sensibles a dichos cambios.

Objetivos

Analizar la evolución de los pacientes pediátricos afectos de DM1 a lo largo de la pandemia por SARS-CoV-2.

Material y métodos

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Se seleccionaron los pacientes afectos de DM1 menores de 18 años seguidos en consultas trimestrales de Endocrinología de un hospital terciario, tanto usuarios de múltiples dosis de insulina como de infusión subcutánea continua de insulina. La primera consulta tuvo lugar entre el 15 de octubre del 2019 y el 15 de marzo del 2020 y posteriormente se realizaron tres visitas trimestrales. La tercera visita coincidió en todos los pacientes tras el periodo de confinamiento estricto a nivel nacional. El tiempo de seguimiento de cada paciente fue de un año. Se analizaron las siguientes variables: variables epidemiológicas (edad y sexo), del diagnóstico (edad, tiempo de evolución, hemoglobina glicosilada) y de cada visita (tiempo en rango glucémico (TIR), tiempo en hipoglucemia, tiempo en hiperglucemia, coeficiente de variación (CV), HbA1c, unidades de insulina/kg/día (UI/kg/día), % de insulina basal, % de insulina en bolo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)). Respecto al estudio estadístico, se ha realizado inicialmente un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los tests adecuados en función de las variables a analizar. Se ha considerado significación estadística cuando p<0,05.

Resultados

Se han analizado un total de 156 pacientes, 89 varones (57,1%) y 67 mujeres (42,9%). La edad media al diagnóstico fue a los 6,74±3,71 años, con una HbA1c media de 10,86±2,09%. El tiempo medio de evolución desde el debut fue de 5,96±3,57 años.

	N	X	DE	p
TIR 1ª consulta	143	55.46	16.68	0.000
TIR 3ª consulta	143	61.28	16.49	
TIR 2ª consulta	138	57.35	18.50	0.002
TIR 3ª consulta	138	61.10	16.61	
TIR 4ª consulta	141	56.77	18.60	0.000
TIR 3ª consulta	141	61.73	16.73	
THiper 1ª consulta	143	38.62	16.65	0.000
THiper 3ª consulta	143	33.55	17.12	
THiper 2ª consulta	137	37.62	18.60	0.004
THiper 3ª consulta	137	33.65	17.41	
THiper 4ª consulta	141	37.32	19.40	0.005
THiper 3ª consulta	141	33.09	17.37	
CV 1ª consulta	114	39.63	8.70	0.001
CV 3ª consulta	114	37.31	7.37	
DEPeso 1ª consulta	144	0.075	1.06	0.017
DEPeso 3ª consulta	144	0.13	1.05	
DETalla 1ª consulta	139	0.007	0.99	0.003
DETalla 4ª consulta	139	0.09	0.97	
UI/kg/día 1ª consulta	138	0.81	0.29	0.005
UI/kg/día 4ª consulta	138	0.86	0.26	

Tabla: Principales resultados tras 1 año de seguimiento.
*N (número pacientes), X (media), DE (Desviación estándar), p (nivel de significación estadística), TIR (tiempo en rango), THiper (tiempo en hiperglucemia), CV (coeficiente de variación), DEPeso (Desviaciones estándar de peso), DETalla (Desviaciones estándar de talla), UI/kg/día (unidades de insulina/kg/día).

Se observó un aumento del tiempo en rango en la tercera consulta con respecto a la primera (61,28±16,49 vs 55,46±16,68%, p=0,000) y segunda consultas (57,35±18,50%, p=0,002); sin embargo, esta mejoría retorna a valores previos en la cuarta consulta (56,77±18,60%, p=0,000). Asimismo, en la tercera visita se encontró una menor frecuencia de hiperglucemias con respecto al resto de visitas (p<0,05, ver tabla 1). En relación con el coeficiente de variación, también se encontró un menor valor en la tercera consulta respecto a la primera (37,31±7,37% vs 39,63±8,70, p=0,001).

Se constató un aumento del peso en desviaciones estándar (DE) en la visita tras el confinamiento estricto con respecto a la primera (0,13±1,05 vs 0,07±1,06 DE, p=0,01), volviendo a valores previos posteriormente. Al final del periodo de seguimiento, se objetivan unas mayores necesidades de insulina (0,86±0,26 vs 0,81±0,29 UI/kg/día, p=0,005) respecto a la primera visita.

Durante el año de seguimiento, en las cuatro consultas analizadas, tanto la HbA1c, como la relación basal/bolo como el IMC se han mantenido sin cambios. El IMC se mantiene similar a pesar del aumento de peso en DE ya que experimentan un aumento de la talla en DE en la cuarta consulta respecto a la primera (0,09±0,97 vs 0,007±0,99, p=0,003).

Conclusiones

Los pacientes con DM1 presentaron mejoría del control metabólico en la consulta tras el periodo de confinamiento estricto, aumentando su tiempo en rango, disminuyendo el tiempo en hiperglucemia y el coeficiente de variación.

Sin embargo, se objetiva un aumento de peso en desviaciones estándar (aunque no de IMC) tras el confinamiento, que vuelve a los valores previos en la siguiente consulta.

SP2/d2d3-102 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVOLUCIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO A CORTO PLAZO TRAS INICIO DE INSULINA FASTER ASPART EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS

Alonso Rubio, P.; Naranjo González, C.; Bertholt Zuber, L.; Pozas Marisal, S.; Palenzuela Revuelta, I.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
La insulina faster aspart es un tipo de insulina de acción ultrarrápida, con absorción más rápida que las habituales insulinas análogos de acción rápida (AAR).
Se ha sugerido que su utilización en población pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) podría mejorar el control glucémico en niños, al disminuir los periodos de hiperglucemia postprandial en comparación con la insulina aspart.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas informatizadas de niños y adolescentes con DM1, en seguimiento en la Unidad de Diabetes de un hospital de 3º nivel, con el objetivo de evaluar la evolución del control glucémico a corto plazo, tras sustitución de AAR por insulina faster aspart entre enero y diciembre 2020.

Criterios de inclusión: pacientes pediátricos con DM1, menores de 18 años, en tratamiento con múltiples dosis de insulina, con más de 6 meses de evolución de la enfermedad desde el debut y en los que hubiera transcurrido un periodo mínimo de 3 meses desde el cambio de AAR por insulina faster aspart.

Se recogió el valor de la hemoglobina glicosilada, las necesidades de insulina diarias y el porcentaje de insulina rápida y basal respecto al total de insulina administrada, en el momento del cambio a insulina faster aspart y en los controles clínicos posteriores. Estudio estadístico: análisis descriptivo y t de Student para muestras relacionadas, realizado mediante el programa SPSS v.22.

Resultados
21 niños y adolescentes con DM1 (8 varones y 13 mujeres) cumplían los criterios de inclusión. La edad media al inicio de tratamiento con insulina faster aspart era 13,96 años (DE 2,69), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el debut de 5,60 años (DE 3,53).

Previo al inicio de tratamiento con insulina faster aspart, 11 pacientes recibían tratamiento con insulina lispro, 5 pacientes con insulina aspart y 5 pacientes con insulina glulisina.

Los motivos del cambio del AAR a fueron: en 9 pacientes, intentar reducir periodos de hiperglucemia posprandial, en 7 pacientes la dificultad en realizar la espera desde la administración del A.A.R hasta el inicio de la ingesta y en 3 pacientes la presencia de variabilidad glucémica marcada. El motivo del cambio de insulina no estaba reflejado en 2 pacientes.

Todos ellos tuvieron un primer control clínico a los 3 meses desde el inicio de tratamiento con insulina faster aspart y en 14 pacientes se había realizado un segundo control clínico a los 6 meses del cambio de insulina

En la Tabla 1, se refleja el valor de la HbA1c (%), las necesidades de insulina (UI/Kg/día) y el porcentaje de insulina rápida y lenta al comienzo de la utilización de insulina faster aspart, a los 3 y 6 meses. No hubo diferencias en la variación de las variables analizadas en función del tipo de AAR previo.

	Inicio insulina faster aspart (n:21)	Control 3 meses (n:21)	Control 6 meses (n:14)
	Media (DE)		
HbA1c (%)	7,49 (0,66)	7,66 (1,02)	7,68 (1,10)
Necesidades de insulina (UI/Kg)	0,86 (0,27)	0,82 (0,44)	0,98 (0,37)
Porcentaje de insulina basal (%)	53,71 (10,54)	59,14 (10,19)	57,00 (13,00)
Porcentaje de insulina rápida (%)	46,21 (11,82)	40,14 (11,09)	41,75 (11,50)
Resultados estadísticamente no significativos.			

Tabla 1

Conclusiones
- En la evolución a corto plazo, la media de HbA1c era discretamente superior, de forma no significativa.
- Las necesidades de insulina, y el porcentaje de insulina basal y rápida respecto al total de insulina diaria administrada, fueron similares tras el inicio de tratamiento con insulina faster aspart.
- Un estudio de casos y controles permitiría haber evaluado, si la disminución del ejercicio físico y el estrés psíquico producido durante los meses de confinamiento por la pandemia de COVID-19 del año 2020, influyó en el control glucémico.

SP2/d2d3-103 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EXPERIENCIA TRAS LA MODIFICACIÓN DE INSULINA GLARGINA A INSULINA DEGLUDEC EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1

Marco Campos, S.[1]; Rodríguez Pérez, C.[2].

[1]Hospital de Gandía y Centro de Especialidades Francesc de Borja, Castellón, España; [2]Hospital de Gandía y Centro de Especialidades Francesc de Borja, Gandía, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 representa el 10-15% de los casos de diabetes mellitus en todo el mundo y su incidencia aumenta un 3-5% anualmente. Para reducir las complicaciones de esta patología crónica resulta de vital importancia conseguir un buen control glucémico. La hipoglucemia es un evento frecuente entre estos pacientes que dificulta conseguir un control metabólico óptimo. La insulina degludec (ID) es un análogo de insulina basal con perfil de acción ultra-lento (>24h) y estable, lo cual puede suponer un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas y mayor flexibilidad en la pauta de administración.

Objetivo
El objetivo primario es evaluar la utilidad de la insulina degludec en la disminución de hipoglucemias e hiperglucemias en niños y adolescentes con DM1. Como objetivos secundarios se pretende valorar los posibles cambios en IMC, HbA1c y en la dosis de insulina trascurridos 3 meses del inicio de tratamiento, así como analizar el grado de satisfacción de la familia con la insulina degludec.

Materiales y métodos
Se trata de un estudio retrospectivo en el que 8 pacientes con hipoglucemias frecuentes, con edades comprendidas entre 6 y 14 años, y HbA1c de 7.1 +/- 0.4, pasan a recibir tratamiento con ID una vez al día y un análogo de la insulina rápida antes de cada comida. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) tratamiento previo con insulina glargina 100UI/ml (IG); b) más de 1 año de evolución de DM1, y c) más de cuatro controles de glucemia/día. Se recogió la incidencia de episodios de hiperglucemias, hipoglucemias leves, moderadas y graves, los valores de HbA1c, el IMC y la dosis diaria de insulina 3 meses antes y 3 meses después de iniciar el tratamiento con ID. Además, se realizó una encuesta de opinión directa a la familia sobre la calidad de vida.

Se empleó el test de Wilcoxon para las muestras relacionadas con el objetivo de analizar diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros

TABLA 1. ESTUDIO DE HIPOGLUCEMIAS Y DE HIPERGLUCEMIAS

	Glargina	Degludec	p Valor
Hipoglucemias/mes*	19,9 +/-5,3	15,6 +/-3,5	0,018
Hipoglucemias severas/mes*	5,4 +/-3,2	3,3 +/-1,7	0,05
Hipoglucemias nocturnas/mes*	3,8 +/-1,4	2,6 +/-1,1	0,021
Hipoglucemias ayunas/mes*	3,1 +/-2,1	2,9 +/1,5	NS
Hipoglucemias diurnas/mes*	12,7 +/-4,7	9,5 +/-3,4	NS
Hiperglucemias/mes*	43,2 +/-14,9	44,1 +/-13,8	NS
Hiperglucemias ayunas/mes*	6,8 +/-3,3	4,4 +/-2,6	0,017
Hipoglucemias/mes**	11,2	8,6	0,025
Hipoglucemias severas/mes**	3,2	1,8	0,05
Hipoglucemias nocturnas/mes**	10,5	6,8	0,036
Hipoglucemias ayunas/mes**	12,3	10	NS
Hipoglucemias diurnas/mes**	11,2	7,7	0,036
Hipoglucemias nocturnas/totales**	18,8	17,5	NS
Hipoglucemias ayunas/totales**	17,6	19,8	NS
Hipoglucemias diurnas/totales**	65,1	61,9	NS
Hiperglucemias **	22,5	23,9	NS
Hiperglucemias ayunas**	22,3	15,7	NS

*Media ± DE.
**En porcentaje.
NS: No significativo

analizados antes y después de iniciar el tratamiento con ID. Como nivel de significación estadística se escogió el 5% (p ≤0,05). El análisis se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 26.

Resultados
Los resultados se obtuvieron a partir de 1.114 +/- 130,2 glucemias/ paciente. La incidencia global de hipoglucemias se redujo de forma significativa tras el cambio a ID (el 11,2% frente al 8,6% de valores glucémicos/mes), también se observó una disminución significativa del porcentaje de hipoglucemias graves mensuales (el 3,2% frente al 1,8%) y de hipoglucemias nocturnas mensuales (el 10,5% frente al 6,8%) tras el cambio de insulina. Las hiperglucemias globales permanecieron sin cambios. Se observó una reducción significativa del número mensual de hiperglucemias en ayunas (de 6,8+/- 3,3 a 4,4+/-2,6). Tras tres meses del cambio de tratamiento no se obtuvieron cambios significativos en la HbA1c ni en el IMC de los pacientes. Los requerimientos totales de insulina diaria no variaron (0,8 +/- 0,2 U/kg/día). Los pacientes y sus familiares mostraron un alto grado de satisfacción en la encuesta respecto al uso de insulina degludec.

Conclusiones
En la muestra estudiada, aun siendo limitada, se observa que la ID parece conseguir un mejor control glucémico que la IG, con tendencia a la disminución de las hipoglucemias graves e hipoglucemias nocturnas y a la mejoría de los valores de glucemia en ayunas, sin diferencias significativas en la HbA1c.

SP2/d2d3-104 *Diabetes/Páncreas endocrino*
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Vivares López, A.; Dos Santos Rodrigues, W.J.; Garreta Celemín, H.; Martín Isabel, B.; Remedios Mateo, L.; Corredor Andrés, B.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España.

Introducción
La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en población pediátrica. Su incidencia se ha visto considerablemente incrementada en las últimas décadas, sobre todo en menores de 5 años. Asociada a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), origina morbimortalidad a edades más tempranas, no sólo por considerarse en si mismo un factor mayor de riesgo de enfermedad cardigénica sino por la frecuente asociación en estos pacientes a otros FRCV como son la obesidad, la hiperlipemia o la hipertensión arterial (HTA) .

Objetivos
Analizar el grado de control metabólico y determinar su relación en cuanto a prevalencia de diferentes FRCV en pacientes con DM 1 en el área asistencial de un hospital terciario.

Material y métodos
Estudio transversal prospectivo a partir de una muestra de 156 pacientes con edades entre los 0 y los 18 años. Los datos fueron recogidos a partir de analíticas realizadas en el control anual entre los años 2018 y 2020.

Se consideraron factores de riesgo cardiovascular: c-LDL > 110 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl, triglicéridos (TG) > 150mg/dl, obesidad (IMC > 2 DE según gráficas de Orbegozo) e HTA (cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica superiores a 2DE correspondiente a edad, sexo y talla).

Resultados
Se analizaron 156 pacientes (56% varones y 44 % mujeres), con una mediana de edad en el momento de la valoración de 13,0 años (*IQR*: 10,1-15,6) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 5,2 años (*IQR*:2,6;8,0).
En cuanto al control metabólico de estos pacientes, más de la mitad de ellos (59%) presentaron un adecuado control glucémico con una HbA1c < 7.5% , siendo la cifra media de Hb1Ac en esta cohorte de 7,2% (*IQR* 6,7-7,9).
El 57,7% de los pacientes presentó al menos un FRCV.
El 75% presentó cifras de C-LDL inferior a 110 mg/DL. Las cifra media de C-LDL fue de 86,7 mg/dl (± 26,2), 29 pacientes (18,6%) presentarón cifras entre 110 mg/DL y 130 mg/DL, 10 pacientes (6,4%) tenían cifras superiores a 130 mg/dl. En los pacientes con C-LDL elevado, la media de HbA1c fue de 7,44% (± 1,5). Sólo un caso (diagnosticado de Hipercolesterolemia Familiar) estaba en tratamiento con antilipemiantes.
En cuanto a las cifras de c-HDL, la media fue de 64,5 mg/dl (± 14,8) , se objetivaron dos pacientes con valores inferiores a 40 mg/dl. Siete pacientes con cifras de TG > 150 mg/dl , siendo la media 75 mg/dl (± 38,4).
En relación a los datos antropométricos, solo 19 pacientes (12.2%) presentaban obesidad en el momento de la valoració, siendo la media -0,2DE (IQR:-0,6-0,8) y 28 pacientes (24.4%) presentaron cifras tensionales elevadas en el momento de la consulta, ninguno esta diagnósticado de HTA ni en tratamiento.
Por último, se observó la asociación entre presentar niveles de HbA1c > 7,5% con cifras de TG > 150 mg/dl (p=0.014). No se encontró correlación entre las HbA1c y el resto de factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones
-Remarcar la importancia de la detección y tratamiento precoz de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia, haciendo hincapié en todas las visitas médicas de los hábitos de vida saludable.

-Dado el carácter crónico de la diabetes, sería conveniente reflexionar en el inicio de tratamiento antilipemiente de forma prematura en la población pediátrica para disminuir la morbimortalidad a largo plazo.

SP2/d2d3-105 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERGLUCEMIAS Y CETOACIDOSIS CATAMENIAL: DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE DIFÍCIL MANEJO

Dabad Moreno, M.J.; Manzanero Maqueda, M.D.C.; Ruiz Cano, R.; Cerdán Oncala, S.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.

Introducción
La cetoacidosis diabética es una complicación aguda y potencialmente mortal de la diabetes mellitus. Entre las causas más frecuentes se encuentra el debut diabético, las infecciones o el tratamiento inadecuado. Otra causa menos conocida de hiperglucemia y cetoacidosis es la que se desencadena por la menstruación y los días previos a la misma (fase lútea), situación conocida como hiperglucemia/cetoacidosis catamenial. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar este fenómeno, sobre todo relacionados con la variación de los niveles sanguíneos de estrógenos y los cambios en la sensibilidad a la insulina que producirían, aunque los resultados son inconsistentes entre diferentes estudios.

Descripción del Caso/Evolución
Adolescente de 12 años que ingresa por cetoacidosis diabética tras tendencia a la hiperglucemia de difícil control con la menarquia. Debut de diabetes mellitus tipo 1 hace cinco años, en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) desde hace 4 años, portadora desde hace un año de un sistema integrado de ISCI más MCG (monitorización continua de glucosa) que permite ajustes de la insulina basal en función de la glucemia (modo automático). No episodios de cetoacidosis previos, última hemoglobina glicosilada de 6,5%.

Desde dos días antes de la menarquia, la paciente presenta hiperglucemias importantes mantenidas (350-450 mg/dl) que, pese a aumento de la dosis de insulina (se duplica) y la administración mediante pluma, conllevan ingreso el cuarto día de menstruación por cetoacidosis leve (pH 7,26, bicarbonato 17,6 mmol/l y cetonemia de 5,8 mmol/l). Tras el alta, se decide iniciar metformina, con dosis que varían según el momento del ciclo y las necesidades de insulina (máximo durante el seguimiento de 850 mg/8 horas) y se indican ajustes de insulinoterapia. En los ciclos posteriores se observa un aumento de las necesidades de insulina de un 50% tanto de basal como de los bolus con el inicio de la ovulación hasta que comienza con la menstruación, momento en el cual las necesidades se incrementan en mayor medida. Se desactiva modo automático y se ajustan dosis de basal al doble y se disminuyen ratios (g/UI) al 50%. Asimismo, se explica que, si precisa necesidades de insulina superiores, se administren vía subcutánea con pluma. Recientemente se ha iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales.

Conclusiones
La posibilidad de un peor control glucémico y de cetoacidosis relacionados con las distintas fases del ciclo menstrual deben ser tenidas en cuenta en adolescentes y mujeres en edad fértil. El manejo de las variaciones glucémicas relacionadas con el ciclo menstrual puede ser complejo tanto para el clínico como para las pacientes y sus familias y supone un reto tanto a nivel de ajustes terapéuticos como a nivel psicológico. Es necesario un mayor conocimiento de este fenómeno y de las posibles opciones terapéuticas disponibles para poder ofrecer un mejor manejo a las pacientes.

SP2/d2d3-106 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERINSULINISMO CONGÉNITO FOCAL. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y EVOLUCIÓN POSTERIOR. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Salamanca Fresno, L.; Itza Martín, N.; Martínez Martínez, L.; Carcavilla Urqui, A.J.; Campos Barros, Á.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito está causado predominantemente por mutaciones inactivantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican las subunidades del canal de potasio ATP dependiente de la célula β pancreática. Al ser clínicamente indistinguibles, pruebas como la genética y el PET/TC con 18-fluoroDOPA son imprescindibles para una correcta diferenciación entre formas focales y difusas. Las formas focales no suelen responder al tratamiento médico, siendo la pancreatectomía selectiva una opción curativa.

Objetivos
Estudio de las características clínicas, genética, tratamiento médico/quirúrgico, evolución y particularidades de los pacientes afectos de hiperinsulinismo focal.

Materiales y métodos
Se recogen 10 pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Pediátrica en nuestro centro entre los años 2008 y 2020.

Resultados
Se observa un predominio de mujeres 6/4. La edad gestacional media fue de 39 + 3 semanas, PRN de 3729,4 g (p82; +1,32 DE), y LRN de 50,8 cm (p69; + 1,61 DE). 7 casos presentaron debut en las primeras 24 horas con síntomas como temblor, cianosis, quejido, hipoactividad, polipnea y rechazo de tomas. Los casos restantes más tardíos (diagnóstico a los 2 y 5 meses) debutaron con crisis convulsivas y en el último caso las hipoglucemias se descubrieron fortuitamente al mes de vida asintomáticamente. El diagnóstico se sospecha ante hipoglucemias espontáneas hipocetósicas severas (25 + 14,57 mg/dL) con insulinemia inapropiadamente elevada (media 80,7 uU/mL) y test de glucagón con hiperrespuesta (6). La tasa de infusión máxima de glucosa fue de 14,3 + 3,05 mg/Kg/min. Las localizaciones del foco hipercaptante en el PET/TC con 18-FluoroDOPA fueron cabeza (6), cola (3) y cuerpo (1). El estudio genético inicial comprueba mutación en ABCC8 en heterozigosis en 9 pacientes y un caso en *KCNJ11* heredadas del padre. No se objetivó respuesta al tratamiento médico en el 90% de los pacientes precisando pancreatectomía focal a una edad media de 3,87 + 2,8 meses. En los casos localizados en cabeza se asoció anastomosis intestinal en Y de Roux. En un caso se asoció en el mismo acto quirúrgico gastrostomía, en 4 casos ésta fue realizada evolutivamente por dificultades de alimentación. 1 caso precisó reintervención por hipoglucemias persistentes y obstrucción intestinal. En 2 pacientes fue necesaria medicación postquirúrgica necesitándola tan sólo 1 en la actualidad (Octreótido). Neurológicamente se describe hipotonía y mioclonías transitorias, tan sólo un paciente presenta TEA en el momento actual. Los problemas de alimentación son los más frecuentemente descritos tras la intervención en el 70 % de los pacientes.

Conclusiones
1. Al igual que en otras series nuestras formas focales destacan por debutar de forma grave predominantemente en las primeras horas de vida; tras este período inicial el debut suele ser en forma de crisis convulsiva.
2. La extracción analítica en hipoglucemia severa suele ser suficiente sin necesidad de test de ayuno en la gran mayoría de los pacientes.
3. Al tratarse de canalopatías, la falta de respuesta al tratamiento médico suele ser la norma, necesitando tratamiento quirúrgico curativo en la gran mayoría de pacientes.
4. El PET/TC con 18-FluoroDOPA sigue siendo la prueba más importante para “dirigir” al cirujano para una correcta localización.
5. El hiperinsulinismo congénito es una patología heterogénea y potencialmente grave que requiere un abordaje por equipo multidisciplinar (endocrinología pediátrica, medicina nuclear, genética anatomía patológica y cirugía pediátrica) en centros de referencia.

SP2/d2d3-107 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERINSULINISMO CONGÉNITO FOCAL, UN RETO ENDOCRINOLÓGICO Y QUIRÚRGICO
Hidalgo Cruz, R.D.F.; Sánchez Ruiz, D.; Jiménez Cabeza, S.; Navarro Moreno, C.; García García, E.; Gómez Gila, A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción
La mutación del gen ABCC8 se presenta en el 45% de las formas graves de hiperinsulinismo congénito y, cuando se hereda del padre de forma recesiva, predice una forma focal de esta enfermedad con un valor predictivo positivo del 94%. El 18-F-Dopa PET-TAC constituye la modalidad de imagen más útil para su diagnóstico, distinguiendo entre formas focales y difusas y localizando de forma aproximada la situación de los focos. En el 94% de las formas focales, la pancreatectomía parcial selectiva es curativa.

Descripción del caso/evolución
Presentamos tres casos de varones con hiperinsulinismo congénito focal en los que se alcanzó la curación tras la extirpación quirúrgica de los focos. Se diagnosticaron de hiperinsulinismo congénito mediante los criterios bioquímicos habituales. Tras ensayar tramiento con fármacos antiinsulínicos con mala respuesta, se solicitó estudio genético hallándose en todos distintas mutaciones en heterocigosis en el gen ABCC8 de herencia paterna. El 18-F-Dopa PET-TAC localizó los focos de hiperinsulinismo en el páncreas (un caso unifocal y dos bifocales). Durante las intervenciones quirúrgicas los cirujanos fueron asistidos mediante ecografía e histología intraoperatorias. Ante la persistencia de síntomas, uno de los casos bifocales fue reintervenido alcanzando también la curación. En la Tabla 1 se recogen con más detalle las características y la evolución clínica de los casos presentados.

Conclusiones
Las formas focales de hiperinsulinismo congénito pueden beneficiarse de tratamiento quirúrgico curativo, por lo que resulta fundamental identificarlas precozmente mediante un protocolo diagnóstico sistemático: criterios bioquímicos de hiperinsulinismo, mala respuesta a la medicación, estudio genético compatible, 18-F-Dopa PET-TAC que localice los focos y confirmación intraoperatoria de los mismos.

Tabla 1. Características de los pacientes y evolución clínica

Identificación del caso	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo / edad gestacional (semanas)	Varón/ 37	Varón / 41	Varón / 39+5
Peso, longitud nacimiento y sus percentiles	2970g (p55) 47cm (p22)	3780g (p82) 50cm (p41)	3.560g (p68) 51cm (p67)
Edad debut hipoglucemias	1er día tras nacimiento	1er día tras nacimiento	2,5 meses de edad
Tratamientos hipoglucemia	Octreótido. Diazóxido, Hidroclorotiazida. Nutrición enteral en débito continuo (NEDC) por SNG.	Octreótido. Diazóxido. Hidroclorotiazida. NEDC por SNG.	Octreotido. Hidroclorotiazida. NEDC por SNG.
Estudio genético	Heterocigosis de una variante patogénica en el gen ABCC8 (herencia paterna).	Heterocigosis de una variante patogénica en el gen ABCC8 (herencia paterna).	Heterocigosis de una variante patogénica en el gen ABCC8 (herencia paterna).
Resultado PET-TAC	Bifocal (unión cuello-cabeza y cabeza).	Focal (proceso uncinado del páncreas).	Bifocal (cabeza y cuello de páncreas).
Intervención quirúrgica (edad técnica)	3 meses. Pancreatectomía distal (conservando cabeza y proceso uncinado).	2 meses. Pancreatectomía parcial.	6 meses. Pancreatectomía parcial.
Evolución post quirúrgica	Recidiva. PET-TAC con mismos hallazgos y reintervención (pancreatectomía subtotal) a los 6 meses de edad con evolución favorable posterior.	Evolución favorable. No hipoglucemias con tomas orales.	Evolución favorable. No hipoglucemias con tomas orales.

El objetivo es la curación mediante la pancreatectomía parcial, siendo la escisión del foco especialmente dificultosa si se localiza en la cabeza del páncreas. Por ello, es precisa la estrecha colaboración con cirujanos, radiólogos y anatomopatólogos experimentados.

SP2/d2d3-108 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPACTO A LARGO PLAZO DE LOS MONITORES CONTINUOS DE GLUCOSA SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Sánchez Ruiz, D.; Navarro Moreno, C.; Jiménez Cabeza, S.; Hidalgo Cruz, R.D.F.; García García, E.; Gómez Gila, A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

En abril/2018 se aprobó en Andalucía la financiación de los monitores continuos de glucosa en pacientes con DM1 con edades entre 4 y 18 años, se seleccionó el dispositivo FreeStyleLibre® sistema de monitorización flash de glucosa (MFG).

Objetivos

Analizar el impacto mantenido en el tiempo del sistema MFG en el control metabólico de los pacientes pediátricos con DM1.

Material y métodos

Revisión retrospectiva de 194 pacientes con DM1 en los que se instaura el MFG entre septiembre/2017 y febrero/2019. Algunos iniciaron el dispositivo con financiación privada.

Se analiza la situación metabólica al instaurar el sensor y tras un periodo mínimo de 1 año. El control metabólico inicial se considera reflejado en una descarga realizada en los primeros 30 días. Se considera mal control metabólico si HbA1c ≥7,5%.

Se utiliza la plataforma Libreview® para recoger la información del sensor. Las lecturas corresponden a periodos de 14 días, y sólo se recogen si el sensor está activo ≥70% del tiempo. Se considera uso adecuado cuando se realiza en media ≥10 lecturas/día.

Variables estudiadas: glucosa promedio, indicador de gestión de glucosa (GMI), HbA1c, tiempo por encima del rango (TER), tiempo en rango (TR), tiempo por debajo del rango (TDR), días de información registrados, tiempo que el sensor está activo y lecturas/día.

Criterios de inclusión: DM1 de ≥1 año de evolución, ≥70% de días de información registrados, ausencia de cambios terapéuticos durante el periodo de evaluación, y disponer en los primeros 30 días tras implantación del sensor de una lectura en la que éste se encuentre activo ≥70% del tiempo.

Se utiliza el software StataIC14. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias, y las cuantitativas como media (DE). La normalidad de las variables se comprueba con el test Shapiro-Wilk. Las variaciones intraindividuo se analizan con el test t de Student-Fisher para muestras pareadas. La relación entre variables se estudia mediante regresión lineal. Se considera estadísticamente significativo p≤0.05.

Resultados

Se incluyen 54 pacientes (59.3% niños) con edad media al diagnóstico de 5,8 (3,52) años, y en el momento de instauración del MFG de 11,13 (3) años, lo que implica un tiempo medio de evolución de la diabetes de 5,32 (2,86) años.

La primera descarga del lector está disponible a los 16,12 (4,58) días. Se analiza la evolución tras 1,36 (0,25) años de su implantación. Durante el periodo de evaluación el sensor se utiliza una media de 85,81% (8,51) de los días.

En la población global se encuentra mejoría en el TR (p=0.024). El sensor ofrece mayor mejoría en la HbA1c (p=0.01) y en el TR (p=0.048) en el grupo con mal control metabólico inicial. No se encuentran diferencias según las lecturas/día.

Las variables preinstalación del sensor que presentan relación con el TR al año del MFG son: HbA1c (r2=0.18; p=0.001), GMI (r2=0.272; p<0.001), glucemia media (r2=0.317; p<0.001), TER (r2=0.402; p<0.001), TR (r2=0.749; p<0.001) y TDR (r2=0.155; p=0.003).

POBLACIÓN GLOBAL (n=54)			
	Situación pre-MFG	Situación post-MFG	Análisis estadístico
Glucosa promedio (mg/dl)	182.65 (3.92)	176.11 (3.5)	p=0.101
GMI (%)	8 (0.14)	7.76 (0.12)	p=0.076
HbA1c (%)	7.06 (0.9)	7.03 (0.9)	p=0.734
TER (%)	46.78 (1.87)	43.48 (1.63)	p=0.089
TR (%)	46.57 (1.55)	50.5 (1.51)	**p=0.024 (IC95: 0.54 a 7.32)**
TDR (%)	6.61 (0.76)	5.96 (0.61)	p=0.301
COMPARACIÓN SEGÚN CONTROL METABÓLICO INICIAL			
Diferencia post-MFG y pre-MFG	HbA1c <7.5% (n=41)	HbA1c ≥7.5% (n=13)	Análisis estadístico
Glucosa promedio (mg/dl)	-3.65 (4.02)	-15.62 (4.21)	p=0.195
GMI (%)	-0.15 (0.14)	-0.55 (0.35)	p=0.205
HbA1c (%)	0.09 (0.08)	-0.4 (0.2)	**p=0.01 (IC95%: 0.12 a 086)**
TER (%)	-1.66 (2.02)	-8.46 (4.56)	p=0.128
TR (%)	2.05 (1.83)	9.85 (3.63)	**p=0.048 (IC95%: -15.51 a -0.09)**
TDR (%)	-0.41 (0.7)	-1.38 (1.37)	p=0.509
COMPARACIÓN SEGÚN USO DEL SENSOR			
Diferencia post-MFG y pre-MFG	<10 lecturas/día (n=24)	≥10 lecturas/día (n=30)	Análisis estadístico
Glucosa promedio (mg/dl)	-2.38 (4.86)	-9.87 (5.89)	p=0.347
GMI (%)	-0.09 (0.17)	-0.37 (0.2)	p=0.305
HbA1c (%)	0.5 (0.12)	-0.05 (0.11)	p=0.768
TER (%)	-0.92 (2.25)	-5.2 (2.9)	p=0.267
TR (%)	2.42 (1.7)	5.13 (2.7)	p=0.43
TDR (%)	-1.42 (0.97)	-0.03 (0.8)	p=0.272

Conclusiones

• El mayor impacto del MFG se refleja en el TR, sin encontrarse mejoría en el resto de variables estudiadas.

• Los pacientes con peor control metabólico preinstalación del sensor se benefician de mayor mejoría en la HbA1c y TR.

• El número de lecturas/día no tiene impacto en el control metabólico de esta cohorte.

• La mejoría inicial tras implantación del MFG descrita en la literatura no se mantiene en el tiempo en esta cohorte.

SP2/d2d3-109 *Diabetes/Páncreas endocrino*

IMPACTO DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 SEGÚN EL ESTADIO PUBERAL

Pestana Gallardo, D.C.; Belenguer Pola, L.; Gonzalez Gayan, L.; Borque Navarro, E.; Llorente Cereza, M.T.; Bueno Lozano, G.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción

El control metabólico de la diabetes tipo 1 (DM1) a través de la monitorización de glucosa intersticial flash (MFG), intenta mejorar el perfil glucémico, lo que podría suponer un avance para disminuir tanto las complicaciones agudas como las crónicas.

Objetivo

Describir y establecer la relación entre el grado de control metabólico y el uso de MFG en pacientes pediátricos de un hospital terciario, según el estadio puberal.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de la población pediátrica con DM1 en seguimiento en la unidad de endocrinología pediátrica durante el último año, al inicio de la MFG, a los 3, 6 y 12 meses. Variables recogidas: edad, estadio puberal y tiempo de evolución, dosis de insulina antes y después de la monitorización, HbA1c capilar y estimada, Tiempo en rango (TIR), porcentaje de hipoglucemias y coeficiente de variación (CV).

Resultados

La muestra se compone de 51 pacientes que debutaron en situación de: hiperglucemia sin cetosis 14 (27.5%), hiperglucemia con cetosis sin acidosis: 22(43.1%) y Cetoacidosis diabética (CAD): 15 (29.4%) CAD Moderada: 4 (7.8 %) y CAD Grave: 3 (5.9 %). Tres de los pacientes asocian celiaquía y uno patología tiroidea. Edad media actual de 12,24 ± 3.4 años, varones: 56.86 % (29) y mujeres 43.13 % (22). El tiempo medio de evolución es de 3,8 ± 2,6 años. Actualmente son prepúberes un 37,3% (19) y púberes 62,7% (32). En cuanto al tipo de insulinización, 43 pacientes (84.3%) llevan tratamiento con múltiples dosis de insulina y 8 pacientes (15.7%) infusión subcutánea continua de insulina.

La dosis media de insulina previa a MFG en el grupo prepuberal: 0.78 UI/Kg/día con intervalo de confianza 95% (IC 95%: -0,16 a 0,18) p: 0,48 y HbA1c media de 7.83 (IC 95%: -0,68 a 1,25) p: 0,22. Al año de colocación del sensor la dosis media de insulina es de 0.83 UI/Kg/día (IC 95%: -0,15 a 0,21) p: 0,01 y HbA1c media es 7.18 (IC 95%: -1,12 a 0,27) p: 0,98. En el grupo puberal la insulinización media previa: 0.77 UI/Kg/día (IC 95%: -0,15 a 0,17) p: 0,50; HbA1c media de 7.55 (IC 95%: -0,57 a 1,14) p: 0,28; Al año dosis media de insulina: 0.80 UI/Kg/día (IC 95%: -0,12 a 0,18) p: 0,02 y HbA1c media es 7.61 (IC 95%: -1,12 a 0,28) p: 0,79.

Los datos obtenidos mediante MFG según estadio puberal se muestran en la tabla 1.

Conclusiones

Se observa peor control metabólico en los adolescentes a pesar del uso de la MFG, con aumento de la HbA1c media y el CV al año. El uso del sensor de glucosa en el grupo prepuberal se traduce en

Tabla 1. Mediciones a los 3, 6 y 12 meses según el estadio puberal

		3 meses	6 meses	12 meses
Grupo prepúber Media (DE)				
HbA1c inicio	7,83 ± 1,4			
HbA1c capilar		7,6 ± 0,9	7,3 ± 1,3	7,18 ± 1,1
TIR (%)		51,3 ± 19,5	48,8 ± 22,3	59,4 ±18,9
Hipoglucemias (%)		5,5 ± 3,9	5,1 ± 3,3	3,4 ± 3,6
CV (%)		43,2 ± 7,7	38,2 ± 5,2	38,2 ± 6,6
HbA1c estimada		7,2 ± 0,8	7,7 ± 1,3	7,4 ± 6,6
Grupo púber Media (DE)				
HbA1c inicio	7,55 ± 1,8			
HbA1c capilar		7,2 ± 1,3	7,2 ± 1,2	7,6 ± 1,14
TIR (%)		55,5 ± 24,1	60,2 ± 21,7	62,7 ± 20,9
Hipoglucemias (%)		3,6 ± 4,2	4 ± 4,6	3,1 ± 4,8
CV (%)		35 ± 6,3	31,6 ± 7,9	36,2 ± 8,18
HbA1c estimada		7,3 ± 1,2	7,3 ± 1,4	7,32 ± 1

mejoría de la HbA1c media, aumento el TIR, disminución del porcentaje de hipoglucemias y de la variabilidad a lo largo del tiempo estudiado. También observamos aumento de la dosis media de insulina en ambos grupos.

SP2/d2d3-110 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPACTO DEL CONFINAMIENTO EN LOS NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Kalbouza Bouziane, S.[1]; Calzado Agrasot, M.A.[1]; Martinez Pascual, C.[1]; Gilbert Martinez, N.[2]; Corrales Gonzalez, A.[2]; Pascual Archilla, A.[2]; Muriel Ruiz, O.[2].

[1]Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España; [2]Hospital Univertsitario de Torrevieja, Torrevieja, España.

Introducción
El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia por COVID19 y el 14 de marzo se anunció el estado de alarma en España con medidas extraordinarias como el confinamiento y el distanciamiento social dificultando el seguimiento presencial de los niños con enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus tipo1(DM1).

El mayor objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para ello hace falta un ritmo de vida equilibrada, una dieta saludable y un tratamiento insulínico intensivo. Sabemos que estos objetivos requieren un gran esfuerzo del paciente, pero se intuye en que durante el confinamiento podrían interferir varios factores dificultando el adecuado manejo de esta enfermedad.

Objetivos
Conocer el impacto del confinamiento sobre la rutina y el control glucémico de nuestros pacientes con DM1.

Conocer si el empeoramiento del control glucémico ha sido mayoritariamente en las familias más vulnerables con menor nivel de estudios y/o con menor acceso a la tecnología

Materiales y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo tras revisión de las historias clínicas y de la monitorización Flash de glucosa(MFG). Se incluyeron los pacientes con DM1 menores de 17 años con más de un año de evolución, en tratamiento con insulina en múltiples dosis y en seguimiento en dos Hospitales comarcales. Se compararon los datos de la MFG entre las 2 semanas previas y posteriores al confinamiento. Telefónicamente, se realizó una encuesta a los padres para recoger información sobre la rutina, cambio de dieta, reajuste insulínico, ejercicio, nivel de estudios de los padres y acceso a la tecnología.

Resultados
Se incluyeron 70 pacientes, el 54,4% varones y el 45,7% mujeres. El 11,4% menores de 6 años, el 45,7% de 6 a 11 años y el 42,9% de 12 a 16 años. El 42,9% con buena adherencia, el 30% con aceptable adherencia y el 27,1% con una adherencia mejorable al tratamiento. El 87,1% (61) de nuestros pacientes son portadores de MFG. El 18,6% de los padres tienen estudios de primaria, el 32.9% el primer ciclo de secundaria, el 21,4% Bachiller o FP y el 27,1% estudios universitarios. El 91,8% de los padres tienen acceso a la tecnología.
El 95% de los niños han seguido contando raciones y reajustando la insulina, pero solo el 55% ha mantenido una rutina horaria estable. El 58,6% no ha realizado ejercicio.

No ha habido diferencias significativas en los datos de MFG entre los 2 periodos, sin embargo se observa una mejoría en el indicador de gestión de glucosa (GMI) (-0.1%) sin aumento en las hipoglucemias(-0.7%) en el grupo con buena adherencia al tratamiento. También observamos una disminución en el GMI (-0.1%) en el grupo de padres con estudios de bachiller o FP y mejoría en el GMI(-0.2%), en el Tiempo en rango(TIR) (+5%) e Hiperglucemias(-5%) en el grupo cuyos padres tienen estudios universitarios siendo los dos últimos resultados estadísticamente significativos con una p de 0,013 y 0,04 respectivamente.
No ha habido diferencias relacionadas con la dieta, el ejercicio o por rango de edad.

Conclusiones
No se ha observado un cambio significativo en los controles glucémicos de nuestra muestra durante el confinamiento a diferencia de otras series descritas, salvo una mejoría en el GMI, TIR e hiperglucemias en los pacientes con buena adherencia al tratamiento y/o cuyos padres tienen un nivel de estudios medio-alto.

SP2/d2d3-111 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRAS LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

Gimeno-Hernández Garza, V.[1]; Antoñanzas Torres, I.[1]; Fariña Jara, M.V.[1]; Arteta Saénz, E.[2]; Ferrer Lozano, M.[1]; De Arriba Muñoz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Hospital Universitario, Burgos, España.

Introducción
Las diferentes etapas de la infancia tienen particularidades biológicas, psicológicas y conductuales, que influyen en el control de los niños con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1.

Objetivos
Determinar si existen diferencias en el control metabólico de los niños con DM1 debido la pandemia por SARS-COV-2 en función del grupo etario al que pertenecen.

Metodología
Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Se recopilaron los pacientes pediátricos afectos de DM1 con consulta entre noviembre 2019 y marzo 2020. Se obtuvieron datos de esa visita y las tres sucesivas, siendo el total de tiempo a estudio para cada paciente de un año. Las consultas se han definido como 1,2,3,4, ordenadas cronológicamente. La consulta 3 se realizó tras el periodo de confinamiento estricto. Se crearon tres grupos en función de la edad del niño en la primera consulta: Grupo 1:<6años, Grupo 2: 6-13años y Grupo 3: >13años.

Las variables analizadas son: Parámetros epidemiológicos (edad, sexo), del diagnóstico (edad, tiempo de evolución, cetoacidosis, hemoglobina glicosilada (HbA1c)) y de cada visita (edad, tiempo en rango (TIR), tiempo hipoglucemia (THipo), tiempo hiperglucemia (THiper), coeficiente de variación (CV), HbA1c, uso de sensor, tipo y % uso, escaneos/día, múltiples dosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea (ISCI), UI/Kg/día, % insulina basal, % bolo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)).

Respecto al estudio estadístico, se ha realizado inicialmente un estudio de normalidad para aplicar los tests adecuados en función de las variables a analizar. Se considera significación estadística $p<0.05$.

Resultados
La muestra se compone de 156 niños. Los resultados se resumen en la tabla 1.El grupo 1 (N = 15) 80% varones, 20% mujeres, 80% MDI, 20% ISCI. El grupo 2 (N=77) 54,5% varones, 45,5% mujeres, 58,4% MDI, 41,6% ISCI. El grupo 3 (N=64) 54,7% varones, 45,3% mujeres, 68,8% MDI, 31,3% ISCI. La distribución por sexos es similar entre grupos (p=0.16),existiendo mayor uso de ISCI en el grupo 1(p=0.003).

A menor edad presentan mejor control metabólico, reflejado en menor HbA1c en la consulta 1 (7,05±0,63 vs 7,31±1,01 vs 7,85±1,24%, p=0,00) y en la 3 (6,93±0,65 vs 7,31±0,81 vs 7,63±1,13%, p=0.01); así como mayor uso de sistemas de monitorización de glucosa, con un % de uso del sensor más elevado en la consulta 2 (91±13,89 vs 88,04±15,86 vs 78,12±20,56%, p=0.03), más escaneos/día en la consulta 4 (20,20±9,52 vs 12,44±7,81 vs 7,73±8,10, p=0,00) y menores necesidades de insulinoterapia en la consulta 3 (0,66±0,17 vs 0,86±0,29 vs 0,87±0,27UI/kg/día, p=0.03) y 4 (0,68±0,11 vs 0,88±0,24 vs 0,89±0,29U/kg/día, p=0.01).

Asimismo, son los pacientes más jóvenes los que menor incremento en DE de peso (-0,20±0,47 vs -0,03±0,28 vs 0,07±0,40, p =0.03) e IMC (-0,25±0,34 vs 0,04±0,41 vs 0,11±0,59, p=0,03) experimentan a lo largo de este año. A mayor edad, presentan mayor HbA1c en la consulta 1 (r=0.29, p=0.00), aumento de HbA1c entre las visitas 1-3 (r=0.25, p=0.00) e incremento de peso DE (r= 0.22, p=0.00) e IMC DE (r= 0.23, p=0.00) entre consultas 1-4. A mayor edad, menor % uso del sensor en consulta 2 (r= -0.24, p =0.02) y escaneos/día en consulta 4 (r= -0.32, p=0.00).

Conclusiones
- Los pacientes de menor edad han presentado, a lo largo de la pandemia por SARS-COV2, mejor evolución en control metabólico, mayor uso de los sistemas de monitorización de glucosa, menores necesidades de insulinoterapia y menor aumento de las DE de peso e IMC.

SP2/d2d3-112 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INFLUENCIA DE LA PANDEMIA SARS COV2 EN LA FORMA DE COMIENZO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Jiménez Cabeza, S.; Navarro Moreno, C.; García García, E.; Sánchez Ruiz, D.; Gómez Gila, A.L.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción
La crisis sanitaria que ha desencadenado la pandemia por el SARS-Cov-2 está afectando de forma negativa al resto de población con patología no-COVID. Esta situación podría provocar formas de comienzo de DM1 de mayor gravedad tal y como se está reportando en otro tipo de patología.

Objetivos
Evaluar si los niños diagnosticados de DM1 durante el año 2020, marcado por la pandemia, presentaron características clínicas y analíticas al debut diferentes a los diagnosticados durante 2019.

Material y método
Estudio transversal que incluyó a pacientes menores de 14 años con nuevo diagnóstico de DM1 atendidos en nuestro centro al debut desde enero de 2019 a diciembre de 2020. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el año de debut.
La información se obtuvo del Sistema Integrado de Información para la Atención Sanitaria de nuestro centro. Se han recogido los siguientes datos: características demográficas, sintomatología y duración de la misma, ámbito donde se realizó el diagnóstico de sospecha, grado de cetoacidosis diabética (CAD), lugar de ingreso, tratamiento inicial y complicaciones. En función de los hallazgos

gasométricos el debut diabético se consideró sin CAD (HCO3 >15mmol/L y el pH>7.3); con CAD leve (HCO3 <15mmol/L o pH <7.3); moderada (HCO3 <10mmol/L o pH <7.2); grave (HCO3 <5mmol/L o pH <7.1).
Las variables cualitativas ordinales se expresan en porcentajes. Las cuantitativas con distribución normal se expresan en medias y desviación estándar. Se ha usado el test X2 para comparar las variables cualitativas, el test t de Student para las cuantitativas con distribución normal y el test U de Mann-Whitney para las cuantitativas sin distribución normal. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics (R) 24 para Windows. El valor p≤0.05 fue considerado estadísticamente significativo y todos los intervalos fueron calculados con una confianza del 95% (IC95%).

Resultados
Se atendieron el mismo número de pacientes en ambos años, 72 en total con una edad media de 7.9 años. El 44% de sexo femenino.
El diagnóstico de sospecha en 2020 se realizó menos en los centros de atención primaria (42% vs. 61%), y más en el servicio de urgencias (42% vs. 39%) o en centros privados (16% vs 0%). El tiempo de evolución y los síntomas presentes al diagnóstico fueron similares en ambos grupos excepto la anorexia, más prevalente en 2020 (27% vs. 3%, p 0.024).
El porcentaje de pacientes que presentaron CAD al diagnóstico fue mayor en 2020 (61% vs 25%, p 0.004). Los niveles de pH y bicarbonato en 2020 fueron más bajos (7.23±0.13 vs. 7.31±0.12; p 0.012), (16.1±7.7 vs. 19.9±6.1, p.0.034). Consecuentemente más niños precisaron ingreso inicial en observación (50% vs. 17%, p 0.005) e insulinoterapia intravenosa (38% vs. 14%, p 0.035). No se registraron complicaciones en ninguno de los periodos analizados.

Tabla 1.

	2019	2020	valor p
Número debut	36	36	
Sexo femenino (%)	61% (22)	28% (10)	
Edad debut (media ±DE)	8.3±3.1	7.6±3.8	
Servicio diagnóstico de sospecha (%)			
Atención Primaria	61% (22) [44-78]	42% (15) [25-59]	
Urgencias	39% (14) [22-56]	42% (15) [25-59]	
Centro privado	0% (0)	16% (6) [4-29]	p 0.01
Dias de clinica	30±30 (35)	35±53 (35)	
Síntomas al diagnóstico (%)			
Pérdida peso	72% (26)	72% (26)	
Poliuria y/o polidipsia	92% (33)	94% (34)	
Enuresis y/o nicturia	31%(11)	25% (9)	
Infecciones cutáneo mucosas	11% (4)	11% (4)	
Polifagia	19% (7)	17% (6)	
Vómitos	14% (5)	28% (10)	
Dolor abdominal	17% (6)	17% (6)	
Anorexia	3% (1)[-3-9]	27% (9) [10-41]	p 0.024
Hiperventilación	8% (3)	25% (9)	
Grado deshidratación (%)			
Normohidratado	75% (27)	53% (18)	
Leve/moderada	19% (7)	41% (14)	
Grave	6% (2)	6% (2)	
pH (media±DE)	7.31±0.12 (34) [7.26-7.35]	7.23±0.13 (30) [7.17-7.27]	p 0.012
HCO3 (media ±DE)	19.9±6.1 (32) [17.7-22.1]	16.1±7.7 (31) [13.6-19.3]	p 0.034
Cetonemia (media±DE)	2.8±4.8 (21)	5.1±3.2 (26)	
Glucemia mg/dl (media ±DE)	396±118 (36)	412±115 (35)	
Debut con CAD (%)	25% (9) [10-40]	61% (22) [41-75]	p 0.004
CAD Leve	44% (4)	32% (7)	
CAD Moderada	12% (1)	41% (9)	
CAD Grave	44% (4)	27% (6)	
Insulinoterapia inicial IV (%)	14% (5) [2-27]	38% (13) [20-54]	p 0.035
Ingreso inicial en observación (%)	17% (6) [4-31]	50% (17) [31-66]	p 0.005
IA2 +	73% (22)	55% (18)	
GAD +	53% (16)	43% (15)	
Péptido C ng/ml (media ±DE)	0.64±0.79 (28)	0.53±0.58 (23)	
HbA1c % (media ±DE)	11.93±2.37 (29)	11.91±2.31 (30)	
HbA1c mmol/mol	107.4±26 (28)	99.6±21.2 (26)	

Variables cualitativas: porcentajes, variables cuantitativas: media±DE si paramétricas, mediana (rango intercuartílico) si no paramétricas. Se expresa el IC95% para las variables significativas [IC95%]

Conclusiones
En 2020 se ha observado mayor prevalencia de CAD como forma de comienzo. En consecuencia, precisaron en mayor proporción monitorización estrecha y tratamiento IV. La situación epidemiológica acontecida podría explicar este hallazgo.
Se requieren nuevas estrategias para orientar al personal sanitario educar a las familias sobre la asistencia oportuna ante los signos de alerta de la diabetes que faciliten un diagnóstico temprano.

SP2/d2d3-113 *Diabetes/Páncreas endocrino*
LA MICROBOMBA SIN CATÉTERES ACCU-CHEK® SOLO MEJORA EL CONTROL GLUCÉMICO Y LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DM-1: ESTUDIO PILOTO

Ortigosa Gómez, S.[1]; Santos Mata, M.Á.[2]; Rivero Martin, M.J.[3]; Mayor Ferreras, R.[4].
[1]Hospital del Mar, Barcelona, España; [2]Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, España; [3]Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España; [4]Departamento médico, Roche Diabetes Care, Sant Cugat del Vallés, España.

Introducción
Accu-Chek® Solo es la primera 'patch-pump', sin catéteres, disponible en España. Presenta un diseño modular, un reservorio de 200U, y gestión a través de dispositivo conectado por BlueTooth.

Objetivos
Recoger las primeras experiencias en España en cuanto a satisfacción y eficacia del uso de la microbomba sin catéteres Accu-Chek Solo en pacientes pediátricos.

Métodos
Estudio observacional, descriptivo, no controlado, de 3 pacientes en edad pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1 de 3 centros de excelencia en España. Todos ellos recibían previamente terapia basal-bolo. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de control glucémico. Además a todos ellos, se les suministró una encuesta ad-hoc de satisfacción

Pacientes					
ID		1	2	3	Total
Edad (años)		12,6	13	12	12,5±0,5
Género (M/H)		M	M	H	
IMC (kg/m^2)		23	NA	20,49	21,7±1,8
Duración diabetes (años)		1	1,5	3	1,8±1,04
HbA1c (%)	pre	7,4	7,4	6,9	7,2±0,3
	post	6	6,6	6,7	6,4±0,4
MCG (Si/No)*		Si	Si	Si	
GMI (%)	pre	7,4	7,7	6,9	7,3±0,4
	post	6	7,3	6,6	6,6±0,7
TIR (%)	pre	75	41	44	53,3±18,8
	post	91	61	81	77,7±15,3
TbR (%)	pre	7	0	8	5,0±4,3
	post	2	1	2	1,7±0,6
CV (%)	pre	38	32,5	44,1	38,2±5,8
	post	31	32,3	33,7	32,3±1,4
Efectos adversos		No	No	No	

GMI = Indicador de gestión de glucosa.
TIR = Tiempo en rango.
TbR = Tiempo por debajo de rango.
CV = Coeficiente de variación.
*FreeStyle Libre

con la microbomba. El período de observación fue entre 1-12 meses.

Resultados
Los datos más relevantes se recogen en la tabla adjunta. Entre los motivos de inicio de terapia ISCI con Accu-Chek® Solo fueron: el deseo de mantener un buen control glucémico, un deseo de mejorar la calidad de vida y una mayor discreción en la pre-adolescencia. En general, se observó mejoría del control glucémico, aumento de tiempo en rango (TIR), menor tiempo por debajo de rango (TbR) y menor variabilidad glucémica (CV). Los participantes indicaron alto grado de satisfacción y mejoría en la calidad de vida. Las características más valoradas fueron: ausencia de catéteres, reducido tamaño, y manejo remoto y discreto.

Conclusiones
Este estudio sugiere que Accu-Chek® Solo es una opción eficaz y una alternativa a la terapia ISCI convencional, asociándose con una mejora de la calidad de vida de pacientes en edad pediátrica con DM-1.

SP2/d2d3-114 *Diabetes/Páncreas endocrino*
MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA FRENTE A INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA: LAS DIFERENCIAS NO SON SIEMPRE TAN EVIDENTES

Vázquez Sánchez, M.; Pitarch Roca, E.; Salinas Salvador, B.; Moreno Sánchez, A.; De Arriba Muñoz, A.; Ferrer Lozano, M.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La diversificación de los sistemas de administración de insulina en niños con DM1 podría permitir un mejor control glucémico. Las últimas guías marcan como objetivos: hemoglobina glicosilada (HbA1c)<7%, tiempo en rango (TIR)>70% y coeficiente de variabilidad (CV)<36%.

Objetivos
Estudiar las características de los pacientes con DM1 tratados con Múltiples Dosis de Insulina (MDI) y con Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI).

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con DM1 menores de 18 años tratados con MDI o ISCI, en seguimiento en un hospital terciario y con visita presencial entre noviembre-2019 y marzo-2020, previa al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2.

Se recogieron datos evolutivos (tiempo, cetoacidosis y HbA1c al debut, HbA1c media, sensor empleado, antecedentes familiares y personales) y relativos a la última consulta (glucemia promedio, CV, TIR, HbA1c, tiempo hipoglucemia e hiperglucemia, unidades de insulina y porcentaje bolus/basal).
El análisis se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics v25, empleando el test estadístico adecuado para cada variable y aceptando significación si p<0,05.

Resultados
Se estudiaron 144 pacientes (90 con MDI, 54 con ISCI). La tabla 1 muestra las diferencias evolutivas entre MDI e ISCI.

La edad media de los pacientes con MDI es 12,49±3,47 vs 10,79±4,18años de ISCI (p=0,014). La edad media al debut fue superior en MDI (8,01±3,51 vs 4,81±3,20años; p=0,000) y el tiempo desde el debut en ISCI (5,98±3,54 vs 4,48±3,45años; p=0,014). Ambos grupos son homogéneos respecto a sexo, cetoacidosis al debut, comorbilidades asociadas y antecedentes familiares de DM1. El uso de sensor es mayor en ISCI (100% vs 91,1%; p=0,024), así como el sensor continuo (48,1% vs 14,6%, p=0,000).

Los pacientes tratados con MDI precisan una dosis total de insulina diaria superior a los de ISCI (0,86±0,27 vs 0,77±0,21UI/kg/día; p=0,027). Tanto la HbA1c como el TIR han sido similares en ambos grupos: 7,2±0,83% y 58,59±15,58% en MDI y 7,2±0,56% y 56,59±15,98% en ISCI, respectivamente. No se hallan diferencias en relación insulina bolus/basal ni en los parámetros de control de la última revisión: glucemia promedio, CV, TIR, tiempo de hipoglucemia e hiperglucemia y última HbA1c. Tampoco se encuentran diferencias en estos parámetros entre portadores de ISCI con sistema integrado y no integrado.

Se observó que el 18,4% del total presentaba un TIR>70%, (20,7% MDI vs 14,8% ISCI; p=0,382). El 29,1% contaba con un CV<36% (33,3% MDI vs 22,2% ISCI; p=0,158). La HbA1c de la última revisión fue <7% en el 34% de los pacientes (32,2% MDI vs 37% ISCI; p=0,554). Solamente el 7,8% del total de pacientes mostraba buen control metabólico en los tres parámetros (9,2% MDI vs 5,6% ISCI; p=0,433).

	CARACTERIZACIÓN Y EVOLUCIÓN								
	MDI				ISCI				
	N	x̄	DE	%	N	x̄	DE	%	P
Sexo (varón)	90	/	/	50	54	/	/	61,1	n.s.
Edad actual (años)	90	12,49	3,47	/	54	10,79	4,18	/	**0,014**
Edad debut (años)	90	8,01	3,51	/	54	4,81	3,2	/	**0,000**
Tiempo desde debut (años)	90	4,48	3,45	/	54	5,98	3,54	/	**0,014**
HbA1c debut (%)	90	11,34	2,48	/	54	10,22	1,93	/	**0,003**
HbA1c global (%)	90	7,2	0,83	/	54	7,2	0,56	/	n.s.
Sensor	90	/	/	91,1	54	/	/	100	**0,024**
Sensor continuo	82	/	/	14,6	54	/	/	48,1	**0,000**
Descompensación (últ.año)	90	/	/	7,8	54	/	/	13	n.s.
Fondo de ojo alterado	90	/	/	0	54	/	/	0	n.s.
Microalbuminuria	90	/	/	1,1	54	/	/	1,9	n.s.
Comorbilidades	90	/	/	26,7	54	/	/	29,6	n.s.
AF DM1	90	/	/	8,9	54	/	/	11,1	n.s.
	ÚLTIMA REVISIÓN								
	MDI				ISCI				
	N	x̄	DE	%	N	x̄	DE	%	P
Glucemia promedio (mg/dl)	87	165	28,6	/	54	170	25,28	/	n.s.
HbA1c (%)	90	7,32	0,88	/	54	7,22	0,83	/	n.s.
CV (%)	87	39	7,43	/	54	40,84	7,6	/	n.s.
TIR (%)	87	58,59	15,58	/	54	56,59	15,98	/	n.s.
Tiempo hipoglucemia (%)	87	5,43	5,34	/	54	6,24	11,15	/	n.s.
Tiempo hiperglucemia (%)	87	36,46	15,79	/	54	36,91	16,11	/	n.s.
Dosis total insulina (UI/kg)	90	0,86	0,27	/	54	0,77	0,21	/	**0,027**
Insulina basal (%)	90	45,44	11,14	/	54	42,96	7,67	/	n.s.
Insulina rápida (%)	90	54,46	10,96	/	54	57,04	7,67	/	n.s.
TIR>70%	87	/	/	20,7	54	/	/	14,8	n.s.
CV<36%	87	/	/	33,3	54	/	/	22,2	n.s.
HbA1c<7%	87	/	/	32,2	54	/	/	37,0	n.s.
TIR>70%+CV<36%	87	/	/	11,5	54	/	/	5,6	n.s.
TIR>70%+HbA1c<7%	87	/	/	16,1	54	/	/	14,8	n.s.
HbA1c<7%+CV<36%	87	/	/	14,9	54	/	/	9,3	n.s.
TIR>70%+HbA1c<7%+CV<36%	87	/	/	9,2	54	/	/	5,6	n.s.

Tabla 1. Parámetros de control metabólico en la última revisión y características evolutivas de los pacientes con DM1 tratados con MDI e ISCI. MDI: Múltiples dosis de insulina. ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina.HbA1c: Hemoglobina glicada. TIR: Tiempo en rango. CV: Coeficiente de variabilidad. AF: Antecedentes familiares. DM1: Diabetes Mellitus tipo 1. n.s.: No significativa

Conclusiones

- Los portadores de ISCI de esta serie presentan menor edad y mayor tiempo de evolución de la DM1 que los tratados con MDI y precisan una menor dosis total de insulina respecto a MDI.

- Sin embargo, no se han evidenciado diferencias en el resto de parámetros de control metabólico de la última visita ni en el alcance de cifras óptimas de TIR, CV y HbA1c.

- Por ello, a pesar de que cabría esperar un mejor control glucémico con ISCI (especialmente con los sistemas integrados), los pacientes que emplean MDI han presentado unos parámetros de control glucémico similares.

SP2/d2d3-115 *Diabetes/Páncreas endocrino*

NECESIDADES NOCTURNAS DE INSULINA EN EL CAMBIO DE MODO MANUAL A AUTOMÁTICO EN PACIENTES CON DM1 QUE INICIAN TRATAMIENTO CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA

Morales Pérez, C.[1]; Dominguez Riscart, J.[1]; García Zarzuela, A.[1]; García Ojanguren, A.[1]; Camacho Halcón, M.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[1].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Universidad de Cádiz, Cádiz, España.

Introducción

Los sistemas híbridos de infusión continua de insulina de asa cerrada, suponen actualmente una nueva opción de tratamiento emergente cuyo objetivo es la mejora del control glucémico y la disminución del riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1).

El sistema tiene dos modos de funcionamiento. En el modo manual (MMan), la insulina basal se administra en función de un patrón basal programado previamente con suspensión por predicción de hipoglucemia. En el modo automático (MAu), mediante el uso del algoritmo PID (proporcional, integral y derivado), el sistema ajusta la infusión basal de insulina respecto a los datos de glucemia aportados por el sensor, que son transmitidos a la bomba cada 5 minutos para un mejor ajuste y control de la glucemia. El algoritmo PID precisa de un tiempo de "aprendizaje", en el que el sistema funciona en modo manual, antes de poder pasar a automático. Este periodo se recomienda que sea de unas dos semanas.

Objetivos
Durante la noche las necesidades de insulina no se ven influenciadas por factores como la actividad física o la ingesta de alimentos, por lo que es un periodo ideal para el análisis de las necesidades basales de insulina. Nos propusimos en este estudio el analizar las diferencias entre la insulina que programamos y la que luego el sistema aplica en modo automático.

Material y Método
Incluimos 8 pacientes con DM1 de larga evolución, que utilizan la terapia de infusión de insulina subcutánea con el sistema híbrido de asa cerrada (MinimedTM 670G ®).
Registramos los datos de control glucémico desde la plataforma de gestión de datos del sistema (insulina nocturna (desde las 00:00 a las 08:00), tiempo en rango, tiempo en hiperglucemia, hipoglucemia, y tiempo de suspensión, comparando los resultados con su uso en modo manual y automático.

Resultados
A pesar de no encontrar una diferencia en la insulina administrada (110,1 vs 102,5 UI; p >0.99, en el periodo completo en los grupos MMan vs. MAu respectivamente), si que aumenta el tiempo en suspensión (406 min vs. 1380 min totales; < 0,01), aumenta el tiempo en rango (de 47 a 70%; p < 0,01), y mejora también la glucemia media (de 192 a 155 mg/dl; p = 0,008)).

Conclusiones
La terapia con sistemas híbridos de asa cerrada de infusión continua de insulina, mejoran numerosos aspectos del control metabólico nocturno, con menor riesgo de hipoglucemia si bien no hemos encontrado diferencias en la dosis total de insulina. La ausencia de factores externos durante la noche permite a la bomba ajustar la dosis de insulina en función a las necesidades metabólicas y la glucemia que monitoriza con el sensor, e incluso suspenderla cuando no sea necesario aporte de insulina, reduciendo así el aporte total de insulina en esta franja horaria.

SP2/d2d3-116 *Diabetes/Páncreas endocrino*
PANCREATITIS AGUDA Y DIABETES TRANSITORIA
Román Villaizán, M.L.; Pérez Mohand, P.P.; Márquez Marina, S.; Gómez Cano, M.D.L.Á.; Pérez Alonso, V.; Garzón Lorenzo, L.

Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio en el que se produce una activación inapropiada de los enzimas pancreáticos derivando en una lesión tisular, habitualmente reversible.

La destrucción del parénquima pancreático provoca principalmente una pérdida de su función exocrina. Sin embargo, puede producir también un daño en las células beta causando una diabetes mellitus (DM) que puede ser transitoria o permanente, en función del grado de afectación.

Debido a la pérdida de las células beta, la insulinoterapia se considera el tratamiento de primera elección. Las metas del control glucémico deberían ser las mismas que para el resto de la población diabética general.

Descripción del caso clínico
Niña de 6 años con antecedente de leucemia linfoblástica T de 10 meses de evolución, actualmente en remisión completa.

Durante la fase del tratamiento quimioterápico de mantenimiento desarrolla un cuadro de dolor abdominal agudo con elevación de amilasa, compatible con una pancreatitis aguda. Tras descartar otras posibles causas, el cuadro se interpreta como secundario a la administración de L- Asparaginasa. A las 48 horas de ingreso la paciente presenta un empeoramiento clínico en el contexto de una hipovolemia efectiva por el desarrollo de ascitis y de derrame pleural que requiere el ingreso en UCI. Se inicia a su vez nutrición parenteral por intolerancia digestiva. Coincidiendo con el deterioro clínico se realiza un TAC abdominal que muestra hallazgos compatibles con pancreatitis aguda necrótico hemorrágica extensa.

Desde el inicio del cuadro presenta unas cifras de glucemia elevadas que requieren perfusión de insulina hasta un máximo de 0,02 UI/kg/h. La cifra de péptido C inicial fue de 0,86 ng/ml.

En los días siguientes la paciente muestra una mejoría clínica que permite el inicio de nutrición enteral a débito continuo. Se coloca un sistema MCG flash con el que se consigue el ajuste a una pauta de insulina subcutánea basal (hasta 0,35 UI/kg/día de Detemir) y correcciones de insulina rápida según controles, requiriendo hasta un máximo de 4 unidades/día.

Progresivamente se inicia dieta oral fraccionada objetivándose en el sensor mejor control glucémico. Esto permite mantener únicamente dosis bajas de insulina basal (Detemir 0,29 UI/kg/día por la mañana), sin requerir bolos correctores. Los niveles de péptido C también presentan una normalización progresiva coincidiendo con la mejoría clínica.

Un mes después del episodio agudo ha podido suspenderse completamente el tratamiento con insulina. Se ha mantenido con el sensor en el que no se objetivan excursiones glucémicas tras las co-

midas, aunque todavía presenta cifras alteradas en ayunas (95-100 mg/dl).

Conclusiones
Es necesario realizar un seguimiento del perfil glucémico en los pacientes que sufren un episodio de pancreatitis aguda. La hiperglucemia suele ser un fenómeno transitorio que se autorresuelve en la mayoría de los pacientes.
La DM secundaria a una pancreatitis aguda puede convertirse en una patología de difícil control debido a la pérdida concomitante de hormonas contrarreguladoras de la insulina y a la absorción irregular de nutrientes secundaria a la insuficiencia exocrina.
La Asparaginasa es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños. Su uso se ha relacionado con la hipertrigliceridemia y con la toxicidad de algunos órganos como el páncreas, lo que aumenta el riesgo de pancreatitis en estos pacientes.

SP2/d2d3-117 *Diabetes/Páncreas endocrino*
PRESENTACIÓN NEONATAL DE DIABETES TIPO MODY; CUANDO LOS ANTECEDENTES FAMILIARES NO AYUDAN PRECISAMENTE

Hernández Espinosa, M.[1]; Fuentes Castelló, M.Á.[2]; Viseras Ruiz, V.[2]; Martínez Peña, L.[2]; Jiménez Maciá, M.[2]; Pastor Rosado, J.[2].

[1]Hospital General Universitario, Elx, España; [2]Hospital General Universitario, Elche, España.

Introducción
En la infancia, la DM MODY (Madurity Onset Diabetes of the Young) es la diabetes más frecuente tras la tipo 1; hasta el 5% de los casos de DM en Europa. Esta forma monogénica de diabetes de inicio temprano, que se debe a una sola mutación en heterocigosis en genes implicados en el desarrollo y funcionamiento de las células beta pancreáticas, presenta una herencia autosómica dominante, aunque se han descrito mutaciones de novo.

El subtipo más frecuente en población pediátrica es el MODY-2: hiperglucemia leve en ayunas (110-145mg/dl), no progresiva, en un niño asintomático. El diagnóstico se confirma con estudio genético que muestra una mutación inactivante heterocigota en el gen de la enzima Glucoquinasa, responsable del aumento umbral de glucemia necesario para la liberación de insulina. Suele infradiagnosticarse o confundirse con DM1 o DM2. A menudo fruto del hallazgo casual, raramente asocia complicaciones vasculares y puede estar ya presente incluso al nacimiento, aunque su diagnóstico a esa edad es excepcional. Generalmente no requiere tratamiento, excepto durante el embarazo ya que los hijos no portadores de la mutación pueden presentar macrosomía.

Caso clínico
Neonata de 15 días de vida, asintomática, remitida a consultas externas de Endocrinología Infantil por glucemias de 110-140mg/dl ya en sala de Maternidad.

Como antecedentes familiares, padre con DM1 típica desde los 6 años y madre, de raza negra y con claro sobrepeso adquirido en el embarazo, diagnosticada de DM Gestacional (con una hemoglobina glicosilada alterada) e insulinizada por ello, con sospecha de una incipiente DM tipo 1 por anticuerpos Anti-GAD positivos (17,5 UI/ml), presentando hipoglucemias en alguna ocasión pese a llevar poca insulina.

Ante sospecha de una probable diabetes monogénica, al interrogar específicamente a la madre al respecto ella refiere antecedente de glucemias basales elevadas desde la pubertad sin progresión alguna. Se realizó control clínico estrecho de la niña durante los primeros meses de vida, presentando siempre glucemias en ayunas entre 100-125mg/dl con HbA1c máxima de 6%.

Tras confirmarse la hiperglucemia basal leve persistente de nuestra paciente, se suspendió el tratamiento insulínico materno, manteniendo ésta glucemias en ayunas entre 100-140mg/dl y descenso de anticuerpos anti-GAD a 11 UI/ml. Se realizó estudio genético materno, y posteriormente en la niña, que mostró una mutación en heterocigosis en el gen de la glucoquinasa causante de la diabetes MODY-2.
Nuestra paciente, con 6 años, sigue asintomática, con adecuado desarrollo pondoestatural, sin tratamiento alguno. La madre, que tras perder peso normalizó sus glicadas, con tendencia probablemente racial a la DM tipo 2 (y por tanto a la DM gestacional), con además una DM MODY confirmada y, con anticuerpos Anti-GAD en valores límites, no nos lo puso fácil a la hora de desenmascarar qué DM tenía su hija.

Conclusiones
Para el diagnóstico de la diabetes monogénica es necesario un alto índice de sospecha, haciendo hincapié en la historia familiar, grado de hiperglucemia y edad de aparición, así como la ausencia de autoanticuerpos pancreáticos. Son pacientes a menudo infradiagnosticados o erróneamente diagnosticados como DM1 o DM2. El subtipo MODY 2 se caracteriza por hiperglucemia basal leve, no progresiva y asintomática, sin riesgo de desarrollar complicaciones, por lo que un correcto diagnóstico permite evitar tratamientos crónicos innecesarios. En nuestro caso, el diagnóstico de nuestra paciente permitió reorientar el de su madre y suspender, por tanto, el tratamiento insulínico de ésta.

SP2/d2d3-118 *Diabetes/Páncreas endocrino*
PRIMEROS PASOS DEL SISTEMA HÍBRIDO MINIMEDTM 780G (MEDTRONIC) EN PEDIATRÍA

Sanchez Conejero, M.[1]; González De Buitrago Amigo, J.[2]; Itza Martin, N.[3]; Barrios, U.A.[4]; Carcavilla, A.[4]; González Casado, I.[3].

[1]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, CACERES, España; [3]Hospital Universitario La Paz, Madrid, Madrid, España; [4]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El sistema híbrido MiniMed 780G® es capaz de ajustar la tasa basal y realizar correcciones automáticamente en función de los valores de glucosa intersticial aportados por el Guardian TM Sensor 3, para conseguir niveles entorno a un objetivo fijado previamente (100-110-120 mg/dl).

De reciente introducción en nuestro país, su uso en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) es aún muy limitado.

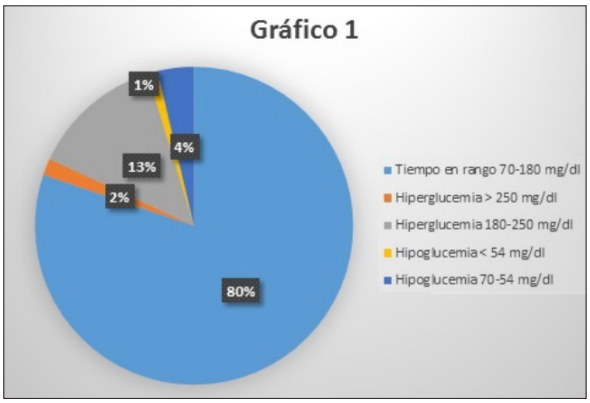
Objetivo
Análisis inicial de la implantación de sistemas Minimed780G® en niños y adolescentes con DM 1.

Pacientes y métodos
Se han recogido datos de manera retrospectiva de pacientes con DM 1 que han iniciado terapia con Minimed780G® de dos Unidades de Diabetes Infanto-Juvenil españolas.
Las variables analizadas fueron: edad, tiempo de evolución de la enfermedad, terapia previa, necesidades totales de insulina previas y actuales (distinguiendo entre basal y bolus), tiempo de uso del automatismo, tiempo en rango (70-180 mg/dl), en hipoglucemia (70-54 mg/dl y <54 mg/dl) y en hiperglucemia (180-250 mg/dl y >250 mg/dl).

Resultados
La muestra consta de 24 pacientes, 15 varones (63%) y 9 mujeres (37%) con una mediana de edad de 11 años y 3 meses (intervalo 3-20 años). El tiempo medio de evolución de la enfermedad es 4 años 6 meses (intervalo 7 meses-14 años).

La mayoría de los pacientes (45%) utilizaban previamente el sistema MiniMed 640G® con parada predictiva ante hipoglucemia. Otros pacientes se encontraban en tratamiento con multiples dosis de insulina (33%) o con otros sistemas integrados sin suspensión predictiva ante hipoglucemia (22%).

El 79 % de los pacientes están utilizando el modo automático, manteniéndose en dicho modo el 97% del tiempo de media. El resto están utilizando el modo manual (con suspensión predictiva antes de hipoglucemia), que es necesario programar y utilizar previamente al inicio del automatismo.



Sólo se ha podido comparar las necesidades de insulina previas con respecto a las actuales en 16 pacientes, en 12 de ellos estás se han incrementado en una media de un 18%. Conservándose en la mayoría de ellos la distribución porcentual en forma de basal-bolus.

Tras analizar los informes del perfil ambulatorio de glucosa, se observa que la media de tiempo en rango es 80,2 %. El tiempo medio en hiperglucemia >180 mg/dl es del 15,1% y > 250 mg/dl es del 1,7%. El tiempo medio en hipoglucemia <70 mg/dl es de 4,7% y <54 mg/dl es de 1%. (Gráfico 1).

Conclusiones
Los primeros datos obtenidos son alentadores, ya que el sistema parece permitir alcanzar los objetivos consensuados de buen control.
Sin embargo, debido al reducido tamaño y la heterogeneidad de la muestra, así como al escaso tiempo de uso hasta la fecha, no es posible aún conocer el impacto real sobre el control metabólico que tiene el tratamiento con MiniMed 780G®.
En cualquier caso, se trata de un estimulante punto de partida para la realización de nuevos estudios en los que se compare el control previo frente al obtenido con MiniMed 780G®, además de los resultados a más largo plazo. Asimismo, consideramos de gran interés el análisis de su impacto en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

SP2/d2d3-119 *Diabetes/Páncreas endocrino*
REACCCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD A LA INSULINA

Domenech, E.; Bilbao, L.; Canestrino, G.; Guijarro, E.; Farré, L.; Gomez, C.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España.

Introducción
El manejo de la diabetes en los menores de 24 me-

ses es complejo dado que es difícil controlar la ingesta en este grupo de edad. La introducción de las insulinas de acción ultra rápida, ha mejorado el control de la glucemia en estos niños ya que permite administrar la insulina coincidiendo con las comidas, y no con antelación.

Descripción del caso
Niño de 20 meses de edad, sin antecedentes personales. Presenta clínica de 6 semanas de evolución y analítica con cetoacidosis compatibles con debut diabético por lo que ingresa en pediatría. Tras 28 horas de infusión contínua de insulina humana de acción rápida presenta corrección de la cetoacidosis y la mejoría de la glucemia. Se inicia pauta se insulinoterapia subcutánea discontinua con insulina lispro y detemir. 24 horas después presenta exantema urticariforme en región proximal de EEII (coincidiendo con el lugar de punción), autolimitándose en 2 horas. En las posteriores 24 horas va presentando, coincidiendo con administración de lispro, reacciones similares. Se suspende lispro y se inicia insulina aspart, manteniendo detemir con buen control glucémico y tolerancia de ambas. Se realiza estudio alergológico con prueba cutánea (prick test) positiva para intradermorreacción de lispro siendo para el resto de insulinas negativas tanto lectura inmediata como tardía (24, 48, 72 horas). Determinación de IgE específica a insulinas humana, porcina y bovina con resultado negativo.

Comentarios
Tras las pruebas complementarias se confirma el diagnóstico de alergia a insulina lispro. Se descarta alergia a excipientes. El paciente consigue un bon control glucémico con insulina aspart.

Tras la aparición de los análogos a la insulina las reacciones de hipersensibilidad son muy infrecuentes (0.6%), teniendo más incidencia las reacciones cutáneas locales (1.4%). De hecho hasta hoy no se han reportado casos de alergia a insulina lispro en la población infantil por lo que hemos decidido documentar este.

Es muy habitual el uso de la insulina lispro en la población infantil dado su rápido inicio de acción. Sobretodo des de la introducción de la pluma de medias unidades que permite un mejor control en niños con factor de sensibilidad a la insulina elevado. Aun así la insulina aspart provoca incluso un pico más inmediato, útil en pacientes de corta edad donde es complicado regular la cantidad y la frecuencia de ingesta de hidratos de carbono.

Por suerte la amplia variedad de insulinas que existe en el mercado permite cambiar de tipo de insulina consiguiendo los mismos resultados glucémicos.

SP2/d2d3-120 *Diabetes/Páncreas endocrino*
REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO CON TEZACAFTOR E IVACAFTOR EN LOS NIVELES DE GLUCOSA, EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA SIN DIABETES

Portillo Nájera, N.[1]; Grau Bolado, G.[2]; Jiménez Huertas, P.[3]; Villalba Cabrera, A.[4]; Vivero, M.D.[5]; Rica Echevarria, I.[6].

[1]Hospital Alto Deba. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces., Arrasate/ Mondragón, España; [2]Hospital Universitario de Cruces. Unidad de Endocrinologia Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. CIBERER,CIBERDEM., Bizkaia/Barakaldo, España; [3]Hospital Universitario de Cruces. Unidad de Endocrinología Pediátrica., Bizkaia/Barakaldo, España; [4]Hospital Universitario de Cruces. Unidad de Endocrinología Pediátrica., Bizkaia/ Barakaldo, España; [5]Hospital Univeristario de Cruces. Unidad de Neumología Pediátrica., Bizkaia/ Barakaldo., España; [6]Hospital Universitario de Cruces. Unidad de Endocrinologia Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. CIBERER,CIBERDEM, Bizkaia/Barakaldo, España.

Introducción
La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad AR causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína “reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística“. Ocasiona una anomalía en los canales de cloro de las células productoras de moco y sudor. Los sistemas respiratorio y digestivo son los principales órganos afectados, pero además los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina tienen riesgo de presentar hipoglucemias y de desarrollar una diabetes relacionada a fibrosis quistica (CFDR) a lo largo de la vida.

La mutación más prevalente es la F508del que ocasiona una de las formas clínicas más complejas. Recientemente se ha aprobado una terapia para estos pacientes que corrige las anomalías estructurales del canal y con ello, los trastornos funcionales subyacentes. Supone un cambio absoluto desde el punto de vista respiratorio. Además, se ha descrito puntualmente una mejoría en la secreción de insulina en algunos pacientes con CFDR y no se conoce su posible impacto en la prevalencia de hipoglucemias, en fases iniciales del trastorno hidrocarbonado.

Objetivos
Valorar la posible repercusión de la terapia con tezacaftor (VX-661) e ivacaftor (VX-770) en la glucemia en pacientes con FQ, homocigotos para la mutación F508del, sin diabetes.

Pacientes y métodología
Estudio descriptivo, prospectivo y observacional en 7 pacientes afectos de FQ con insuficiencia pancreática exocrina, homocigotos para la mutación

F508del, sin CFDR, que han iniciado terapia con tezacaftor (VX-661) e ivacaftor (VX-770). Se realizó un registro de 15 días de duración, de monitorización continua de glucosa intersticial, previo y tras 2 meses de tratamiento. Hemos valorado: tiempo en rango (70-180 mg/dl), proporción de hiperglucemias >180 mg/dl, proporción de hipoglucemias < 70 mg/dl e <54 mg/dl y glucosa media. Además, hemos valorado la edad, sexo, antropometría, estadio puberal, función pulmonar (FVC y FEV1), respuesta a la última sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada y niveles de HbA1C.

Resultados
Hemos incluido 7 pacientes (4 mujeres): edad media 14,4 años (rango 12,6-15,7), antropometría normal [Peso-SDS medio de +0,12 (rango -1,6 - +1,8), talla-SDS media -0,13 DS (rango -1,33 - +1,32), IMC-SDS medio -0,03 DS (rango -0,22 - +1,63)], pubertad Tanner 3-5. Su función respiratoria previa a la terapia era buena y se observa un aparente beneficio posterior: FVC mejoría entre 1-6% y FEV1 mejoría entre 1-10%. La SOG realizada previa al tratamiento mostró respuesta glucémica normal en 4 pacientes, intolerancia hidrocarbonada en 3, y secreción retardada de insulina en todos ellos.

Los resultados se muestran en la tabla. La media de HbA1c es similar en ambas ocasiones (5,45%). La monitorización de glucosa intersticial mostro glucemia media normal en todos los registros. Ningún paciente tuvo un episodio de hipoglucemia sintomática tras el inicio de la terapia. Existe una tendencia al aumento de la proporción de hipoglucemias con la medicación, observado en 5 pacientes, pero en ningún caso se han detectado niveles de glucosa inferiores a 54 mg/dl.

Conclusiones
La combinación de tezacaftor e ivacaftor en pacientes adolescentes con FQ, en fases iniciales de alteración hidrocarbonada, no produce hipoglucemias sintomáticas ni analíticas graves (< 54 mg/dl). Se requiere mayor experiencia con el uso de esta medicación y estudios a largo plazo que lo ratifiquen.

SP2/d2d3-121 *Diabetes/Páncreas endocrino*
RESERVA PANCREÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 DURANTE LOS PRIMEROS 12 MESES TRAS EL DIAGNÓSTICO

Murillo Vallés, M.[1]; Gómez Muñoz, L.[2]; Perna Barrull, D.[3]; Vives Pi, M.[2]; Valls Llussà, A.[1]; Perez Sánchez, J.[4]; Corripio Collado, R.[4].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]IGTP. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [3]IGTP. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [4]Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad producida por la disminución en la producción de insulina debido a una destrucción de la célulaβ de causa autoinmunitaria. Hasta el 80% de los pacientes pediátricos presentan una fase de remisión parcial (RP) debido a cierta recuperación de ésta, caracterizada por una disminución de los requerimientos insulínicos y mejoría del control metabólico. Para el correcto estudio de esta fase es importante monitorizar los parámetros glucométricos durante las primeras semanas tras el diagnóstico.

La hipótesis de nuestro trabajo es que los pacientes que realizan RP presentan diferencias en el control metabólico que pueden mantenerse a corto plazo.

Objetivos
El objetivo del estudio es identificar los pacientes que presentan RP durante el primer año tras el diagnóstico y definir diferencias metabólicas respecto a un grupo de pacientes que no presentan RP.

Materiales y Métodos
Se incluyeron pacientes <18años que debutaron con DT1 durante un periodo de 1 año (enero2019-enero2020) y se siguieron durante 12 meses en dos hospitales de tercer nivel. Se obtuvieron muestras de sangre en diferentes etapas de la DT1: diagnóstico, fase de RP, a los 8m del diagnóstico en caso de ausencia de RP y a los 12m. Se define RP como un valor de HbA1c corregida por dosis total diaria de insulina (DTDI) <9 (fórmula: HbA1c(%) + 4x[DTDI en UI/kg]).

Se recogieron las siguientes variables: edad, IMC, parámetros de control metabólico (HbA1c, DTDI), de reserva pancreática (péptido C-basal y estimulado al debut, basal durante el seguimiento) y autoanticuerpos de DT1. Se determinaron diferencias entre pacientes según si presentaban o no RP. Se realizó análisis estadístico mediante Wilcoxon test para comparar datos apareados y Mann-Whitney test para datos no apareados.

	Diagnóstico (n=17)	RP (n=11)	8 meses (no RP) (n=6)	12 meses (RP) (n=10)	12 meses (no RP) (n=6)
Edad (años)	8.7 ± 3.6	9.1 ± 4.3	8.8 ± 3.1	10.2 ± 4.3	9.2 ± 2.8
Sexo (M/F)	7/10 (41.2%/58.8%)	5/6 (45.5%/54.5%)	2/4 (33.3%/66.7%)	4/6 (40%/60%)	2/4 (33.3%/66.7%)
IMC (kg/m²)	16.8 ± 2.5	17.7 ± 3*	17.2 ± 2.1	18.6 ± 3.5*	17 ± 1.9
HbA1c (%)	11.4 ± 2.4	6.9 ± 0.6**	8.1 ± 0.7*/ᵍᵍ	7.1 ± 0.8**/^	7.9 ± 0.9*/ᵍ
Dosis insulina (U/Kg/día)	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1**	0.9 ± 0.1ˣˣˣ	0.5 ± 0.2^^^	0.85 ± 0.1ˣˣˣ/ᵍᵍ
Peptido C basal (ng/mL)	0.3 ± 0.2	0.7 ± 0.5	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.3	0.15 ± 0.06ˣˣ
Peptido C estimulado (ng/mL)	0.6 ± 0.4	ND	ND	ND	ND
IDAA1c (%)	14.3 ± 3	8.4 ± 0.5**	11.5 ± 1*/ˣˣˣ	9.2 ± 1.3**/^^	11.3 ± 1.2*/ˣˣˣ/ᵍᵍ
Positividad IA-2A (P/N)	13/2	ND	ND	ND	ND
Positividad GAD65A (P/N)	13/2	ND	ND	ND	ND
Positividad ZnT8A (P/N)	11/6	ND	ND	ND	ND

*p ≤0.05 y **p ≤0.01 para comparación con debut, ˣp ≤0.05, ˣˣp ≤0.01 y ˣˣˣp ≤0.001 para comparación con RP, ^p ≤0.05, ^^p ≤0.01 y ^^^p ≤0.001 para comparación con 8 meses (no PR) y ᵍᵍp ≤0.01 para comparación con 12 meses (PR)). ND = no determinado.

Resultados
Se reclutaron 17 pacientes con edad al diagnóstico de DT1 entre 4-18años (media 8,7±3.6), el 58,8% mujeres. El 64,7% (n=11) presentó RP en los primeros meses tras el diagnóstico y el 35,3% (n=6) no la presentó tras 12 meses de seguimiento.
No existieron diferencias significativas en cuanto a edad y género entre ambos grupos si bien los pacientes del grupo-noRP tendían a ser más jóvenes.
Aunque en todas las etapas de la DT1 los niveles de péptido C-basal fueron significativamente menores respecto a un grupo control, en RP los pacientes presentaban mayor péptido C-basal respecto al debut (+0,4±0,3) y al grupo-noRP [a los 8m (+0,4±0,4) y a los 12m (+0,55±044)] lo que indica cierta recuperación de la célulaβ. A pesar de que a los 12m el grupo-RP presentó menores niveles de péptido C-basal [-0,4±0,1], éstos seguían siendo más elevados que los del grupo-noPR a los 12m [+0,15±0,24]. Los niveles de péptido C-estimulado en el debut no predijeron la entrada o no a fase RP.
A los 12m la HbA1c y la DTDI eran menores en el grupo-RP respecto a los pacientes del grupo-noRP (-0,8% y -0,35UI/kg respectivamente) lo que sugiere mejor control metabólico en estos pacientes.

Conclusiones
Los pacientes en fase de RP presentan niveles de péptido C-basal mayores respecto a los que no la presentan. El péptido C aumenta durante la fase de RP para volver a valores iniciales a los 12m lo que sugiere cierta preservación de la célulaβ y se traduce en un mejor control metabólico. Los pacientes que no hacen RP presentan disminución significativa de sus niveles de péptido C a los 12m de seguimiento.

SP2/d2d3-122 *Diabetes/Páncreas endocrino*
RESULTADO DE PANCREATECTOMÍA SUBTOTAL EN HIPERINUSLINISMO CONGÉNITO DIFUSO
Pérez Mohand, P.P.; Ureta Velasco, N.; Martín Alelu, R.; Arteche López, A.R.; Martínez Antequera, C.E.; Cruz Rojo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito es una enfermedad rara, pero una causa importante de hipoglucemia grave y persistente en recién nacidos. La causa genética más frecuente son mutaciones de los genes que codifican el canal de potasio ATP-dependiente de la célula beta (ABCC8 y KCNJ11). Existen formas difusas de la enfermedad (con afectación de todas las células beta) y formas focales (un grupo de células). Son precisamente los pacientes con mutaciones en dichos genes, los que tienen formas más graves de la enfermedad, que no responden al tratamiento médico con diazóxido y análogos de la somatostatina. La pancreatectomía subtotal se reserva para casos de hiperinsulinismo congénito difuso sin respuesta a ningún tratamiento médico.

Caso
Neonato que presenta una crisis convulsiva en contexto de hipoglucemia grave con tres horas de vida. Es el primer hijo de padres no consanguíneos, prematuro de 35+6 semanas, de peso y longitud elevado para la edad gestacional. El parto es eutócico, sin reanimación y presenta síndrome de distrés respiratorio leve que solo necesita soporte respiratorio no invasivo durante dos horas.

Precisa aportes intravenosos elevados de glucosa, pese a lo que persiste la hipoglucemia. A los tres días de vida se inicia tratamiento con diazóxido por vía oral. Ante la falta de respuesta al diazóxido a dosis máximas se inicia tratamiento a los diecinueve días de vida con octreótido, inicialmente intravenoso y luego subcutáneo, con aumento progresivo de dosis hasta 30 mcg/kg/día. La respuesta es discreta dado que no realiza nuevas hipoglucemias, pero no permite disminuir los aportes de glucosa intravenosa que se mantienen entre 10.5 y 12 mg /kg/min. Se inicia diagnóstico etiológico de hiperinsulinismo congénito ante sospecha de causa genética por mutación en el receptor de potasio ATP-dependiente de la célula beta. Se encuentra una variante patogénica c.3574del (p.Asp1192MetfsTer16, NM_000352.4) en homocigosis el gen ABCC8. Ambos padres son portadores. El PET-TAC con 18 F-dopa confirma la sospecha de hiperinsulinismo con afectación pancreática difusa.

Debido a la falta de respuesta a los tratamiento médicos, a los dos meses y seis días de vida se realiza pancreatectomía subtotal por vía laparoscópica.

Evolución/conclusiones
La pancreatectomía es un procedimiento no exento de complicaciones y que no siempre significa la curación de la enfermedad. En gran parte de los pacientes (hasta 50%) persisten las hipoglucemias, aunque suelen ser más manejables con tratamiento médico, ayudando a prevenir la hipoglucemia grave y el daño cerebral. A largo plazo todos los pacientes desarrollarán diabetes mellitus. El 49% presentan insuficiencia pancreática exocrina clínica aunque hasta el 72% tienen elastasa fecal baja en heces. Es importante sustituir las enzimas pancreáticas cuando es necesario para asegurar la absorción de grasas adecuada y mejorar el estado nutricional.

En nuestro caso, al octavo día postcirugía, se inicia perfusión de insulina a dosis muy bajas, suspendiéndose cinco días después. Desde ese momento mantiene controles glucémicos normales, sin haber

presentado nuevas hipoglucemias. No ha presentado complicaciones quirúrgicas a nivel local ni tiene clínica de malabsorción por el momento. Actualmente tiene 3 meses de vida, y evoluciona bien con nutrición enteral fraccionada, y consideramos que el resultado de la pancratectomía ha sido bueno. Está pendiente de realizar test del ayuno para asegurar curación. Como problema principal en la actualidad destaca la dificultad para la alimentación, problemas de succión-deglución y aversión por las tomas. Es dependiente de sonda nasaogástrica para la alimentación.

SP2/d2d3-123 *Diabetes/Páncreas endocrino*

RESULTADOS DEL CAMBIO DE GLARGINA 100 A GLARGINA 300 EN UN GRUPO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 MONITORIZADOS

García Ojanguren, A.[1]; Domínguez Riscart, J.[1]; Morales Pérez, C.[1]; Buero Fernández, N.[2]; García Zarzuela, A.[1]; Lechuga Sancho, A.M.[1].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España.

Introducción

Desde el desarrollo de la insulina de acción larga Glargina-300, son numerosas las publicaciones que comparan ésta con Glargina-100, siendo demostrada como no inferior. Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos previos parecen indicar una mayor estabilidad en el tiempo de las concentraciones de insulina Gla-300 con menor incidencia de hipoglucemias nocturnas frente a Gla-100.

Objetivo

Describir las diferencias en el control glucémico de nuestros pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 antes y después del inicio de insulinoterapia de larga acción con Gla-300.

Material y métodos

Estudio unicéntrico, descriptivo retrospectivo observacional, de práctica clínica habitual, en pacientes pediátricos con DM1, a los que se pasó de Glargina 100 a Glargina 300 por intolerancia/dolor a la administración de esta última. Incluimos sólo aquellos con monitorización FLASH de glucosa intersticial con un periodo de seguimiento de al menos 6 meses. Se recogieron datos desde sus historias clínicas y el acceso a informes de monitor intersticial de glucosa. Se registraron datos epidemiológicos para las siguientes variables: edad, sexo y forma de debut. Para el análisis del control glucémico se establecieron 3 puntos de control en el tiempo: 3 meses previos al inicio Gla-300, momento del cambio y 3 meses posteriores. En estos puntos se recogieron datos para las siguientes variables: dosis de insulina (total y por kg/día), HbA1c estimada, glucosa promedio, tiempo en rango objetivo de glucemia, hiperglucemia e hipoglucemia y antropometría (talla, peso e IMC con DE). Posteriormente se realizó estadística descriptiva en programa SPSS calculando porcentajes para variables cualitativas, mediana, rango y percentiles en las cuantitativas y test de Chi cuadrado para comparación de variables en el tiempo.

Resultados

Finalmente se encontraron 15 pacientes, de los que 4 se excluyeron por falta de datos. Sus característi-

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes diabetes mellitus tipo 1

Mediana	7,44
Rango de edad	6,4 a 11,5
p25-p75	6,5-10,9
Forma de debut (criterios ISPAD)	
Sin cetoacidosis	18,2% (2)
Cetosis sin acidosis	45,5% (5)
Cetoacidosis leve	18,2% (2)
Cetoacidosis moderada	9,1% (1)
Cetoacidosis grave	9,1% (1)
Edad al inicio Gla-300 (en años)	
Mediana	12,68
Rango de edad	5,35 a 15,92
p25-p75	10,3-13,2
IMC al inicio Gla-300 (DE)	
Mediana	1,26
Rango	-0,44 a 3,2
p25-p75	-0,33 – 2,33
Insulinoterapia previa	
Glargina-100	100% (11)

cas demográficas se recogen en la tabla 1. La mediana de las necesidades de insulina basal en los 3 meses previos al cambio a Gla-300 eran de 0,44 UI/kg/día (IC 0,36-0,52) y 3 meses tras el cambio eran de 0,51 UI/kg/día (IC 0,43-0,70) (p= 0,002), lo cual supone un incremento del 13,7% en la dosis de insulina basal. No hemos encontrado ninguna diferencia ni tendencia en el resto de variables analizadas (cifras HbA1c estimada, glucosa promedio, coeficiente de variación, % tiempo en rango objetivo de glucemia, hiperglucemia e hipoglucemia). Las cifras de HbA1c estimada partían de una mediana de 7,6%, manteniéndose a los 3 meses tras el cambio.

Conclusiones

Nuestros datos indican que las necesidades basales de insulina Gla-300 son un 13,7% más altas que las de Gla-100. No hemos identificado por ahora otras variables que se vean afectadas por el cambio, a falta de realizar un análisis exhaustivo del perfil glucémico nocturno.

SP2/d2d3-124 *Diabetes/Páncreas endocrino*

SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA A DEMANDA. ¿QUÉ TIPO DE PACIENTE PEDIÁTRICO SE BENEFICIA MÁS DE SU USO?

Colino Alcol, E.[1]; Alkadi Fernández, K.[2]; Martín Frías, M.[2]; Martínez Badás, I.[1]; Ruiz Serrano, A.[1]; Yelmo Valverde, R.[2]; Roldán Martín, B.[2]; García Cuartero, B.[2]; Ros Pérez, P.[1].

[1]Hospital Puerta de Hierro- Majadahonda, Majadahonda, España; [2]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

Los sistemas de monitorización de glucosa (SMG), tanto continuos como a demanda, han demostrado su utilidad en la optimización del control metabólico en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). No obstante, existen algunas dudas acerca del perfil del paciente que podría beneficiarse más de uso.

Objetivos

Analizar, en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 portadores de SMG a demanda, si existen diferencias en la evolución de los principales parámetros de control metabólico, así como en su adherencia, dependiendo del tipo de terapia, género, edad y tiempo de evolución de la diabetes.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico de 224 pacientes con DM1 (edad actual 12,5 ± 3,3 años; 51.3 % varones y tiempo de evolución 4,7 ± 4,0 años), portadores de SMG a demanda. La edad al debut fue de 7,9 ± 3,9 años. El 81,25% recibían tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y un 18,75% infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El 38% usaban sensor previamente a su financiación. Se registraron todas las variables estandarizadas en el consenso internacional desde la plataforma online con software específico, evolutivamente (basal, 6 y 12 meses). Se analizó: HbA1c (HPLC-Menarini, VN: 5,31±0,41%), indicador de gestión de glucosa (GMI;%), glucosa media (GM;mg/dl), coeficiente de variación (CV;%), tiempo en rango terapéutico (TR;%); porcentaje de hiperglucemia (THi) e hipo-

Tabla 1. Resultados de las interacciones entre la evolución de los parámetros de control metabólico y las variables edad, tiempo de evolución (T. Evolución) y tipo de terapia. 1Hace referencia al p-valor entre los grupos de cada una de las variables.

	0 meses	6 meses	*p*-valor[1]	12 meses	*p*- valor [1]	*p*-valor global
HbA1c						
Tipo de terapia						
MDI-1	7.2 (1.0)	7.0 (0.9)	0.169	7.0 (0.8)	0.368	0.384
ISCI-2	6.8 (0.7)	6.9 (0.6)		6.8 (0.7)		
Edad						
5-12 años	7.2 (1.0)	6.7 (0.8)	**0.016**	6.7 (0.7)	**0.017**	**0.028**
13-18 años	7.1 (0.9)	7.1 (0.8)		7.0 (0.8)		
T. Evolución DM1						
< 5 años	7.2 (1.0)	6.8 (0.8)	0.438	6.9 (0.8)	0.301	0.132
≥ 5 años	7.1 (0.9)	7.1 (0.7)		7.0 (0.8)		
Coeficiente de variación						
Tipo de terapia						
MDI-1	38.4 (9.3)	37.5 (7.9)	0.136	36.7 (7.1)	0.713	0.262
ISCI-2	41.0 (6.1)	41.9 (5.7)		37.7 (6.6)		
Edad						
5-12 años	36.6 (7.9)	36.8 (7.7)	0.347	35.0 (6.4)	0.773	0.354
13-18 años	40.0 (9.2)	38.6 (8.2)		37.9 (7.2)		
T. Evolución DM1						
< 5 años	35.8 (7.6)	35.9 (7.4)	0.122	35.9 (7.0)	**0.007**	**0.024**
≥ 5 años	42.2 (8.9)	41.0 (7.8)		38.3 (7.0)		

glucemia (Th), tanto nivel 1 como 2, número de escaneos diarios (n) y datos captados por el sensor (%). Se analizaron las diferencias en la evolución de los diferentes parámetros mencionados en función del tipo de terapia (MDI vs ISCI), género, edad (5-12 a vs 13-18 a), tiempo de evolución (< 5 a vs > 5 a), y adherencia (nº de pases/día). Todos los datos se expresan como media ± DE. Se realizó el análisis según modelos de regresión lineal. Se consideró significación estadística p ≤ 0,05.

Resultados (Tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución (a los 6 m ni a los 12 m) de los parámetros de control metabólico (GM, TR, TH y Th) en función de la edad, género, tipo de terapia (MDI vs ISCI), ni tiempo de evolución. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la adherencia. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los niveles de HbA1c a los 6 m (p=0,016) y a los 12 m (p=0,028) en los pacientes entre 5 y 12 años, y del CV a los 12 m (p=0,024) en el grupo de pacientes con mayor tiempo de evolución de la diabetes.

Conclusiones
1.- En los pacientes con MCG a demanda, la edad entre 5 y 12 años parece pronosticar una mayor mejoría de los niveles de HbA1c.

2.- No hemos encontrado ningún otro perfil especifico que oriente, a priori, qué subgrupo de pacientes podría beneficiarse más de su uso.

3.- La mejoría del CV fundamentalmente en el grupo de pacientes con mayor tiempo de evolución de la diabetes justifica el tiempo invertido en formación, así como el propio uso de la MCG.

SP2/d2d3-125 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TERAPIA CON SISTEMA AVANZADO DE LIBERACIÓN AUTOMATIZADA DE INSULINA AUTOMODE® (MINIMED 780G): RESULTADOS A CORTO PLAZO

Prado Carro, A.M.; Sanchez García, A.M.; Borrajo Prol, R.; Bello Fernández, A.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España.

Introducción
Los sistemas de liberación automatizada de insulina han supuesto una reducción en la carga de la enfermedad y una mejora en calidad de vida y control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El sistema Minimed 780G con tecnología Automode® es un sistema avanzado de asa cerrada híbrida (AHCL) aprobado en Europa para niños a partir de 7 años y comercializado en España desde Octubre de 2020.

Objetivos
Evaluar la efectividad y seguridad del sistema Minimed 780G para permitir alcanzar los objetivos de control glucémico durante los primeros 15 días de utilización en niños y adolescentes DM1 atendidos en un hospital de tercer nivel. Tomamos como variable principal para medir la efectividad del sistema el tiempo en rango entre 70-180 mg/dl (TIR).

Materiales y métodos
Estudio observacional de casos-controles retrospectivo de pacientes pediátricos con DM1 que inician terapia con sistema Minimed 780G. Se recogen datos estandarizados de control metabólico (informe AGP) de los 15 días previos al cambio de terapia y de los 15 primeros días en modo automático.

Analizamos las siguientes variables: glucemia media del sensor (mg/dl), coeficiente de variación de la glucosa (CV), tiempo en hipoglucemia nivel 1 (54-70 mg/dl) y nivel 2 (<54 mg/dl) y tiempo en hiperglucemia nivel 1 (180-250 mg/dl) y nivel 2 (>250 mg/dl). Los datos se recopilaron de las plataformas de gestión de información de cada dispositivo.
Este estudio ha obtenido la aprobación del comité de ética correspondiente.
Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 24.

Resultados
Se incluye a un total de 9 pacientes (8 niños), con una edad media de 11,1±3,1 años y un tiempo de evolución de la DM1 de 7,4±2,6 años. 2 pacientes recibían tratamiento previo con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa tipo flash y los otros 7, con sistema integrado y función de parada predictiva “suspend before low”. Durante los primeros 15 días de terapia con AHCL, presentaron una adecuada adherencia a la terapia con un % de tiempo medio en modo automático de 99,7±1,5 %. En cuanto a la programación del sistema, la duración media de insulina activa fue de 2,9±0,4 horas y el objetivo de glucosa en modo automático de 120 mg/dl en 6 pacientes (67%), de 110 en 1 paciente (11%) y de 100 mg/dl en 2 pacientes (22%)

Encontramos mejoras estadísticamente significativas en la glucemia media, el tiempo en hiperglucemia nivel 1 y 2 (se reducen) y en el TIR (aumenta), sin encontrar diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia nivel 1 y 2 ni en el CV.

Los resultados se desglosan en la tabla adjunta (Ver Tabla 1)

	PREVIO	780G	P
%USO SENSOR	83,6±11	90,3±7	0,024
GLUCOSA MEDIA (mg/dl)	165,6±25	140,1±10	0,012
CV (%)	37,6±7	36,5±4	NS
T<250 mg/dl (%)	12,2±8	4,1±3	0,008
T180-250 mg/dl (%)	25,6±7	16,6±5	0,008
TIR (70-180 mg/dl) (%)	58,9±12	75,7±5	0,008
T54-70 mg/dl (%)	2,8±2	3,3±2	0,091
T<54 mg/dl (%)	0,4±0,6	0,3±0,5	NS
ALCANZAN OBJETIVO TIR >70%	2 (22,2%)	8 (88,9%)	0,02
ALCANZAN OBJETIVO CV ≤36%	4 (44%)	4 (44%)	NS

Conclusiones
La terapia con AHCL permite mejorar el control glucémico en términos de glucemia media, tiempo en rango y del tiempo en hiperglucemia, sin modificaciones del tiempo en hipoglucemia

Previo al inicio de la terapia sólo 2 (22%) de los pacientes cumplían el objetivo de TIR>70%, aumentando esta cifra a 8 (89%) a los 15 días de tratamiento

En nuestros pacientes el sistema Minimed 780g se ha mostrado eficaz y seguro a corto plazo.

Es necesario ampliar el número de pacientes y el periodo de seguimiento para evaluar la consistencia y permanencia de los resultados obtenidos.

SP2/d2d3-126 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TRATAMIENTO DE LA DIABETES MODY 5 CON ANÁLOGO AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Corredor Andrés, B.[1]; Remedios Mateo, L.[1]; Villalba Castaño, C.[1]; German Angulo, P.[1]; Martín Isabel, B.[1]; Barrio Castellanos, R.[2].

[1]Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; [2]Centro Médico D-Médical, Madrid, España.

Introducción
La diabetes del MODY-5 es un tipo de diabetes monogénica infrecuente, causada por una mutación en el gen del factor de transcripción nuclear hepático 1-beta (HNF-1β). Se caracteriza por un fenotipo variable que incluye diabetes de aparición temprana junto a anomalías genitourinarias y renales (quistes y alteración de la función), entre otras manifestaciones. La función de este factor en las células β del páncreas es la de regular la expresión de genes implicados en la secreción de la insulina.

La administración de insulina es el tratamiento clásico de la diabetes MODY-5. Recientemente, Terakawa y cols (Medicine 2020) reportaron una buena respuesta al tratamiento con un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) en una paciente de 25 años con MODY 5. Presentamos nuestra experiencia con este tratamiento en un adolescente con diabetes MODY-5. No hemos encontrado en la literatura ningún caso que haya recibido dicho tratamiento en la edad pediátrica

Caso clínico
Varón de 12 años y 3 meses en seguimiento desde los 14 meses en nefrología pediátrica por riñones pequeños con mala diferenciación corticomedular y múltiples quistes renales. En su estudio confirman la existencia de una mutación en el gen HNF1B (deleción en heterocigosis del exón 1 al 9) a los 10 años y en su evolución detectan glucemia en ayunas de 129 mg/dl. No presenta otras alteraciones descritas en el MODY 5. Tiene una talla -0,12 DE e IMC -0,85 DE. Está púber con testículos 12 cc Prader. No hay datos de su historia familiar excepto de una hermana de 19 años con glucemia normal y HbA1c 5,1%

Ante la sospecha de diabetes en MODY-5 se realizan las siguientes pruebas confirmando el diagnóstico de diabetes. Ver tabla 1

Se inicia tratamiento con administración diaria de análogo de GLP-1 RA a 0,6 mg/día sc. por uso compasivo, junto con dieta baja de hidratos de carbono de alto índice glucémico y ejercicio físico diario, presentado una evolución favorable sin efectos secundarios.

La evolución del control de la diabetes con monitorización a demanda de glucosa (sistema flash) y HbA1c queda reflejada en tabla 2.

Conclusiones
-El GLP-1 RA, puede ser una buena opción terapéutica en pacientes con diabetes MODY 5. Permite conseguir un buen control glucémico sin efectos adversos. Se precisan más casos para confirmar la eficacia de los GLP-1RA para tratar este tipo de diabetes.

-Los GLP-1 RA juegan un papel en la regulación del PAX6 y adenilciclasa, favoreciendo la secreción de insulina. El inicio del tratamiento debe ser precoz debido a que los GLP1 RA tienen un papel protector de la apoptosis de las células de los islotes pancreáticos, lo que retrasaría la necesidad del tratamiento con insulina.

Tabla1.Pruebas complementarias				
SOG		Péptido C basal	HbA1c	IA2/GAD
Glucemia basal: 129 mg/dl Glucemia 2h: 267 mg/dl	Insulina basal: 6.4 uUI/mL Insulina 2h: 53.7 uUI/mL	2.07 ng/mL	5,9%	(-)

Tabla 2. Monitorización Flash de glucosa			
	Antes del tratamiento	Al mes de iniciarlo	A los 6 meses de iniciarlo
Glucosa media	112 mg/dl	101 mg/dl	108 mg/dl
Coeficiente variación (CV %)	24,4%	18,4%	22,9%
T. rango (70-180 mg/dl)	97%	100%	99%
T. < 70 mg/dl	0%	0%	0%
T. > 180 mg/dl	3%	0%	1%
HbA1c	5,9%	-	5,4%

SP2/d2d3-127 *Gónadas - Pubertad*

¿SOLAMENTE AMBIGÜEDAD GENITAL? SÍNDROME DE DENYS-DRASH.

Padín Vázquez, V.M.; Cepedano Dans, A.; López Conde, I.; Juberías Alzueta, C.; Antuña Fe rnández, M.

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

Introducción

El Síndrome de Denys-Drash (SDD) se caracteriza por disgenesia gonadal, nefropatía grave y tumor de Wilms, aunque existen formas incompletas. La alteración genética se debe a mutación en el gen WT1 (11p13) que codifica una proteina que actúa como factor de transcripción en el desarrollo del riñón y tracto urogenital entre otros.

Caso clínico

Recién nacida a término ingresada para estudio de ambigüedad genital. En la gestación, por ecografía en la semana 33, se detectó hipertrofia de clítoris, que se confirmó al nacimiento, con seno urogenital único en su base, labios mayores completamente fusionados sin palparse testes. Se asigna sexo femenino.

En estudios complementarios no se observan alteraciones bioquímicas y los electrolítos y función renal son normales. Niveles hormonales adecuados para su edad salvo niveles elevados de testosterona. En ecografia y RM abdominopélvica se observan útero rudimentario y vagina distendida rellena de líquido no hemático. No aprecian ovarios ni imágenes compatibles con testes pero si imágenes compatibles con cuerpos cavernosos (pequeño pene ó clítoris hipertrófico). Cariotipo 46XY. No hay mutaciones en el gen CYP21A2. Se detecta mutación en el gen receptor de andrógenos asociada al síndrome de insensibilidad androgénica (NM_000044.4(AR):c.1174C>T)

Valorada por cirugía pediátrica, se incluye en lista de espera para realización de laparoscopia con el objetivo de descartar presencia de tejido testicular. En el seguimiento se aprecia un desarrollo pondoestatural y psicológico normales sin otras alteraciones.

A los 15 meses acude a Urgencias por dificultad respiratoria, afectación del estado general e HTA (168/103 mmHg). En la analítica se observa: urea 334 mg/dl, creatinina 6,54 mg/dl y K 7,7meq/l. Radiología concordante con edema agudo de pulmón. Con los diagnósticos de hipertensión arterial, insuficiencia renal, edema agudo de pulmón y descompensación metabólica se traslada a centro de referencia de 3º nivel para hemodiafiltración, donde se realiza ecografía abdominal visualizándose riñones globulosos con aumento de la ecogenicidad cortical, en relación con nefropatía inespecífica sin otros datos.

Dada la asociación de disgenesia gonadal y enfermedad renal crónica terminal (desconocida hasta ese momento) se decide ampliar estudio genético. Se detecta en el gen WT1 la siguiente variante patogénica en heterocigosis: NM_024426.5 (WT1):c.1399C>T (p.Arg467Trp), asociada a síndrome de Denys-Drash.

Se traslada a centro especializado en Nefrología Pediátrica donde se realiza nefrectomía bilateral y gonadectomía. En anatomía patológica describen lesiones de esclerosis mesangial difusa; la gónada derecha es un testículo disgenético con aislado retraso en la maduración, sin atipias y la gónada izquierda es una cintilla con cordones epiteliales con aislada presencia de células germinales sin atipia. Actualmente continúa en hemodiálisis en espera de trasplante renal.

Conclusiones

• Mutaciones en el gen WT1 gen causan el SDD caracterizado por nefropatía grave y predisposición a tumor de Wilms. La esclerosis mesangial difusa es el hallazgo histológico clásico.

• En individuos 46XY cursa con disgenesia gonadal con riesgo de desarrollar gonadoblastoma en gónadas disgenéticas. La mayoria de los individuos 46XX tienen genitales normales y la primera manifestación puede ser insuficiencia renal en los primeros años de vida.

• Dado que la evolución es hacia insuficiencia renal terminal,se deben realizar controles periódicos de función renal. El tratamiento definitivo es el trasplante renal.

• El patrón de herencia es autosómico dominante. La mayoría de los pacientes presentan una mutación de novo.

SP2/d2d3-128 *Gónadas - Pubertad*

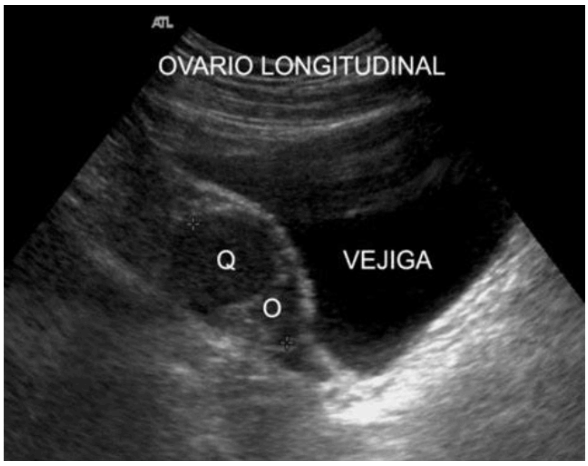
AGENESIA DE UTERO EN PACIENTE CON SINDROME CATCH 22. A PROPÓSITO DE UN CASO

Mesonero Cavia, S.; Maeso Méndez, S.; Sarasua Miranda, A.; Diez Lopez, I.

HU Araba, Vitoria, España.

Introducción

El síndrome catch 22 o síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial, es una patología frecuente siendo la prevalencia mundial estimada entre 1/2.000 y 1/4.000 nacidos vivos. La clínica clásica se caracteriza por rasgos faciales típicos (fisuras palpebrales estrechas, punta nasal bulbosa, boca y orejas pequeñas, hipoplasia malar) con insuficiencia funcional del velo del paladar en alrededor del 75% de los afectados, dificultades en el aprendizaje, lenguaje y comportamiento, malformaciones cardiacas congénitas en más del 50%, cierto grado de inmunodeficiencia (secundaria a una aplasia/hipoplasia tímica), mayor predisposición a desarrollar una enfermedad autoinmune como hipotiroidismo, hipocalcemia neonatal que por lo general remite con la edad, aunque puede reaparecer. Otras manifestaciones pueden incluir malformaciones gastrointestinales, renales (agenesia o displasia multiquística) o sordera. Sin embargo, el fenotipo es mucho más variable y el espectro clínico continúa expandiéndose.



Descripción del caso y evolución

Niña de 7 años y 6 meses en el momento de la primera consulta de endocrinología infantil, diagnosticada de síndrome CATCH 22. Antecedentes personales: Controlada en cardiología por anillo aortico intervenido, duplicidad renal derecha incompleta en seguimiento por nefrología pediátrica, , portadora de audífonos, insuficiencia velofaríngea en control orofacial por cirugia pediátrica y seguimiento por neuropediatría, estudio inmunológico normal sin presentar infecciones graves. A la exploración física en la primera consulta, presenta Peso:22Kg, talla: 112.6 cm, TA 90/60mmHg, con fenotipo femenino Sd velocardiofacial y estadio tanner 1, resto de exploración normal. En analítica de control no se objetivan alteraciones del metabolismo fosfocálcico (PTH intacta 16 pg/mL [14 - 100], Calcio 9.2 mg/dL [8.4 - 11], Fosforo 5.1 mg/dL [2.5 - 6]. Se sigue evolución en consulta iniciando telarquia con 11 años. A los 14 años Tanner 4-5 asociando varios episodios de dolor abdominal hipogástrico, no menarquia. Ante episodios recurrentes de dolor abdominal y la presencia de amenorrea primaria se solicita ecografía abdomino-pélvica e interconsulta a ginecología objetivándose: ausencia de útero y ambos ovarios discretamente disminuidos de tamaño para la edad.

Conclusiones

Ante paciente con síndrome de delección 22q11.2 se requiere un seguimiento multidisciplinar. Las manifestaciones endocrinas son la patología más frecuente después de las cardíacas. Desde el punto de vista endocrinológico, es necesario hacer un seguimiento de por vida controlando la calcemia y la función tiroidea como patologías más frecuentemente asociadas, pero además tener en cuenta las múltiples manifestaciones que pueden presentar y estar alerta ante clínica de amenorrea primaria ya

que se han descrito varios casos de agenesia de útero en estas pacientes.

SP2/d2d3-129 *Gónadas - Pubertad*

ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES EN ORINA DE METABOLITOS DE PESTICIDAS NO PERSISTENTES Y DESARROLLO PUBERAL EN ADOLESCENTES VARONES DE LA COHORTE INMA-GRANADA.

Castiello, F.[1]; Suárez, B.[2]; Pérez Iáñez, R.[1]; Gómez Vida, J.M.[1]; Freire, C.[3].

[1]Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España; [2]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España; [3]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA);, Granada, España.

Introducción

Estudios in vitro han demostrado que numerosos pesticidas no-persistentes de uso cotidiano (insecticidas fungicidas y herbicidas) interfieren en diferentes vías de señalización hormonal, como la vía estrogénica, androgénica, adrenal y gonadal. Sin embargo, todavía son escasos los estudios epidemiológicos que han estudiado los posibles efectos de la exposición a estos contaminantes ambientales sobre el desarrollo puberal.

Objetivos

Examinar la asociación entre las concentraciones en orina de metabolitos de varios pesticidas no persistentes y el desarrollo puberal en una muestra de adolescentes de la cohorte de varones Infancia y Medio Ambiente (INMA) de Granada.

Métodos

En el último seguimiento de la cohorte INMA-Granada, se realizó el examen clínico de 150 adolescentes de 15-17 años y se recogieron muestras de la primera orina de la mañana de todos ellos. Se cuantificó la concentración urinaria de TCPy (3,5,6-tricloropiridinol), IMPy (2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina) y MDA (ácido dicarboxílico malation), metabolitos específicos de los insecticidas clorpirifós, diazinon y malation, respectivamente, DETP (dietiltiofosfato), metabolito no específico de diversos insecticidas organofosforados y 1-naftol (1-NPL), metabolito del insecticida carbamato carbarilo. La exposición a insecticidas piretroides fue valorada mediante la cuantificación en orina de los metabolitos no específicos 3-PBA (ácido fenoxibenzoico) y DCCA (ácido carboxílico dimetilciclopropano) y se cuantificaron también los niveles de etilenotiourea (ETU), metabolito de fungicidas ditiocarbamatos. La evaluación del desarrollo puberal se realizó mediante clasificación según estadio de Tanner, medición del volumen testicular (VT) con orquidómetro y la escala de desarrollo puberal (PDS) auto cumplimentada por el adolescente. Se midió también la longitud del pene. Las asociaciones se examinaron mediante modelos de regresión logística binaria ajustados por edad, índice de masa corporal, concentración urinaria de creatinina, estación del año y por todos los metabolitos de pesticidas simultáneamente.

Resultados

MDA fue el metabolito detectado en un mayor número de participantes (84%), seguido de IMPy (74%), ETU (74%), DCCA (66%), DETP (53%), 1-NPL (38%), TCPy (32%) y 3-PBA (19%). La presencia de concentraciones detectables de 1-NPL y 3-PBA en orina se asoció con mayor probabilidad de haber completado la madurez sexual según la escala PDS (odds ratio [OR]=2,66, intervalo de confianza [IC]95%=1,12-6,30 para categorías ≥ “puberal tardío” vs < “puberal tardío”) y mayor probabilidad de presentar volumen testicular ≥25 mL (OR=2,82, IC95%=1,07-7,43 para VT>20 ml vs. VT<25 ml), respectivamente. Por otro lado, se observó que a mayores concentraciones de MDA y ETU, menor la probabilidad de haber alcanzado el estadio 5 de Tanner para desarrollo genital (OR=0,60, IC95%=0,38-0,97 para Tanner G>4 vs. G≤4) y de vello púbico (OR=0,72, IC95%=0,53-0,96 para Tanner P>4 vs. P≤4).

Conclusiones

Estos resultados sugieren un posible efecto promotor de la pubertad de la exposición a insecticidas piretroides y carbamatos y un efecto enlentecedor sobre la pubertad de la exposición al insecticida malatión y fungicidas ditiocarbamatos; no obstante, es necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral que permitan confirmar estos hallazgos.

SP2/d2d3-130 *Gónadas - Pubertad*

CONSULTA POR TELARQUIA: ¿SE HA PRODUCIDO UN INCREMENTO POR EFECTO DE LA PANDEMIA SRAS-COV19?

Vilella San Martin, L.A.[1]; Díez López, I.[2]; San Martín Orayen, A.[1]; Maeso Méndez, S.[1]; Sarasua Miranda, A.[1].

[1]HU Araba, Vitoria, España; [2]HU Araba - UPV, Vitoria, España.

Durante la pandemia de COVID 19 y el confinamiento vivido, muchas rutinas y hábitos de nuestra vida se han visto afectados y modificados. ¿Han podido condicionar un aumento real de las pubertades precoces y adelantadas?

Objetivo del estudio

Estudio observacional retrospectivo en el que comparamos la incidencia de primeras consultas realizadas por telarquias precoces entre los meses de marzo a diciembre de 2019 y entre marzo y diciem-

bre de 2020 a la consulta de Endocrinología Pediátrica (EP) de nuestro hospital.

Pacientes y métodos
Se han recogido 75 niñas remitidas por telarquia precoz/adelantada en 2019 (grupo 1) y 97 en 2020 (grupo2). De cada uno se ha valorado distintas variables incluyendo somatometria, hormonas, eco, tratamiento.

Resultados
Primeras consultas realizadas a EP por telarquias precoces en niñas, observamos que en 2019 fueron 75, que supone un 2.46% de las primeras consultas de CCEE y el 16.77% de las primeras consultas de EP. Sin embargo, en 2020, fueron 97 las primeras consultas realizadas por este motivo que suponen el 3.52% de las visitas a CCEE y el 23.3% en EP. Comparando ambos años, en 2020 hubo un 28% mas de primeras consultas por telarquias precoces que en 2019 (p: 0.0001 comparación medias).

Entendemos por tanto que hay una diferencia significativa, observando una mayor frecuencia de primeras consultas por telarquias precoces en 2020 respecto a 2019. En 2019 de las 75 consultas por telarquia precoz, 18 (24%) fueron pubertades adelantadas y 12 (16%) pubertades precoces, es decir, el 40% de las consultas por telarquia precoz fueron diagnosticada de un adelantamiento de la pubertad fisiológica; mientras que en 2020 de las 97 consultas por este diagnóstico, 35 (36%) fueron pubertades adelantas y 25 (25.77%) fueron pubertades precoces, es decir, del total de pacientes con telarquias adelantadas el 61.77% tenía un adelantamiento de la pubertad normal; lo que supone una OR de 1.54 (p<0,05 t de Student para muestras independientes).

Al evaluar si ha habido un incremento de peso >3kg en los 6 meses previos a la consulta, en 2020 un 31.57% experimento dicho incremento frente a un 68.42% que no; y en 2019 un 12.16% sí que se vió modificado su peso frente a un 87.83% que no lo hizo. (P:0.01 t de Student para muestras independientes) Se ha dado un aumento en la frecuencia de las primeras consultas realizadas a EP por telarquias adelantadas durante la época del confinamiento, así como un aumento de incidencia diagnóstica de PP y PA en nuestro hospital respecto al mismo periodo en el 2019. Además, el incremento diagnóstico en 2020 de ambas patologías ha sido similar (OR de PA en 2020 vs 2019:1.5 y OR de PP en 2020 vs 2019: 1.6)

•Telarquia adelantadas 24% vs 36% (P: 0.0032 chi cuadrado para muestras independientes)18/75 vs 35/97 Telarquias precoces 16% vs 25.77% (P: 0.0049 chi cuadrado para muestras independientes) 12/75 vs 25/97.

Conclusiones
El incremento de peso podría sugerir un “efecto gatillo” por incremento de la masa grasa y un mayor número de pubertades adelantadas, todo ello influido por el sedentarismo y el cambio de hábitos alimentarios del confinamiento.

SP2/d2d3-131 *Gónadas - Pubertad*
DATOS AUXOLOGICOS Y GONADOTROPINAS BASALES EN EL DIAGNOSTICO DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Durá Travé, T.; Urretavizcaya Martinez, M.; Moreno González, P.; Andrés Sesma, C.; Chueca Guindulain, M.; Berrade Zubiri, S.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Objetivo
Analizar si algunas características auxológicas o la determinación de las gonadotropinas basales serían suficientes para diagnosticar una pubertad precoz central en niñas con edades comprendidas entre 6 y 8 años y que presentaban botón mamario.

Métodos
Se registraron las características auxológicas (edad al inicio de los síntomas, peso y talla, índice de masa corporal, edad ósea y velocidad de crecimiento) y se determinaron las concentraciones séricas de LH, FSH y cociente LH/FSH (inmunoquimioluminiscencia) antes y después de la prueba de estimulación con GnRH en un grupo de 241 niñas que presentaban botón mamario entre los 6 y 8 años de edad. Los niveles máximos de LH superiores a 5 UI / L fueron considerados como respuesta puberal. El área bajo la curva, los puntos de corte, la sensibilidad y la especificidad para las variables auxológicas y los niveles de gonadotropinas basales se calcularon mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*).

Resultados
No había diferencias significativas en la edad de inicio, peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento entre ambos grupos (telarquia prematura: 133 y pubertad precoz central: 108). La edad ósea fue significativamente mayor en las niñas púberes (p<0,05), aunque con una capacidad discriminatoria limitada. La sensibilidad y especificidad para los niveles basales de LH fueron de 89% y 82% respectivamente, para un punto de corte de 0.1 UI/L. Todas las niñas del grupo puberal tenían una LH basal superior a 1,0 UI/L (valor predictivo positivo del 100%). Sin embargo, había una gran superposición de valores de FSH basal y cociente LH/FSH entre ambos grupos.

Conclusiones
En la mayoría de las niñas de 6 a 8 años de edad que presentaban botón mamario una sola determinación de LH basal tendría una alta utilidad para diagnosticar una pubertad precoz central, reduciendo la necesidad de pruebas de estimulación. Las concentraciones basales de FSH o el cociente LH/FSH basal no mejoraban la sensibilidad diagnóstica de la LH basal. Las características auxológicas tienen una baja capacidad discriminativa; no obstante, continúan siendo de gran importancia en la evaluación de esta entidad.

SP2/d2d3-132 *Gónadas - Pubertad*
DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN MAMLD1 EN LACTANTE CON MICROPENE E HIPOSPADIAS

Aguilar-Riera, C.[1]; Tutaya Egusquiza, D.P.[2]; Canestrino, G.[3]; Fernández, P.[2]; Camats, N.[2]; Clemente, M.[2]; Yeste, D.[2].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [3]ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España.

Introducción
El gen MAMLD1 se expresa en los testículos fetales y adultos y parece contribuir al desarrollo y formación de los genitales externos masculinos en etapas tardías de la organogénesis fetal (8ª-12ª semana) y a la biosíntesis de la testosterona. Las variantes genéticas patogénicas de este gen determinan una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de testosterona, aunque no llegan a ser indetectables. Su manifestación fenotípica más común es el hipospadias pero también se ha descrito en pacientes con micropene con o sin criptorquidia.

Descripción del paciente
Recién nacido de 40 semanas de gestación que presenta en el examen físico neonatal micropene de 1,5cm de longitud (vn: 3,5 cm ± 0,4) e hipospadias terminal con testículos de 3 ml situados en bolsa escrotal. Antropometría normal. A los 6 días de vida se efectúa estudio hormonal con el siguiente resultado: LH: 4,4 UI/L (vn: 0,40-10,1 UI/L), FSH: 3,8 UI/L (vn: 0,6-7 UI/L), testosterona: 69 ng/dl (VN: 288-300 ng/dl), IGF-I: 61 ng/ml, e IGFBP3: 1.8 g/dl. Perfil de hormonas tiroideas y suprarrenales normal. Cariotipo 46,XY. Resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria normal y ecografía testicular con testículos de ecoestructura homogénea y tamaño normal.

A la edad de 1 mes se administra una dosis de 25 mg de testosterona IM. A la edad de 2 meses la longitud del pene es de 2 cm y muestra el siguiente perfil hormonal: LH: 4,8 U/L, FSH: 3U/L, testosterona: 49 ng/dl, dihidrotestosterona (DHT): 0,1ng/ml (vn: 0.25-0.99 ng/ml), hormona antimulleriana (AMH): 77,2 ng/ml (vn: 97.9 ± 34.4ng/ml), inhibina B: 192 pg/ml (vn: 209-321 pg/ml). A la edad de 4 meses se realiza test de estimulación con hCG 1000 UI/dosis 3 veces/semana durante 2 semanas sin observarse un incremento significativo de las concentraciones de testosterona (111,1 ng/dL), de DHT (0,05 ng/ml) ni de la longitud del pene. El panel de secuenciación masiva de genes de DSD identifica una variante patogénica en hemicigosis en el gen *MAMLD1* (c.1738C>T:p.Gln580Ter)en el exón 3). Se inicia tratamiento con testosterona intramuscular 50 mg cada 3 semanas (2 dosis) mostrando una respuesta favorable al tratamiento con incremento de la longitud del pene a 3.5 cm.

Conclusión
Nuestro paciente presenta una variante patogénica en *MAMDL1* no descrita previamente en la literatura y que predice “in silico” una proteína truncada que podría justificar su fenotipo genital. La existencia de concentraciones de testosterona bajas durante la etapa de minipubertad del lactante y la ausencia de un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de testosterona y de DHT al test de hCG pone de relieve el potencial rol de este gen en la biosíntesis de la testosterona durante la etapa fetal y la minipubertad del lactante. Este caso sería la primera vez que se describe una disminución de DHT en un paciente con alteración de *MAMLD1*. El tratamiento con testosterona IM es efectivo en estos pacientes.

SP2/d2d3-133 *Gónadas - Pubertad*
EFECTOS DEL CONFINAMIENTO EN LA INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ Y ADELANTADA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Peñalba Vidal, B.; Tirado Capistros, M.; Franquesa Cervantes, L.; Carreras González, G.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introduccion
tras el confinamiento por la covid19 a mediado de marzo 2020 hemos observado un aumento de derivaciones por sospecha de pubertad precoz. Los hábitos de vida de los niños se modificaron substancialmente y aún lo están, y las visitas presenciales a primaria disminuyeron drásticamente.

Objetivos
Valorar si este aumento corresponde realmente a un aumento de casos y en caso positivo, intentar descifrar porqué.

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo de las deriva-

ciones por desarrollo puberal prematuro en el período 1 abril – 31 diciembre 2020, comparándolas con las del mismo período del 2019.

Excluimos 4 pacientes de ≤2 años derivados por telarquia del lactante y 16 derivaciones por pubarquia que corresponden efectivamente a pubarquia, y se estudian finalmente un grupo de 48 pacientes en el 2020 y 24 en el 2019. Se recoge si la derivación se realiza tras una visita presencial o no, la edad, sexo, Tanner e IMC en la primera visita y su variación respecto al último control de al menos 6 meses antes y pre-confinamiento en el grupo del 2020, diagnóstico final e instauración o no de tratamiento con análogos de LH-RH. El análisis estadístico se realiza mediante el paquete estadístico SPSS-26 para Windows, usando la Chi-cuadrado, la t-student o U de Mann-Whitney y considerándose significativa una $p<0.05$.

Resultados

Con un doble de derivaciones, se detectan una proporción similar de pubertades prematuras [avanzadas (PA) y precoces (PP)] en comparación con el período control. No se observa una menor proporción cuando la derivación fue tras una visita no presencial (42%). Las características en la 1ª visita no difieren respecto al grupo control, a excepción de que son más altos, y el IMC no ha aumentado respecto a la medición pre-confinamiento. Las PP presentan, además de una menor edad y mayor velocidad de crecimiento y adelanto de edad ósea, un mayor IMC en la 1ª visita que los pacientes con PA (0.64±1.1 vs -0.66±0.7 ds; $p<0.05$) y en cambio el IMC pre-confinamiento era similar. Se ha instaurado tratamiento en 9 casos, 8 PP y 1 PA rápidamente evolutiva. En el grupo control 3 PP y 4 PA por paso a rápidamente evolutivas, todas ellas antes del confinamiento.

Conclusiones

De nuestros datos podemos concluir que a raíz del confinamiento provocado por la covid19 las derivaciones por desarrollo pubertad prematuro se han doblado.

• No corresponden a un aumento de falsos positivos, esperable por derivaciones sin exploración previa.

Derivaciones	2020	2019
	Casos no confirmados	
Telarquia no evolutiva, involución espontánea o adipomastia	13 casos (27.1%)	10 (41,7%)
Pubertad en edad normal	1 caso (2,1%)	1 caso (4,2%)
Pubarquia prematura	1 caso (2.1%)	0 (0%)
	Casos confirmados	
Pubertad precoz (PP)	11 casos (22.9%)	3 (12.5%)
Pubertad adelantada (PA)	22 casos (45.8%)	10 (41.7%)
Edad	8.7±0.7 años (6.9 - 10.1)	8.9±0.9 años (7.0-10.9)
Talla	137±6 cm (+0.7DE)	135±10 cm (+0.13DE)
Velocidad de Crecimiento	2.2±2.2 DE	3.2±2.2 DE
IMC	18.1±2.7 kg/m^2 (+0.17DE)	18.4±3.5 kg/m^2 (+0.12DE)
Incremento IMC	-0.06 DE	-0.16 ds
Incremento Edad ósea	0.81 años	0.9 años
Tratamiento	8 PP y 1 PA	3 PP y 4 PA

• La mayor detección de PA podría explicarse por el mayor contacto padreshijos, que de haber pasado desapercibidas no hubieran comportado probablemente repercusiones, pero el incremento de casos de PP es aún mayor.

• No encontramos características diferenciales, excepto un mayor IMC en las PP no presente antes del confinamiento. Es posible que otros factores no analizados como el estrés o la disminución de la actividad física asociados al confinamiento puedan haber contribuido.

• El número de casos tratados es similar comparado con el grupo control a pesar del mayor número de casos, aunque puede explicarse por el menor tiempo de seguimiento.

• A diferencia de otros estudios, no hemos tenido casos de PA previos que pasen a rápidamente evolutivos en el confinamiento.

SP2/d2d3-134 *Gónadas - Pubertad*

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO EN EL LACTANTE

Mora Palma, C.; Lostao Fernández, C.; Barrios, U.A.; Guerrero Fernández, J.; Salamanca Fresno, L.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) se caracteriza por la falta de activación fisiológica del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en los primeros meses de vida. Este fenómeno es crucial para el desarrollo de los genitales externos y la adquisición de la función reproductiva posterior.

Desde el año 2002, se ha introducido en el tratamiento del HHC del varón el uso de gonadotropinas con el objetivo de simular hipotéticamente el fenómeno de minipubertad, conseguir un adecuado desarrollo genital y conservar, mediante la estimulación de las células de Sertoli, la función reproductiva.

Actualmente no existe una pauta bien establecida en cuanto a la dosificación y monitorización del tratamiento.

Descripción del caso

Presentamos la evolución de 3 pacientes varones con HHC que reciben, durante los primeros meses de vida, tratamiento vía subcutánea con Gonadotropina Coriónica Humana (β-HCG) y FSH alfa recombinante (FSHα). Se utiliza β-HCG en lugar de hormona luteinizante por su mayor disponibilidad, ambas con actividad biológica similar.

Las edades comprendidas al diagnóstico varían entre 1.8-2.5 meses de vida.

El primero presenta hipoglucemias al nacimiento y micropene, en RM craneal se observa adenohipófi-

sis hipoplásica, neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo hipofisario. El segundo se diagnostica de HHC aislado con micropene y criptorquidia bilateral. El último caso es un síndrome de CHARGE con asociación de alteración del metabolismo fosfocálcico, cardiopatía, dimorfismo facial, micropene y criptorquidia derecha.
En todos ellos el tratamiento se inicia antes de los 3 meses de vida y se mantiene 6 meses.

La pauta inicial consiste en β-HCG 250 UI subcutánea dos veces/semana junto con FSHα 37.5 UI subcutánea tres veces/semana. La monitorización se basa en la evaluación clínica y determinaciones analíticas. Además, se realiza ecografía testicular antes y después del tratamiento.

Clínicamente se evalúa el tamaño y grosor del pene, el descenso y el tamaño testicular. Respecto a los factores analíticos, se realiza previo al tratamiento y mensualmente determinación de FSH, LH, testosterona y antimülleriana (AMH) con ajuste de dosis mensual según los valores de testosterona y AMH.
Durante la evolución se evidencia en todos un crecimiento del pene hasta alcanzar valores de normalidad (>-2.5DE para la edad). Asimismo, se observa un aumento del tamaño testicular durante el tratamiento que disminuye tras su finalización. Además, se observan erecciones recurrentes y aparición de vello fino no terminal en región suprapúbica.

En cuanto a hallazgos analíticos, se observa un aumento de los valores de AMH que en un caso llega a superar los valores de normalidad para la edad, requiriendo disminuir la dosis de FSHα. Los niveles de testosterona también se incrementan de forma significativa en todos. En un paciente se alcanzan niveles de testosterona total de 27,80 ng/mL (3.8-9.2 ng/ml) a los dos meses, obligando a suspender el tratamiento con β-HCG temporalmente.

Conclusiones
El uso de gonadotropinas en los primeros meses de vida, como tratamiento del HHC, consigue simular el efecto de la minipubertad pudiendo contribuir al tratamiento del micropene, estimular el desarrollo y el descenso testicular y favorecer la fertilidad.

Los resultados esperados durante el primer año de vida son satisfactorios, siendo necesario estudios que demuestren su efectividad a largo plazo (desarrollo puberal y capacidad reproductiva).

Existe una gran variabilidad individual de respuesta al tratamiento, por lo que es crucial la monitorización estrecha y el ajuste de dosis en función de los valores hormonales alcanzados.

SP2/d2d3-135 *Gónadas - Pubertad*
HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO EFECTO SECUNDARIO DEL TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA EN LA PUBERTAT PRECOZ CENTRAL

Torrabías Rodas, M.[1]; Roca Saladrigues, N.[1]; Costa Ramirez, A.[1]; Viñolas Tolosa, M.[1]; Ruiz Garcia, M.[2]; Pascual Torres, M.[2].

[1]Hospital Universitari de Vic, Vic, España; [2]Hospital Universitari Vic, Vic, España.

Introducción
El uso de análogos de GnRH para el tratamiento de la pubertat precoz es bien conocido y tolerado, con mínimos efectos adversos y sin graves consecuencias a largo plazo. Entre los efectos adversos se describen algunos frecuentes como los cambios de humor, y poco frecuentes como el sangrado vaginal, náusees y vómitos y reacción anafiláctica. Pero pueden presentarse otros efectos secundarios más raros.

Caso clínico
Niña de 7 años, sin antecedentes de interés, remitida por telarquia precoz bilateral. Antecedentes familiares: madre menarquia a los 9 años y medio. Abuela paterna con hipertensión arterial (HTA) diagnosticada en la vejez. En la exploración de la paciente destaca sobrepeso, Tanner A1 P1 y S3 dudoso con adipomastia.

El estudio realizado muestra maduración ósea congruente (7 años 6 meses), análisis hormonal basal prepuberal (LH 0.2mUI/ml, FSH 1.5mUI/ml, estradiol <20pg/ml), test LHRH con picos de LH de 6.3mUI/ml y FSH de 11.9mUI/ml con ecografia ginecológica con útero de 35 mm de longitud, relación cuerpo/cuello de 1.5, endometrio lineal y ovarios normales. Se orienta como telarquia precoz no evolutiva y se mantiene conducta expectante. A los 7 años y 9 meses presenta aumento de la telarquia y alteraciones psicológicas, por lo que se decide iniciar tratamiento frenador con triptorelina.

Durante el seguimiento se objetiva HTA, detectada en 3 determinaciones separades, sistòlica >p99 (132-135-130) y diastólica >p95 (90-86-84) y que se confirma por monitorización ambulatoria de tensión arterial (MAPA) HTA diastólica con patrón dipper normal. Se descartan causas secundarias de HTA, no insuficiencia renal ni estenosis de la arteria renal, así como lesión en órganos diana: fondo de ojo y ecocardiografia normales. A los 8 años y 10 meses, y ante la posibilidad de HTA secundaria al tratamiento con triptorelina se finaliza el tratamiento hormonal, remitiendo la HTA, tanto en determinaciones asilades como en la MAPA.

Evolución posterior correcta: menarquia a los 11 años y 2 meses con talla en talla media parental. Se realiza declaración al servicio de farmacovigilancia.

Conclusiones
La hipertensión arterial es un efecto secundario, aunque poco frecuente, que puede presentarse durante el tratamiento de la pubertad precoç central con triptorelina.
Se sugiere monitorizar la tensión arterial a estos pacientes para descartar hipertensión arterial como efecto indeseable.

SP2/d2d3-136 *Gónadas - Pubertad*
INFLUENCIA DEL COVID-19 SOBRE LAS DERIVACIONES A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL
Ariza Jimenez, A.B.; Aguilar Gomez Cardenas, F.J.; De La Camara Moraño, C.

Hospital Universitario Reina Sofía, Cordoba, España.

Introducción
La situación de pandemia por SARS-COV2 ha supuesto la necesidad de un confinamiento desde el 14 marzo al 28 abril de 2020, y un cambio en el día a día posterior, que precisó un distanciamiento social y cierre de colegios, y pudo inducir ansiedad, miedo a enfermar, cambios en la dieta, actividad física e IMC de los menores de nuestro país, hechos que están relacionados como inductores de procesos endocrinológicos.

Objetivo
Identificar disminución o aumento de ciertos motivos de derivación de acuerdo a la situación vivida acorde a la pandemia vigente.

Material y métodos
Estudio retrospectivo de casos controles con muestreo consecutivo no probabilístico de los menores de 14 años derivados por primera vez desde atención primaria y especializada al servicio de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel en el periodo de marzo de 2019 a diciembre de 2020, registrados en el software de consultas.

Resultados
Durante marzo a diciembre de 2019 (año control) se realizaron 598 derivaciones al servicio de endocrinología infantil frente a las 471 derivaciones realizadas desde marzo de 2020 a diciembre de 2020, lo que supone una disminución de derivaciones de hasta 127 pacientes durante la pandemia. Los motivos de derivación más frecuentes durante 2019 fueron talla baja, obesidad e hipotiroidismo, mientras que durante el periodo de 2020 las causas más frecuentes fueron talla baja, pubertad precoz e hipotiroidismo, en ese orden. Aunque hubo una disminución del 9.7% entre los derivados por talla baja y un 6.8% en los derivados por obesidad, se registró un aumento del 11% en los derivados por pubertad precoz ($p<0.01$).

Conclusiones
En nuestra muestra ha habido un aumento importante de nuevos casos de pubertad precoz, mientras que han disminuido en 2020 las derivaciones por talla baja y obesidad. Esta hipótesis abre una posibilidad para nuevos estudios.

SP2/d2d3-137 *Gónadas - Pubertad*
LA PUBERTAD CADA VEZ MAS PRECOZ. ¿LA PANDEMIA POR COVID-19 TAMBIEN TUVO ALGO QUE VER?
Royo Gomez, M.[1]; Martinez-Villanueva Fernandez, J.[1]; Romo Rosado, M.[1]; Ruiz Garcia, E.[2]; Puente Ubierna, L.[3]; La Orden Izquierdo, E.[1].

[1]Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro (Madrid), España; [2]Centro de Atencion Primaria Rejas, Madrid, España; [3]Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

Introducción
La pubertad es un proceso de transición entre infancia y edad adulta, regulado por factores genéticos y factores ambientales. En niñas, se inicia con la telarquia, entre los ocho y trece años, mientras que en niños con el aumento del volumen testicular entre los nueve y catorce años. El rango de normalidad de aparición de estos caracteres sexuales (CS) secundarios viene definido por criterios estadísticos.

La pubertad precoz (PP) es una enfermedad con baja prevalencia. Tras el confinamiento, debido a la pandemia por virus SARS-COV-2, se ha percibido un aumento de pacientes que han consultado por telarquia antes de la edad normal.

Objetivos:
• Analizar incidencia de PP, pubertad adelantada (PA) y telarquia precoz atendidos en nuestro hospital durante el 2020, y compararla con los tres años previos.

• Analizar relación entre aparición precoz de CS y mayor exposición a disruptores e IMC.

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo de 152 pacientes atendidos en consultas externas de un hospital de nivel I por aparición de CS secundarios antes de la edad normal entre el 2017 y 2020. La mayoría fueron mujeres, menos 2 varones.

Los pacientes se agruparon por diagnostico en pubertad precoz central (PPC), PA, telarquia precoz aislada (TPA), telarquia precoz transitoria (TPT), pubertad precoz periférica (PPP) y por año de aparición del desarrollo.

Se analizó incidencia por año y se comparó el 2020 con los 3 años previos. Además, se analizó la incidencia por diagnóstico y año, la edad media de inicio en cada año de estudio, presencia de disruptores (ingesta de carne de ave más de 3 veces/semana, soja, uso de cosméticos con aceite árbol del té), antecedentes familiares (AF) e IMC y su relación con mayor incidencia de desarrollo precoz o adelantado.

Resultados
De 152 pacientes 47 iniciaron síntomas en 2020, significativamente más casos que en los 3 años previos. La media de edad del total fue 7,5 años (DT 1.35) y la media de IMC 17.59 (DT 0.96). La edad media fue significativamente menor en 2020, siendo 7.33 años (DE 1.52). En cuanto al diagnóstico, también hubo diferencias significativas entre los 4 años, siendo mayor el porcentaje de casos de PPC en 2019 y 2020 (33,3% y 31,3%). Sin embargo, en 2017 hubo más casos de PA (38.6%). Se encontró relación significativa entre el uso de disruptores en pacientes con TPT, de 34 casos 11.8% consumo excesivo de carne de ave y 20.6% usó aceite de árbol del té.

Además, se observó relación significativa entre existencia de AF de primer y segundo grado y PPC (29,2%) y PA (22.4%). Sin embargo, el IMC no parece tener influencia en el aumento de casos de los últimos años y tampoco con un desarrollo más temprano, aunque observamos un >IMC en aquellos que iniciaron desarrollo en 2020 con respecto a los de años anteriores.

Conclusiones
En los últimos 2 años se ha observado un sigificativo adelanto en la edad de inicio del desarrollo puberal, principalmente en niñas. A pesar del aumento de casos percibidos tras el confinamiento por COVID-19, no se ha confirmado que haya sido mayor que en el año previo.

Por ello, y pensando en repercusión psicológica y reproductiva del futuro, ya que el rango de normalidad de aparición de CS viene definido por criterios estadísticos, nos planteamos ¿hasta cuándo debemos seguir adelantando el rango de normalidad?

SP2/d2d3-138 *Gónadas - Pubertad*
MASA ABDOMINAL EN ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

Belza Mendikute, A.; Chueca Guinduláin, M.; Berra-de Zubiri, S.; González Arza, N.; Calderón Gallego, C.; Durá Travé, T.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
El hiperandrogenismo se define como el exceso de producción o acción de los andrógenos, lo que puede producir hirsutismo, acné, trastornos menstruales, virilización e infertilidad. En la época prepuberal y peripuberal se deben descartar la hiperplasia suprarrenal congénita tardía y tumores adrenales/ováricos. En la época postpuberal es más frecuente el hiperandrogenismo ovárico funcional, SOP, cuya prevalencia es 5-7%. Presentamos el caso de una joven en pubertad, con clínica muy evolucionada al diagnóstico y con voz muy grave como manifestación atípica.

Descripción del caso
Paciente de 13 años que ingresa para estudio de masa abdominal, de crecimiento lento. Refería piel más grasa, acné, hirsutismo y voz llamativamente grave que se había iniciado paulatinamente hacía 2 años. No había tenido la menarquía, pero presentaba un sangrado vaginal continuo de escasa cantidad, de 12 meses de evolución. Había consultado en ginecología por dicho sangrado sin llegar a un diagnóstico. Asimismo, estaba siendo tratada de su acné desde hacía 1 año por una dermatóloga de otro hospital. A la exploración destacaba masa abdominal que ocupaba buena parte del hipogastrio, fosa iliaca izquierda, y parte de la región umbilical; escaso desarrollo mamario, marcado hirsutismo (escala FG de 12) y acné severo. El estudio analítico no mostraba alteraciones en la bioquímica y los marcadores tumorales fueron negativos (βHCG, AFP, CA125, enolasa). A nivel hormonal destacaba testosterona total elevada (2.73 ng/ml); ACTH y cortisol normales, sin elevación de 17-OH progesterona. La RNM objetivó una gran tumoración (21x17x7cm) intraperitoneal de naturaleza quística multilocular, en probable dependencia del ovario izquierdo y el estudio AP tras la quistectomía resultó compatible con SOP. En consultas sucesivas se constató evolución favorable del hiperandrogenismo, con mejoría clara del hirsutismo y el acné, regularizándose las reglas. Sin embargo, la voz grave ha persistido y está pendiente de valoración por otorrinolaringología. En la analítica de control se objetiva normalización de la testosterona, con discreto aumento de la testosterona libre y DHEA-S (tabla 1).

Conclusiones
• La causa más común de hirsutismo y acné en la pubertad suele ser la elevación fisiológica de andrógenos.
• Cuando la clínica es más severa y va acompañada de alteraciones menstruales, o voz grave, como es el caso de nuestra paciente, se deben realizar más estudios para conocer la etiología, antes de iniciar tratamientos sintomáticos.
• Hay que descartar otras patologías como el SOP, ya que un diagnóstico precoz nos ayuda a realizar

	Valores normales	Previo a cirugía	Tras la cirugía	A los 5 meses
Testosterona total	0.13 – 0.53 ng/ml	2.73	0.36	0.61
Testosterona libre	0.1 – 2.7 ng/l	-	2.87	3.67
DHEAs	9 – 170 µg/dl	-	198	246
Androstendiona	0.3 – 3.7 µg/l	-	1.8	1.8
FSH	3 – 8 UI/L	0.2	-	8.5
LH	1.8 – 12 UI/L	5.98	-	7.2
Estradiol	21 – 251 pg/ml	64	30	68

un buen manejo e iniciar un tratamiento para así evitar posibles complicaciones.

SP2/d2d3-139 *Gónadas - Pubertad*
MASA ANEXIAL EN PUBERTAD PRECOZ, ¿QUÉ ES?

Belmonte Pintre, Z.[1]; González Jimeno, A.[1]; Resa Serrano, E.[1]; García Carreras, J.[2]; Alcaide Sarabia, M.[2]; Marbán Calzón, M.[1].

[1]Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; [2]Hospital General Mancha Centro, Alcazar de San Juan, España.

Introducción
La pubertad precoz en niñas se define por inicio de caracteres sexuales secundarios < 8 años.
La prevalencia en niñas es de 20/10.000 casos, 10 veces más frecuente que en varón. Según sea dependiente o no de gonadotropinas se clasifica en pubertad precoz central (PPC) o periférica (PPP) respectivamente.
Más del 90% de los casos corresponden a formas de PPC y la mayoría son idiopáticas.

Caso clínico
Niña de 4 años 10 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, presenta pubertad precoz explosiva desde hace 15 días: telarquia bilateral y sangrado vaginal, sin sintomatología asociada.

No exposición a disruptores endocrinos ni ingesta medicamentosa. Antropometría con peso y talla en percentiles normales. En exploración física no existen manchas cutáneas, desarrollo mamario Tanner III, pigmentación areolar bilateral y labios mayores, himen estrogenizado.

En analítica basal destacaba elevación de estradiol (24.9pg/ml) con niveles bajos de gonadotropinas (FSH/LH 0.3/0.3), compatible con PPP que se confirmó con test Leuprolide. Resto de estudio hormonal incluyendo función tiroidea y prolactina, normales. Edad ósea acorde a edad cronológica, y serie ósea sin datos de displasia fibrosa. La ecografía abdomino-pélvica presentaba datos sugerentes de pubertad y demostró la presencia de lesión quística simple (34x26mm). Esto junto a marcadores tumorales negativos (AFP, B-HCG y Ca125) permitió mantener actitud expectante. En control ecográfico al mes presentaba ligero crecimiento de lesión con aparición de signos de complejidad. Ante la posibilidad de lesión maligna se amplió recientemente estudio con RMN pélvica donde visualizamos quiste polilobulado o múltiples quistes simples de paredes finas, diámetro máximo en conjunto 23mm sin datos de malignidad, control de marcadores tumorales persiste negativos y descenso de estradiol (10.6pg/ml).

Actualmente han remitido los caracteres sexuales secundarios y se ha decidido actitud expectante, a la espera de valoración por Cirugía.

Conclusiones
PPP presenta elevación de hormonas sexuales independiente de gonadotropinas. Se clasifican en función del origen de las hormonas; en las formas ováricas, 70% se debe a lesiones benignas.
Los caracteres sexuales secundarios pueden ser acordes o no al género, dependiendo del tipo de hormona implicada. Además, pueden perder la evolución típica del desarrollo sexual y como en nuestro caso, producir una pubertad explosiva o comenzar con menstruación.

Los marcadores tumorales, junto a la ecografía, permiten valorar el riesgo de malignidad: por si so-

los no son lo suficientemente específicos al elevarse en patologías benignas (20%) ni sensibles al no elevarse en tumores malignos como los germinomas puros (17%).

La ecografía abdominal es una prueba inocua y no invasiva, permite valorar los genitales internos y realizar un diagnóstico etiológico inicial si detecta tumoración anexial. En función de las características ecográficas podemos clasificar las masas en quistes simples, complejos o sólidos. Mientras que el riesgo de lesión maligna de los quistes simples es prácticamente nulo, en las formas complejas y sólidas este diagnóstico debe tenerse en cuenta.

Cuando existe baja probabilidad de lesión maligna y los marcadores tumorales son negativos es posible mantener actitud expectante, siendo frecuente los quistes foliculares que involucionan espontáneamente. Cuando existe posibilidad de lesión maligna o estas no involucionan, debe considerarse la cirugía.

Queremos resaltar en nuestro caso la importancia de mantener una vigilancia estrecha. En el diagnóstico diferencial de las lesiones anexiales debemos incluir además el síndrome de McCune Albright que, aunque en el momento actual no cumple criterios clínicos, los síntomas pueden ir apareciendo evolutivamente.

SP2/d2d3-140 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD ACELERADA Y VIRILIZACIÓN: ¿CONDICIÓN MALIGNA?

Megido Armada, A.; Pontón Martino, B.; Hernández Peláez, L.; Alonso Fernádez-Velasco, A.; Pérez Albert, M.P.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

El edema masivo del ovario es una entidad rara y benigna que afecta principalmente a mujeres jóvenes, a veces dificil de diferenciar de patología neoplásica. La presentación más típica en niñas prepúberes es la pubertad precoz, siendo infrecuente la virilización.

Caso clínico

Niña de 9 años y 7 meses valorada en Urgencias por dolor abdominal, no focalizado y que progresivamente se localiza en fosa iliaca derecha y vómitos persistentes, de 24 horas de evolución. Dada la intensidad y cronología del dolor en ambas fosas iliacas, se solicita ecografía abdominal para descartar patología ovárica, que muestra una masa sólido-quística hipoecogénica, mínimamente vascularizada, dependiente del ovario de 85 x 95 x 85 mm. Ante mejoría espontánea de los síntomas, ingresa para completar estudio. En las primeras 24 h, reaparición intensa del dolor y vómitos, siendo intervenida de manera urgente.

En la intervención quirúrgica se observa una enorme masa ovárica de coloración rojiza oscura que ocupa pelvis, con 5 vueltas completas del pedículo, y que distorsiona completamente el ovario sin apreciar áreas de tejido sano, por lo que se realiza una salpingooforectomía derecha junto a la resección completa de la masa, preservando el ovario contralateral.

Antecedentes familiares: Madre: 43 años. Talla: 175 cm (+1,83 DE), menarquia a los 12 años. No fumadora. Padre: 42 años. Talla: 178 cm (+0,09 DE), pubertad normal. Ambos naturales de Argentina. Hermana de 13 años, sana, menarquia a los 11 años. Abuela materna con antecedentes de condroma de húmero a los 40 años, condrosarcoma de cabeza de húmero a los 47 años, carcinoma de tiroides a los 50 años y carcinoma ductal infiltrante de mama a los 59 años.

Antecedentes personales: residente en España desde hace 10 meses. Gestación y parto sin incidencias, desarrollo psicomotor normal. Telarquia a

Tabla 1. Valores analíticos del caso precirugía y postcirugía.

VARIABLE ANALITICA [Rango de normalidad]	VALOR PRE-QUIRURGICO	VALOR POST-QUIRURGICO
FSH [0,3-11,1 U/L]	4,7	3,2
LH [<0,1-3,1 U/L]	7,4	4,7
Estradiol [<5-46 pg/mL]	82,3	28,6
Progesterona [<0.03-1.04 ng/mL]	0,20	0,16
Hormona antimulleriana [reserva ovárica normal: 1-3 ng/ml]	2,27	
Testosterona total [Tanner 4: <0,03-0,27 ng/mL]	**0,64**	**0,07**
Testosterona c biodisponible [0,06-0,76 nmol/L]		0,08
Dihidrotestosterona [0,02 - 0,37 ng/mL]		0,33 ng/mL
Globulina- e. h. sexual (SHBG) [24,6 - 122,0 nmol/L]		51,4 nmol/L
Inhibina A [Tanner IV < 7 – 69 pg/mL]	8,1	
Inhibina B dimérica [niñas: 18-83 pg/mL]	29	
IGF-I [Tanner 4: 174-480 ng/mL]		507
TSH [0,25-5,00 mU/L]	4,49	
T4L [0,93-1,70 ng/dL]	1,25	
ACTH [5,2-40,3 pg/mL]		21,0
17 hidroxiprogesterona [3meses-10 años: 0,03-2,85 ng/mL]	1,13	0,72
Cortisol am [6,24-18 µg/dL]	10,8	13,5
Androstenodiona [0,30-3,70 ng/mL]	2,59	1,55
DHEA-Sulfato [0,03-0,85 µg/mL]	0,75	0,43
AFP [<10 ng/mL]	1	
Gonadotropina coriónica β [<1 mIU/mL]	<0,2	
Ag carcinoembrionario [<5 ng/mL]	0,6	

los 8 años y 7 meses, seguida de pubarquia, aceleración del crecimiento y cambios en la voz. Aplicación de esencia de árbol de té esporádica. Episodio de dolor abdominal autolimitado con manejo ambulatorio un año previo al cuadro actual.

Evolución
Exploración física: 9 años y 7 meses. Peso: 58.5 kg (+3,12 DE). Talla: 161.3 cm (+3,85 DE). IMC: 22.48 kg/m2 (+1,42 DE). Prognatismo, cejas pobladas, voz grave. Pelo grueso. Desarrollo puberal: S4 A2 P4, estrías en mamas, no hiperpigmentación de areolas. Acantosis axilar, ictiosis minor en brazos y piernas. No bocio. Abdomen: heridas de laparoscopia con buen aspecto. Tórax ancho en zona superior. Resto sin alteraciones.

En tabla 1 se resumen los valores analíticos más relevantes prequirúrgicos y 15 días tras la intervención. El resto de determinaciones no tienen alteraciones significativas salvo índice HOMA de 5. RM craneal sin hallazgos patológicos. Ecografía abdominal postquirúrgica: ovario izquierdo de 9,7 cc con múltiples folículos.

Edad ósea muy adelantada (13 años y medio). Estudio AP: edema masivo del ovario con cambios secundarios a torsión. Menarquia a los 9 años y 8 meses persistiendo virilización.

Conclusiones
La presencia de una masa abdominal junto con pubertad acelerada es sugestiva de malignidad. No obstante, se debe plantear como diagnóstico diferencial el edema masivo de ovario. La importancia de este caso radica en el seguimiento evolutivo de la paciente, especialmente ecográfico, ya que existe la posibilidad de desarrollar quistes en el ovario contralateral y consecuentemente nueva torsión, pudiendo ser candidata a frenado de la activación ovárica con análogos del GnRH.

SP2/d2d3-141 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ DE PRESENTACIÓN ATÍPICA: NO OLVIDES EL TIROIDES
Fernández González, S.M.; Castro Aguiar, S.; Pardo Vázquez, J.J.; Prado Carro, A.M.

Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España.

Introducción
El síndrome de Van Wyk-Grumbach (VWGS) se caracteriza por hipotiroidismo severo asociado a pubertad precoz incompleta y ovarios quísticos. La hipótesis fisiopatológica más aceptada establece que la TSH en concentraciones altas es capaz de unirse y actuar sobre los receptores de FSH a nivel ovárico, generando en las niñas hiperestimulación ovárica con pubertad precoz, metrorragia, quistes ováricos, desarrollo mamario con o sin galactorrea y retraso en la edad ósea. Los niños suelen presentar aumento del tamaño testicular sin virilización.

El diagnóstico se establece por la clínica y pruebas complementarias. En la analítica podemos encontrar valores bajos de T4 libre y cifras muy elevadas de TSH, estradiol y prolactina. En las pruebas de imagen se suele objetivar ovarios aumentados de tamaño con quistes únicos o múltiples y útero puberal, edad ósea retrasada e hiperplasia adenohipofisaria.

El tratamiento consiste en el reemplazo hormonal con hormona tiroidea para alcanzar el eutiroidismo. El pronóstico es bueno una vez instaurado el tratamiento, desapareciendo la clínica y normalizándose los caracteres sexuales secundarios, también la talla si se instaura precozmente, pudiendo alcanzar una talla final normal.

Descripción del Caso/Evolución
Presentamos el caso de una niña de 6 años, sin antecedentes de interés, que es llevada a la Unidad de Urgencias de un Hospital terciario por metrorragia y mareo de 24 horas de evolución, asociada a desarrollo mamario y dolor abdominal suprapúbico desde los diez días previos, sin cambios en el hábito intestinal y manteniendo apetito. No refiere cefalea, astenia, pérdida ponderal, fiebre ni infecciones intercurrentes.

En la exploración destaca xerosis generalizada, acantosis nigricans en el cuello, telarquia bilateral (Tanner II-III), sin galactorrea, no pubarquia ni adrenarquia. En el hemiabdomen derecho se palpa masa dolorosa de 5x4 cm. Genitales externos femeninos normales con escaso flujo vaginal sanguinolento. Antropometría en el diagnóstico: Peso: 28.8 kg (según la OMS, P98, 2,08DE). Talla: 112 cm (P22, -0,79DE). IMC: 22.55 kg/m2 (>P99, 3,07DE).

En la analítica sanguínea presenta TSH elevada (1132 pUI/ml) y T4 libre disminuida (0.4 ng/dL), prolactina y estradiol discretamente elevados (87 ng/ml y 73 pg/ml, respectivamente), con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos. En la ecografía abdominal se visualiza útero puberal y ovarios quísticos (ovario izquierdo multiquístico y derecho quiste de 5.4x3.9 cm con quistes internos).

Ante la sospecha de VWGS se inicia tratamiento con levotiroxina (dosis máxima 2,6 mcg/kg/día), bien tolerada y sin presentar efectos adversos.

Se completa estudio con ecografía tiroidea sugestiva de tiroiditis autoinmune, radiografía de muñeca con edad ósea acorde con la edad cronológica y RMN cerebral en la que se objetiva hiperplasia fisiológica adenohipofisaria.

Desde entonces presenta evolución favorable, la metrorragia se resolvió tras iniciar el tratamiento y los quistes ováricos tras 2 meses. A nivel ponderoestatural, en 6 meses presentó una disminución del percentil de peso a P97, 1,82DE), aumento de 6.8 cm de talla (118.8 cm, P46, -0,11DE) e IMC 20.9 kg/m2 (>P99, +2,42 DE), según las gráficas de la OMS.

Conclusiones
El VWGS es una enfermedad caracterizada por pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo severo, más frecuente en el sexo femenino y muy poco frecuente en nuestro medio.

Aunque es una enfermedad infrecuente, cobra especial importancia sospecharla y diagnosticarla precozmente, para evitar pruebas diagnósticas y tratamientos agresivos e innecesarios, así como iniciar el tratamiento adecuado precozmente para un buen pronóstico.

SP2/d2d3-142 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ: ¿ES SIEMPRE LO QUE PARECE?
Sánchez- Dehesa Sáez, R.; Muñoz Aranda, Á.; Gómez Manchón, M.; Fuentes Muñoz, I.; García-Quijada Gómez-Roso, M.; García Gijón, C.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción
Se define la pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en varones. La pubertad precoz puede ser de origen central (PPC) o periférico (PPP). En cuanto a la PPP el origen puede ser genético o adquirido, secundario a un aumento de esteroides sexuales, bien exógenos o endógenos. Se presenta un caso de PPP secundario a la ingesta excesiva de soja, fitoestrógeno considerado como disruptor endocrino natural.

Descripción del caso
Niña de 4 años y 7 meses que consulta por botón mamario bilateral y mastodinia de progresivo crecimiento en el último mes. Refiere además sangrado vaginal de 5 días de evolución (3-4 compresas diarias). No dismenorrea. Dolor abdominal periumbilical tipo cólico. Flujo vaginal claro en cantidad abundante. No cefalea. No pubarquia. No axilarquia. No aumento de velocidad de crecimiento.
Antecedentes personales: parto eutócico a las 38 sem. PRN: 2.800 gr (p30) LRN 49 cm (p60) PC 34 cm (p50). Periodo neonatal normal. Adecuado desarrollo ponderoestatural.
Antecedentes familiares: Madre: 168 cm. Menarquia a los 12 años. Padre: 177 cm. Desarrollo puberal normal. Talla diana: 166 ± 5 cm. No enfermedades de interés.
Exploración física: Peso: 16 Kg (p20) Talla: 109.5 cm (p70). No dismorfias. No bocio. Mancha café con leche de 3 x 2 cm en región cervical izquierda. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni megalias. Desarrollo mamario en estadio 3 de Tanner. Leve hiperpigmentación areolar. No pubarquia ni axilarquia.

Pruebas complementarias:
- Hemograma, bioquímica y perfil tiroideo normales. LH <0,07 mcU/mL, FSH <0,3 mcU/mL, Prolactina 16 ng/mL, 17 β-estradiol 190 pg/mL, 17- hidroxiprogesterona 1,1 ng/mL, DHEA-S y androstendiona normales.
- Test de LHRH: pico LH 0,09 mUI/mL
- Marcadores ováricos: CA 125, β-HCG negativos.

Edad ósea de 5 años.
Destaca estradiol basal elevado. Solicitamos ecografía/RMN pélvica: quiste folicular anexial izquierdo, bien delimitado de 2,9 x 2,2 x 2,6 cm. Ovario derecho 2 cc. Ovario izquierdo 1,8 cc. Volumen uterino 3,2 cc. Línea endometrial visible. Ecografía abdominal: normal.
Ante sospecha de síndrome de McCune-Albright (pubertad precoz periférica, manchas café con leche y displasia fibrosa ósea) se amplia estudio mediante: serie ósea con resultado normal y estudio de secuenciación masiva del gen GNAS, sin encontrar alteraciones.

Evolución
Durante el estudio preguntamos a la madre en repetidas ocasiones sobre el uso de cremas con estrógenos o ingesta de soja u otros fármacos. Finalmente refiere que había encontrado a la niña varias veces por semana bebiendo soja directamente del cuenco que servían los padres para comer.
Realizamos control clínico tras 3 meses de retirada de soja de la dieta, observando regresión completa de telarquia. No nuevos episodios de sangrado. Ecografía pélvica normal, sin presencia de quistes. 17 β-estradiol <10 pg/mL.

Conclusiones
Ante el diagnóstico de pubertad precoz, en especial de origen periférico, debemos indagar acerca de la posible exposición a estrógenos exógenos, entre ellos la soja.

SP2/d2d3-143 *Gónadas - Pubertad*
TELORRAGIA INFANTIL ¿SIEMPRE DEBE PREOCUPARNOS?
Montero Salas, A.[1]; Osuna Diaz, A.[2]; Portillo Marquez, M.[1].

[1]Hospital de Mérida, Mérida, España; [2]Centro de Salud Urbano I, Mérida, España.

Introducción
La telorragia es una entidad poco frecuente en pediatría. Por esta razón y por su asociación con patología tumoral en el adulto suele ser un motivo de preocupación importante para padres y profesionales. Su causa más frecuente es la ectasia ductal mamaria, aunque se deben descartar otras patologías, como mastitis, trastornos hormonales y masas o quistes mamarios.

Caso clinico
Niña de 12 meses derivada por su pediatra por telorragia izquierda de dos semanas de evolución sin otros síntomas asociados. No traumatismo previo, no ingesta de fármacos, no sangrado a otros niveles. Afebril. Ha realizado analítica de sangre, cultivo de secreción mamaria izquierda y ecografía mamaria y nos la deriva a nuestras consultas para estudio. Cuando es valorada por nosotros a la semana, se encuentra asintomática y la telorragia ha desaparecido desde hace una semana.
A.P: embarazo, parto y neonatal sin interés. Apgar 9/10. Metabolopatías negativas. Lactancia artificial. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades previas.
A.F: Madre sana con menarquia a los 17 años. Padre y hermano 18 años sano.
EF: Peso 9 kilos (p20), Talla 75 cm (p41) y PC 44 cm (p5). Exploración física por aparatos normal. Mamas de aspecto normal. No eritema, no aumento de temperatura, no induración, no secreción por el pezón. Genitales femeninos normales. Tanner M1P1.
P. Complementarias:
- Hemograma con serie roja y plaquetas normales. Leucocitosis 18800 (87% Neutrófilos).
- Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, iones, proteina, albúmina, urato, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH normales. Hormonas: cortisol 25 ug/dl; estradiol < 5 pg/ml; FSH 8 mIU/ml; LH 0.3 mIU/ml; Prolactina 57 ng/ml.
- Cultivo realizado de la secreción del pezón izquierdo: negativo.
- Ecografía mamaria: asimetría del tejido mamario retroareolar izquierda (5,8 x 4,5 mm), con cierto aumento de la vascularización mediante doppler y más hipoecogénico. Ambas axilas sin ganglios sospechosos. No se puede descartar pequeño absceso retroareolar izquierdo, en cualquier caso sin dilatación ductal asociada en la actualidad.
- Ecografía pélvica: imagen anecoica teóricamente dependiente del anejo izquierdo de unos 6,5 mm de eje mayor que podría estar en relación con quiste anexial no complicado.

Evolución
En la actualidad se encuentra asintomática pendiente de evolución clínica en nuestras consultas con analítica de control por prolactina ligeramente elevada y ecografia para ver evolución mamaria y pélvica.

Conclusión
La mayoría de las causas de telorragia infantil son autolimitadas y con buen poronóstico.
Una vez descartada las patología más frecuentes y si su evolución es autolimitada, debemos evitar la realización injustificada de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos dado el buen pronóstico de la mayoria de los casos.

SP2/d2d3-144 *Gónadas - Pubertad*
TUMOR OVÁRICO COMO CAUSA DE PUBERTAD PERIFÉRICA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Manso Pérez, A., Gómez Cano, M.D.L.Á., Romero García, P.

Hospital San Rafael, Madrid, Madrid, España.

Introducción
La telarquia prematura suele ser el primer signo de pubertad precoz en niñas, siendo con más frecuencia de origen central. Sin embargo, también se debe descartar un posible origen periférico en pubertades precoces o rápidamente progresivas, siendo una posibilidad diagnóstica las masas ováricas con producción estrogénica.

Descripción del caso/Evolución
Niña de 9 años 3 meses sin antecedentes de interés derivada a la consulta de Endocrinología Pediátrica por menarquia reciente. Asociaba aparición de telarquia en los últimos 3 meses, sin evidencia de otros signos puberales. Crecimiento en percentiles medios con sensación subjetiva de aumento de velocidad de crecimiento en los últimos meses. Presentaba en las últimas semanas episodios de dolor abdominal que habían sido valorados sin evidenciar patología orgánica. En la exploración física: peso 31.8 kg (p42, -0.22 DE), talla 137 cm (p56, 0.17 DE) con talla diana 157cm (p12, -1.19 DE). Destacaba a la palpación del abdomen una masa de localización periumbilical con extensión a hipogastrio y a ambos lados de línea media. Estadio puberal con telarquia bilateral grado III de Tanner, con leve hiperpigmentación areolar y en labios menores, sin pubarquia ni axilarquia. Se realizó ecografía abdomino-pélvica que evidenciaba una masa pélvica sólido-quística de gran tamaño dependiente de anejo derecho; ovario izquierdo de 2cc con múltiples folículos de pequeño tamaño y útero puberal con endometrio hiperecogénico de 5.3mm. Se completó estudio con resonancia magnética abdominal que confirmaba tumoración pélvica de unos 11.5cm de diámetro de aspecto quístico multitabicada probablemente anexial derecha. En la analítica de sangre destacaba FSH <0.05mU/ml; LH 0.03mU/ml; 17beta estradiol 367pg/ml. Se realizó determinación de marcadores tumorales: alfafetoproteína (AFP); beta HCG, CEA; CA 125 negativos; y elevación de inhibina B >1200 pg/ml (<83), inhibina A 560.3pg/ml (<90) y CA 19.9

130 U/ml (<34); hormona antimulleriana (AMH) 4.2 ng/ml (2.2-17). Presentaba edad ósea adelantada, de 11 años para 9 años de edad cronológica. Con la sospecha diagnóstica de tumor ovárico funcionante, se practicó cirugía resectiva con ooforectomía y salpinguectomía derecha.

Tras el estadiaje intra y postoperatorio y el estudio anatomo-patológico, se confirmó tumor de células de la granulosa juvenil de ovario derecho, de 15x11x9cm de tamaño, con cápsula íntegra, sin afectación ganglionar, ni por continuidad ni en el estudio de extensión posterior. Por tanto, estadio patológico TNM pT1aN0M0, estadio de FIGO IA; con positividad para estrógenos, progesterona e inhibina en el estudio de inmunohistoquímica. Presentó excelente evolución posterior, durante el seguimiento se evidenció disminución progresiva de telarquia, analítica de control con FSH 4,55mU/ml, LH 0.3mU/ml, estradiol 32pg/ml y negativización de marcadores tumorales, así como pruebas de imagen abdominales sin evidencia de restos tumorales.

Conclusiones

En niñas con desarrollo puberal precoz o rápidamente progresivo debemos descartar patología orgánica incluyendo un origen periférico.

Los tumores ováricos de células de la granulosa son extremadamente infrecuentes en pediatría. Se presenta un caso clínico característico de estos tumores debido a su producción estrogénica excesiva, manifestándose como pubertad rápidamente progresiva, aunque iniciada a una edad cronológica normal.

Ante la sospecha clínica se debe realizar un diagnóstico precoz, ayudándonos del patrón de gonadotropinas y estradiol, marcadores tumorales y apoyándonos en pruebas de imagen. La cirugía resectiva es el tratamiento de elección en este tipo tumoral, siendo curativa en estadios iniciales y presentando excelente pronóstico.

En el seguimiento posterior se comprobará regresión del desarrollo puberal como evidencia de la disminución de la secreción hormonal.

SP2/d2d3-145 *ADS*

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA A CROMOSOMA X ASOCIADA A INSUFICIENCIA OVÁRICA EN UNA NIÑA

Guerrero-Fernandez, J.; Santos Simarro, F.; Mora Palma, C.; Carcavilla Urquí, A.; Barrios Machain, U.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Las pérdidas de material genético del cromosoma X pueden ocurrir en el brazo corto (Xp) o en el brazo largo (Xq) y, según los genes implicados, explicarían distintos procesos asociados a disgenesia gonadal y/o talla baja. Según pertenezcan tales genes a regiones pseudoautosómicas o al resto de cromosoma X, la aparición de determinades enfermedades será exclusiva, o no, de varones. Las deleciones del brazo corto presentan, en su mayoria, características del Síndrome de Turner, fundamentalmente la insuficiencia ovárica y la talla baja por haploinsuficiencia de los genes *SHOX* y *BMP15* respectivamente. Las deleciones del brazo largo del X que impliquen a genes como *DIAPH2* y *FMR1* tambien determinarían insuficiencia ovárica en ausencia de otras características somáticas del Síndrome de Turner.

Presentamos el caso de una paciente mujer con agammaglobulinemia ligada a cromosoma X (enfermedad de Bruton) con hipogonadismo hipergonadotropo parcial.

Descripcion del caso

Niña de 10 años y 6 meses diagnosticada de agammablobulinemia ligada a cromosoma X con 5 años de edad por neumonías de repetición. El estudio molecular mediante NGS detectó una mutación del gen *BTK* (Xq22.1) heredado de su madre sana, hallazgo que obligó a la realizazión de un estudio del cromosoma homólogo mediante hibridación genómica comparada con array de 60.000 oligonucleótidos, detectándose una deleción parcial y de novo de material genómico de un brazo largo del otro cromosoma X de 44 Mb (Xq23 a Xq28). Es por este motivo que la paciente fue remitida para valoración endocrinológica del eje hipófiso-gonadotropo. En la anamnesis se recogió el dato de inicio de telarquia hacía 1 año, de rápida progresión y acompañada de estirón de crecimiento. Menarquia hacía 6 meses con ciclos regulares. Ecográficamente se detectaron ovarios y útero del tamaño esperado para el estadio puberal (IV-V). La última analítica en fase lutea objetivó FSH 32,67 mUI/mL, LH 16,46 mUI/mL, ESTRADIOL 12 pg/mL y HORMONA ANTIMULLERIANA 0,10 ng/mL, hallazgos compatibles con hipogonadismo hipergonadotropo parcial.

Conclusiones

La deleción parcial de 44 Mb del brazo largo del cromosoma X (Xq23 a Xq28) explica parte de uno de los procesos que presenta la paciente, y la totalidad del otro. De un lado, la única forma de que la mutación del gen *BTK* (Xq22.1) procedente de la madre explicara este tipo de inmunodeficiencia ligada al X (recesivo), era que la deleción de su homólogo fuera el equivalente a una inactivación del mismo. Por el otro, una combinación de uno o varios genes candidatos y presentes en la región delecionada, como *PGRMC1* (Xq24), *BCORL1* (Xq25q26.1), *XPNPEP2* (Xq26.1), *FMR1* (Xq27.3) y *FMR2* (Xq28), serían la causa del fallo ovárico precoz.

SP2/d2d3-146 *ADS*

DÉFICIT DE 17-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA: UNA CAUSA INFRECUENTE DE AMBIGÜEDAD SEXUAL

Pino Ruiz, E.M.[1]; Martínez Hernández, I.[1]; Montalbán Méndez, C.[2]; Martos Tello, J.M.[1]; Escribano Muñoz, A.[1]; Romero Egea, M.J.[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [2]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción

La discordancia entre el desarrollo del sexo genético, el sexo gonadal y el sexo genital genera anomalías de la diferenciación sexual o desarrollo sexual diferente (ADS). A continuación se presenta el caso de una paciente preescolar con déficit de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17betaHSD III).

Descripción del caso

Paciente mujer de 4 años remitida a Endocrinología Pediátrica desde Neuropediatría por hallazgo anómalo en estudio molecular y cariotipo 46XY con SRY presente. Antecedente personal de padres consanguíneos y sospecha de Trastorno del Espectro Autista, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración la paciente presenta rasgos particulares sutiles (cejas tupidas, discreta sinofridia, raíz nasal ancha, orejas de implantación límite, y braquidactilia generalizada) con genitales externos femeninos y nódulos de 1 mL de volumen aproximadamente en ambos canales inguinales. Se realiza ecografía abdominal que descarta la presencia de útero y anejos, e identifica teste derecho en canal inguinal y teste izquierdo intraabdominal. Test de HCG con resultado impreciso. Se completa estudio genético con exoma clínico sobre ADN y estudio de segregación en padres, encontrando en la paciente la variante homocigota c.625T>C en el gen HSD17B3, siendo ambos padres portadores heterocigotos de dicha variante.

Es diagnosticada finalmente de anomalía del desarrollo sexual 46 XY por déficit de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esta enzima se encarga del paso de androstendiona a testosterona en los testículos. Su ausencia durante el periodo fetal condiciona el desarrollo de genitales externos poco virilizados o ambiguos. En este caso, los testículos pueden estar alojados en canal inguinal o en los pliegues labioescrotales. Hasta la edad puberal tienen apariencia de niñas, pero en este momento pueden desarrollar síntomas de virilización por la conversión de androstendiona a testosterona de forma extragonadal. Las gónadas tienen riesgo aumentado de malignización, por lo que requieren un control estrecho. La extirpación quirúrgica de las mismas podría ser una opción especialmente en casos como el nuestro, que crecen como niñas.

Conclusiones

Los trastornos de la diferenciación sexual son un amplio e infrecuente grupo de patologías que requiere un abordaje multidisciplinar. Para su diagnóstico son necesarios estudios clínicos, bioquímicos y genéticos. El tratamiento va desde la asignación de género hasta la planificación de intervenciones quirúrgicas, pasando por la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo y el apoyo psicosocial.

SP2/d2d3-147 *ADS*

DIFERENCIACIÓN SEXUAL DIFERENTE. REPORTE DE UN CASO DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS CON UNA RELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO NO DESCRITA PREVIAMENTE.

Dorta Luis, I.J.; Díaz Martín, C.; Ontoria Betancort, M.C.; García De Pablo, I.; Martínez Bugallo, F.; García Cobaleda, I.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son un conjunto amplio de discordancias de tipo cromosómico, gonadal y fenotípico (genital). La diferenciación sexual comienza desde la vida fetal e implica una serie de procesos en cuya determinación y regulación intervienen numerosos genes, proteínas y hormonas. El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AIS) se caracteriza por una afección de los receptores androgénicos, que variará en función del grado de insensibilidad de estos. Así se puede diferenciar en AIS parcial (PAIS) o completo(CAIS). Se presenta en individuos con cariotipo 46XY que tienen genitales externos de fenotipo femenino, como en el caso que presentamos a continuación.

Descripción del Caso

Se presenta el caso de paciente de 4 años de edad, actualmente en seguimiento en nuestra consulta de endocrinología infantil. Al nacimiento, se observó que presentaba genitales ambiguos, siendo estos externamente femeninos, con labios mayores prominentes. Se palpan testes en ambos labios, y el clítoris y los labios menores están normoconfigurados.

Ante los hallazgos de la exploración física, se inicia estudio inicial, con cariotipo 46XY. En la ecografía no se consiguen distinguir útero, vagina ni ovarios, y se confirma la presencia de testes normoconfigurados en labios mayores. El perfil hormonal mostró aumento de andrógenos y hormona AMH [testosterona 0.71ng/ml, AMH>21ng/ml, inhibina-b-dimérica 312pg/ml, DHT 0.33ng/ml, 17-OH-progesterona 3.03ng/ml, dehidroepiandrosterona sulfato 71mcg/

dl]. El estudio genético presenta una variante patogénica en homocigosis en el exón-7 del gen AR(c.2567G>A), descrita previamente en reportes de PAIS. La actitud terapéutica ha sido expectante, postponiendose la gonadectomía a la edad puberal dada la baja probabilidad de neoplasia y la alta posibilidad de feminización puberal espontánea, puesto que en esta paciente se ha asignado un sexo femenino sin presentar disforia hasta el momento.

Conclusiones
La asignación de género es una decisión compleja y crítica en el desarrollo vital de personas que presentan DSD. Una vez alcanzado el diagnóstico de AIS, es importante discernir entre la forma parcial y la completa de cara a orientar la identidad de género de la persona, ya que en el CAIS presentan un desarrollo psicosexual femenino siendo la disforia excepcional.

En el caso de nuestra paciente se detectó una mutación que no se ha asociado antes a una insensibilidad completa a andrógenos, por lo que se trata del primer caso reportado en el que no existe una relación genotipo-fenotipo.

SP2/d2d3-148 *ADS*
DISGENESIA GONADAL MIXTA CON AFECTACIÓN DEL GEN SHOX
Gómez Díaz, D.; Ovejero García, M.T.; Molina Suárez, R.; Garnier Rodríguez, M.B.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
La disgenesia gonadal mixta XY es un trastorno que cursa con ambigüedad genital en el que existe un mosaicismo en el cariotipo (45,X0/46,XY). Puede asociar talla baja y, menos frecuentemente, cardiopatía o alteraciones renales. Asimismo, se ha descrito su posible asociación con la haploinsuficiencia del gen SHOX, debido a que la pérdida del cromosoma X puede conllevar la pérdida del gen SHOX.

Descripción del caso
Niño de 6 años y 6 meses en seguimiento por talla baja. Fue un RNT de 40 semanas, con peso 2610 gr (p3,-1.98 DE) y longitud: 46 cm (p<1, -2.64 DE). Como antecedentes personales destacan: intervención de coartación aórtica y aorta bivalva a los 6 meses de edad, doble sistema pielocalicial izquierdo y ausencia del testículo izquierdo.
En exploración física actual presenta: Peso: 21 kg (p26, -0.67 DE). Talla: 108.5 cm (p<1, -2.4 DE). IMC: 17.84 % (p73, 0.64 DE). Superficie Corporal: 0.8 m^2. Destaca acortamiento de miembros, paladar ojival, deformidad de Madelung. Tanner 1 (G1P1Aa) con testículo derecho presente, hemiescroto izquierdo vacío, pene ligeramente encorvado. Resto normal.
En los arrays se evidencia alteración en el número de copias que consiste en la ausencia de una copia completa del cromosoma Y (45,X0) en algunas de sus células (aprox 30-40%). Este resultado confirma el diagnóstico de síndrome de Turner-XY o disgenesia gonadal mixta 45,X0/46,XY. Dado el fenotipo del paciente, también se realiza genética molecular, con hallazgo de haploinsuficiencia del gen SHOX. Por este motivo, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana en Octubre 2019 (0.042 mg/kg/día) .

En ecografía testicular se visualiza: teste derecho de 1,8 x 1,2 x 1 cm, de aspecto normal. Apéndice testicular de 0,6 cm x 0,3 cm. Teste izquierdo no localizado en saco escrotal, se detecta una estructura que pudiera corresponder con teste no descendido desdiferenciado. En los próximos meses se realizará por parte de Cirugía Pediátrica prepucioplastia-ortoplastia y laparoscopia exploradora por gónada no palpable que requerirá probablemente gonadectomía (al encontrarse la gónada en escroto se valorará macroscópicamente la necesidad de biopsia). Recibe seguimiento multidisciplinar por parte de: Nefrología Pediátrica, Cardiología Pediátrica, Endocrinología Pediátrica y Cirugía Pediátrica.

Conclusiones
• Tendremos que sospechar una disgenesia gonadal mixta ante una asimetría en los genitales externos, incluyendo la criptorquidia unilateral.

• Para la confirmación diagnóstica será necesaria una biopsia gonadal y, si se comprueba que se trata de una gónada disgenética, habrá que extirparla por el alto riesgo de malignización que existe.

• Aunque no es frecuente, estos pacientes pueden asociar malformaciones a distintos niveles (renal, cardiaco) que requieren de un seguimiento multidisciplinar.

SP2/d2d3-149 *ADS*
SINDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A ANDRÓGENOS. DESCRIPCIÓN DE 2 CASOS
Martínez Hernández, I.; Pino Ruiz, E.; Martos Tello, J.M.; Romero Egea, M.J.; Escribano Muñoz, A.; Montalba Méndez, C.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción
El síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (SICA) está incluido dentro de los ADS y producido por mutaciones en el gen AR (Xq11-12), que codifica para el receptor de andrógenos. Se

produce por la falta de respuesta a los andrógenos en los tejidos diana, siendo normal la producción de testosterona en el testículo. Se caracteriza por un fenotipo femenino con desarrollo mamario normal, escaso vello púbico y axilar, genitales externos femeninos, vagina en fondo de saco ciego y cariotipo 46 XY. Las gónadas se localizan en el labio mayor, en el canal inguinal o a nivel abdominal. La forma de presentación típica en la adolescencia es la amenorrea primaria y en los recién nacidos o en la infancia como una hernia inguinal bilateral o una masa en los labios mayores. El manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinar, incluyendo reemplazo hormonal, dilatación vaginal, atención psicológica y gonadectomía. A continuación presentamos dos casos clínicos de SICA que se manifestaron como hernia inguinal bilateral.

Casos clínicos

Caso 1. Neonata de 26 días de vida sin antecedentes personales ni familiares de interés salvo gestación conseguida mediante FIV, que ingresa para cirugía de hernia inguinal bilateral. Durante la intervención se hallan gónadas de aspecto testicular. Biopsia intraoperatoria compatible con testículo normal. Se amplía estudio realizando cariotipo XY, ecografía pélvica sin datos de útero ni ovarios y estudio molecular del gen AR con una mutación de significado patogénico.

Caso 2. Niña de 2 años y 6 meses derivada tras intervención de herniorrafia inguinal bilateral en la que se descubren gónadas de aspecto testicular, con anatomía patológica compatible con testículo. Antecedentes personales: embarazo bicorial biamniótico con detección en semana 17 de malformación esquelética en primer gemelo varón (displasia tanatofórica), realizándose feticidio selectivo. Antecedentes familiares: tía materna con diagnóstico clínico (no molecular) de SICA. Se completa estudio con cariotipo XY, ecografía pélvica compatible y estudio molecular del gen AR con mutación de significado patogénico.

Conclusiones

El SICA es una anomalía de la diferenciación sexual cuya prevalencia se estima entre 1:20.000 a 1:99.000 nacidos vivos varones. Su herencia es ligada al cromosoma X pero más del 30% de las mutaciones son esporádicas, de novo. La forma más típica de manifestación en la infancia es la hernia inguinal bilateral como ocurre en nuestro caso. El manejo es multidiscplinar, existiendo en la actualidad amplio consenso en que la gonadectomía se realice en edad puberal, tras la que se iniciaría terapia hormonal sustitutiva.

SP2/d2d3-150 *ADS*

SINDROME DE MORRIS: UN DIAGNÓSTICO EN EL MOMENTO OPORTUNO

Gilabert Martínez, N.; Pascual Archilla, A.; Corrales González, A.; Beric, D.; Cazorla Amorós, E.

Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, España.

El síndrome de Morris (insensibilidad completa a los andrógenos) se presenta cuando un individuo genéticamente masculino presenta una resistencia completa a la acción de los andrógenos debido a una mutación en el gen que codifica su receptor (localizado en el cromosoma X (a nivel Xq11-q12).

En las formas completas los individuos tienen un desarrollo genital externo femenino normal. Presentan desarrollo mamario adecuado por la aromatización periférica de la testosterona y una ausencia de vello púbico y axilar. Sus gónadas son testículos azoospérmicos de localización variable, carecen de útero y la vagina suele ser corta y ciega.

Presentamos el caso de una adolescente diagnosticada de síndrome de Morris a los 15 años con pubertad femenina completa y a la que se extirpan gónadas tras el diagnóstico.

Paciente de 14 años y 11 meses, procedente de Rumania, que fue intervenida en su país a los 12 años por sospecha de hernia inguinal bilateral y en el acto quirúrgico se evidencian testículos en supuesto saco herniario. Se realiza biopsia y se conservan gónadas. Se realiza cariotipo con resultado 46XY y se deriva a Endocrinología Pediátrica. No realiza seguimiento ni estudios complementarios en su país y se trasladan a España acudiendo a nuestra consulta por derivación del pediatra de atención primaria.

Como antecedentes familiares de interés una tía paterna no tuvo desarrollo puberal completo y sufría amenorrea primaria. Como antecedentes personales no relataban enfermedades de interés, únicamente amenorrea primaria.

A la exploración presentaba la siguiente somatometría: Peso 51.5 kg (P35), Talla 156 cm (P18), IMC 21.16 (P50). Fenotipo claramente femenino con desarrollo mamario completo, genitales externos femeninos normales con labios menores levemente hipertróficos. No presenta vello púbico ni axilar. Presenta tumoraciones bilaterales inguinales móviles, dolorosas a la palpación.

Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

Edad ósea de 15 años

Ecografía pélvica: No se visualiza útero. Vejiga distendida con dos tumoraciones bilaterales ecogéni-

cas y homogéneas.
Analítica hormonal: FSH 4.05 mUI/ml, LH 12.61 mUI/ml, estradiol 17-beta 44.1 pg/ml, Testosterona 35.3 ng/ml, Dihidrotestosterona 3.4 ng/ml. Marcadores tumorales negativos.
RMN pélvica: Vagina presente aunque hipoplásica. No se identifican útero ni anejos. Imágenes nodulares de morfología ovalada compatibles con testículos localizados en el segmento superior de los canales inguinales.

Estudio genético: la paciente es portadora de la variante patogénica NM_000044.6:c.2599G>A (p.Val867Met) en el gen AR (que codifica el receptor de andrógenos) relacionada con el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

En nuestro caso se decidió realizar gonadectomia tras el diagnóstico puesto que la pubertad era completa y la asignación de género claramente femenina, para evitar así el riesgo de malignización gonadal en un futuro.

Se realiza gonadectomia,mediante laparoscopia obteniéndose muestra quirúrgica compatible con testículos. La anatomia patológica informa de parénquima testicular con túbulos tapizados por células de Sertoli sin espermatogonias. No se observan espermatocitos ni espermátides. En el estroma se evidencia hiperplasia de células de Leydig. Rete testis, epidídimo y deferentes normales. Ausencia de lesiones malignas.
Posteriormente se inicia tratamiento sustitutivo con estrógenos transdérmicos a fin de mantener el desarrollo mamario, evitar la osteoporosis y prevenir enfermedades cardiovasculares.

Consideramos interesante nuestro caso dado que el diagnóstico se hizo en el momento en que la paciente había finalizado su pubertad con el desarrollo completo de sus caracteres sexuales femeninos y se realizó gonadectomia en el momento adecuado a fin de evitar el riesgo de malignización a largo plazo.

SP2/d2d3-151 *ADS*
SÍNDROME DE SWYER DE DIAGNÓSTICO TARDÍO

Gómez Díaz, D.; Moreno Díez, M.; Molina Suárez, R.; Ovejero García, M.T.; Garnier Rodríguez, M.B.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
Dentro de las disgenesias gonadales completas con cariotipo 46 XY, la falta completa de diferenciación testicular se denomina síndrome de Swyer y tiene como resultado un fenotipo femenino. En él, las estructuras mullerianas estarán presentes pero las estructuras derivadas del conducto de Wolff se encontrarán ausentes.

Descripción del caso
Niña de 2 años y 5 meses remitida por retraso pondero-estatural.
Fue RNPT (36 sem), peso 1700 gr (p2, -2.1 DE), talla 42 cm (p2, -2.21 DE) y PC 30 cm (p5, -1.71 DE).
Antropometría: peso 10.2 kg (p2, -2.15 DE), talla 79.5 cm (p<1, -3.16 DE), IMC 16.14 kg/m2 (p42, -0.21 DE). Fenotipo normal, armónico y simétrico. Tanner 1 (S1P1Aa) con genitales externos femeninos. Estudio inicial de talla baja normal. Dado que cumple criterios de talla baja secundaria a CIR (talla > 2.5 DE), se inicia tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana a los 4 años y 2 meses de edad.
Ante la ausencia de desarrollo puberal espontáneo, se solicita cariotipo a los 12 años y 10 meses, cuyo resultado es 46 XY.
Se realiza ecografía pélvica, en la que se visualiza estructura gonadal derecha craneal al útero, no siendo visible la izquierda. En iRM se observan dos imágenes pélvicas que pudieran corresponder con testes atróficos y parcialmente calcificados.
En el estudio hormonal destaca LH basal 27,80 mcU/ml, FSH basal 152,17 mcU/ml y hormona antimülleriana <0,01 ng/ml, por lo que se sospecha síndrome de Swyer (genitales externos femeninos, pubertad retrasada secundaria a hipogonadismo hipergonadotropo y cariotipo XY). En el estudio genético no se observan variantes patogénicas en la secuencia codificante del gen SRY, pero sí se detecta la variante c.1474G>A p.(Glu492Lys) en hemicigosis en el gen ATRX, clasificada como de significado incierto.

Se realiza laparoscopia exploradora, visualizándose ambas cintillas gonadales, que se extirpan sin incidencias, sin evidenciar masas tumorales ni localizarse útero. La anatomía patológica muestra cintillas gonadales con escasas porciones marginales con estroma de tipo ovárico, restos mesonéfricos y acúmulos de células de Leydig. En gónada izquierda se advierte acúmulo de conductos con células vacuoladas Sertoli-like. Se inicia inducción puberal con estradiol transdérmico, consiguiéndose aumento del volumen mamario en los meses siguientes.

Conclusiones
• El diagnóstico del síndrome de Sywer puede ser tardío, detectándose en ocasiones en el contexto de una pubertad retrasada.

• El gen más frecuentemente afectado es el SRY, aunque también habrá que estudiar otros como SF1, DHH, DAX1, WT1, etc.

• El tratamiento conlleva la extirpación de tejido gonadal disgenético, ya que hay un alto riesgo de que malignice.

SP2/d2d3-152 *ADS*
VARIABILIDAD FENOTÍPICA PARA UN MISMO GENOTIPO: 45X0/46XY

Ibáñez Marín, S.; Gómez Llorente, J.L.; García Escobar, I.; Momblán De Cabo, J.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción
El cariotipo 45X0/46XY se ha asociado con una variedad de fenotipos que van desde el típico del síndrome de Turner (42%) a una ambigüedad genital (42%) o un fenotipo masculino normal con o sin infertilidad (15%).
Presentamos una serie de 4 casos afectos de mosaicismo 45X0/46XY con diferentes patrones de presentación que corroboran los múltiples fenotipos asociados al mosaicismo 45X0/46XY, así como su evolución.

Descripción de los casos
1. Lactante mujer de 2 meses de vida con fenotipo compatible con síndrome de Turner: implantación baja de cabellos, mamilas algo lateralizadas y cuello corto. Pruebas complementarias: Cariotipo 45X0/46XY. Ecocardio, ecografia abdominal y transfontanelar normal. Diagnóstico: Disgenesia gonadal mixta con rasgos Turnerianos. Gonadectomía profiláctica a los 2 años de edad por riesgo de degeneración maligna a gonadoblastoma. Actualmente cuenta con 11 años de edad, en tratamiento con hormona de crecimiento desde 2014, con controles de peso y talla, en percentiles 94 y 18 respectivamente, con FSH 129 mUI/mL y LH 19mUI/mL, pendiente de inicio de inducción de pubertad.

2. Lactante varón de 6 meses intervenido por criptorquidia e hipospadias escrotal. Destaca un meato urinario en escroto con teste izquierdo ausente por gónada macroscópicamente disgenética que se extirpa. Ecografía testicular: Utrículo prostático con prolongación a la izquierda de estructura similar a trompa. Cariotipo 45X0/46XY. Diagnóstico: Disgenesia gonadal mixta (Fenotipo varón). Posteriormente, con 9 años, se procede a la extirpación de restos mullerianos (utrículo y trompa izquierda). Actualmente cuenta con 11 años de edad, sin tratamiento actual, en seguimiento con controles de peso y talla, en percentiles 40 y 4 respectivamente.

3. Recién nacido con mosaicismo 45X0/46XY detectado prenatalmente. Exploración al nacimiento normal con genitales masculinos normoconfigurados. Cariotipo 45X0/46XY. Ecografía abdominal/testicular/escrotal: normal. Diagnóstico: Disgenesia gonadal mixta (Fenotipo varón). Actualmente cuenta con 15 años, sin tratamiento actual, con controles de peso y talla en percentiles 14-13, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios y volumen testicular normal (20ml) con FSH 7.45 mUI/mL, LH 4.3 mUI/mL y Testosterona 20.27 nmol/L

4. Recién nacido con presencia de genitales ambiguos: hipertrofia de clítoris, escroto bífido con bolsas escrotales vacías, uretra desembocando en región de bolsas escrotales. Virilización: Prader grado IV. Pruebas complementarias: Cariotipo 45X0/46XY. 17-OH-progesterona, FSH, LH, Testosterona normal. Estudio genético 21-hidroxilasa: negativo. Ecografía genital: imagen compatible con estructura uterina con linea endometrial. Anejos no visualizados. Imagen sugerente de saco urogenital. En conductos inguino-escrotales imagen nodular que no se puede descartar que sea testes. Cistouretrografía: se visualiza trompa, útero y vagina rudimentarias. Diagnóstico: Disgenesia gonadal mixta. Al mes de vida se realiza gonadectomía bilateral inguinal. Se consensua con equipo médico y familia asignación de sexo femenino con cirugía de feminización (genitoplastia) realizada a los 2 años de vida. Actualmente cuenta con 11 años, en seguimiento por talla baja con percentiles <1, en tratamiento con hormona de crecimiento desde 2017.

Conslusiones
1. El mosaicismo 45X0/46XY involucra un amplio espectro fenotípico, cuya gravedad fenotípica en pacientes con mosaicismo parece relacionada con el porcentaje de células anormales entre los tejidos críticos.
2. Debido a esta variabilidad es importante tener en cuenta todos los posibles patrones de presentación para poder realizar un buen diagnóstico diferencial así como su implicación a la hora del seguimiento de dichos pacientes.

SP2/d2d3-153 *ADS*
VARON 46XX. SINDROME DE DE LA CHAPELLE

Llena Isla, P.; Bosch Muñoz, J.; López Ortega, R.; Escuer Morell, M.J.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción
El síndrome De la Chapelle es un trastorno poco frecuente, englobado dentro de las anomalías del desarrollo sexual (ADS) que cuenta con una incidencia de 1/20.000 hombres recién nacidos. Está causado por la translocación de un fragmento del cromosoma Y, incluido el gen SRY (sex-determining region Y), a otro cromosoma; aunque en la mayoría se corresponde a translocaciones X: Y debidas a recombinaciones durante la meiosis paterna.

El fenotipo clínico es variable, desde genitales masculinos externos normales a atípicos, y siempre conlleva infertilidad (azoospermia). El desarrollo intelectual siempre es normal. El nivel de afectación dependerá de la presencia o no del gen SRY, y en los casos SRY negativo recaerá en los genes reguladores (SOX3, SOX9 o NR5A1). La mayoría de los individuos con SRY positivo serán varones con talla baja, pene de tamaño normal, testículos pequeños, ginecomastia y esterilidad, y en algunos casos podrá apreciarse hipospadias o criptorquidia. En cambio, los casos SRY negativos (10%) sí presentaran características como hipospadias penoscrotales y ausencia de descenso en los testículos. En el adulto el hipogonadismo además comportará disfunción eréctil, baja libido, osteopenia y depresión. El diagnóstico diferencial se efectuará principalmente con el síndrome de Klinefelter (47XXY) y la disgenesia gonadal mixta (45, X/46,XY).

La mayoría son cambios esporádicos con escasos casos familiares descritos, y por lo general, los pacientes SRY positivos no tendrán la capacidad de transmitir la alteración a su descendencia, dado que serán individuos infértiles. Aun así, siempre deberá ofrecerse asesoramiento genético a los progenitores y al paciente.

Descripción del Caso
Presentamos el caso de un lactante de 6 meses con diagnóstico prenatal de translocación del gen SRY. El resultado del Microarray prenatal (aCGH) es: 46, XX.ishder (X) t (X,Y) (p22.3;p11.2) (SRY +). arr [GRCh37] Xp22.33. Se trata de una gestación bien controlada con parto distócico por ventosa a las 39 + 6 semanas de gestación. Apgar 9/10. PRN: 2710 gramos (-1,7 DE), TRN: 47cm (-2,0 DE). PC: 33 cm (-1,31DE). Screening metabólico normal. No presenta antecedentes familiares relevantes.

A su exploración presenta fenotipo y somatometría para edad y sexo normales, con peso de 6900 gramos y talla de 65.5cm. Se aprecia estadio de Tanner 1 con testes palpables (2cc/2cc) y pene normoconfigurado de 2.5cm (-1,75DS).

Se realiza analítica hormonal siendo normal con: TSH 2.94 mU/L (vn: 0,38-5,33), LH 0.4 U/L (vn < 0,1-1,4), FSH 0.8 U/L (vn 0,2-3,8), Testo < 0.35 nmol/L (vn 0.42-0.72), DHEAS < 0.1 umol/L (vn: 1,8-7,5), Androstendiona 0.3 ng/mL (vn: 0.02-0.29), AMH 166.30 ng/ml (vn 101-262), Inhibina B 157 pg/ml (vn 93-352).

Se confirma el diagnóstico a través de cariotipo postnatal y FISH, observando dos señales de sonda centromérica del cromosoma X, así como la presencia de una señal del gen SRY (locus Yp11.2) localizado en uno de los cromosomas X, poniendo de manifiesto una translocación críptica entre un cromosoma X y un cromosoma Y. Fórmula: ish der(X) t(X;Y) (p22.3;p11.3)(SRY+).

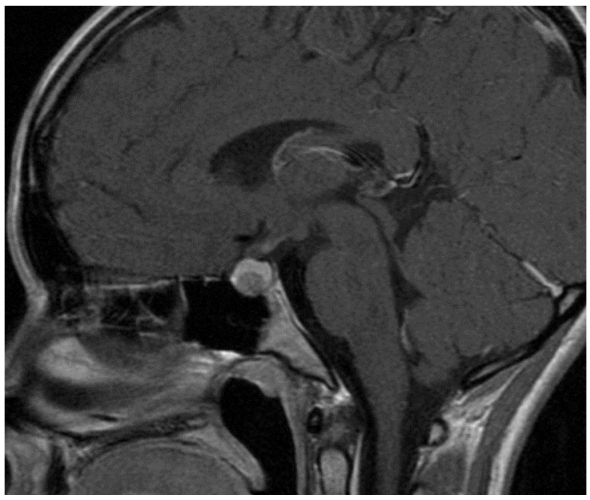
Conclusiones
El síndrome del varón 46XX, es una entidad infradiagnosticada en la infancia, dada su poca sintomatología. Normalmente el diagnóstico se realiza en la pubertad ante un hipogonadismo hipergonadotropo o en estudios de fertilidad, ya en la edad adulta. De aquí que radique la importancia en nuestro caso de la existencia de un diagnóstico prenatal, facilitando el inicio precoz de tratamiento con testosterona y reduciendo las futuras complicaciones de nuestro paciente.

SP2/d2d3-154 *Hipotálamo - Hipófisis*
ADENOMA HIPOFISARIO DE ORIGEN FAMILIAR
Escribano Sanz, P.; Ferrer Lozano, M.; Navarro Rodríguez-Villanueva, Á.; Antoñanzas Torres, I.; Fariña Jara, M.V.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
Los adenomas hipofisarios son tumores benignos poco frecuentes en la edad pediátrica. La mayoría tienen un origen esporádico, pero existe un pequeño porcentaje de casos que tienen un origen familiar. Estos últimos debemos sospecharlos en pacientes con antecedentes familiares y una aparición temprana. Los más frecuentes incluyen el prolactinoma y los tumores secretores de GH, y pueden aparecer de forma aislada o asociados a otros tumores. Las mutaciones en el gen AIP están presentes en un 15-20% de los casos de adenomas hipofisarios familiares (FIPA), causando un fenotipo más precoz y agresivo de la enfermedad.

Caso clínico
Se describe el caso de una niña de 14 años remitida a la consulta por hallazgo de hiperprolactinemia de 192,3 ng/ml detectada en analítica que se realiza en contexto de antecedente de hermana con macroprolactinoma. A la exploración presenta un desarrollo puberal completo y valores antropométricos dentro de la normalidad, pero destaca una amenorrea primaria. Se realiza RM cerebral con contraste que muestra un adenoma hipofisario de 7 mm (microprolactinoma). Se inicia tratamiento con cabergolina 0,25 mg dos dosis semanales, presentando menarquia a los 6 meses, con descenso progresivo de las cifras de prolactina hasta su normalización. Se repiten de manera seriada las pruebas de imagen objetivando disminución del adenoma a los dos años de evolución. Durante el tratamiento se monitorizan función renal, cardíaca y hepática que no muestran alteraciones. Ante evolución favorable se disminuye dosis de cabergolina,



sin retirada de tratamiento por el momento. Se realiza estudio genético familiar que muestra una mutación en c.817delG en el exón 6 del gen AIP. Tanto la hermana afecta de macroprolactinoma como el padre, que está asintomático, son portadores de dicha mutación. Se diagnostica finalmente a nuestra paciente de un microprolactinoma de origen familiar, englobado en el grupo de los adenomas hipofisarios familiares (FIPA). Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con adenoma hipofisario como la neoplasia endocrina múltiple o el complejo de Carney, pero nuestra paciente únicamente presentaba un adenoma aislado.

Conclusiones

Es importante descartar alteraciones genéticas en adenomas hipofisarios de debut pediátrico y realizar estudio familiar. El gen AIP se asocia a la aparición de adenomas hipofisarios familiares (FIPA), causando un fenotipo más precoz y agresivo. Se hereda de forma autosómica dominante y causa una expresividad clínica variable dentro de una misma familia como ocurre en este caso. Actualmente existe una falta de consenso en la retirada completa de agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de los prolactinomas de origen familiar por mutación en el gen AIP.

SP2/d2d3-155 *Hipotálamo - Hipófisis*

APOPLEJÍA HIPOFISARIA COMO FORMA DE DEBUT CLÍNICO DE UN MACROPROLACTINOMA EN UN ADOLESCENTE

Bailen Vergara, A.[1]; Espinosa, N.[1]; Ruiz, L.[2]; Roig Riu, M.[3].

[1]Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España; [2]Hospital General Universitario, Alicante, España; [3]Hospital Vega Baja, SAN BARTOLOME, España.

Introducción

El 10 % de todos los tumores cerebrales pediátricos corresponden a masas localizadas en la silla turca y área paraselar y los prolactinomas corresponden a la mitad de las causas etiológicas de los adenomas en la población pediátrica.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un adolescente varón de 14 años que consulta en urgencias por cefalea hemicraneal izquierda de intensidad leve-moderada y opresiva de una semana de evolución y que en los últimos 3 días asocia visión borrosa de ojo izquierdo. Refiere episodios de cefalea intermitente los días previos que cedían con analgesia habitual, sin otra sintomatología acompañante. En urgencias es valorado por oftalmología donde destaca una disminución de la agudeza visual de ojo izquierdo de 0.4 y con campimetría de ojo izquierdo compatible con defecto hemianópsico nasal subtotal. Ante la clínica descrita, se realiza TC craneal donde se aprecia aumento del tamaño de la silla turca ocupada por imagen isodensa con respecto al parénquima adyacente y ligeramente lateralizada izquierda, sospechoso de macroadenoma hipofisario, por lo que se ingresa y se solicita analítica hormonal objetivando prolactina de 280ng/ml (límite superior de normalidad para edad y sexo 16.1 ng/ml), con resto de parámetros hormonales dentro de la normalidad, y una RNM cerebral con tumoración selar de 24 mm de diámetro con importante componente hemático, que sugiere como primera sospecha un macroadenoma complicado con hemorragia intralesional. Ante los hallazgos descritos, se traslada a unidad de Neurocirugía de referencia donde se completa el estudio con Angio-TAC cerebral sin detectar alteraciones vasculares y se interviene vía transesfenoidal a las 24 horas. Tras la intervención se instaura tratamiento hormonal sustitutivo con corticoide, vasopresina y levotiroxina. Se realiza TAC de control objetivando ausencia de complicaciones inmediatas y a los 3 meses presenta en RNM práctica resolución de la gran masa visualizada en estudio previo con efecto masa sobre el quiasma óptico, solo apreciándose un área hipocaptante heterogénea en la mitad izquierda de la glándula hipofisaria que podría traducir restos de macroadenoma. En evolución posterior y seguimiento en consultas externas, presenta una diabetes insípida central que se controla con tratamiento sustitutivo, así como hipotiroidismo central también corregido con tratamiento hormonal sustitutivo.

Conclusiones

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios funcionantes en la edad infanto-juvenil se realiza por la presencia de los síntomas típicos relacionados con el exceso hormonal y/o por la objetivación de una masa selar. En el caso del prolactinoma, los síntomas relacionados con la acción de la prolactina no aparecen hasta después de iniciada la pubertad, por lo que el diagnóstico se hace por las secuelas

del efecto masa derivado del tamaño tumoral (cefalea y defectos visuales). En los prolactinomas la cirugía es tratamiento de elección en aquellos casos donde, por el tamaño o complicaciones, hay que hacer cirugía descompresiva o en casos con resistencia al tratamiento médico. Los macroprolactinomas pueden producir apoplejía hipofisaria como forma de debut clínico en la infancia, como sucedió en nuestro paciente, y clínicamente suele presentarse de forma súbita, asociando cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones de la agudeza visual, oftalmoplejia y disminución del nivel de conciencia. El tratamiento consiste en la descompresión quirúrgica selar transesfenoidal urgente y terapia sustitutiva con altas dosis de corticoides.

SP2/d2d3-156 *Hipotálamo - Hipófisis*

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN PRETÉRMINOS EXTREMOS CON PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

González Roca, I.; Zapata Martínez, C.; González Roza, L.; Sanz Fernández, M.; Mora Sitja, M.; Rodríguez Sánchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es una causa infrecuente de hipernatremia en el periodo neonatal y para el diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha. Las causas más frecuentes en este periodo son malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC), encefalopatía hipóxico-isquémica, meningitis o encefalitis, siendo menos frecuente la DIC secundaria a hemorragia intraventricular (HIV) severa en pretérminos extremos.

Presentamos dos casos de DIC en dos recién nacidos pretérminos (RNPT) extremos asociados a patología del SNC (meningitis bacteriana y HIV severa con hidrocefalia secundaria) que precisaron cirugía para colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP).

Descripcion de casos

Caso clínico 1. RNPT de 23+6 semanas de edad gestacional (EG) y múltiples problemas asociados a la prematuridad entre los que destacan sepsis tardía por *S. agalactiae* y ventriculitis con crisis eléctricas e hidrocefalia secundaria al mes y 5 días de vida.

A los 3 meses y 29 días de vida precisa ventriculostomía y colocación de VDVP. A las 48 horas de la cirugía comienza con irritabilidad y poliuria (6 cc/kg/h). En la analítica sanguínea destaca hipernatremia (159 mmol/L), osmolalidad plasmática elevada (316 mOsm/kg) y osmolaridad urinaria disminuída (80 mOsm/kg.)

Caso clínico 2. RNPT de 24+4 semanas de EG con problemas asociados a su prematuridad entre los que destacan meningitis por S. *epidermidis* y HIV grado III con hidrocefalia (figura 2) y crisis eléctricas secundarias. A los 2 meses y 16 días de vida se coloca VDVP. Treinta y tres días después de la intervención presenta empeoramiento clínico consistente en letargia, aumento distrés respiratorio y poliuria (9,5 cc/kg/h). En la analítica destaca hipernatremia (170 mmol/L), osmolalidad plasmática aumentada (344 mOsm/kg) y osmolaridad urinaria disminuida (133 mOsm/kg).

En ambos casos se confirma el diagnóstico de DIC. Se inicia tratamiento con desmopresina subcutánea (ampollas de 4 mcg/ml). Se diluye la desmopresina hasta conseguir 0.5 mcg/ml (1 ml en 7 ml de SSF). En ambos casos se comienza con dosis de 0.1 mcg/dosis de la dilución, que se administran con palomilla para minimizar el número de punciones a los neonatos.

Se ajusta el intervalo de administración de desmopresina según controles de diuresis, verficando poliuria de seguridad justo antes de la dosis. Ambos precisan tomar desmopresina cada 12 horas aproximadamente. Alimentados con lactancia artificial a demanda. Tras el inicio del tratamiento, se consigue buen control analítico y de la diuresis.

En ambos casos se evaluó el eje hipotálamo-hipofisario. La paciente 2 presentó déficit de cortisol (2.2 y 1.6 µg/dL) por lo que se inició tratamiento con hidrocortisona a dosis 8 mg/m2/día cada 12 horas. El resto de hormonas hipofisarias fueron normales.

Conclusiones

• Ante una hipernatremia persistente asociada a poliuria, a pesar de aportes adecuados de líquidos, se debe sospechar el diagnóstico de diabetes insípida.

• La presencia de poliuria asociada a síntomas neurológicos (letargia, somnolencia, irritabilidad) en pacientes RNPT extremos con patología asociada al SNC debe alertar sobre la posibilidad de DIC.

• El tratamiento de la DIC en neonatos es un reto. El riesgo de intoxicación hídrica y la imposibilidad de acceso libre al agua, pueden ocasionar fluctuaciones en la natremia que causen edema cerebral o deshidratación.

• La vía subcutánea en RNPT puede ser una buena opción, dado que permite ajustes más precisos de dosis.

SP2/d2d3-157 *Hipotálamo - Hipófisis*
ÉRASE UN CRANEOFARINGIOMA Y UNA BOLA DE NIEVE

Ovejero García, M.T.; Gómez Díaz, D.; Molina Suárez, R.; Garnier Rodríguez, M.B.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
El craneofaringioma es el tumor hipotalámico más frecuente en pediatría. A continuación se describen dos de las complicaciones postquirúrgicas, entidades poco frecuentes, que debemos detectar y tratar de manera precoz:

-El riesgo de desarrollar una fístula de líquido cefalorraquídeo es del 8-18%, siendo más frecuente en pacientes de menor edad y con cirugías previas.

-La meningitis aséptica recidivante o meningitis de Mollaret se ha relacionado con la infección por el virus herpes simple tipo 2, aunque también puede ser una complicación postoperatoria de los tumores intracraneales, derivada de la irritación meníngea por la manipulación quirúrgica, la sangre, y en el caso concreto del craneofaringioma, la liberación de cristales de colesterol tras la fenestración del componente quístico.

Descripción del caso
Presentamos el caso de un varón de 3 años y 5 meses de edad. RNPT (36 sem) PAEG (3150 gr). Vacunado según calendario. Sin antecedentes personales de interés.
Es diagnosticado de un tumor del área selar (probable quiste de bolsa de Rathke inicialmente), en contexto de RMN craneal realizada por pérdida de agudeza visual de 3 meses de evolución.
Se realiza drenaje del quiste en dos ocasiones, con confirmación histológica de craneofaringioma adamantimomatoso (tras la segunda intervención) y finalmente, exéresis (en todo momento abordaje transesfenoidal).

A las 48 horas de la tercera cirugía, comienza con febrícula y decaimiento, realizándose punción lumbar, e iniciando tratamiento antibiótico, que se suspende tras el resultado negativo del cultivo.

6 días más tarde, se objetiva la presencia de rinolicuorrea, por lo que, se reinicia tratamiento antibiótico, confirmándose la existencia de fístula de LCR, precisando entrar en quirófano en dos ocasiones más para el cierre de la fístula (se emplea un colgajo vascularizado para el sellado).

Desde entonces, el paciente ha presentado dos episodios más de meningitis, con citoquímico patológico (pleocitosis con neutrofilia, hipoglucorraquia e hipertroteinorraquia) sin confirmación microbiológica, por lo que, se sospecha la meningitis aséptica recidivante, como etiología más probable.

Como otras comorbilidades, el paciente presenta un déficit combinado de hormonas hipofisarias: diabetes insípida, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal centrales, y recibe tratamiento sustitutivo.

Conclusiones
-El empleo de colgajos vascularizados disminuye el riesgo de aparición de fístula de LCR.

-La meningitis de Mollaret cursa con episodios recurrentes de fiebre e irritación meníngea, de pocos días de duración, que se resuelven de forma autolimitada, sin ocasionar secuelas neurológicas. Precisa cobertura antibiótica hasta el resultado de los cultivos microbiológicos.

-Se ha detectado un aumento de citoquinas inflamatorias (IL6 y TNFa) en el citoquímico del LCR de estos pacientes, que contribuye a la producción de prostaglandinas, responsables de los síntomas (fiebre, decaimiento, rigidez). La indometacina es el único fármaco que ha demostrado (en adultos) beneficio en el tratamiento de esta entidad, ya que, al ser un antiinflamatorio no esteroideo, frenaría la producción de mediadores inflamatorios.

No existe experiencia en pediatría, aunque en consenso con el servicio de Neurocirugía de nuestro hospital, se ha propuesto el tratamiento empírico con este fármaco en el caso de un nuevo episodio de meningitis, aunque hasta la fecha, el paciente continua asintomático.

SP2/d2d3-158 *Hipotálamo - Hipófisis*
HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO DE EVOLUCIÓN INESPERADA

Martínez Hernández, I.; Romero Egea, M.J.; Escribano Muñoz, A.; Martos Tello, J.M.; Pino Ruiz, E.; Montalba Méndez, C.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción
El hipopituitarismo congénito (HC) está caracterizado por un déficit múltiple de hormonas hipofisiarias en el que se incluye el déficit de somatotropina (GH), tirotropina (TSH), lactotropina (prolactina), corticotropina (ACTH), gonadotropinas (LH y FSH) y/o vasopresina (ADH). La etiología es genética variable y puede ser compleja admitiéndose en la actualidad el origen oligo o digénico. La presentación clínica es muy heterogénea y varía desde cuadros graves de hipoglucemia o colestasis neonatales, hasta presentaciones tardías con retardo puberal,

impotencia o infertilidad. También puede estar asociado a defectos estructurales del cerebro y de la línea media. A continuación presentamos el caso de una niña con un hipopituitarismo congénito con diabetes insípida (DI) que no responde a ADH.

Caso clínico

Niña remitida a los 7 meses por escasa ganancia ponderal desde hace 3 meses con poliuria, polidipsia e hipernatremia de 163 mEq/L. Antecedentes familiares: padres con consanguinidad lejana. Tía materna: síndrome silla turca vacía. En exámenes complementarios: FSH 21 mUI/ml, LH 5.7 mUI/ml, estradiol <5 pg/ml, prolactina 864 mUI/L, TSH 5.3 µUI/ml, T4L 0.62 ng/dl, Cortisol basal 0.4 mcg/dl, ACTH basal 6 pg/ml, IGF-1 24 ng/ml. ADH 1.2 pg/ml para osmolaridad plasmática 313 mOSm/Kg (VN: 1-3 pg/ml). Test de desmopresina con respuesta parcial del 28%. RM cerebral con ausencia de hiperseñal en T1 de neurohipófisis. Se diagnostica de HC. Ante déficit de ACTH y TSH se inicia tratamiento con Hidroaltesona y L-tiroxina, y ante sospecha DI central (DIC) se inicia tratamiento con desmopresina a dosis ascendentes, sin adecuada respuesta a dosis altas, por lo que ante posible hipotonicidad de médula renal y alimentación alta en solutos-líquidos, se sustituye por Tiazidas con buena respuesta. Valorada por Genética Médica con ArrayCGH y estudio de genes causales de HC (LHX4, LHX3, HESX1, PROP1, SOX3, POU1F1) sin hallazgos patológicos. A los 18 meses se asocia al tratamiento GH. Buena evolución clínica hasta los 2 años, que comienza con escasa ganancia ponderal y aumento de la poliuria-polidipsia e hipernatremia leve, por lo que se decide ingreso para cambio de Hidroclorotiazidas por Desmopresina. Peso: 8.6 kg (p<1, -2.71 DE). Talla: 79.4 cm (p2, -2.23DE). IMC: 13.64 % (p2, -2.17 DE). Se inicia desmopresina subcutánea a dosis ascendentes sin obtener respuesta a dosis altas. Se rehistoria a la familia: prima hermana del padre con historia de poliuria-polidipsia que “no ha respondido a ningún tratamiento”. Prima de ésta con igual clínica. Se solicita estudio genético de DI nefrogénica (DIN) y se reinician Tiazidas. Genética: homocigota para el cambio c439G>A (p.ALA 147Thr) en gen AQP. Padre y madre portadores heterocigotos. Cifras de Copeptina solicitadas antes del inicio de tratamiento: 121.4 pmol (VN: 0,9-14.1).

Conclusión

El HC es una enfermedad infrecuente que puede mostrar un espectro clínico muy variable, incluyendo DIC. La DIN se caracteriza por una resistencia del riñón a la acción de la ADH. El 90% se presenta en varones ligado a X y solo el 10% a mutaciones en el gen de tipo acuaporina-2 (AQP2), que afectan a pacientes de ambos sexos. Es necesario plantear este diagnóstico ante la ausencia de respuesta a ADH. La copeptina como marcador indirecto de la ADH se correlaciona mejor con la osmolaridad plasmática, ofreciendo una mayor estabilidad y medición más sencilla y precisa. La ADH presenta una vida media muy corta y puede llevar a una mala interpretación como ocurrió en nuestro caso.

SP2/d2d3-159 *Hipotálamo - Hipófisis*

LA HIPERTENSION INTRACREAL BENIGNA NO ES SIEMPRE TAN BENIGNA

Romero Moreno, L.; Bacete Cebrián, S.; Valero Menchén, P.; Castaño De La Mota, C.; Sanjurjo Jiménez, I.; Sentchordi Montané, L.

Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Introducción

El síndrome de la silla turca vacía se caracteriza por la herniación del espacio subaracnoideo en la zona selar produciendo una compresión hipofisaria en grado variable. De etiología poco clara, una de las hipótesis que se postula es el aumento mantenido o intermitente de la presión del LCR. Se estima que entre 25-80% de los pacientes afectos de hipertensión intracraneal benigna (HTIC) tienen este hallazgo. Las alteraciones hormonales aparecen hasta en 19% de los pacientes siendo el déficit de GH la alteración hormonal más frecuente, seguida de la insuficiencia suprarrenal secundaria, el hipotiroidismo y el hipogonadismo

Descripción del caso

Mujer de 16 años en seguimiento por obesidad; ganancia ponderal entre los 11 y 13 años, atribuida a malos hábitos alimentarios y sedentarismo. Menarquia 12 años. Antecedentes personales: Cefalea diaria desde los 13 años. En examen oftalmológico presenta papilas sobreelevadas y alteración del campo visual (CV). En Neuropediatría es diagnosticada de HTIC benigna. En RM (resonancia magnética) inicial se detecta microadenoma hipofisario vs. quiste bolsa Rathke de 9x10mm. Inicia tratamiento con Acetazolamida y es remitida a endocrinología para valoración.

Evolución

En primera valoración endocrinológica presenta índice de masa corporal (IMC) 32,8. Se realiza estudio hormonal basal confirmando normalidad. Se indica dieta y ejercicio con buena adherencia; presenta pérdida ponderal de 10 kg e IMC al cabo de 6 meses de 29,4.

Mantiene cefalea frecuente por lo que un año tras el diagnóstico inicia Topiramato. En controles oftalmológicos presenta tendencia a la mejoría del CV.

Al cabo de un año y medio comienza a referir disminución del apetito, aumento de las horas de sueño y caída de cabello. Tras el confinamiento (COVID19) refiere astenia marcada, inapetencia, malestar abdominal, caída de cabello y alteración del patrón

de sueño con reglas regulares. En exploración física: IMC 26.4 (pérdida de 20 kg en dos años), TA: 114/74 mm Hg, piel seca y pálida, estrías blanquecinas y piel redundante, resto normal. Se remite a Psicología donde se descarta trastorno de la conducta alimentaria y depresión. En analítica destaca: Hemoglobina 10.3 g/dL, Ferritina < 6 ng/ml, cortisol 5,3 mg/dl, ACTH 10,70 pg/ml. Se realiza test de ACTH (0 min: ACTH<5 pg/ml, cortisol 7,7 mcg/dl; +60 min: ACTH: 8.04 pg/ml, cortisol 22.5 mcg/dl). En la RMN hipofisaria presenta silla turca parcialmente vacía con ampliación del LCR en la silla turca con adelgazamiento y concavidad del margen superior de la adenohipófisis.
Tras confirmar insuficiencia suprarrenal secundaria a silla turca vacía por HTIC crónica inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, recibiendo pauta basal y pauta de estrés con mejoría temprana de la clínica.

Conclusiones
1. La silla turca vacía aparece en el contexto de la HTIC benigna, siendo en la mayoría de los casos un hallazgo radiológico silente.
2. La realización de RM seriadas en pacientes con HTIC benigna y la comparación con estudios previos debe formar parte del seguimiento. La interpretación de las mismas debe realizarse por radiólogos con experiencia.
3. La sintomatología de la insuficiencia suprarrenal es altamente inespecífica, requiriendo para su diagnóstico un alto nivel de sospecha.
4. El retraso diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal tiene consencuencias deletéras para la salud del paciente.

SP2/d2d3-160 *Hipotálamo - Hipófisis*
NEUROIMAGEN EN DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Valdés Montejo, I.[1]; De Castro Vecino, M.D.P.[1]; Álvarez Fernández, M.L.[2]; Quiroga González, R.[2]; Fernández Rodríguez, A.N.[2]; Regueras Santos, L.[2].

[1]Complejo Asistencial de León, León, España; [2]Complejo Asistencial de León, leon, España.

Introducción
La diabetes insípida central (DIC) es un trastorno endocrinológico debido a un déficit de síntesis de hormona vasopresina, cuyo tratamiento se basa en la administración de su análogo sintético. Es causado por múltiples etiologías como tumorales, autoinmunitarias o idiopáticas. En su estudio, es fundamental la realización de una RMN craneal-hipofisaria donde el hallazgo más característico, aunque inespecífico, es la atenuación de la señal hiperintensa típica de la neurohipófisis. Los estudios analíticos hormonales y de marcadores tumorales también ayudan a orientar la posible etiología.

Descripción de los casos
Presentamos cuatro casos clínicos de diabetes insípida central, secundaria a diferentes etiologías, que seguimos en nuestro centro. Todos ellos presentaban la clínica típica de polidipsia y poliuria y se encuentran adecuadamente controlados con desmopresina.

Caso 1: niño de 6 años con poliuria y polidipsia de tres semanas de evolución, que presenta en la neuroimagen un engrosamiento del tallo hipofisario (4 mm) junto con pérdida de la señal hiperintensa de la neurohipófisis; actualmente en seguimiento para poder filiar mejor la etiología causante de dicho trastorno con estudios sucesivos de RMN craneal. Sin otros déficits hormonales en este momento.
Caso 2: niña de 14 años con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (ADH, GH y TSH) en seguimiento desde hace 10 años, con ausencia de neurohipófisis en la RMN craneal, junto a una lesión nodular en el tallo hipofisario que realza con contraste endovenoso, pendiente de filiar anatomopatológicamente.

Caso 3: niña de 5 años que tras un TCE grave por accidente de tráfico a los 14 meses de vida, inicia clínica de poliuria y polidipsia por déficit de ADH asociado a otros déficits hormonales hipofisarios (GH), todo ello secundario a una sección del tallo hipofisario.

Caso 4: niña de 9 años que a la edad de dos meses es diagnosticada de una lesión tumoral hipofisaria, resecada quirúrgicamente al año de vida y que desarrolla clínica de poliuria y polidipsia tras la intervención, con déficit de ADH en controles analíticos e imagen radiológica de lesión del tallo hipofisario secundaria a la cirugía sobre el área hipofisaria. Actualmente también asocia otros déficits hormonales hipofisarios (ACTH, TSH y GH).

En estos pacientes se hace un seguimiento estrecho en consultas externas para valorar otros posibles déficits hormonales asociados.

Conclusión
La DIC se puede manifestar con una amplia variedad de imágenes radiológicas, aunque algunos hallazgos pueden ser inespecíficos, como se puede ver en los casos que presentamos. Es importante en algunos casos realizar RMN craneales seriadas para determinar cualquier cambio en la neuroimagen que nos oriente más hacia su diagnóstico etiológico definitivo.

SP2/d2d3-161 *Hipotálamo - Hipófisis*
PANHIPOPITUITARISMO ASOCIADO A SORDERA NEUROSENSORIAL Y RIGIDEZ CERVICAL

Greciano Calero, P.; Moratalla Jareño, E.; Caimari Jaume, M.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
El panhipopituitarismo es un síndrome causado por el déficit de dos o más hormonas hipofisarias. La clínica varía en función de los ejes hormonales afectados y de la forma y edad de inicio. Su etiología es múltiple, existiendo causas adquiridas (neoplasias, traumatismos, infecciones, patologías infiltrativas o vasculares), genéticas e idiopáticas.

Descripción del Caso
Acude a nuestro hospital un niño de 7 años procedente de Marruecos. La familia, con la que existe barrera idiomática, cuenta que el paciente sigue tratamiento con levotiroxina desde el año de edad y somatotropina desde hace un año y medio, aunque no sabe especificar la patología ni aporta informes del país de origen. Como antecedentes familiares, los padres son consanguíneos, tiene dos hermanos de 9 y 4 años sanos y la madre cuenta historia de un aborto previo.

A la anamnesis, destaca un marcado retraso del neurodesarrollo con hipotonía desde los 2 meses de edad, inicio de deambulación a los 3 años y ausencia de lenguaje. A la exploración física, presenta talla baja (p<1, -4,44 DE), orejas de implantación baja, protrusión de hueso occipital, cuello ancho y corto, mamilas separadas, miembros inferiores cortos, micropene de aspecto palmeado y bolsa escrotal vacía (*ver Imagen 1*).

En analítica hormonal presenta hipotiroidismo central, déficit de prolactina y de IGF-1 e hipogonadismo sin obtenerse respuesta a test de BHCG con marcadores tumorales negativos. El cariotipo es 46XY y arrays normal. Se solicitan ecografías cervical, abdominal y escrotal evidenciándose una disgenesia grave de glándula tiroides, testes pequeños con alteraciones de la ecogenicidad, el derecho en conducto inguinal y el izquierdo en cavidad abdominal, resto normal. La edad ósea es acorde. La RMN cerebral revela una disminución del volumen adenohipofisario con neurohipófisis eutópica y malformación de Chiari I con platibasia. En estudio de despistaje se descarta defecto de glicosilación de proteínas y rashopatías.

Con diagnóstico de panhipopituitarismo, se cursa ampliación de estudio genético hallándose una variante en homocigosis en el gen LHX3.

Dada las anomalías esqueléticas descritas, se completa estudio con serie ósea donde se objetiva incurvación de ambos cúbitos y una TC a nivel cervical que muestra invaginación basilar, retropulsión odontoidea e impronta sobre el surco bulbo-protuberancial.

Se realiza valoración otorrinolaringología presentando hipoacusia de predominio neurosensorial moderada grado II BIAP.

El estudio cardiológico previo al inicio de tratamiento con somatotropina no muestra alteraciones, el fondo de ojo es normal aunque presenta exotropia.

En la actualidad, el paciente de 8 años y 8 meses sigue en tratamiento con levotiroxina y somatotropina a dosis de 0.025 mg/kg/día presentado buena respuesta sin objetivarse efectos secundarios. Se ha realizado orquidopexia de teste izquierdo, pendiente de intervención del derecho.

Conclusiones
1. La causa más frecuente de panhipopituitarismo en la infancia son los tumores intracraneales. Existen otras etiologías que tendrán que contemplarse en ausencia de estos, como las causas genéticas sobre todo en casos congénitos.
2. El diagnóstico temprano en niños es esencial para instaurar un tratamiento precoz y evitar posibles secuelas neurológicas y sobre el crecimiento.
3. El gen LHX3 codifica un factor de transcripción necesario para el desarrollo de la hipófisis y la especificación de las neuronas motoras y su mutación se asocia a panhipopituitarismo, columna vertebral cervical rígida y sordera neurosensorial.

SP2/d2d3-162 *Hipotálamo - Hipófisis*
PANHIPOPITUITARISMO EN PACIENTE CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO I, ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE

Escuer Morell, M.; Bosch Muñoz, J.; Llena Isla, P.; Sòria Gili, X.

Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción
La afectación del eje hipotálamo-hipofisario es poco frecuente en los pacientes con neurofibromatosis tipo I (NF1) pero es relativamente común el déficit de hormona de crecimiento (GH) asociado a NF1 en ausencia de patología selar o supraselar. Se han identificado causas estructurales como adenomas hipofisarios o hidrocefalia como causa de afectación del eje hipotálamo-hipofisario en pacientes con NF1. Presentamos un caso clínico de panhipopituitarismo asociado a NF1.

Descripción del caso
Recién nacida que a la hora de vida presenta hipoglucemia de 20mg/dl detectada en control de glucemia realizado por macrosoma. Nace a las 40sg con peso de 4100g (+1.87DE) y talla de 50cm (-0.07DE). Las ecografías prenatales son normales. Como antecedentes familiares la abuela paterna, el padre y la tía paterna están afectos de NF1. En la exploración al ingreso destaca hipotonía axial, poca respuesta a estímulos y succión pobre. Se inician aportes de glucosa parenterales hasta 8mg/kg/min y posteriormente nutrición enteral por sonda nasogástrica. En la analítica inicial destaca Cortisol 44nmol/L (221-780), ACTH <5pg/ml (5-46), TSH 5,33mU/L (1,36-8,8), T4L 9,4pmol/L (12,9-26,1) T3L 3,85pmol/L (4,5-10,5), GH 12.2mU/L (0,16-13), 17-OH-Progesterona 1,92 nmol/L, Bilirrubina indirecta 14mg/dl con bilirrubina directa 4mg/dl. Se inicia hidrocortisona oral a 20mg/m2 mejorando la hipotonía, el tono muscular y la letargia. La ictericia prolongada mejora con el inicio de hidrocortisona.
Al mes de vida, aparecen manchas cutáneas color café con leche con crecimiento progresivo, 3 de ellas presentan un diámetro de 1,5cm y 5 de entre 0,5-1cm, son valoradas por dermatología y dado que cumple dos criterios mayores se realiza el diagnóstico de NF1. La RMN cerebral muestra una anomalía congénita del eje hipotálamo-hipofisario con neurohipófisis ectópica e hipoplasia de adenohipófisis sugestivo de hipopituitarismo, presenta múltiples lesiones de vacuolización supra e infratentorial y displasia vascular compatible con NF1. El estudio genético identifica la presencia en heterozigosis de la variante patogénica c.574C>T (p.Arg192*) en gen NF1.

Evolución
A los 2 años presenta retraso de crecimiento e inicia tratamiento sustitutivo con GH a 0.035mcg/kg/día tras un test de estímulo con un pico de GH <10 ng/ml (límite establecido en ese momento). A los 3 años se detecta hipotiroidismo central TSH 0.62 mU/L (0.4-4), T3 66 ng/dl (82-180) y T4L 12.8 pmol/L (10.3-24.5) y se inicia levotiroxina 25mcg/dia que se aumenta progresivamente hasta 75 mcg/día. Recibe tratamiento con hidrocortisona a 8-10 mg/m2 que se ajusta según superficie corporal y controles hormonales sucesivos.

A los 10 años inicia botón mamario bilateral y tras evidenciar una no progresión de la pubertad y persistencia de Tanner S2P1 se realiza un test de estímulo con GnRh que muestra ausencia de respuesta de gonadotrofinas (pico máximo FSH 4.9U/L, LH 0.4U/L y estradiol <0.073nmol/L). A los 14 años inicia el protocolo de tratamiento de inducción de la pubertad con estrógenos transdérmicos y edad ósea (EO) de 11,5 años presentando un correcto progreso del desarrollo puberal y pendiente de presentar menarquia. A los 15 años se hace transición de GH a dosis de adulto (0.8mg/día) con talla 152.5cm (-1.52DE) y EO 13 años.

Conclusiones
El panhipopituhitarismo asociado a NF1 es una patología poco frecuente. En pacientes con NF1 es necesario hacer seguimiento del crecimiento, desarrollo puberal, hormonas corticoideas y tiroideas para poder detectar patología del eje hipotálamo-hipofisario. Son necesarios más estudios con cohortes extensas de pacientes con NF1 para evaluar la asociación de ésta con el panhipopituitarismo.

SP2/d2d3-163 *Hipotálamo - Hipófisis*
SINDROME DE HIPEREXCITABILIDAD SIMPÁTICA PAROXÍSTICA TRAS INTERVENCIÓN DE CRANEOFARINGEOMA

Corredor Andrés, B.; Huidobro Labarga, B.; Dominguez Pinilla, N.; Del Valle, M.; Villalba Castaño, C.; Velilla Antolín, D.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción
Una minoría de pacientes que sobreviven a lesión cerebral adquirida desarrollan un síndrome de hiperactividad simpática paroxística (SHS) que puede persistir durante semanas o meses, consistente en episodios periódicos de taquicardia, hipertensión arterial, sudoración, hipertermia y posturas de decorticación/descerebración, a menudo en respuesta a estímulos externos.

La fisiopatología no se conoce completamente, se cree que es un síndrome de “desconexión” con paroxismos impulsados por una pérdida de control inhibitorio cortical sobre los centros regulares (hipotálamo) del tono simpático. El diagnóstico es de ex-

clusión. Las estrategias terapéuticas están dirigidas al alivio sintomático, con escasos datos en literatura sobre evolución clínica de estos pacientes. Presentamos un caso clínico con SHS tras intervención de recidiva de craneofaringioma.

Caso clínico

Presentamos una niña de 13 años en seguimiento desde los 5 años por panhipopituitarismo secundario a intervención de craneofaringioma.

A los 11,7 años presenta una recidiva tumoral (Imagen 1) por lo que precisa reintervención quirúrgica.

A los tres meses de la intervención, la paciente comienza con hipertonía progresiva del hemicuerpo izquierdo, ingresando en varias ocasiones por episodios paroxísticos de fiebre, taquicardia, taquipnea, descantándose patología infecciosa, respiratoria y cardiológica.

Ante la sospecha de un SHS, a los 6 meses de la intervención, se inicia tratamiento con baclofeno, clonazepam junto con inyección de toxina botulínica en extremidad superior izquierda por presentar espasticidad dolorosa; propanolol para la hipertensión y taquicardia. Al año, se inicia tratamiento antiepiléptico por presentar crisis convulsiva parcial compleja, mejorando su patrón de sueño y estado de alerta durante el día.

A nivel endocrino-metabólico la paciente presenta panhipopituitarismo en tratamiento sustitutivo. No reiniciado tratamiento con GH presentando el fenómeno "Growth without GH". Además, asocia síndrome metabólico con DM tipo 2, obesidad central, e hígado graso no alcohólico en tratamiento con análogos GLP-1 a dosis de 1.2 mg/día sc por mala tolerancia a metformina. Remarcar que la paciente ha oscilado en el mismo peso con mejoría del perfil glucémico.

A los 8 meses del inicio de la terapia para SHS, ha mejorado sustancialmente su calidad de vida, disminuyendo los episodios de taquicardia, taquipnea y fiebre; aumentado su autonomía con mejoría de la movilidad física e integración social.

En la tabla 1 se observa la evolución de los parámetros clínicos y los fármacos iniciados.

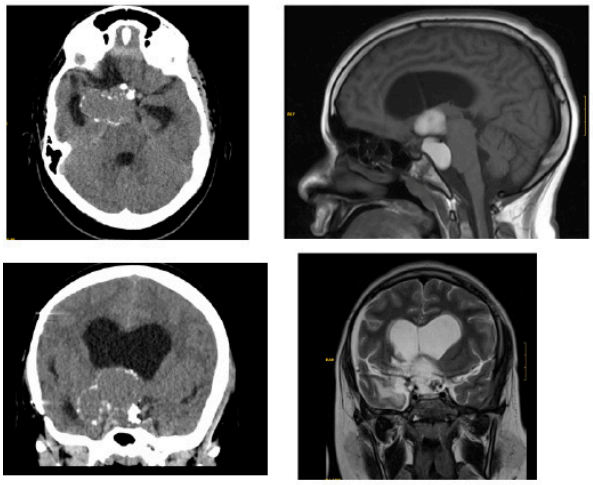
Conclusiones

- El SHS, es una entidad infrecuente, en la que debemos pensar en pacientes con daño cerebral y sintomatología simpática (fiebre, sudoración, taquicardia, hipertensión) no justificada por otras causas.

- El tratamiento precoz y abordaje multidisciplinar mejora el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Tabla 1.

Edad (años)	FC	TA	FR	Talla cm	IMC (DE)	% Grasa	Hb1Ac	Evento	Tratamiento
5	-	110/65	-	111.5	3.46	-	-	Diagnóstico	-Diagnóstico- 1ª cirugía
8,2	-	98/42	-	133,5	2,58		-	Seguimiento	Levotiroxina
									Desmopresina Hidrocortisona
9,8	-	113/69	-	137,8	3,98	-		Seguimiento	Levotiroxina Desmopresina Hidrocortisona GH (inicio)
10,9	-	112/64	-	147,5	3,84	-		Seguimiento	Levotiroxina Desmopresina GH
11.7	67	107/68	13	*151*	*3,79*		13,2%	Reintervención	Se suspende: GH Se añade: Metformina (mala tolerancia) Análogos GLP-1
12,3	112	125/72	39	153,4	3,36	37,5	7,3%	Sospecha SHS	Se añade: Estrógenos Clonazepam Baclofeno Propanolol Toxina botulínica Rehabilitación
12,6	93	119/79	45	153,4	3,07	43,3	5,4%		Se añade: Oxcarbazepina
13	102	109/58	32	155	3,66	46,6%	5,8%	Última visita	Levotiroxina Desmopresina Hidrocortisona Estrógenos Análogos GLP-1 Clonazepam Baclofeno Propanolol Rehabilitación



SP2/d2d3-164 *Hipotálamo - Hipófisis*

UNA EVOLUCIÓN INESPERADA: DIABETES INSÍPIDA ADÍPSICA

Ibáñez Marín, S.; Momblán De Cabo, J.; García Escobar, I.; Gómez Llorente, J.L.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción

La diabetes insípida adípsica (DIA) es un trastorno poco común que consiste en diabetes insípida central (DIC) y una respuesta de sed deficiente o ausente a la hiperosmolalidad.

Se ha descrito solo en aproximadamente 100 pacientes. La DIC ocurre con frecuencia en ciertas condiciones, como tras intervención quirúrgica cerebral, mientras que la combinación de DIC y sed desordenada es más rara.
El diagnóstico se centra en la confirmación de la DIC seguida de la documentación de una sed anormal o ausente en respuesta a un estímulo hipertónico.
El tratamiento se centra en la revaluación frecuente de la ingesta hídrica diaria prescrita con tratamiento antidiurético fijo (desmopresina) y detección de comorbilidades.
Si bien se ha descrito la recuperación espontánea de la respuesta de sed, a pesar de la persistencia de la DI asociada, ésta parece ser la excepción y no la regla en la mayoría de los casos.

Caso clínico
Preescolar de 19 meses derivado a nuestro hospital tras episodio convulsivo caracterizado por clonias de miembros superiores y pérdida de conciencia. En RM cerebral realizada se informa de tumoración intracraneal supratentorial sugestiva de alto grado. Se realiza intervención quirúrgica diagnosticándose por anatomía patológica de un meningioma atípico intracerebral grado II asociándose como complicaciones postquirúgicas un infarto maligno de ACM con hemiparesia residual, epilepsia focal e hidrocefalia tratada con VDVP.

Tras la intervención, en UCIP, presenta trastornos de sodio variables con hallazgos clínicos y analíticos de SIADH, síndrome pierde-sal y diabetes insípida, con resolución de los dos primeros cuadros, persistiendo inicialmente una diabetes insípida con buena respuesta a desmopresina.

Tras paso a planta presenta varios episodios de deshidratación hipernatrémica con hasta valores de Na 190mEq/l en el contexto de diabetes insípida central secundaria con importantes variaciones de diuresis y cifras de sodio que requirieron desmopresina con variable respuesta y necesidad de administración.

Tras el alta precisa tratamiento intermitente con desmopresina hasta un año después que se retira medicación sin referir aumento de diuresis ni complicaciones, con necesidad de desmopresina solo de forma puntual y necesitando aportar líquidos por presencia de una adipsia permanente.

Desde la intervención ha ingresado en tres ocasiones por deshidratación hipernatrémica tras procesos agudos por rechazo de ingesta oral, sin aumento aparente de la diuresis, con resolución tras sueroterapia y dosis aisladas de desmopresina, debido todos ellos, a no haber realizado ingesta liquida de forma adecuada.

Conclusiones
• La DIA es un trastorno poco común y presenta varios desafíos de diagnóstico y manejo. La rareza de la enfermedad explica la experiencia limitada en el tratamiento. Probablemente nuestro caso presentó una DIA con resolución posterior de la DI y persistencia de la adipsia, algo descrito como bastante infrecuente.
• Existe una morbilidad significativa asociada con esta afección, como se observa en nuestro caso, que incluye hipernatremia grave e ingresos hospitalarios recurrentes, lo cual contribuye a tasas altas de mortalidad.
• La educación y el apoyo para los pacientes y sus familias son fundamentales ya que la DIA a menudo implica un tedioso mantenimiento de registros y una estricta adherencia siendo fundamental la evaluación frecuente y la estrecha vigilancia.
• Según los escasos estudios disponibles hasta la actualidad sospechamos que la probabilidad de que la sed se recupere más allá del primer año posquirúrgico es pequeña.

SP2/d2d3-165 *Genética*
ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y LIPÍDICO. LA GENÉTICA COMO PILAR FUNDAMENTAL
Pérez Gordón, J.; Megido Armada, A.; Mayoral González, B.; García García, R.; Coto García, E.; Riaño Galán, I.
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
Las alteraciones como la hiperglucemia o el metabolismo lípídico son muy frecuentes en la consulta de endocrinología pediátrica. En la mayoría de los casos no se atribuyen a una etiología concreta pero en algunas ocasiones los estudios genéticos nos dirigen a su causa.

Caso clínico
Varón de 10 años remitido a consulta por hiperglucemia en ayunas en tres determinaciones previas y perfil lipídico alterado (Glucosa 114mg/dL, Insulina 3,8µU/mL, HbA1C 6.2%, CT 269mg/dL LDL 195mg/dL, HDL 61 mg/dL, TG 68 mg/dL). En la primera consulta se detecta también talla baja (-2.43DE).
EF: Fenotipo normal. Armónico. Prepúber. Sin otros datos de interés.
AP: Embarazo gemelar. FIV. EG: 36+2s. RN: Peso 2095g (-1.06DE), Longitud 45cm (-0.87DE).
AF: Madre hiperglucemia en ayunas (dieta), hipotiroidismo, talla -2.56DE. Padre hipercolesterolemia (dieta). Familia materna: Diabetes en abuelos (ADO) y en cinco tíos (dos con ADO). Familia paterna: hipercolesterolemia abuelo y bisabuelos.
Metabolismo hidrocarbonado: Autoinmunidad para DM1 negativa. Persiste hiperglucemia pre y post-

prandial en registro domiciliario y en CGM (iPro2): Glucosa promedio 125mg/dl; TIR 90%; >150mg/dl 10%; <70mg/dl 0%; HbA1C estimada 6%. Estudio genético para MODY: portador heterocigoto para dos variantes en GCK p.Glu70Lys (origen materno) y en ABCC8 p.Asp1192Met fs*16 (c.3574delG) (origen paterno), probablemente patogénicas. Actualmente tratamiento dietético.

Metabolismo lipídico: Persistencia de valores de CT y LDL en ascenso. Tratamiento inicial con dieta sin mejoría. Estudio genético: heterocigoto de variante LDLR c.1966 C>A, p.His656Asn, exón 13 (origen paterno), probablemente patogénica. A los 12 años y 7 meses CT 313mg/dL, LDL 231 mg/dL, por lo que se inicia tratamiento con pravastatina.
Crecimiento: Continúa con talla baja en la evolución. Estudio inicial con IGF-1/IGFBP-3 normales y edad ósea acorde. Test de clonidina normal (GH 90min 12,60ng/mL). Talla actual -2.61DE. Pendiente ampliar estudios.

Comentarios
En los casos de hiperglucemia moderada con autoinmunidad negativa y antecedentes familiares de diabetes es recomendable realizar estudio para diabetes MODY. En nuestro paciente se detectaron dos mutaciones en los genes GCK y ABCC8 heredadas de madre y padre respectivamente.

Se ha descrito asociación con talla baja en algunos tipos de diabetes tipo MODY. Sin embargo, hasta la fecha no se han relacionado casos de talla baja atribuidos a las variantes halladas en nuestro paciente de forma independiente. Sería conveniente realizar estudios en este sentido, si bien el antecedente de talla baja en la madre obliga a dirigirlos hacia otras posibles causas genéticas.

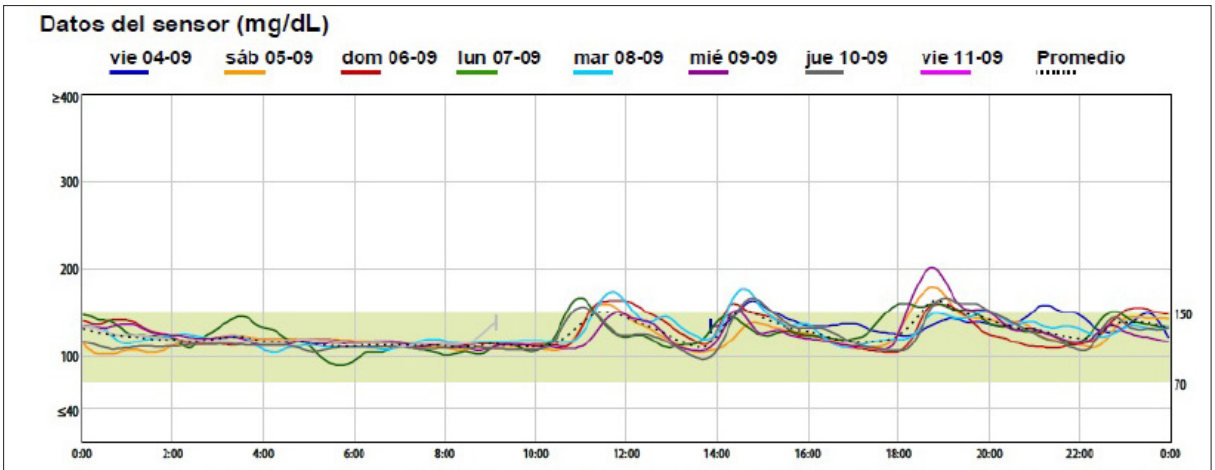
Ante la presencia de dislipemia persistente tras instaurar medidas higiénico-dieteticas se debe orientar hacia una posible causa genética e iniciar tratamiento con estatinas para evitar complicaciones cardiovasculares a largo plazo, en especial si presenta otros factores de riesgo como la diabetes.

SP2/d2d3-166 *Genética*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTE CON SÍNDROME DE SHORT POR MUTACIÓN EN PIK3R1

Sanz Fernández, M.[1]; Mora Sitja, M.[1]; González Roca, I.[1]; Carrascón González Pinto, L.[1]; Rodríguez Sánchez, A.[1]; Araujo Vilar, D.[2].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Introducción
El síndrome de SHORT es una lipodistrofia no progresiva que se manifiesta principalmente por la falta de grasa subcutánea en cara, tórax y extremidades superiores. Las características principales son la lipoatrofia y la resistencia a la insulina. SHORT es el acrónimo de S= estatura, H= hiperextensibilidad de las articulaciones o hernia (inguinal), O= depresión ocular, R= anomalía de Rieger, T= retraso de la dentición.



	vie 04-09	sáb 05-09	dom 06-09	lun 07-09	mar 08-09	mié 09-09	jue 10-09	vie 11-09	Promedio/total
Nº valores del sensor	122	288	288	288	288	288	288	110	1.960
Máxima	163	178	163	166	176	201	166	138	201
Mínima	121	102	104	90	104	105	96	111	90
Promedio	139	123	126	126	127	125	122	119	125
Desv. estándar	10	16	17	17	16	18	17	5	17
% dif. media absoluta	4,8	4,0	2,7	7,4	5,4	3,7	5,1	1,8	4,7
Correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nº calibraciones válidas	2	5	3	4	4	4	4	1	27
Designación	X							X	

Caso clínico
Niña en seguimiento por pubarquia prematura iniciada a los 6 años de edad con discreto adelanto de la edad ósea. En exploración física realizada a los 6 años y 3 meses se objetiva marcada acantosis nigricans cervical, axilar e inguinal. Presenta, además, delgadez generalizada (IMC -1.18 DE) con escaso panículo adiposo, braquidactilia de los metacarpianos, hipertelorismo, frente prominente, pabellones auriculares despegados e hipoatrofia de labios mayores.

Antecedentes personales: Embarazo gemelar bicorial biamniótico. EG 37+6 semanas. PRN: 1.970gr, (-2.59 DE), LRN: 44cm (-2.67 DE), PC: 30 cm (-2.56 DE). Hipercalciuria a los 7 años resuelta en el momento actual.
Antecedentes familiares: sin interés. No consanguinidad. Talla diana en 0.45 DE.

La analítica muestra cifras muy elevadas de insulina con glucemias en rango normal (insulina máxima tras SOG 2820.0 mUI/L), HbA1c 5.5%, perfil lipídico normal. Estudio genético del gen receptor de la insulina fue normal.

El estudio genético de lipodistrofias confirma mutación heterocigota en gen PIK3R1, compatible con síndrome de SHORT. El estudio familiar indica que se trata de una mutación de novo. Su hermano mellizo está sano.
Actualmente tiene 10 años y 6 meses, tiene talla en 0.3 DE e IMC -1.4 DE. Presenta acantosis marcada en cuello, axilas e ingles, cara triangular, frente prominente, hipertelorismo e hipoatrofia de cara, tórax, extremidades superiores y genitales. En SOG presenta insulina a los 120 min de 1378.0 mUI/L con glucosa 124 mg/dl. Sigue una alimentación saludable, evita tomar alimentos azucarados y practica ejercicio físico frecuente. Está en tratamiento con metformina. Realiza controles glucémicos, siendo en su mayor parte normales. Hiperglucemias aisladas en relación con transgresiones dietéticas. Mantiene cifras de HbA1c en rango normal (5.8%) y no ha presentado hipertrigliceridemia. El estudio de extensión descarta anomalías oculares y otras patologías acompañantes. Por el momento no se ha iniciado leptina (HbA1c <8% y TG <500 mg/dl).

Conclusiones
En este síndrome autosómico dominante, la lipodistrofia no progresiva se manifiesta principalmente por la falta de grasa subcutánea en la cara, el tórax y las extremidades superiores, respetando las piernas, la estatura delgada generalizada y, a veces, la pérdida local de grasa.
El diagnóstico de una lipodistrofia se basa en la anamnesis, la exploración física y la evaluación de la composición corporal, siendo ciertos hallazgos de laboratorio útiles en algunos casos.
La acantosis nigricans grave suele ser un estigma cutáneo habitualmente presente en muchas lipodistrofias.
Metabólicamente pueden presentar diabetes mellitus no cetósica con resistencia a la insulina.

SP2/d2d3-167 *Genética*
DESCRIPCIÓN DE 4 CASOS DE SÍNDROME DE RAHMAN

Márquez Marina, S.; Lázaro Rodríguez, I.; Román Villaizán, M.L.; Pérez Mohand, P.P.; Pérez De La Fuente, R.; Sánchez Del Pozo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome HIST1H1E o de Rahman (OMIM # 617537) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante debido a variantes patogénicas en el gen H1-4 (anteriormente HIST1H1E). Se describió por primera vez en 2017, reportándose hasta la fecha 47 individuos.

Se caracteriza por discapacidad intelectual variable y dismorfias faciales (frente alta, mejillas llenas, hipertelorismo y hendiduras palpebrales con inclinación descendente). Son típicas las anomalías cerebrales (la hipoplasia del cuerpo calloso es la más frecuente; también hidrocefalia y quistes aracnoideos). La criptorquidia, las alteraciones dentales (piezas pequeñas, separadas y cariadas), los problemas oftalmológicos, esqueléticos, cardiacos (defectos septales) y el hipotiroidismo son otros rasgos típicos.

Descripción de los casos
Se presentan 4 sujetos no emparentados, sin consanguinidad ni antecedentes familiares relevantes:

Caso 1: Varón de 16 años, en seguimiento por retraso psicomotor leve-moderado (con mayor afectación del lenguaje), TDAH, macrocefalia y malformaciones menores. Fenotípicamente destaca macrocefalia, piel fina, frente ancha, pirámide nasal fina, boca pequeña, micrognatia, dientes pequeños, tórax ancho, uñas hipoplásicas y dismetría de miembros inferiores (MMII).

Caso 2: Varón de 11 años, con diagnóstico prenatal de dilatación renal izquierda. Intervenido de Chari I, pieloplastia y criptorquidia. Presenta estrabismo divergente, retraso psicomotor leve y RMN cerebral con cuerpo calloso adelgazado, quistes de plexos coroideos y asimetría de hemisferios cerebelosos. En su evolución desarrolla hipotiroidismo primario no autoinmune con tiroides pequeño. Fenotípicamente tiene aspecto tosco, macrocefalia, occipucio prominente, frente abombada, hipertelorismo, dien-

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón
Edad al diagnóstico	16 años	11 años	4 años	7 años
Discapacidad intelectual	Leve-límite	Leve	Leve	Moderado
Talla (evolución del percentil en los años de seguimiento)	p3-p10	p3-p10	p75	p75-p90
Peso (evolución del percentil en los años de seguimiento)	p25-p75	p50-p90	p50-p97	p75
Perímetro cefálico	Macrocefalia (+3 DE)	Macrocefalia (+2.6 DE)	Macrocefalia (+3.8 DE)	+ 2.5 DE
Anomalías en la RMN cerebral	No	Chiari tipo I, hidrocefalia triventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso, quiste de plexos coroideos bilaterales y asimetría de hemisferios cerebelosos.	Ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo calloso, malrotación de hipocampos	Hipoplasia del cuerpo calloso, colpocefalia.
Crisis epilépticas	No	No	No	No
Criptorquidia	Sí, bilateral	Sí, bilateral	Sí, bilateral	No
Alteraciones del comportamiento	TDAH, conducta rígida, tics nerviosos	Sí (conducta rígida, aversión por texturas nuevas de los alimentos)	Estereotipias motoras	Rasgos autistas
Trastornos del sueño	Sí	No	-	-
Anomalías en la dentición	Dientes pequeños	Dientes pequeños, separados, semilunares, desgaste del esmalte.	Pequeños y semilunares	Dientes pequeños, morfología semilunar.
Anomalías faciales	Frente ancha, pirámide nasal fina, boca pequeña, micrognatia con mentón puntiagudo.	Frene abombada, fenotipo tosco, hipertelorismo discreto.	Frente alta, hipertelorismo leve, globos oculares prominentes, nariz pequeña.	Línea anterior de implantación capilar alta, raíz nasal ancha.
Piel	Fina, suave, nevus melanocíticos múltiples	Nevus faciales múltiples	Fina	-
Uñas	Hipoplásicas	-	Hiperconvexas	Uñas de 1º dedo ambas manos anchas y quebradizas.
Otras alteraciones morfológicas	Tórax ancho, mamilas invertidas, pliegue palmar transverso en mano izquierda.	Occipucio prominente, cuello corto, mamilas separadas.	Mamilas hipoplásicas separadas, pectus excavatum.	Pectus carinatum.
Anomalías cardiacas	-	-	CIV muscular pequeña con cierre espontáneo.	CIA pequeña sin repercusión.
Anomalías esqueléticas	Escoliosis, pies talo-valgos, ganu valgo, Manos con 4º y 5º metacarpianos cortos. Pies con 4º y 5º metatarsianos cortos. Dismetría de miembros inferiores de aprox 0.5-1 cm.	Escoliosis e hiperlordosis, dismetría de miembros inferiores (1.5 cm), dedos afilados, cubitus valgus, genu valgo.	Hallux valgus bilateral	Escoliosis, dismetría de miembros inferiores y pies talo valgo bilateral.
Anomalías oftalmológicas	Hipermetropía y astigmatismo	Estrabismo divergente e hipermetropía	Leve hipopigmentación retiniana, miopía y astigmatismo	
Hipotiroidismo	No	Sí	Sí	Sí
Otras anomalías	-	Hidronefrosis secundaria a pliegue uretral Alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono Divertículo de Meckel vs duplicación intestinal.	-	-
Variante patogénica	c.406_407insT (p.Lys136IlefsTer60) *De novo*	c.448_449del (p.Ser150ArgfsTer45) *De novo*	c.437dup (p.K148Qfs*47) *De novo*	c.446_447insT (p.K149Nfs*46) *De novo*

tes pequeños, separados y cariados, cuello corto, mamilas separadas, dedos afilados, cubitus valgus, genu valgo, hiperlordosis y dismetría de MMII. Caso 3: Varón de 4 años, con antecedentes de CIV, persistencia de vena umbilical derecha intrahepática, macrocefalia y RMN cerebral con ventriculomegalia, hipoplasia de cuerpo calloso y malrotación de hipocampos. En seguimiento por retraso psicomotor y dismorfias (frente alta, hiperterolismo, globos oculares prominentes, nariz pequeña, pectus excavatum, mamilas separadas hipoplásicas y criptorquidia).

Caso 4: Varón de 7 años, concebido por FIV, con diagnóstico prenatal de ventriculomegalia y diagnóstico posterior de CIA, escoliosis dorsolumbar, dismetría de MMII y pies talo valgo. Seguido en Neurología por retraso psicomotor moderado y macrocefalia, RMN con colpocefalia e hipoplasia del cuerpo calloso. Fenotípicamente presenta macrocefalia, línea anterior de implantación capilar alta, raíz nasal ancha, dientes pequeños y de forma semilunar, pectus carinatum y uñas anchas quebradizas.

Evolución y conclusiones

Los 4 pacientes han sido valorados por retraso psicomotor leve-moderado y dismorfias faciales que hacían sospechar una causa sindrómica subyacente. Compartían hallazgos como frente ancha, línea capilar anterior alta, nariz estrecha, macrocefalia y alteraciones dentales, con peso y talla en p3-p90, y la hipoplasia el cuerpo calloso fue frecuente. En nuestra muestra la prevalencia de hipotiroidismo (primario no autoinmune) y criptorquidia fue del 75%.

El diagnóstico se obtuvo con la secuenciación masiva del exoma, filtrado con un panel de discapacidad intelectual, hallándose las variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *HIST1H1E* (NM_005321.2): c.406_407insT (p.Lys136IlefsTer60); c.448_449del (p.Ser150ArgfsTer45); c.437dup (p.K148Qfs*47) y c.446_447insT (p.K149Nfs*46) respectivamente; todas *de novo*.

Recomendaciones

Aunque clásicamente el síndrome de Rahman se ha encuadrado en los síndromes de sobrecrecimiento y discapacidad intelectual, los últimos casos descritos apuntan a que la talla alta y la macrocefalia no son tan comunes. En nuestra experiencia la macrocefalia sí es frecuente.

Existen características fenotípicas que hacen sospecharlo y el diagnóstico de confirmación es genético. La patología endocrinológica más frecuente en su evolución es el hipotiroidismo, recomendándose su cribado.

SP2/d2d3-168 *Genética*

EL ESTUDIO DE GENÉTICA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA, A PROPÓSITO DE UN CASO DIAGNOSTICADO DE DE SINDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI. ¿DEBEMOS HACER MÁS ESTUDIOS?

Castiello, F.; Pérez Iáñez, R.; Burgos Rodríguez, A.; Gómez Vida, J.M.

Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

Introducción

El proceso del crecimiento que lleva a alcanzar la talla final continúa siendo pobremente conocido debido a su gran complejidad y heterogeneidad individual. Sabemos de la multifactorialidad del crecimiento longitudinal influenciado por muchos aspectos reguladores o permisivos, pero determinado genéticamente. En los últimos años se han conocido un número creciente de genes implicados en la etiología de la talla baja, y va aumentando la incidencia de síndromes genéticos debido a la mayor disponibilidad de laboratorios de genética. En nuestro caso el diagnóstico de Síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome con heterogeneidad clínica nos hace plantear cuándo y en qué momento solicitar estudio genético en talla baja.

Caso clínico

Paciente de 1 año que ingresa en consulta para seguimiento pondoestatural. Talla madre 167cm. Menarquia 15 años. Talla padre 170cm. Antecedentes personales: Edad gestacional con peso: 2620 gr (p10, -1.31 DE). Longitud: 48 cm (p19, -0.88 DE). Cefálico: 38 cm (p>99, 2.62 DE). Corazón: Soplo sistólico 2/6 en BEII sin repercusión hemodinámica ecocardiografía con valoración cardiológica normal salvo foramen ovale. Exploración: 1 año y dos meses. Peso: 6.48 kg (p<1, -3.39 DE). Talla: 70 cm (p<1, -3.46 DE). IMC: 13.22 % (p<1, -2.59 DE). Superficie Corporal: 0.35 m2. P. cefálico: 44.5 cm (p<1, -2.39 DE). Proporciones corporales: - Segmentos. Braza: 66 cm. Talla sentado: 47 cm.-> ratio talla sentado/talla: 0.671 (p84, 1 DE). Psicomotor adecuado a la edad, ACR normal, Abdomen normal. Destaca en la exploración pestañas largas y aspecto microcéfalo sobre una talla baja significativa, pulgares discretamente cortos, paladar ojival e hipertelorismo. Datos complementarios significativos: Ecocardiografía normal Array CGH sin alteraciones. Exoma clínico: portador de novo, heterocigoto del cambio probablemente patogénicos.6915_6918del (p.N2305Kfs*47) en el gen EP300. Los resultados del presente estudio son compatibles con un diagnóstico clínico de Síndrome de Rubinstein-Taybi 2
Evolución: El síndrome de Rubinstein-Taybi es poco frecuente (prevalencia 1/ 100.000 - 125.000) y caracterizado por: microcefalia, cejas muy arqueadas, pestañas largas paladar ojival y micrognatia, pulgares y primeros dedos de los pies anchos, talla baja, discapacidad intelectual y trastornos de la conducta. Se puede asociar a anomalías cardíacas congénitas (como comunicación interventricular e interauricular, conducto arterioso persistente). Los individuos (2 casos descritos) con la alteración genética en locus de nuestro paciente se asocian a un fenotipo leve del Síndrome Rubinstein-Taybi con un mayor grado de funcionamiento y malformaciones de las extremidades distales menos acusadas, así y una microcefalia más pronunciada, como nuestro paciente.

Conclusiones

En relación al número de consultas, estudios previos (array negativo estudios analíticos, radiológicos.) sin un fenotipo claro, pero patológico nos surge la reflexión, ¿sería más rentable solicitar, en pacientes con talla baja y algún estigma malformativo, estudios genéticos de alto rendimiento como primera línea de estudio?

SP2/d2d3-169 *Genética*

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO CAUSADO POR UNA NUEVA MUTACIÓN EN HADH

Saso Jiménez, L.[1]; Vela Desojo, A.[2]; Martínez Salazar, R.[1]; Urrutia Etxebarria, I.[1]; Castaño González, L.A.[1].

[1]IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España; [2]Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (CHI) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia. Se han descrito defectos en nueve genes, entre ellos el gen *HADH*. Este gen codifica para la enzima 3-hidroxiacil-coenzima A, una deshidrogenasa que cataliza la penúltima reacción de la β-oxidación de ácidos grasos. A continuación, presentamos un caso de CHI asociado a una nueva mutación en el gen *HADH*.

Descripción del caso

La paciente es una niña nacida a las 40 semanas con un peso de 2980 gramos y 48.5 cm de LB para su edad gestacional. Cuarta hija de padres consanguíneos sin antecedentes familiares de hipoglucemia. A los 12 meses presentó varios episodios de hipoglucemia durante el ingreso hospitalario por convulsión. Dos semanas antes comenzó con movimientos anormales y desconexión del entorno, por lo que se le suministró además de la ingesta oral una perfusión de glucosa de 6.6 mg/kg/min para mantener la normoglucemia. La evaluación analítica en el momento de la hipoglucemia mostró en sangre cuerpos cetónicos negativos y nivel de amonio, hormonas tiroideas, cortisol, hormona del crecimiento y aminoácidos normales. El perfil urina-

rio de ácidos orgánicos y aminoácidos también fue normal. Con base en estos hallazgos, se realizó un diagnóstico de hiperinsulinismo. Inició tratamiento con diazóxido (7,5 mg/kg/ día) con buena respuesta, permitiendo el alta hospitalaria.

Estudio Genético
El estudio genético se realizó mediante secuenciación masiva de nueva generación (*NGS*) utilizando una panel de genes asociados a CHI (*Ampliseq custom panel/Ion TorrentTM PGM/S5*). Los resultados revelaron la presencia de una variante en homocigosis en el exón 4 del gen *HADH* (c.443C>T, p.Thr148Ile: NM_005327.4). La variante consiste en un cambio de citosina por timina en posición 443 lo que provoca un cambio del aminoácido treonina en posición 148 por isoleucina. Esta variante no ha sido descrita en la literatura y no se encuentra presente en las bases de datos poblacionales como gnomAD, dbSNP o Ensembl. Sin embargo, los software de predicción (PolyPhen2, SIFT, Provean, Mutation Taster, Panther and SNP & GO) clasifican la variante como probablemente patogénica. La mutación fue confirmada mediante secuenciación SANGER. El estudio genético se realizó también en sus padres, ambos presentaban la misma variante en heterocigosis.

Conclusiones
Mutaciones recesivas inactivantes en el gen *HADH* se asocian con casos de CHI. La deficiencia de HADH provoca un aumento de la secreción de insulina causando en los pacientes desde hipoglucemias leves de inicio tardío hasta cuadros más severos de hipoglucemia neonatal. Aunque el mecanismo no está totalmente claro, las mutaciones en *HADH* podrían provocar la pérdida de interacción entre las proteínas HADH Y GDH, causando una sobreestimulación de GDH, aumentando el ATP en la célula beta pancrática y favoreciendo la liberación de insulina. En la actualidad se han descrito 28 alteraciones en este gen. Los pacientes por mutaciones en *HADH* responden al tratamiento con diazóxido y los marcadores bioquímicos clásicos de la deficiencia de *HADH* son un aumento de los niveles plasmáticos de 3-hidroxibutirilcarnitina y de 3-hidroxiglutarato en orina, sin embargo estudios recientes también describen casos con niveles normales de estos metabolitos. El estudio genético es requerido en casos con sospecha de hiperinsulinimo, sobre todo cuando los pacientes proceden de familias consanguíneas.

SP2/d2d3-170 *Genética*
HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA EN UN RECIÉN NACIDO CON TRISOMÍA 13 EN MOSAICO
Mora Sitja, M.; Sanz Fernandez, M.; Carracón González-Pinto, L.; González Roca, I.; Zapata Martínez, C.; Rodríguez Sáncez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia grave persitente y recurrente en la infancia. Se produce por la regulación anómala en la secreción de insulina y se han descrito varias mutaciones genéticas causales, siendo las más frecuentes las que alteran las subunidades del canal de potasio dependiente de ATP en las células beta pancreáticas (ABCC8, KCNJ11). Varios síndromes genéticos se asocian asimismo con el HC, siendo los síndromes de Beckwith Wiedemann, Kabuki, Sotos y Turner los más comunes. Presentamos un caso de HC neonatal transitorio en un recién nacido con trisomía 13 en mosaico.

Descripción del caso
Recién nacido de 37 + 5 semanas de gestación que ingresa a la unidad de cuidados intensivos neonatales por hipoglucemia sintomática. Peso al nacer de 2230 gramos (-2.05 DE) longitud 45 cm (-2.42DE), PC 32 (-1.14DE). Primer hijo de padres no consanguíneos. Embarazo con cribado negativo para cromosomopatías y ecografías normales salvo la del tercer trimestre que muestra caída de percentil de peso estimado (p3), con estudio doppler normal. Cesárea urgente por abruptio de placenta y pH de calota de 7.03. Apgar 8/9. A las 2 horas de vida presenta hipoglucemia sintomática de 4 mg/dl y posteriormente hipoglucemias graves recurrentes precisando aumento progresivo de aportes intravenosos en la primera semana de vida. Se realiza estudio en hipoglucemia que confirma hiperinsulinismo (aportes de glucosa 18 mg kg/minuto, cetonemia capilar negativa, ácidos grasos inapropiadamente bajos y respuesta positiva al glucagón). Insulina: 5.2 mUI/L, péptido C: 2.81 ng/ mL. Se inicia tratamientco con diazóxido oral (10mg/kg/día), permitiendo disminución progresiva de aportes intravenosos hasta suspensión definitiva a los 13 días de vida, precisando posterioremnte nutrición enteral fraccionada y suplmentada con dextrinomaltosa.

A la exploración física presenta una fascies dicretamente tosca y mínimo hipospadias distal. Resto de determinaciones analíticas normales (amonio y lactato en sangre, cortisol y hormona de crecimiento en hipoglucemia, función tiroidea y gonadotrofinas en diferido). Estudio genético panel HC negativo (ABCC8, ACAT 1, FBP1, CKG, GLUD 1, HADH, HMGCL, HMGCS2, HN (HNF1A, HNF4A, INSR,KCNJ11, OXCT1, PCK1, PCK2, PDX1,SLC16A1 y UCP2). Cariotipo con trisomía 13 en mosaico, 46, XY / 47, XY +13 (85 % / 13 %). Se suspende el diazóxido a los 6 meses de vida sin incidencias. Sigue controles ambulatorios con adecuado desarrollo neurológico en su primer año de vida.

Conclusiones
Los síndromes asociados a HC pueden presentarse de forma más sutil que los descritos clásicamente por lo que es necesaria una valoración clínica cuidadosa y descartarlos ante la mínima sospecha, anomalías cromosómicas incluidas.

La patogénesis de la hipoglucemia hiperinsulínica en la trisomía 13 es desconocida. El antecedente de pequeño para edad gestacional puede explicar el HC transitorio presentado en este caso, pero se ha descrito HH en otros pacientes con trisomía del 13 sin factor perinatal desencadenante.

Existen en el cromosoma 13 dos genes moduladores de la expresión del gen de la insulina, el factor de transcrición homebox 2 de tipo caudal (DX2) y el factor promotor de insulina 1(IPF1), que podrían también estar implicados en la aparición estas hipoglucemias hiperinsulínicas.

SP2/d2d3-171 *Genética*
NÓDULO TIROIDEO Y SINDROME TUMORAL HAMARTOMATOSO ASOCIADO A PTEN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Carrascón González-Pinto, L.; Mora Sitja, M.; Sanz Fernández, M.; González Roca, I.; Toledano Revenga, J.; Rodriguez Sánchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El nódulo tiroideo es una entidad poco frecuente en pediatría, de predominio en niñas y en época puberal, con mayor riesgo de malignidad que en la edad adulta. Se consideran factores de riesgo para su aparición los siguientes: enfermedad tiroidea previa, historia familiar de enfermedad tiroidea, deficiencia de yodo o algunos síndromes genéticos (MEN, poliposis adenomatosa familiar, complejo Carney o síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN).
El síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN (PHTS) engloba un grupo heterogéneo de trastornos clínicos que comparten una mutación germinal en el gen *PTEN* entre los que se incluyen el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), el síndrome de Proteus y tipo Proteus y el síndrome SOLAMEN. Clínicamente se caracterizan por la presencia de hamartomas, sobrecrecimiento y neoplasias.

Presentamos a continuación un paciente con diagnóstico de nódulo tiroideo en el que se confirma la presencia de una mutación en el gen PTEN.

Descripción del caso
Paciente varón de 9 años valorado en consulta de Endocrinología Infantil por nódulo tiroideo de 2 meses de evolución. Valorado previamente en otro centro, con datos ecográficos sugerentes de malignidad y PAAF de la lesión con hallazgos citológicos sospechosos de carcinoma papilar de tiroides (Categoria V de Beteshda), por lo que se deriva a nuestro centro para tiroidectomía. El paciente se encuentra asintomático, sin molestias locales, no refiere disfagia ni disfonía y no presenta síndrome constitucional asociado.

Como único antecedente personal de interés presentó seguimiento en neuropediatría hasta los 4 años por macrocefalia con desarrollo piscomotor normal. En cuanto a los antecedentes familiares, su padre presenta una paraplejia por lesión medular y su madre presente los siguientes diagnósticos: Ehlers-Danlos, Polineuropatía desmielinizante, Déficit de B12 y Lipomas múltiples.

A la exploración en consultas, el paciente presenta un nódulo tiroideo derecho de 4X3cm, sin adenopatías palpables, y manchas hipercrómicas en tronco y genitales.

En nuestro centro se solicita nueva ecografía cervical que confirma un nódulo tiroideo derecho con datos ecográficos sugestivos de malignidad, por lo que se realiza tiroidectomía total de forma programada. Finalmente, el estudio anatomopatológico realizado describe la lesión como "adenoma folicular con márgenes respetados y tejido tiroideo con nódulos adenomatoides".

Ante dichos hallazgos y los antecedentes personales y familiares descritos, se decide solicitar estudio de PTEN por posible PHTS (Sd. Cowden vs BRRS) que confirma la alteración patogénica c.720C>G (p.Tyr240Ter) en el exón 7 del gen PTEN en heterocigosis.

Durante el seguimiento ambulatorio en consultas en los 2 años posteriores a la tiroidectomía, se realizan ecografías cervicales seriadas sin evidencia de adenopatías ni otras tumoraciones. El paciente se encuentra asintomático, en tratamiento con levotiroxina oral. Durante estos años, ha presentado un lipoma subcutáneo en región abdominal (no intervenido) y un fibroma a nivel de mucosa yugal que precisó exéresis para estudio anatomopatológico.

Conclusiones
La asociación de nódulos tiroideos en la edad pediátrica con macrocefalia, hamartomas mucocutáneos, poliposis colónica y/o malformaciones vasculares debe hacer sospechar la existencia de un PHTS.

Es recomendable un seguimiento clínico estrecho de estos pacientes por mayor riesgo de carcinomas

futuros: epitelial de tiroides (35%), células renales (32%), colorrectal (10%), así como mama (85%) y endometrial (28%) en mujeres. Asimismo, se recomienda ofrecer un adecuado asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares.

SP2/d2d3-172 *Genética*

NUEVA MUTACION EN GEN SHH EN PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO CENTRAL Y SINDROME DE INCISIVO CENTRAL UNICO

Cabanas Rodriguez, P.[1]; Castro-Feijóo, L.[1]; Gómez Lado, C.[2]; Barros, F.[3]; Picans Leis, R.[4]; Barreiro Conde, J.[1].

[1]Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. USC. IDIS, Santiago de Compostela, España; [2]Neurología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. USC., Santiago de Compostela, España; [3]Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España; [4]Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Introducción

El síndrome del Incisivo Central Maxilar Único (SMMCI) es un trastorno complejo y raro, que implica múltiples alteraciones del desarrollo. Se estima que se presenta en 1:50.000 RN. El SMMCI puede ocurrir como un hallazgo aislado o en asociación con otras anomalías congénitas sistémicas, fundamentalmente de la línea media. Se ha descrito asociado a Holoprosencefalia, incapacidad intelectual de leve a severa, enfermedad cardiaca congénita, anomalías de las fosas nasales, fisura labial o palatina y, menos frecuentemente, microcefalia, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipotelorismo, estrabismo convergente, atresia esofágica y duodenal, hemivértebras cervicales o escoliosis, riñón ausente, micropene y genitales ambiguos. La talla baja está presente en un alto porcentaje de estos pacientes.
El diente en el SMMCI se diferencia del incisivo central normal en que la forma de la corona es simétrica; se desarrolla y aparece justo en la línea media del arco dental maxilar, tanto en la dentición primaria como en la definitiva.

Mutaciones en el gen *SHH* tienen una expresividad variable y han sido asociadas a una serie de trastornos autosómico dominantes caracterizados por un espectro de anomalías estructurales del cerebro y malformaciones craneofaciales como la Holoprosencefalia, microftalmia con coloboma, esquisencefalia y SMMCI. Este gen, también ha sido relacionado en diversas publicaciones con trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual.

Descripción del caso clínico

Varón de 7 años 10 meses con síndrome del incisivo central único de la línea media del maxilar. Remitido a Endocrinología Pediátrica a los 2 años de vida para valoración de alteración tiroidea.

Antecedentes personales: embarazo controlado y bien tolerado, parto a término. Ingresado por atresia de coanas bilateral. Screening metabólico y ecográfico normales. Deambulación autónoma a los 12 meses. Retraso global del desarrollo, trastorno del espectro autista. No lenguaje verbal. Emite vocalizaciones.

Exploración física: BEG. Panículo adiposo medio. Microcefalia. No deformidades óseas ni articulares. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible. No visceromegalias. Talla -3,1 SDS; peso -1,6 SDS.

Exploraciones complementarias a los 2 años de vida: T4L 0,54 ng/dl (0,89-1,8) sin respuesta compensadora de TSH. Prolactina 7.1 ng/mL (2.1-17.7), Cortisol 19.6 µg/dL (5.27-22.45), IGFBP-3 3.4 µg/mL (0.9-5.2), IGF-1 89.0 ng/mL (15.0-200.0). RM cerebral: Estructuras de la línea media centradas y sin alteraciones significativas. Estudio molecular del gen SHH mostró la siguiente variante: NM_000193.4(SHH):c.73G>A(p.Gly25Arg) en heterocigosis.

Se inició tratamiento con levotiroxina, con normalización de niveles de T4L. No ha presentado otras complicaciones endocrinológicas durante el seguimiento.

Discusión

Esta variante provoca la sustitución de una Glicina por una Arginina en el gen *SHH*. No ha sido descrita en pacientes ni está recogida en las bases de datos de frecuencias poblacionales, no existiendo hasta el momento datos fenotípicos asociados. El 90,4% de las variantes descritas como patogénicas en el gen *SHH* son de este tipo. Varios predictores informáticos consideran a esta variante deletérea (ningún predictor la describe como benigna). Con la información disponible debe ser considerada como probablemente patogénica. Según lo descrito anteriormente, la variante detectada explica el cuadro clínico que presenta este paciente.

Conclusiones

Hemos identificado una nueva mutación en el gen *SHH*, la c.73G>A(p.Gly25Arg) en heterocigosis no descrita previamente en un paciente varón con síndrome de incisivo central único, con retraso global del desarrollo, TEA e hipotiroidismo central aislado. El SMMCI debe alertarnos de posibles anomalías asociadas. En estos casos es importante incluir el estudio del eje hipofisario, con determinación de LT4.

SP2/d2d3-173 *Genética*
OBESIDAD Y DELECIÓN DEL GEN GPR45

García Zarzuela, A.[1]; González-Meneses López, A.[2]; García García, E.[2].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción
La obesidad es una enfermedad multifactorial que ha experimentado un aumento de su prevalencia en los últimos años. Menos del 10% de los casos de obesidad se corresponden con obesidades endógenas.

Entre las causas de obesidad endógena encontramos las alteraciones de la vía de la leptina/melanocortina. Recientemente, se ha identificado el gen GPR45 cómo responsable de obesidad por alteración de esta vía. Este gen promueve la expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) a través de STAT3. Cuando la leptina se une a su receptor en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, se activa JAK2/STAT3 que estimulan la síntesis de POMC y, por tanto, de sus derivados. Las alteraciones de este gen descienden la actividad de JAK2/STAT3 reduciendo la transcripción de POMC aproximadamente en un 50%. Como resultado, disminuye el gasto de energía favoreciendo el aumento de peso corporal. Debido a una reducción parcial de POMC, característicamente, estos pacientes no van a asociar hiperfagia. Secundariamente al aumento de grasa corporal, puede desarrollarse esteatosis hepática y resistencia insulínica. Además, podemos encontrar déficits de otras hormonas hipofisarias tales como la GH o la ACTH.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con obesidad y deleción del gen GPR45.

Descripción del caso
Comunicamos el caso de una niña de 12 años que presenta obesidad (peso 2.74 DE; IMC 4.39 DE; perímetro abdominal 7.31 DE; TAS -0.19 DE; TAD -1.03 DE), talla baja (-2.37 DE) y discapacidad intelectual leve-moderada (CI 55). No presenta antecedentes familiares ni personales de interés. Tanto la antropometría al nacimiento (peso 0.98 DE; talla -0.26) como el desarrollo psicomotor fueron normales. Es valorada en consultas de neurología por retraso del desarrollo cognitivo con necesidad de adaptación curricular, en consultas de endocrinología por talla baja y obesidad sin polifagia asociada (IMC a los 5 años 2.09 DE) y en consultas de dismorfología por presentar rasgos dismórficos consistentes en cara redonda con labio superior en carpa y raíz nasal ancha.

Entre los estudios complementarios realizados encontramos: una analítica sanguínea en la que destaca una insulinemia de 28.7 mcU/mL, glucemia 85 mg/dL, índice HOMA de 5.9, dislipemia con HDL 39 mg/dl y triglicéridos 172 mg/dl así cómo elevación de enzimas hepáticas con GGT de 65 U/L sin asociar alteración de hormonas hipofisarias; una radiografía de mano y muñeca izquierdas en la que la edad ósea es igual que la edad cronológica y un array CGH en el que se evidencia una deleción de la región 2q12.1q12.3. Está deleción incluye varios genes entre los que se encuentran el gen POU3F3 que sería responsable de la discapacidad intelectual y el gen GPR45 que explicaría la obesidad por alteración de la vía de la leptina/melanocortina.

Conclusiones
En el caso de nuestra paciente, podemos observar, que presenta obesidad complicada con síndrome metabólico desde edades muy precoces que no se relaciona con aumento de la ingesta calórica. Ante cualquier obesidad que se encuentre presente desde los 5 años de vida, debemos sospechar causa genética teniendo en cuenta, que no todas ellas se asocian a hiperfagia. Además, debemos estudiar todos los ejes hipofisarios ya que, en ocasiones, puede asociar déficits de otras hormonas. Como parte del estudio complementario resulta fundamental valorar la función hepática, el perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado que, de forma secundaria al aumento de grasa corporal, se pueden ver afectados.

SP2/d2d3-174 *Genética*
SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE PREPL ASOCIADO A DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO. DESCRIPCIÓN DE UNA PACIENTE

Sayol, L.; Valenzuela, M.I.; Campos, A.; Fernández-Álvarez, P.; Clemente, M.; Yeste, D.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
El déficit de prolil-endopeptidasa-like (PREPL) es una enfermedad congénita rara (OMIM #616224) englobada dentro de los síndromes miasténicos congénitos. Se caracteriza principalmente por hipotonía neonatal, dificultades para la alimentación, déficit de GH e hipogonadismo hipergonadotropo. Está causada por mutaciones bialélicas en el gen *PREPL*.

Descripción del paciente
Niña de 7 años portadora de dos mutaciones en el gen PREPL: puntual en un alelo y deleción en el otro. En el período neonatal presentó el cuadro clásico: hipotonía con problemas de alimentación precisando soporte nutricional mediante sonda nasogástrica hasta el mes de vida. Presentaba algunos rasgos menores incluyendo raíz nasal ancha, microretrognatia e hipoplasia tenar con clinodacti-

lia. Las pruebas complementarias para el estudio de la hipotonía neonatal resultaron normales, descartando causa tóxica, infecciosa, cardiológica y metabólica. Los niveles de TSH fueron normales y se realizó una RM cerebral que no mostró lesiones. El estudio de array-CGH y análisis de metilación de las regiones de los síndromes de Silver-Russel y Prader-Willi / Angelman también fueron normales.

Manifiesta precozmente retraso del crecimiento, con una longitud a los 20 meses de 72cm (-3.8 DE) y edad ósea de 9 meses. Se descarta celiaquía e hipotiroidismo. La concentración plasmática de IGF-I es de 27ng/ml, y IGF-BP3 de 1.78mg/L. Un test de estímulo de secreción de GH con glucagón muestra pico máximo inicial de 3.22 ng/mL. La RM de la región hipotálamo-hipofisaria es normal. A los 2 años y 8 meses se inicia tratamiento sustitutivo con GH mostrando buena respuesta con crecimiento recuperador. A la edad de 7 años y medio la talla es de 116.5cm (-1.8 DE) y la edad ósea es de 4 años 6 meses. Para identificar la causa genética del déficit de GH de esta paciente se ha efectuado un panel NGS de secuenciación masiva que incluye los genes *IGF2, IGF1R, IGF1, NPR2, GH1, GHR, GHRHR, IGFALS, STAT5B, CCDC8* y *GHSR* que no muestra posibles variantes patogénicas. La secuenciación del exoma completo pone de relieve la existencia de la variante c.1528C>T en heterocigosis en el gen PREPL, heredada del padre. Este cambio predice la sustitución de una arginina por un codón de stop prematuro en el aminoácido 510, condicionando la formación de una proteína truncada o ausencia total de ésta. Esta variante no ha sido identificada previamente en las bases de datos públicas consultadas. Además, la paciente tiene una microdeleción en 2p21 heredada de su madre incluyendo el gen *PREPL*.

Su examen físico actual muestra ptosis izquierda a la fatiga, sin hiponimia y tono axial normal. Aún son evidentes algunos rasgos dismórficos como epicantus, retrognatia, paladar ojival y clinodactilia del quinto dedo. Presenta laxitud articular y voz nasal. Neurodesarrollo normal, con buen rendimiento escolar.

Discusión

El gen *PREPL* está localizado en 2p21 y codifica una proteína citoplasmática de la familia de las prolyl-peptidasas, relacionadas con la modulación de diferentes péptidos y hormonas; no obstante, no se han determinado aún los sustratos sobre los que el gen *PREPL* interacciona. La deficiencia de GH en los pacientes con deficiencia de PREPL es habitual y muestran buena respuesta a la terapia sustitutiva, aunque no son conocidos los mecanismos que lo determinan. Finalmente, en estos pacientes se ha descrito su asociación a obesidad secundaria a hiperfagia en etapas finales de la infancia que no presenta nuestra paciente (IMC actual: 13.2Kg/m^2 (-1.5 DE)) e hipogonadismo hipergonadotropo.

SP2/d2d3-175 *Genética*

SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: REVISIÓN DE 38 CASOS

Sánchez Ruiz, D.; López Barea, I.; Navarro Moreno, C.; Gonzalez Meneses, A.; García García, E.; Gómez Gila, A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es causado en la mayoría de los casos por una deleción en el cromosoma 7q11.23. Tiene una prevalencia de 1 de cada 7500 nacimientos, sin diferencia entre sexos. Los pacientes afectos se caracterizan por presentar, entre otras manifestaciones, rasgos faciales dismórficos, cardiopatía congénita (principalmente estenosis aórtica supravalvular), retraso intelectual y características cognitivas propias Dentro de las alteraciones endocrinológicas presentan hipercalcemia idiopática, obesidad, talla baja, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono e hipotiroidismo.

Objetivos

Realizar una descripción de las características fenotípicas y patologías asociadas en una cohorte de pacientes con SWB seguidos en un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 38 pacientes con diagnóstico genético de SWB. Se recogen datos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.

Los datos son analizados utilizando el software IBM SPSS Statistics v.27. Las variables estudiadas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) en caso de ser cualitativas, y como media (DE) en caso de ser cuantitativas.

Resultados

En la tabla 1 se describen los hallazgos encontrados. En caso de que para una variable no se disponga de la información para el 100% de la muestra, se especifica la n sobre la que se basa el análisis, para el resto de variables la frecuencia absoluta corresponde al total de la muestra.

Conclusiones

Las características fenotípicas y patologías de la cohorte presentada tienen a grandes rasgos una incidencia similar a la descrita en la bibliografía.

Tabla 1

VARIABLE		MUESTRA DE ESTUDIO
Sexo	- Masculino - Femenino	- 22 (57,9%) - 16 (42,1%)
Edad gestacional (n=31)	- ≥37 semanas. - <37 semanas.	- 87,1% - 12,9%
Peso al nacimiento	- g (DE)	2.507,82 g (471,34)
Edad media al diagnóstico (años)		1,87 (3,52)
Facies dismórfica		100%
Cardiopatía congénita	- Cualquier anomalía (total). - Cualquier anomalía a nivel aórtico (total). - Estenosis aórtica supravalvular. - Hipoplasia de arco aórtico - Estenosis ramas pulmonares - Estenosis pulmonar supravalvular	- 89,5% - 71,1% - 65,8% - 15,8% - 44,7% - 18,4%
Perfil cognitivo y comportamental	- Madurativo - Lenguaje - Marcha	- 35 (91,4%) - 30 (86,7%) - 31 (83,9%)
Alteraciones neurológicas	-Hipotonía -Hipertonía -ROT exaltados	- 35 (51,4%) - 35 (5,7%) - 36 (38,4%)
Hallazgos músculo-esqueléticos	- Cualquier anomalía (total) - Hipercifosis / hiperlordosis - Escoliosis -Hipermovilidad articular	- 60,5% - 21,1% - 28,9% - 18,4%
Defectos de refracción óptica	- Cualquier anomalía (total) - Hipermetropía - Miopía - Astigmatismo	- 47,4% - 39,5% - 10,5% - 18,4%
Alteraciones gastrointestinales / nutricionales	- Cualquier anomalía (total) - Problemas nutricionales -Estreñimiento -Celiaquía -Reflujo gastroesofágico -Dolor abdominal crónico	- 44,7% - 28,9% - 18,4% - 5,3% - 15,8% - 5,3%
Alteraciones endocrinológicas	- Cualquier anomalía (total) - Talla baja - Hipercalcemia idiopática - Obesidad - Sobrepeso - Hipotiroidismo congénito. - Hipotiroidismo adquirido - Hipotiroidismo subclínico adquirido - Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono - Pubertad adelantada	- 42,1% - 39,4% - 21,1% - 7,8% - 7,8% - 5,3% - 2,6% - 34,2% - 2,6% - 2,6%
Alteraciones psiquiátricas	- Cualquier anomalía (total) - TDAH - Trastorno del sueño	- 26,3% - 18,4% - 7,9%
Malformaciones nefrourológicas	- Cualquier anomalía (total) -Agenesia renal -Nefrocalcinosis -Enuresis	- 18,4% - 36 (5,3%) - 2,6% - 35 (14,3%)
Hernia umbilical o inguinal		26,4%
Criptorquidia		22 (36%)
Hipersensibilidad al ruido		18,4%
Hipoacusia neurosensorial		7,9%

El SWB es una entidad multisistémica que requiere un abordaje multidisciplinar. El seguimiento ha de basarse en una actitud anticipatoria que permita la detección precoz de las patologías descritas en la bibliografía. Para ello son de gran utilidad las guías clínicas elaboradas por equipos integrados por diferentes especialistas. Dada la prevalencia de la patología endocrinológica, el endocrinólogo pediátrico debe formar parte de este equipo con el objetivo de conseguir un seguimiento integral y completo en estos pacientes.

SP2/d2d3-176 *Genética*
SÍNDROME KBG COMO CAUSA DE TALLA BAJA

Martínez Antequera, C.E.; Lázaro Rodríguez, I.; Pérez Mohand, P.P.; Recio Arcauz, D.; Quesada Espinosa, J.F.; Cruz Rojo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

El síndrome KBG (#148050) es un trastorno infrecuente caracterizado fundamentalmente por la presencia de discapacidad intelectual y/o alteraciones conductuales, dismorfias faciales típicas (siendo la más característica la macrodontia de los incisivos centrales) y anomalías esqueléticas, incluyendo talla baja y alteraciones costovertebrales. En menor medida, se han descrito dificultades para la alimentación en la infancia, hipoacusia (tanto conductiva como neurosensorial) o crisis epilépticas asociadas. Esta entidad se produce por variantes patogénicas en heterocigosis en el gen ANKRD11, localizado en el cromosoma 16p24.3, así como por deleciones en dicha región.

Caso clínico

Paciente de 17 años derivada a consultas de Endocrinología para valoración dismorfológica. En la anamnesis la familia refiere discapacidad intelectual leve con trastorno de conducta asociado, junto con hipoacusia secundaria a laberintitis osificante. Refiere menarquia desde los 13 años de edad, con ciclos regulares.

Como antecedentes familiares, refiere talla baja paterna (-2.7 DE), pero con talla diana teórica en percentiles (-1.78 DE) . Únicamente destaca un hermano con diagnóstico de hipoacusia, con resonancia magnética nuclear con dilatación del acueducto del vestíbulo y talla a la edad de 14 años en percentiles.). No otras comorbilidades.

En la exploración física se evidencia talla baja (-2.81 DE) así como facies triangular con puente nasal prominente, macrodontia, filtro largo y cejas anchas y pobladas , impresionando además de cuarto metacarpiano corto.

Se completa estudio inicial con analítica con perfil tiroideo normal, cariotipo (femenino, 46 XX) y se realiza una serie ósea en la que se observa braquimetacarpia, hipoplasia de la doceava costilla bilateral y sacralización de L5.

Ante la presencia de dismorfias asociadas, se decide solicitar exoma dirigido a genes de discapacidad intelectual e hipoacusia, incluyendo el gen ANKRD11 asociado al síndrome KBG. El estudio muestra una variante clasificada como de significado clínico incierto en heterocigosis en el gen ANKRD11 (c.7597G>A NM_001256183.1). Dicha variante no se encuentra publicada en las bases de datos poblaciones consultadas y parece no haber sido descrita hasta la fecha en pacientes afectos de síndrome KBG. No obstante, la mayoría de los predictores in silico sugieren que dada la alta conservación del aminoácido en la escala evolutiva su modificación podría afectar a la integridad funcional y/o estructural de la proteína. Se realiza el estudio de segregación a los familiares, confirmándose que tanto el hermano como la madre de la paciente son portadores en heterocigosis de la misma variante.

Conclusiones

El síndrome KBG es una entidad infrecuente con una amplia variabilidad fenotípica y penetrancia, incluso entre miembros de una misma familia portadores de la misma variante, por lo que en ocasiones los hallazgos clínicos pueden ser sutiles y dificultar el diagnóstico.

A pesar de su baja frecuencia, debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes con talla baja postnatal y otras dismorfias asociadas , entre las que destacan las malformaciones esqueléticas (sobre todo alteraciones costovertebrales y braquidactilia), la macrodontia y la discapacidad intelectual.

Esta familia diagnosticada de síndrome de KBG apoya el patrón de herencia autosómico dominante descrita en el gen ANKRD11, así como su expresividad variable dentro de una misma familia. Ante un caso índice, es fundamentalmente completar el estudio de segregación de los familiares directos, con el objetivo de realizar un diagnóstico y consejo genético apropiado.

SP2/d2d3-177 *Genética*

VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE MUTACIÓN EN SOS1 EN UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE NOONAN

Hindo Jazrawi, D.[1]; García Rastrilla, R.[1]; García-Ochoa Fernández, E.[1]; Rivero Martín, M.J.[2]; Alcázar Villar, M.J.[2]; Montes Bentura, D.[2].

[1]Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España; [2]Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid (Fuenlabrada), España.

Introducción

El síndrome de Noonan es un trastorno genético de herencia autosómica dominante que se manifiesta de forma variable y se caracteriza por una triada clásica de anomalías craneofaciales, cardiopatía congénita y talla baja. Está causado por mutaciones de los genes que codifican para proteínas responsables de la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos (criterios de van der Burgt), y en el estudio genético, aunque en un 20-30% la causa genética puede ser desconocida.

Descripción de casos

Caso 1 (caso índice):

AP: EG 37 semanas, PRN: 4070g (p>90). Ingreso en neonatología por taquipnea transitoria del recién nacido. AF: Primo del padre fallecido tras reparación de c. congénita sin especificar.

A los 55 días de vida diagnóstico de estenosis valvular pulmonar y fenotipo peculiar con sospecha de sdr de Noonan.

Estudio genético PTPN11: sin alteraciones. SOS1: mutación c.806T>C (p.Met269Thr) en heterocigosis. EF (6 años 10 meses) Peso: 27.7 kg (0.57 SDS). Talla: 125.8 cm (, 0.56 SDS). V. crec.: 5.7 cm/año: (-0.39 SDS). Talla diana: 171 ± 5 cm (-1.01 SDS). Fenotipo: frente ancha y aplanada, raíz nasal hundida, epicantus, cuello corto, implantación baja de pabellones auriculares, manos y pies grandes, labios engrosados, pelo rizado, tórax ancho, mamilas separadas. ACP: soplo III/VI en todos los focos, con irradiación a región interescapular. Hernia umbilical leve y genu valgo.

Caso 2 (padre del caso índice): Edad actual 37 años.

Estudio genético por antecedente familiar y fenotipo compatible (frente ancha y aplanada, raíz nasal hundida, cuello corto, pelo rizado), talla: 175 cm (-0.38 SDS) envergadura: 170cm, segmento inferior: 89 cm. Diferencia talla-envergadura: +0.5cm. Relación segmento superior-inferior: 0.91. Mutación en el gen SOS 1. Estudio cardiológico: no se detectan anomalías estructurales.

Caso 3 (hermano del caso índice):

EG 38+6 semanas. PRN 3840 g, LRN 51 cm. Fenotípicamente presenta frente ancha y aplanada, raíz nasal hundida, cuello corto y pabellón auricular despegado, labios engrosados, pelo rizado. Otras alteraciones: hidronefrosis grado I-II con resolución y estenosis pulmonar leve.

EF 2 años: Peso: 14.7 kg (1.07 SDS). Longitud: 83 cm (-2.09 SDS). V. crec.: 5.2 cm/año: (-2.18 SDS).

Estudio genético: alteración c.806T >C (p.Met269Thr) en heterocigosis en SOS1.

Conclusiones

Aunque se ha encontrado una correlación genotipo/fenotipo hay una variabilidad interindividual que permite manifestar diferentes signos y síntomas de este mismo síndrome a pesar de presentar la misma mutación genética. Otros factores genéticos y

epigenéticos podrían influir en la penetrancia y expresividad. Tal es el caso de nuestros pacientes en los que el caso índice no presenta talla baja (+0.56 SDS), el padre tampoco (-0.38 SDS) y el hermano pequeño sí. Del mismo modo el padre ha sido diagnosticado por el estudio familiar y rasgos faciales (aunque más atenuados dada la edad) sin presentar cardiopatía asociada.

En las mutaciones de SOS1 suelen aparecer las manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas), con baja frecuencia de talla baja y discapacidad intelectual

El sdr de Noonan puede asociar otras malformaciones como las del tracto urinario (estenosis pielo-ureteral y/o hidronefrosis) hasta en un 10% de los casos.

SP2/d2d3-178 *Genética*

VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN SHOC2

Buero Fernández, N.[1]; Dominguez Riscart, J.[2]; García Zarzuela, A.[2]; Morales Pérez, C.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; [2]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción

El síndrome Noonan-like con cabello anágeno suelto (NSLH) presenta el mismo fenotipo facial-esquelético que los pacientes con síndrome de Noonan (NS). Asocian talla baja, anomalías cardíacas, déficit cognitivo, trastornos del comportamiento y alteraciones ectodérmicas (característicamente, presentan cabello fácilmente arrancable, escaso, delgado y de crecimiento lento en la fase anágena). La mayoría presentan piel sin pelo y con pigmentación oscura, eczema o ictiosis y tendencia al prurito entre otras. Hasta ahora, NSLH parecía ser genéticamente homogéneo, ya que todos los individuos afectados comparten la misma mutación (4A> G (Ser2Gly)) de forma invariante en SHOC2. SHOC2 es una proteína moduladora positiva de la cascada de señalización RAS-MAPK. La mutación p.Ser2Gly crea un nuevo sitio de reconocimiento para la mirystoilación N-terminal, lo que provoca un direccionamiento aberrante de la proteína SHOC2 a la membrana plasmática y una translocación alterada al núcleo tras la estimulación con factor de crecimiento. En 2014 de identificó una nueva variante funcional en SHOC2 (c.519G>A; p.M173I) en dos individuos que presentan características tanto de NS, NSLH y síndrome cardio-facio-cutáneo. Os presentamos una nueva mutación en SHOC2 en un paciente con fenotipo Noonan.

Descripción del caso

Varón de 9 años derivado por talla baja de origen prenatal. Nacido a término con peso de 2690 g (-1,78 SDS) y longitud 46 cm (-2,64 SDS). Desarrollo psicomotor normal. Criptorquidia derecha y hernia inguinal intervenida. Recibió tratamiento con hormona del crecimiento (por PEG) durante 4 años (suspendido por mala respuesta con dosis de hasta 0.040 mg/kg/día). Padres no consanguíneos. Talla baja en la rama materna (talla materna 146 cm (p <1, -3.03 SDS) y pubertad retrasada (menarquia con 14 años). En el examen físico destaca macrocefalia relativa, frente amplia, puente nasal plano, con punta bullosa, hendidura palpebral descendente. Orejas retrovertidas. Cuello corto y ancho, cabello normal, de implantación baja en W. Piel oscura y seca con eczema y prurito intenso, mancha marrón en nalga derecha y distrofia ungueal. Pectus excavatum con mamilas separadas. Pliegue palmar único y clinodactilia bilateral del quinto dedo. Talla baja extrema 117,2 cm (-3,35 SDS) con una velocidad de crecimiento enlentecida (3,2 cm/año) y edad ósea retrasada 3 años. Cariotipo, eje somatrotropo y ecocardiografía: normales. El estudio de secuenciación de genes relacionados con las RASopatías, detecta una variante c.1592A> G p. (His531Arg) en el gen SHOC2 en heterocigosis. Dicha variante no está descrita en las bases de datos clínicas ni en la bibliografía consultada hasta la fecha y la predicción in silico es de patogénica.

Conclusiones

Actualmente estamos pendientes de completar el estudio funcional de esta variante genética que podría justificar el fenotipo. De ser así, el diagnóstico sería de Síndrome de Noonan, y no de Noonan-like con cabello anágeno, por lo que sería un buen ejemplo del por qué se recomienda la clasificación de las RASopatías en entidades nosológicas más que por genes implicados.

SP2/d2d3-179 *Suprarrenales*

A PROPÓSITO DE DOS HERMANAS CON GENITALES AMBIGUOS. POSIBLE IMPLICACIÓN DEL GEN *FDXR*

Gómez-Cano, M.Á.; Cruz-Rojo, J.; Sánchez-Del Pozo, J.; Llorente-De La Fuente, A.M.; Martínez-Azorín, F.; Garzón-Lorenzo, L.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

El gen *FDXR* (ferredoxina reductasa [MIM: 103270]), localizado en el cromosoma 17, codifica la proteína mitocondrial ferredoxina reductasa, implicada en la transferencia de electrones desde NADPH hasta el sistema del citocromo P450, siendo importante en la biosíntesis de hormonas esteroideas. Varian-

tes patogénicas bialélicas en el gen *FDXR* se han descrito como causantes de neuropatía auditiva y atrofia óptica (ANOA) así como síndrome de atrofia óptica-ataxia-neuropatía periférica-retraso global del desarrollo. Se han descrito 27 casos en todo el mundo, añadiendo nuestros pacientes una nueva característica fenotípica, los genitales ambiguos, únicamente presente en un paciente de los descritos previamente.

Descripción del caso
Presentamos los casos de dos hermanas, procedentes de Guinea Ecuatorial, con clínica de encefalopatía progresiva grave, asociada a genitales ambiguos, cataratas congénitas, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial con hallazgos inespecíficos en la RMN cerebral.

En el estudio por genitales ambiguos inicialmente se realizó cariotipo y CGH-arrays, que mostraron una dotación cromosómica femenina normal (46 XX, *SRY* negativo) así como estudio molecular que descartó la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*), 11-beta-hidroxilasa (*CYP11B2*) y citocromo P450 reductasa-NADPH (*POR*). Ambas tenían genitales internos femeninos de aspecto normal, con atresia del tercio distal de vagina e hidrocolpos.
La primera de ellas, a los 4 meses, presentó unos niveles elevados de 11-deoxicortisol (15.4 ng/ml, VN < 4.1) y ACTH (145 pg/ml, VN 2.5-54.3) con una discreta elevación de DHEAS (101 mcg/dl, VN 5-62) pero con delta-4-androstendiona, 17-OH-progesterona y cortisol basal normales, lo que indicaba una posible insuficiencia suprarrenal compensada. En la segunda, se demostraron unas cifras de testosterona, DHEAS y 17-OH-progesterona discretamente aumentadas (39 ng/dl; 203 mcg/dl; 3.4 mg/dl; respectivamente) con delta-4-androstendiona normal y ACTH elevada (272 pg/ml) con cortisol basal 6.9 mcg/dl. No hubo respuesta en el test de β-HCG.
Ambas hermanas fallecieron en período de lactante por fracaso respiratorio y deterioro neurológico progresivo en contexto de una infección respiratoria. En la mayor se objetivó hipoglucemia (21 mg/dl) con iones normales, por lo que se inició tratamiento con corticoides a dosis de estrés, así como hipertensión arterial que precisó tratamiento farmacológico. En ambas se realizó estudio metabólico y mitocondrial extenso que no mostró alteraciones reseñables.

Finalmente se realizó *NGS* a ambas, encontrándose una variante en homocigosis en el gen *FDXR* (NM_024417.5:c.1309G>C:p.(Gly437Arg)), no descrita previamente en la literatura, siendo ambos padres portadores heterocigotos de dicha variante.

Conclusiones
- De los 27 casos descritos tan solo uno presentó genitales ambiguos, sin causa que lo justificara.
- Ampliamos el espectro fenotípico asociado a alteraciones en el gen FDXR, incluyendo los genitales ambiguos como posible nueva característica.
- Siete genes codifican para citocromos P450, requiriendo todos la donación de electrones por el sistema *FDX* y *FDXR*. Tres de ellos están implicados en la esteroidogénesis suprarrenal (*CYP11A1, CYP11B1* y *CYP11B2*).
- Habríamos esperado que nuestras pacientes hubiesen tenido genitales femeninos normales, como se puede observar en los pacientes con defectos en *CYP11A1*. La ambigüedad genital indica un posible hiperandrogenismo fetal aunque no se haya podido demostrar. Posiblemente tuviesen una insuficiencia suprarrenal parcialmente compensada por defectos a nivel de ambos citocromos P450(scc) (*CYP11A2*) y de la 11-beta-hidroxilasas (*CYP11B1*).
- Estudios enzimáticos in vitro son necesarios para demostrar el efecto deletéreo de la variante encontrada en nuestras pacientes sobre ambos citocromos sugiriendo nuestros hallazgos una mayor afectación de la actividad de la 11-beta-hidroxilasa.

SP2/d2d3-180 *Suprarrenales*
ADOLESCENTE CON GENITALES AMBIGUOS SIN DIAGNÓSTICO DURANTE SU INFANCIA
Llena Isla, P.; Bosch Muñoz, J.; Rubio Páez, A.; Escuer Morell, M.J.; López Ortega, R.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción
La asignación de género es una decisión compleja en el tratamiento del desarrollo sexual diferente (DSD) que debe efectuar un equipo multidisciplinar tras un estudio exhaustivo genético y hormonal, en el que debe descartarse entre otros el déficit de 21-hidroxilasa (HSC), ya que constituye la causa más frecuente de DSD 46, XX.

Descripción del caso
Paciente de 12 años y 11 meses que consulta en la urgencia por vómitos sin fiebre en contexto de hepatitis aguda. A su exploración se evidencian genitales ambiguos. Tanto el paciente como la familia le identifican como varón. Familia de origen paquistaní recién llegada a España, con barrera idiomática importante y consanguinidad en los progenitores. Dos hermanos: niño de 10 años y niña de 16 años sanos. No antecedentes de muertes prematuras ni otros familiares con DSD.

Refieren antecedentes perinatológicos en Pakistán sin incidencias, y niegan ingresos o sintomatología importante previamente. Explican conocimiento de genitales ambiguos al nacer con asignación del sexo masculino por la familia. No realizado ningún estudio analítico. Destaca pubertad precoz hetero-

sexual con adrenarquia de evolución rápida e importantes signos de androgenización desde los 7 años. No sangrados vaginales.

Presenta a su exploración talla de 153 cm (-3,8 SDS para hombres, -1,8 SDS para mujeres), peso de 45Kg, IMC 19,23 kg/m2. TA 127/68 mmHg. Hipertrofia de clítoris con meato uretral en el dorso del clítoris que corresponde a estadio Prader II-III.

Se realiza analítica con bioquímica, gasometría venosa y hemograma normales. Estudio hormonal con hiperandrogenismo marcado: Progesterona > 132.29 nmol/L, DHEAS > 27,1 umol/L (vn 1.8-7.5), Androstendiona > 10 ng/mL (vn 0.12-2.41), 17OH-Progesterona > 606,0 nmol/L (vn: 0.2-5.2), 11-Desoxicortisol 55.6 ug/L (vn hasta 7.2), Dihidrotestosterona 15.50 ng/dl (vn 2-15), Inhibina B de 13 pg/mL y Hormona anti-mulleriana con reserva ovárica normal (2 ng/ml). Se analizó también renina/aldosterona y cortisol normales y existencia de marcadores tumorales AFP y HCG negativos.

Se evidencia un cierre prematuro epifisiario con edad ósea de 19 años por Greulich-Pyle. En ecografía abdominal, se visualiza hiperplasia adrenal bilateral y genitales internos femeninos. La RMN confirma hipertrofia homogénea de ambas glándulas suprarrenales e identifica útero en anteversión de 15 x 45mm, ovarios normales para edad y estructura genital externa compatible con clítoris hipertrófico sin observarse tejido prostático o testicular. A través de una vaginoscopia se localiza meato uretral en cara anterior de introito prehimenealmente corroborándose estadio de Prader II.

Presenta cariotipo 46, XX sin señal del gen SRY por PCR y estudio molecular con alteración genética c.290-13A/C>G en homocigosis. En conclusión, se trata de un paciente con fenotipo masculino, pero con sexo cromosómico y gonadal femenino, afecto de déficit 21-hidroxilasa.

Evolución
El paciente inicia tratamiento con hidrocortisona a 14 mg/m2/día presentando una crisis adrenal en contexto de gripe A a los 2 meses. Recibe asesoramiento psicológico específico en unidad especializada en disforia de género.

Conclusiones
El comportamiento sexual viene determinado en gran parte por el sexo asignado al nacimiento y por la estimulación del entorno. Así pues, el manejo clínico de nuestro paciente presenta complejidad ante la búsqueda de equilibrio entre el fenotipo masculino que desea el paciente y el bloqueo del hiperandrogenismo que buscamos en la HSC.
Comentar la mutación grave que presenta nuestro paciente, correlacionada con menos de 1% de actividad enzimática, destacando el período asintomático durante su infancia sugestivo de un infradiagnóstico clínico.

SP2/d2d3-181 *Suprarrenales*
ENFERMEDAD DE CUSHING EN UN ADOLESCENTE CON HIPOCRECIMIENTO

Ontoria Betancort, C.[1]; García De Pablo, I.[1]; Portela Liste, A.[2]; Díaz Martín, C.[1]; Dorta Luis, I.[1]; Sáez Gallego, B.[1].

[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital de Barbanza, La Coruña, España.

Introducción
La enfermedad de Cushing es la segunda causa más frecuente de Síndrome de Cushing en la infancia tras la iatrogénica. No obstante, su prevalencia es escasa. El hipercortisolismo se debe a un adenoma productor de ACTH, generalmente un microadenoma que rara vez maligniza. El diagnóstico de esta entidad debe realizarse tras la determinación de un cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas elevado, pruebas funcionales y de imagen. Su tratamiento consiste en una adenomectomía por vía transesfenoidal.

Descripción del caso
Varón de 13 años y 8 meses de edad que consulta por presentar una talla en un percentil 5, inferior a su talla diana, disminución en la velocidad de crecimiento y aumento del índice de masa corporal en los últimos 1-2 años.
Antecedentes personales: Recién nacido a término, con un peso y longitud al nacimiento adecuados a su edad gestacional. Inicio puberal a los 11 años de edad. Sin patología médica o quirúrgica reseñable.
Antecedentes familiares: Padre y madre sanos. Menarquia materna a los 14 años. Hermano de 6 años sano. Talla diana: 177,5 cm (p51; 0,05DE)
Exploración física. Peso: 52,4 kg (p41;-0,24DE), talla: 148,6 cm (p5; -1,68DE), IMC: 23,73% (p79;0,82DE), velocidad de crecimiento: 0,8 cm/año (p<1; -8,07DE). Normotenso. Aumento del panículo adiposo de predominio central. Adipomastia. Normohidratado. Cara de luna llena con rubicundez. Acné facial y en espalda de tipo inflamatorio y nódulo-quístico. Giba cervical. Lanugo en la espalda. No se objetivan estrías. Estadios de Tanner: P3, G3, vello axilar, volumen testicular de 15 ml bilateral.

Pruebas complementarias:
• Edad ósea de 11 años y medio (para edad cronológica de 13 años y medio)
• Hemograma y bioquímica incluyendo estudio del hierro, hepático, iones, osmolaridad, lípidos y metabolismo hidrocarbonado, entre otros: normal
• Despistaje de celiaquía: negativo. Función tiroi-

dea normal. IGF1:491,10 ng/ml, IGFBP3: 2,19µg/ml. FSH: 4,22 mUI/ml, LH: 0,63 mUI/ml, testosterona total: 1,83 ng/ml.
• Cortisol basal: 16,8 µg/dl, ACTH: 21,9 pg/ml
• Determinaciones seriadas de CLU 24 horas: 348,8 µg/24h (235,6 µg/m2/24h), 1255,3 µg/24h (845,47 µg/m2/24 h), 575,64 µg/24h (319 µg/m2/24h)
• Test de supresión con dosis única y baja de dexametasona. Cortisol basal: 16,8 µg/dl. Cortisol tras supresión: 1,86 µg/dl
• Test de supresión con dosis única y elevada de dexametasona. Cortisol basal: 16,9 µg/dl. Cortisol tras supresión: 1,12 µg/dl
• Resonancia magnética hipotálamohipofisaria con contraste, diagnóstica para microadenoma hipofisario de 3x2 mm en el margen izquierdo de la región selar.

Es intervenido tras confirmar el diagnóstico con una evolución quirúrgica satisfactoria. Se inicia de manera precoz tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Como secuelas de la intervención presenta en las primeras 24 horas una diabetes insípida central, transitoria hasta los 8 meses postquirúrgicos. Diez meses después de la cirugía, se objetiva una disminución en su IMC (18,17%), un crecimiento recuperador con una ganancia de talla de 12 cm y ausencia de los estigmas cutáneos que presentaba inicialmente. Persiste la insuficiencia suprarrenal, manteniendo niveles de cortisol inhibidos y test corto de ACTH con respuesta deficitaria

Conclusiones
En un paciente con un fenotipo característico, sobrepeso y detención en el crecimiento, hay que sospechar una Enfermedad de Cushing. Es fundamental realizar precozmente un protocolo secuencial de diagnóstico. Tras el tratamiento quirúrgico pueden aparecer secuelas endocrinas precoces.

SP2/d2d3-182 *Suprarrenales*
FEOCROMOCITOMA Y ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU
Tomé Masa, I.; Cuenca Carcelén, S.; Martín Rivada, Á.; García Rastrilla, R.; Pozo Román, J.; Argente, J.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
Los feocromocitomas (PHEO) son tumores infrecuentes secretores de catecolaminas, diagnosticándose un 10-20% en menores de 18 años (incidencia: 0,2-0,5:10^6), y aproximadamente el 80% tienen una base genética, con más de 15 genes implicados. La enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL), debida a mutaciones autosómicas dominantes en el gen supresor tumoral *VHL* (3p25-26), es uno de los síndromes que predispone a desarrollar PHEO. Éste aparece en el 30% de los casos de EVHL y es una de sus manifestaciones más precoces, siendo habitualmente benignos, secretores de noradrenalina y bilaterales.

Descripción de casos/Evolución
En nuestro hospital, en los últimos 22 años se han diagnosticado 7 pacientes con EVHL y 5 con PHEO. Uno de los PHEO fue catalogado como esporádico; mientras que, los cuatro restantes, fueron la manifestación inicial de EVHL. Los otros tres pacientes con EVHL fueron mujeres de 15-17 años de edad, dos fueron diagnosticadas en contexto de estudio familiar, y la otra paciente falleció a los 17 años por comorbilidades asociadas, sin desarrollar PHEO.

Todos los pacientes con EVHL y PHEO (n=4) fueron varones (rango de edad: 4,5-13,5 años) y secretores de noradrenalina. En tres, la presentación clínica fue hipertensión arterial mantenida, cefalea, taquicardia y diaforesis, junto con fiebre prolongada en uno de ellos. El cuarto paciente sólo refería dolor lumbar. Tres fueron bilaterales sincrónicos y uno bilateral asincrónico. Tres de las mutaciones detectadas en VHL fueron *missense* (p.Arg167Trp; p.Val84Leu; p.Pro95Arg) y una fue sinónima (p.Pro138.Pro), que provoca disminución de la actividad de la proteína VHL por alteración del splicing. Tres de los casos fueron mutaciones *de novo*, y uno de herencia materna.

La hipersecreción catecolaminérgica se estableció mediante catecolaminas en orina de 24h y, en los dos últimos casos, mediante metanefrinas fraccionadas en plasma. La prueba de imagen inicial fue ecografía abdominal, seguida de resonancia magnética. Para el estudio de extensión se realizó gammagrafía con I^{123}-metayodobencilguanidina (MIBG-I^{123}) y, en los dos últimos casos, PET-TC con 18-fluor-dopa (^{18}F-FDOPA).

En todos los casos, el bloqueo alfa-adrenérgico preoperatorio se realizó con fenoxibenzamina (12-21 días), pero no todos precisaron asociar betabloqueante. En los dos primeros casos, el abordaje quirúrgico fue por laparotomía y en los restantes por laparoscopia; aunque uno de ellos precisó reconversión a laparotomía por inestabilidad hemodinámica y sangrado del lecho quirúrgico. En los tres primeros, las suprarrenalectomías fueron totales; y en el último caso, se realizó suprarrenalectomía total derecha y subtotal izquierda para intentar preservar la función suprarrenal. No obstante, durante la intervención y postoperatorio inmediato todos recibieron tratamiento corticoideo profiláctico.

Durante el seguimiento: un paciente desarrolló, a los 7 años del diagnóstico de PHEO, metástasis pulmonares (PHEO maligno); otro presentó recidiva en región suprarrenal izquierda 2 años después de

la suprarrenalectomía bilateral total; y un tercer paciente requirió una segunda cirugía por extirpación incompleta detectada en el estudio postoperatorio con 18F-FDOPA.

Conclusiones

• La presencia de variantes *de novo* en el gen *VHL* es una causa frecuente de feocromocitoma en la infancia, el cual, a menudo, supone la forma de presentación de la EVHL.

• En los últimos años, la orientación diagnóstico-terapéutica del feocromocitoma ha cambiado substancialmente, incluyendo nuevas metodologías diagnósticas (estudios moleculares y nuevos genes implicados, técnicas de determinación de catecolaminas, pruebas de imagen con nuevos isótopos) y terapéuticas (técnicas quirúrgicas menos agresivas y más conservadoras, al objeto de preservar la función suprarrenal).

SP2/d2d3-183 *Suprarrenales*

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL DE DIAGNÓSTICO TARDÍO EN LA INFANCIA: NO TODO ES AUTOINMUNE. A PROPÓSITO DE UN CASO DE SÍNDROME DE ALLGROVE

Martínez Del Río, C.; López-Seoane Puente, F.J.; Rodríguez Hermida, D.; López De Lara, D.; Oancea Ionescu, R.; Pérez Rodríguez, O.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Niña de 7 años con astenia intensa y progresiva de un año de evolución, sin pérdida de peso ni otros síntomas. Relatan aumento de pigmentación cutánea y en cavidad oral, de difícil valoración por piel oscura racial. No toma fármacos.

Hija de padres sanos consanguíneos (primos en tercer grado) procedentes de República Dominicana, nacida en España. Embarazo normal, antropometría normal al nacimiento. Sin incidencias perinatales.

Afecta de hipoacusia neurosensorial bilateral congénita grave confirmada a los 6 meses, portadora de implante coclear. Refiere dificultades de aprendizaje. Diagnosticada de síndrome disejecutivo con déficit atencional. RM sin alteraciones.

Hermano de 9 años con hipoacusia bilateral e implante coclear, sin dificultades escolares. Hermana sana.

Exploración normal con hiperpigmentación en articulaciones y mucosa oral. Peso y talla en percentil50; TA sistólica y diastólica en percentiles normales

Pruebas iniciales: cortisol basal en suero <1.0 ug/dL (4.2-16.4) con ACTH 1213.00 pg/mL (1-46). TSH 7.93 uIU/mL (0.38-5.33) con T4 LIBRE 7.70 pg/mL (5.8-16.4). Gasometría, iones en sangre y glucemia normales. Se confirmó la sospecha inicial de insuficiencia suprarrenal (ISR) que por la elevada cifra de ACTH la clasifica como ISR primaria. Ecografía abdominal para visualizar área suprarrenal sin hallazgos patológicos. Se solicitaron Mantoux y serologías que resultaron negativos. Se solicitó estudio inmunológico de adrenalitis autoinmune por el hipotiroidismo subclínico asociado, sospechando un posible síndrome poliglandular autoinmune tipo II. Presentaba natriuresis aumentada. Para valorar pérdida salina se solicitó aldosterona y actividad de renina plasmática.

Se inició hidrocortisona (18mg/m2/día) y fludrocortisona (107 µg/m2/día). Se instruyó a la familia para actuar en situación de estrés.

Un mes después acude con fiebre (38ºC) náuseas y dolor abdominal intenso de 3 horas de evolución. Han duplicado dosis de corticoides. Ha ganado 5 kg de peso desde el diagnóstico.

Por sospecha de crisis adrenal en contexto de proceso infeccioso febril se realizó glucemia capilar resultando normal (108mg/dl), natremia normal (139mmol/L) y gasometría con alcalosis metabólica (pH 7.49, HCO3 33.5 mmol/L) e hipopotasemia (K+: 2.1 mmol/L), datos compatibles con exceso de efecto mineralcorticoide. El ECG demostraba aplanamiento de la onda T.

Se ingresó para corrección de hipocaliemia, precisando aporte de potasio hasta 80mEq/l y espironolactona. Asoció HTA severa que precisó IECA e hidralazina que posteriormente pudieron ser retirados. Se suspendió fludrocortisona y se descendió paulatinamente la hidrocortisona hasta 12 mg/m2/d. Tras verificar ausencia de errores de administración de fármacos se sospecha que la ISR sea selectiva para glucocorticoides. Se revisaron resultados pendientes encontrando negatividad del estudio inmunológico solicitado.

Por la ISR primaria de aparición tardía sin perdida salina se sospechó síndrome de Allgrove o triple A. La familia confirma ausencia de lágrimas con el llanto y se corrobora alacrimia por estudio oftalmológico que detecta queratoconjuntivitis centrocorneal. A pesar de ausencia de síntomas de acalasia se realizó tránsito esofagogástrico que fue normal. Manometría solicitada, no valorable por escasa colaboración.

El estudio genético confirmó el síndrome de Allgrove al encontrarse la variante patogénica c.1087+1G>A en el gen AAAS en homocigosis. Ambos progenito-

res son portadores de dicha variante en heterocigosis. El gen alterado codifica una proteína ALADIN anómala (parte estructural del complejo del poro nuclear) que justifica la afectación multisistémica. En la niña aun no hay manifestaciones digestivas, ni afectación estatural. La literatura consultada refiere gran variabilidad en la afectación neurológica. Es constante la ISR que aparece pasado el periodo neonatal durante la primera década de la vida.

SP2/d2d3-184 *Suprarrenales*

NUEVA ALTERACIÓN EN EL GEN NNT EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

Martinez De Lapiscina Martin, I.[1]; Perez De Nanclares Leal, G.[1]; Vela Desojo, A.[2]; Rodriguez Estevez, A.[3]; Rica Echevarria, I.[1]; Castaño Gonzalez, L.[1].

[1]IIS Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), CIBERER, CIBERDEM, Endo-ERN, Barakaldo, España; [2]IIS Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, CIBERER, CIBERDEM, Barakaldo, España; [3]IIS Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (IS) se caracteriza por una síntesis deficiente de glucocorticoides y/o mineralocorticoides e hipersecreción compensatoria de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Además de los defectos enzimáticos en la producción de cortisol originados por la hiperplasia suprarrenal congénita, que es la causa más común de IS en niños, existen otros defectos de origen monogénico. El deficit familiar de glucocorticoides (FGD) se explica principalmente por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en los genes *MC2R* o *MRAP*, en pacientes con resistencia a ACTH, pero también debido a la alteración de la homeostasis redox causada por defectos en *NNT* y *TXNRD2*. El gen *NNT*, codifica una enzima integrada en la membrana mitocondrial interna que actúa como transhidrogenasa de bombeo de protones.

Actualmente, las mutaciones en *NNT* representan el 5-10% de los pacientes con FGD. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han intensificado la identificacion de nuevos genes y ha puesto de manifiesto los fenotipos solapantes que se encuentran en estas patologías.

Objetivos

En este estudio, examinamos la causa genética subyacente de un niño que presenta una insuficiencia suprarrenal de etiología desconocida utilizando un enfoque de secuenciación del exoma completo (WES).

Métodos

A partir de DNA extraido de linfocitos del paciente y sus progenitores, se realizó el análisis de secuenciación WES con Ion GeneStudio S5. El análisis de los datos de secuenciación, cobertura y filtrado de variantes se realizó con el software Ion Torrent Suites y Ion Reporter. El impacto de los cambios genéticos se evaluó con diferentes herramientas automáticas *in silico*. Las alteraciones genéticas encontradas se validaron por secuenciación Sanger y se clasificaron siguiendo los estandares de la ACMG.

Resultados

Niño de 11 meses diagnosticado de insuficiencia suprarrenal primaria en el estudio de una hipoglucemia objetivada en un ingreso por cuadro febril. Su exámen físico era normal (peso y longitud en P10-25) destacando solo una hiperpigmentacion de piel y escroto. El estudio bioquímico mostro una hipoglucemia y concentraciones normales de iones. Posteriormente se objetivó un hipocortisolismo (cortisol basal 1,5 µg/dL) con franca elevación de la ACTH (> 2000 pg/ml). No se detectaron anticuerpos contra la corteza suprarrenal y los ácidos grasos de cadena muy larga fueron normales. La ecografía abdominal fue normal. Desde entonces recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (dosis inicial 10,8 mg/m^2 SC). En la última consulta a los 5 años, tiene un peso de 24 kg (p10-25) y una talla de 119 cm (p25-50) con exploración física negativa. Los valores de cortisol (12,7 µg/dl)y ACTH (125 pg/ml) son adecuados y mantiene una función mineralocorticoide normal. El análisis molecular mediante WES ha identificado en homozigosis la alteracion c.2764C>T; p.Arg922Ter en el gen NNT. Ubicada en el exón 18, esta variante da como resultado un codón de parada prematuro y se localiza en la matriz mitocondrial del dominio III, donde se encuentra el sitio de unión de NADPH. Además, el residuo está altamente conservado entre mamíferos. Aunque no ha sido previamente descrita, consideramos la alteracion como posiblemente patogénica. Los padres del paciente son portadores de la misma.

Conclusiones

Es importante obtener un correcto diagnóstico molecular para realizar el asesoramiento genético y predecir comorbilidades adicionales.

SP2/d2d3-185 *Suprarrenales*

PUBERTAD PRECOZ DE ORIGEN PECULIAR: CARCINOMA SUPRARRENAL

Pino Ruiz, E.M.[1]; Martínez Hernández, I.[1]; Montalbán Méndez, C.[2]; Martos Tello, J.M.[1]; Escribano Muñoz, A.[1]; Romero Egea, M.J.[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [2]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
Los tumores corticosuprarrenales son una entidad rara en pediatría. Pueden ser benignos (adenomas) o malignos (carcinomas), siendo estos últimos menos frecuentes. Ambos suelen ser hormonalmente activos. Son más habituales en niños menores de 5 años y predominan en el sexo femenino. A continuación presentamos el caso de un carcinoma suprarrenal en un preescolar de 4 años.

Descripción del caso
Paciente varón de 4 años con antecedente personal de ingreso al nacimiento en UCIN por parada cardiaca perinatal secundaria rotura uterina intraparto, con diagnóstico al alta de encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. Es remitido a Endocrinología Pediátrica a los 4 años 6 meses de vida por sospecha de pubertad precoz (estadío Tanner 2 y edad ósea adelantada >2 años). Se realiza estudio genético, siendo portador heterocigoto de la mutación Val282Leu. Al diagnóstico presentaba valores analíticos basales de 17-OH-Progesterona de 6.20 ng/mL, ACTH 37 pg/mL, DHEA 296.5 mcg/100 mL y testosterona indetectable. Como parte del estudio etiológico, se realiza ecografía abdominal que constata la presencia de una masa suprarrenal izquierda. RMN de abdomen donde se describe una masa suprarrenal izquierda de 5'9 x 6 x 6'7 cm, heterogénea, hiperintensa en T2 y que desplaza estructuras vecinas, compatible con una neoplasia maligna primaria. Analítica con marcadores tumorales, con B-HCG indetectable y enolasa aumentada (29 ng/mL). El estudio de extensión no detecta diseminación metastásica. Se realiza suprarrenalectomía izquierda con linfadenectomía ipsilateral, sin complicaciones. El resultado de la Anatomía Patológica constata neoplasia cortical adrenal sin afectación capsular ni ganglionar. Se realiza asimismo estudio molecular con hallazgo de variante patogénica en heterocigosis de gen APC. Continúa seguimiento por Oncología Infantil mediante analítica con marcadores tumorales y pruebas de imagen.

Conclusiones
Las neoplasias malignas corticoadrenales son excepcionales en la infancia. La mayoría de estas lesiones se caracterizan por un aumento de la secreción de andrógenos, lo que justifica el cuadro clínico que suelen presentar los pacientes, como en el caso descrito. Deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial cuando la sintomatología aparezca de forma rápidamente progresiva y presenten niveles elevados de andrógenos. La ecografía abdominal es la prueba de imagen inicial. De confirmarse la presencia de una masa suprarrenal debe realizarse TC o RMN, así como estudio de extensión con PET-TC. El pronóstico es favorable si la exéresis es completa.

SP2/d2d3-186 *Suprarrenales*
VIRILIZACIÓN AGUDA. A PROPÓSTITO DE UN CASO

Ovejero García, M.T.; Carrión De Blas, L.; Gómez Díaz, D.; Molina Suárez, R.; Garnier Rodríguez, B.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
Los tumores de la corteza suprarrenal suponen una causa poco frecuente de tumores malignos en la infancia (0,2%).
Suelen caracterizarse por ser activos desde el punto de vista hormonal, con hipersecreción de esteroides sexuales (siendo la virilización brusca el hallazgo clínico predominante) y/o hipercortisolismo. El crecimiento se puede ver afectado por el adelanto en la maduración ósea.
Dada su rareza suponen un reto en su diagnóstico, clasificación y abordaje.
Se asocian comúnmente con anomalías genéticas, y predisposición para el desarrollo de segundas neoplasias.

Descripción del caso
Presentamos el caso de un varón de 8 años y 8 meses.
RNPT (30 sem), PRN 1270 gr, LRN 38 cm (adecuados a la edad gestacional).
Se trata de un paciente con seguimiento multidisciplinar:
-Neurología: por retraso en el área motora . Antecedente de hemorragia intraventricular grado 2 en el periodo perinatal. Polimicrogiria bilateral asimétrica detectada en RMN craneal y hallazgo de una variante de significado incierto en el gen PIK3CA al realizar estudio genético (panel de alteraciones en la morfogénesis cerebral).
-Nutrición: por fallo de medro y disfagia orofaríngea.
-Endocrinología: por talla baja, con estudio basal y test de estímulo normales. Edad ósea retrasada.

Durante una revisión rutinaria se aprecia, de manera incidental datos de virilización rápidamente progresiva (pubarquia abundante de inicio precoz y aumento del tamaño del pene con testes prepuberales), facies cushingoide, e HTA.

Se inicia tratamiento betabloqueante y se realiza estudio:
-Analítica: aumento de andrógenos plasmáticos y glucocorticoides en sangre y orina. Catecolaminas en orina normales.
-Pruebas de imagen: se objetiva masa suprarrenal izquierda en ecografía abdominal, caracterizada posteriormente mediante RNM, sin infiltración de la grasa adyacente ni de la vena renal. MIGB no captante, PET y estudio de extensión sin hallazgos.

Se realiza adrenalectomía completa confirmándose en el análisis histopatológico que se trata de un carcinoma adrenal cortical (resección con márgenes libres).

En control postquirúrgico se observa normalización inmediata de cifras tensionales, así como de los valores de andrógenos y glucocorticoides. Durante las revisiones posteriores se aprecia regresión casi total del tamaño del pene, con persistencia de la pubarquia.

Conclusiones

-Los carcinomas suprarrenales en pediatría suelen ser funcionantes, a diferencia de los adultos. En los casos con virilización, en el varón, darán lugar a una seudopubertad precoz isosexual, y en la mujer, masculinización. La normalización hormonal es inmediata tras la cirugía, sin embargo la clínica de virilización puede tardar semanas o meses en desaparecer.

-El diagnóstico en edad precoz (< 4 años), la virilización aislada, el tamaño de tumor (<200 g) y la posibilidad de resección completa son los factores que se relacionan con un mejor pronóstico.

-La cirugía se debe realizar siempre con tratamiento corticoideo sustitutivo (aunque el tumor no sintetice glucocorticoides) manteniéndose el tratamiento hasta comprobar la función del eje corticotropo.

-Aunque el gen PIK3CA se relaciona con la cascada PTEN (gen supresor de tumores) la variante que presenta nuestro paciente sigue estando clasificada como "significado incierto", por lo que, por el momento no justifica la predisposición al desarrollo de tumores.

SP2/d2d3-187 *Paratiroides - Metabolismo óseo*

CONVULSIÓN COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN TRASTORNO METABÓLICO

Belmonte Pintre, Z.[1]; González Jimeno, A.[1]; García Carreras, J.[1]; Matamala Morillo, M.[1]; Ruíz García, A.[1]; Marbán Calzón, M.[2].

[1]Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; [2]Hospital General Mancha Centro, Alcazar de San Juan, España.

Introducción

La hipocalcemia es un trastorno metabólico frecuente en etapa neonatal, generalmente transitorio y asociado a factores perinatales. La hipocalcemia en el resto de la infancia es menos frecuente. Presentamos el caso de un paciente con hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo primario en el que no se ha podido detectar el origen hasta el momento.

Descripción del caso

Varón de 8 años, sin antecedentes familiares ni médico-quirúrgicos de interés y con desarrollo neuromadurativo normal, que ingresa tras primer episodio convulsivo afebril autolimitado. Se constata hipocalcemia grave con calcio total 5,1mg/dl e iónico 2,6 mg/dl, con proteínas totales normales (7,1g/dl), por lo que se realizó corrección de la calcemia con perfusión IV de gluconato cálcico. El paciente refería sensación de hormigueo y calambres en cintura escapular de 1-2 meses de evolución. Exploración física: destaca signo de Trousseau positivo sin otros datos reseñables, no hay malformaciones aparentes y la talla está en p22,

La analítica inicial muestra hipocalcemia con hiperfosforemia (10,8 mg/dl), niveles muy bajos de PTH (7,8 pg/ml) y cifras normales de 25-OH-vitamina D3 (35 ng/ml), Mg (1,7 mg/dl) y cociente Ca/creatinina en orina (0,09 mg/mg), todo ello compatible con hipoparatiroidismo primario.

Tras corrección inicial de los niveles de calcio mediante perfusión intravenosa, se inició tratamiento de mantenimiento con calcio oral (carbonato cálcico), 1,25-OH-vitamina D3 (calcitriol) y dieta con restricción de fósforo, con monitorización estrecha. Se amplió estudio en busca de la etiología del hipoparatiroidismo. Se descartaron formas secundarias a cirugías (no antecedente quirúrgico), enfermedad de Wilson o Hemocromatosis. Se solicitó valoración cardiológica, oftalmológica, ecografía abdominal y RMN cerebral con resultados normales, descartándose hipoparatiroidismo primario sindrómico. No existían antecedentes personales ni familiares de candidiasis mucocutánea ni otras endocrinopatías, que junto a la ausencia de autoinmunidad (anticuerpos antitiroideos, anti-glándula paratiroides y suprarrenal) y estudio suprarrenal basal y test corto de ACTH normales, descartaba la posibilidad de hipoparatiroidismo autoinmune en el contexto de síndrome poliglandular tipo 1. Se solicitó estudio genético mediante secuenciación masiva que incluía los genes más frecuentemente asociados a hipoparatiroidismos primarios genéticos no sindrómico así como mutaciones asociados a hipoparatiroidismo sindrómicos sin encontrarse alteración genética compatible.

Conclusiones

El hipoparatiroidismo primario aislado es una entidad infrecuente en Pediatría. En niños y adolescentes las formas mas frecuentes, excluidos los casos secundarios a tiroidectomía, son de origen genético o autoinmune (síndrome poliglandular tipo 1). En algunos casos, como nuestro paciente, no se llega a conocer la causa.

El tratamiento se basa en la administración de suplementos de calcio y forma activa de vitamina D así como restricción dietética de fósforo. Los obje-

tivos fundamentales del tratamiento son mantener niveles de calcio en el límite bajo de la normalidad con niveles normales de fósforo, sin hipercalciuria, de cara a evitar manifestaciones agudas de hipocalcemia y complicaciones a largo plazo (calcificaciones sistémicas y nefrocalcinosis)
Respecto a la restricción dietética de fósforo no existen pautas claras. En nuestro caso utilizamos las mismas que para pacientes con insuficiencia renal crónica en los que se recomienda ingerir alimentos con ratio P/proteína bajo (<12-16) siguiendo las tablas de descripción de contenido de fósforo orgánico, y exclusión de alimentos procesados que contienen fósforo inorgánico en cantidades desconocidas y fácilmente absorbible.
Recalcamos la importancia de buscar posibles causas subyacentes ante un primer episodio de convulsión afebril. En nuestro caso, tuvo un origen metabólico y una vez corregido, evitó que volviera a repetirse.

SP2/d2d3-188 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
FRAGILIDAD ÓSEA EN PACIENTE CON VARIANTE GENÉTICA EN EL GEN LRP5

Morales Pérez, C.; Dominguez Riscart, J.; Sánchez Sánchez, A.; Buero Fernández, N.; Arellano Ruiz, P.; Lechuga Sancho, A.M.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
Se estima que un 42% de los niños y 27% de las niñas menores de 10 años, padecen al menos una fractura ósea, generalmente accidentales. Sin embargo, debe sospecharse fragilidad ósea, ante pacientes con fracturas de repetición (dos o más fracturas de huesos largos hasta los 10 años), o por traumatismos de baja intensidad. Las causas más frecuentes son la alteración del metabolismo fosfo-calcio, y las alteraciones en el colágeno o en la regulación del turn-over óseo, sin olvidar que una posible etiología de fracturas de repetición es el maltrato infantil. Por otra parte, la disponibilidad de la secuenciación masiva, está permitiendo detectar nuevas vías involucradas en la aparición de fragilidad ósea.

Presentamos el caso de un niño sin osteopenia, al que en el estudio por fracturas de repetición se le detecta una variante no descrita previamente en bases de datos en el gen LPR5 asociado a fragilidad ósea y cuya implicación funcional debe ser analizada.

Descripción del caso
Paciente de 3 años, derivado por fracturas de huesos largos de repetición. Presentó una fractura supracondilea del fémur a los 10 meses, una radio-cubital izquierda a los 26 meses y una tercera reciente, de la tibia derecha, todas por traumatismos de baja intensidad. Refieren ingesta adecuada de lácteos, exposición solar adecuada, tomó Vitamina D3 400 UI/dia durante los primeros 6 meses, no presenta deformidades óseas aparentes, ni cierre prematuro o tardío de fontanela. No presenta antecendentes personales relevantes y su desarrollo psicomotor es normal. En rama paterna, una tía presentó una fractura de Colles en la infancia. Resto sin datos relevantes, con tallas familiares normales.

Exploración física: Talla 102 cm (p83, 0.96 DE), armónica, IMC: 23.07 % (p>99, 4.12 DE), sin rasgos dismórficos, ni macrocefalia, ni paladar ojival, ni alteración en la dentinogénesis, ni escleras azules, y en Tanner I.

El metabolismo P-Ca resultó normal (Ca 9,5 mg/dl, P 4,8 mg/dl, Ca en orina 21 mg/dl; cociente calcio/creatinina 0,163 mg/g, PTH 27 pg/ml y Vitamina D 50,6 ng/ml). La serie ósea no mostraba deformidades, ni datos de displasia, raquitismo ni osteopenia. La Densitometría (DEXA) reveló un contenido mineral en L2-L4, de 0,59 g/cm2 (p65,+ 0.4 DE).

El estudio genético por secuenciación masiva de genes relacionados con displasia esquelética (INGEMM), detecta una variante de tipo missense en el exón 3 del gen LRP5 en heterocigosis (NM_002335.3:c.556C>T; p.(Arg186Trp)) clasificada como de significado incierto, pues está descrita en bases de datos poblacionales con una baja frecuencia (MAF 0,002%), pero no se ha descrito su asociación con fracturas óseas. Afecta a un aminoácido altamente conservado y ha sido clasificada como deletérea por herramientas bioinformáticas. El gen LRP5, codifica la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5), una proteína transmembrana expresada en los osteoblastos que participa en la regulación de su proliferación y diferenciación. Otras mutaciones del gen se han descrito en pacientes tanto con osteoporosis como con osteopretrosis. Se ha realizado el estudio de segregación familiar de la variante detectada siendo heredada por línea paterna.

Conclusiones
La variante encontrada podría justificar las fracturas de repetición en nuestro paciente, aunque es preciso estudiar la capacidad funcional de la proteína resultante.

Ante fracturas de repetición, los estudios de secuenciación masiva de paneles de genes son una herramienta a considerar incluso en ausencia de alteración de la densidad mineral ósea.

SP2/d2d3-189 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
MANEJO DE HIPOPARATIROIDISMO NEONATAL DE ETIOLOGÍA DIFERENTE A LA DELECIÓN 22q11

Barrios Machain, U.; Carcavilla, A.; Salamanca, L.; Mora, C.; García Minaúr, S.; Gonzalez Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La deleción 22q11 es la microdeleción más frecuente en los humanos. Presenta anomalías cardíacas del tracto de salida, ausencia/hipoplasia del timo y de glándulas paratiroideas, voz nasal (frecuentemente asociada a paladar hendido) y dimorfismo facial. La causa suele ser una deleción hemicigota de 1.5Mb-3Mb que incluye aproximadamente 30 genes que contribuyen al fenotipo. La combinación de hipoplasia/aplasia tímica con inmunodeficiencia e hipoparatiroidismo neonatal debe hacer pensar en esta entidad, si bien existen otros trastornos que pueden provocar esta asociación. Presentamos 3 casos, 2 de ellos emparentados, con presentación clínica compatible con deleción 22q11 en los que finalmente se detectó otra alteración genética.

Presentación de casos

Caso 1 y 2

Embarazo monocorial biamniótico de 36+4 semanas. Antropometría de ambos gemelos al nacimiento normal.

Ambos diagnosticados de infección por CMV congénito a raíz de un estudio de extensión por alteración en ecográfica transfontanelar. Ambos presentan durante el ingreso cuadros sépticos (uno de ellos sepsis por *Staphylococcus epidermidis* y el otro sepsis sin confirmación microbiológica pero con elevación de reactantes). Presentan también infección por SARS-CoV2 que motivó estudio inmunológico y constató en ambos linfopenia profunda. Durante el ingreso se detecta hipocalcemia neonatal tardía grave, siendo diagnosticados de hipoparatiroidismo que precisa tratamiento con calcitriol oral y carbonato cálcico. Posteriormente, y ante la persistencia de hiperfosforemia marcada se añade al tratamiento sevelamero con evolución favorable. En el estudio radiológico se observó hipoplasia/aplasia tímica. La exploración física no aprecia rasgos faciales peculiares.

Dada la asociación de hipoparatiroidismo y linfopenia con hipoplasia tímica, se descartó cardiopatía estructural y se solicitaron arrays cGH con sospecha de deleción 22q11, con resultados normales. Se solicitó panel genético de inmunodeficiencias en el que se identificó una mutación en ambos gemelos en *TBX1* (se detecta las variantes *de novo* en heterocigosis c.1170_1176del, p.G391PfsTer67 y c.1163C>T, p.A388V, en CIS y consideradas patogénica y probablemente patogénica respectivamente).

Caso 3

Neonato sin antecedentes del embarazo relevantes y antropometría al nacimiento normal. Derivado a nuestro servicio para completar estudio ante cardiopatía (CIA y ductus arterioso grande) y síndrome polimalformativo (fenotipo peculiar con frente prominente, ojos prominentes con megalocórneas, hendidura palpebral incompleta, microrretrognatia, micropene, criptorquidia bilateral). En estudio de imagen se observa alteración en el cuerpo calloso y vermix cerebeloso.

Inicia cuadro de hipocalcemia precoz, siendo diagnosticado de hipoparatiroidismo. Se observa hipoplasia tímica en radiografía torácica que se confirma con ecografía, con linfopenia asociada. Presenta además estudio hormonal compatible con hipogonadismo hipogonadotropo. Ante la asociación de hipoparatiroidismo, cardiopatía congénita, hipoplasia tímica y facies peculiar se cursa estudio de arrays por sospecha de deleción 22q11, con

	Gemelo 1				Gemelo 2			
Determinación	**8ddv**	**21ddv**	**41ddv**	**66ddv**	**8ddv**	**27ddv**	**48ddv**	**75ddv**
Calcio sérico (mg/dL)	5.2	5.5	7.9	7.8	5.9	8.1	9	9.2
Calcio iónico (mmol/L)	0.74	0.75	1.02	0.99	0.81	0.94	1.1	-
Fosfato sérico (mg/dL)	7	8.8	11.2	9.5	6.3	8.9	10.7	7.8
Magnesio sérico (mg/dL)	1.4	1.6	1.9	1.9	1.6	1.8	2	-
PTH (pg/mL)	<4.6	<4.6	<4.6	-	<4.6	<4.6	-	<4.6
Vitamina D (ng/mL)	19	29	35	44	17	26	45	43
Tratamiento	-	-Vitamina D3 -Gluconato cálcico oral e IV	-Vitamina D3 -Calcitriol -Carbonato cálcico	-Calcitriol -Sevelamer	-	-Vitamina D3 -Gluconato cálcico oral e IV -Calcitriol -Carbonato cálcico	-Vitamina D3 -Calcitriol -Sevelamer	-Calcitriol -Sevelamer

resultado normal. Posteriormente se solicita estudio de exoma dirigido inicialmente a detectar alteraciones en *TBX1*, descartándose esta etiología. Finalmente el estudio de secuenciación masiva de exoma identificó la variante *de novo* c.6217C>T; p.Gln2073* en heterocigosis en el gen *CHD7*, considerada patogénica, llegándose así al diagnóstico de síndrome CHARGE.

Resumen
La asociación de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia e hipoparatiroidismo neonatal debe hacernos sospechar un síndrome de deleción 22q11. Descartada esta entidad, la ausencia de cardiopatía congénita y de discapacidad intelectual debe orientar el estudio hacia mutaciones puntuales en *TBX1*. La presencia de anomalías oculares y auditivas, y las anomalías genitales, en particular el hipogonadismo hipogonadotropo, debe hacernos pensar en un síndrome CHARGE, por mutaciones en *CHD7*. En estos cuadros se añade a veces la dificultad del manejo del metabolismo fosfocálcico.

SP2/d2d3-190 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X POR MUTACIÓN EN PHEX: EVOLUCIÓN DE TRES PACIENTES TRAS DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON BUROSUMAB

Cuenca Carcelén, S.[1]; García Rastrilla, R.[1]; Tomé Masa, I.[1]; Argente Oliver, J.[2]; Martos Moreno, G.Á.[3].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII). IMDEA, Madrid, España; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII)., Madrid, España.

Introducción
El raquitismo hipofosfatémico ligado al X por mutaciones en *PHEX* es una entidad poco frecuente cuyo único tratamiento, hasta la aparición del burosumab, consistía en la suplementación de fosfato y formas activas de vitamina D, con una respuesta terapéutica muy variable y potenciales efectos secundarios como la nefrocalcinosis.

Esta entidad se caracteriza por un incremento en los niveles de factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), que determinan una disminución de la reabsorción tubular proximal de fosfato (causando hiperfosfaturia e hipofosfatemia), y un defecto en la hidroxilación renal de la 25-OH-vitamina D, provocando consecuentemente una deficiencia de calcitriol. Ambos mecanismos afectan gravemente al proceso de mineralización esquelética.

El burosumab, recientemente autorizado en nuestro país, es un anticuerpo monoclonal frente a FGF-23 que constituye una alternativa al tratamiento sustitutivo.

Descripción de los casos / Evolución
Se presentan las características y evolución antropométrica, esquelética, hormonal y bioquímica de 3 niñas diagnosticadas de raquitismo hipofosfatémico con mutación confirmada en *PHEX*, que han completado 2 años de tratamiento con burosumab administrado quincenalmente por vía subcutánea.

En los tres casos, las pacientes habían recibido tratamiento previo con suplementos de fósforo y calcitriol oral durante más de cuatro años desde su diagnóstico. En el primer caso, durante este periodo de tratamiento sustitutivo, persistieron la hipofosfatemia y la hiperfosfatasemia, a pesar de referir adecuado cumplimiento. En el segundo y tercer caso, el tratamiento sustitutivo permitió la normalización de los parámetros bioquímicos, si bien ambas pacientes desarrollaron nefrocalcinosis como consecuencia del mismo.

El tratamiento con burosumab se instauró, respectivamente, a los 4, 5 y 10 años del diagnóstico inicial. En las 3 pacientes se objetivó el incremento de la reabsorción tubular de fosfato, con normalización de la fosfatasemia y de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Asimismo, las tres pacientes mantuvieron niveles adecuados de 1,25-OH2-vitamina D y adecuado control de los niveles de paratohormona durante los 2 años de tratamiento.

Durante este período de tiempo las pacientes no presentaron hipercalciuria ni progresión de la nefrocalcinosis preexistente (ni aparición en la primera paciente). Tampoco se observaron otras complicaciones derivadas del tratamiento.

No se produjeron cambios radiológicos significativos tras el tratamiento con burosumab, puesto que las lesiones metafisarias presentes al diagnóstico ya se habían corregido durante el período de tratamiento sustitutivo.

Durante los dos años de terapia, no se apreció deterioro del percentil de talla de las pacientes; antes al contrario, una discreta mejoría de la diferencia respecto a su talla diana (SDS) en las pacientes 2 y 3.

Conclusión
- El tratamiento con burosumab en estos tres casos permitió la rápida normalización bioquímica y hormonal de las pacientes afectas de raquitismo hipofosfatémico por mutación en *PHEX*, previniendo el deterioro de su crecimiento longitudinal y la aparición/progresión de la nefrocalcinosis, asegurando un adecuado cumplimiento terapéutico.

SP2/d2d3-191 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
UTILIDAD DE LA PET-TAC 18^{F}-COLINA EN LA EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

González Roca, I.; Toledano Revenga, J.; Mora Sitja, M.; Sanz Fernández, M.; Zapata Martínez, C.; Rodríguez Sánchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El hiperparatiroidismo primario es una entidad poco común en pediatría. Su principal etiología son los adenomas solitarios. El único tratamiento curativo es la paratiroidectomía, siendo de elección la cirugía mínimamente invasiva por presentar menos efectos adversos que la exploración bilateral de las paratiroides. Para localizar la lesión se emplean como pruebas de imagen de primera línea la ecografía paratiroidea y la SPECT-TAC Tc^{99}-sestamibi, con sensibilidades de hasta el 95% cuando se usan de forma conjunta. Sin embargo, no siempre se localiza bien la lesión con estas pruebas. Recientes publicaciones en población adulta proponen en estos casos la PET-TAC 18^{F}-Colina, aportando una mayor sensibilidad. Presentamos un caso en el que la PET-TAC 18^{F}-Colina ha sido de utilidad para la localización de un adenoma paratiroideo.

Descripción del caso
Niño de 12 años en el que, en contexto de dolor abdominal recurrente tipo cólico, con hábito intestinal normal, se realiza analítica sanguínea en la que destaca calcio total de 12,6mg/dL, calcio libre de 1,53mmol/L y fosfato de 3,2mg/dL. Resto de iones normales.
Derivado a consultas de Endocrinología pediátrica para estudio de hipercalcemia. Como antecedentes personales, fue intervenido a los 12 meses por duplicidad ureteral e infecciones de orina de repetición. Como antecedentes familiares de interés, tío materno intervenido de adenoma paratiroideo a los 33 años, con cuadro previo de litiasis renal recurrente secundaria a hipercalcemia.
Se solicita analítica donde se objetiva Calcio total 11.5 mg/ dl, 25-OH- vitamina D 19,7mcg/L, PTH 145ng/L, calcitonina <2ng/L, con un índice de Ca/Cr en orina de 0,31mg/mg y excreción fraccional de calcio de 0,01. Resto de la analítica normal, incluyendo función renal. Se confirma hiperparatiroidismo primario descartando la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
Se completa estudio de hiperparatiroidismo con una ecografía de paratiroides y SPECT-TAC Tc^{99}-sestamibi, sin hallazgos patológicos en ninguna de las dos pruebas de imagen.

Durante el seguimiento ambulatorio, presenta empeoramiento agudo de dolor abdominal junto con disuria. Se realiza sistemático de orina que muestra hematuria sin otras alteraciones (urocultivo negativo). Ecografía, radiografía simple y TAC abdominal no muestran litiasis ni otras alteraciones. Calcio total 11.9 mg/ dl, calcio libre 1.58 mmol/L, PTH 140 ng/L. Se inicia tratamiento con furosemida via oral e hiperhidratación.

Dada la elevada sospecha clínica se acuerda con el servicio de Medicina Nuclear la posibilidad de realizar un PET-TAC 18^{F}-Colina, en el cuál se observa un nódulo hipermetabólico localizado proximal al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo, compatible con tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Ante la presencia de adenoma paratiroideo localizado se decide intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Se realiza una paratiroidectomía superior izquierda con abordaje Koecher. Permanece ingresado durante 24 horas con buena evolución, sin complicaciones postquirúrgicas. Asintomático y con niveles de calcemia en rango normal en todo momento, no precisando aportes de calcio enterales ni intravenosos. Monitorización ambulatoria de metabolismo fosfocálcico sin alteraciones. Estudio genético solicitado pendiente de resultado.

Conclusión
• La PET-TAC ^{18}F-Colina puede ser útil en Pediatría para la localización de adenomas paratiroideas cuando las pruebas de primera línea (ecografía paratiroidea y SPECT-TAC Tc^{99}-sestamibi) son negativas o discordantes.
• La localización prequirúrgica del adenoma permite la realización de cirugías mínimamente invasivas, con la disminución de efectos secundarios que eso conlleva.

SP2/d2d3-192 *Tiroides*
¿PRESENTAN LOS NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL RIESGO DE HIPOTIROXINEMIA EN LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA?

Maeso Méndez, S.[1]; Mesonero Cavia, S.[1]; Fernández González, I.[2]; Del Hoyo Moracho, M.[1]; Sarasua Miranda, A.[1]; Diez Lopez, I.[3].

[1]HU Araba, Vitoria, España; [2]Universidad PV, Vitoria, España; [3]Universidad del Pais Vasco - Dep. Pediatria - OSI Araba - BIOARABA, Vitoria, España.

Introducción
Múltiples estudios concluyen que los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan riesgo aumentado de comorbilidades respecto a los niños con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), así como un perfil hormonal diferente. Las hormonas tiroideas son determinantes en el crecimiento y en el desarrollo neurocognitivo. Existen escasos trabajos que hayan estudiado este perfil

hormonal en los niños PEG, por lo que su función tiroidea es aún incierta.

Objetivos
El objetivo de este estudio es comparar la función tiroidea, a través de la T4 libre (T4L), de los niños PEG con la de los niños PAEG y prematuros, durante los 2 primeros años de vida.

Materiales y métodos
Estudio observacional retrospectivo. Se obtuvo una cohorte de 38 niños PEG, de los cuales se recogieron el sexo, edad gestacional, peso y talla al nacer y T4L a los 3, 12 y 24 meses de vida. Se realizó una comparación de los niveles de T4L entre los diferentes subgrupos de la muestra, así como con una población de niños PAEG y una población de prematuros españoles.

Resultados
No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas (p>0,05) entre los niveles de T4L de los PEG de nuestra muestra dependiendo de su sexo. Sí se ha observado una correlación débil directamente proporcional entre los niveles de T4L y la edad gestacional, el peso al nacer y la talla al nacer de los PEG de nuestra muestra. También una correlación débil inversamente proporcional entre los niveles de T4L y la edad del niño PEG en el momento de la recogida de la muestra sanguínea.

Además, se han observado diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre los niveles de T4L en los niños PEG de nuestra muestra y los niños PAEG, así como con los niños prematuros mayores de 6 meses, siendo la T4L inferior en nuestra muestra. No se han observado diferencias significativas con los niños prematuros menores de 6 meses.

Conclusiones
Los niños PEG tienen niveles de T4L inferiores respecto a los niños PAEG en los primeros 2 años de vida, así como respecto a los prematuros mayores de 6 meses. Esta diferencia es mayor a menor edad gestacional y menor peso y talla al nacer de los niños PEG.
Por ello, proponemos establecer un cribado de hipotiroidismo en los niños PEG a los 3, 12 y 24 meses de vida.

SP2/d2d3-193 *Tiroides*

A PROPÓSITO DE 2 CASOS DE SÍNDROME DE RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS POR MUTACIÓN EN EL GEN *THRB*: MISMO PATRÓN BIOQUÍMICO PERO DIFERENTE FENOTIPO CLÍNICO

Navarro Rodríguez-Villanueva, Á.[1]; Escribano Sanz, P.[2]; Santiago Cortés, R.[2]; De Arriba Muñoz, A.[2]; Izquierdo Álvarez, S.[2]; Labarta Aizpún, J.I.[2].

[1]Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La resistencia a las hormonas tiroideas beta (RTHβ) es un trastorno debido a mutaciones en el gen THRB (mayoritariamente herencia AD) que cursa con elevación de los niveles de T4 y T3, sin supresión de TSH, mostrando una resistencia central y posible resistencia en tejidos periféricos.

Casos clínicos
Ambos casos presentaron el mismo patrón bioquímico: elevación de niveles de T3 y T4 libres con TSH no inhibida y anticuerpos antitiroideos negativos. Se completó estudio con SHBG elevada, ferritina normal, colesterol disminuido y una RMN hipofisaria sin alteraciones.

El primer paciente es un varón de 2 meses, con antecedente de varios miembros afectos de RTHβ por rama paterna, que presenta en análisis realizado en contexto de bronquiolitis, TSH de 11,26 µUI/ml (RR: 0.34-5.6 µUI/ml), T4 libre de 2,52 mg/dl (RR: 0.58-1.64 mg/dl) y T3 libre de 7,7 pg/ml (RR: 2.57-4.92 mg/dl). En exploración física presenta macrocefalia con frente ancha, irritabilidad y taquicardia, motivo por el que se inicia tratamiento con propranolol a los 20 meses. Ha presentado obesidad constitucional, hipoacusia neurosensorial y fracturas óseas con estudio fosfo-cálcico y densitometría normales. Presenta retraso psicomotor leve, ansiedad por la comida, TDAH con impulsividad, refractaria a varios psicofármacos y crisis epilépticas. En el exoma a trios se identifica variante de cambio de sentido en *THRB* c.728G>A;p.(Arg243Gln), también presente en el padre. Actualmente, tiene 14 años y persiste obesidad (IMC 38.93 kg/m2) y está en tratamiento con propranolol y fluoxetina.

El segundo caso es una mujer de 14 meses, hija única, sin antecedentes de interés. Acude a la consulta por hallazgo casual de alteración de la función tiroidea con TSH 8.09 µUI/ml (RR: 0.34-5.6 µUI/ml), T4 libre de 3.99 mg/dl (RR: 0.58-1.64 mg/dl) y T3 libre de 9.65 pg/ml (RR: 2.57-4.92 mg/dl). En exploración destaca piel caliente y taquicardia, refiriendo la madre hipercinesia, nerviosisimo, irritabilidad con el calor y escasa ganancia ponderal con buena ingesta. A los 18 meses se inicia tratamiento con propranolol y ácido triiodotiroacético a 10 µg/kg/día, que se va aumentando de forma progresiva hasta normalizar TSH. Ha presentado bocio que progresa tras suspensión temporal del tratamiento con ácido triiodotiroacético por lo que se reinició. El estudio genético identifica variante de cambio de sentido c.1376T>C en heterocigosis en *THRB*. Presenta desarrollo psicomotor normal, TDAH en tratamiento, insomnio y cefaleas de repetición. Actualmente,

tiene 18 años, está en tratamiento con ácido triiodotiroacético y propranolol.

Conclusión
El diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha y la confirmación se realiza mediante estudio del gen *THRB*. A pesar de que el fenotipo bioquímico es constante, el fenotipo clínico puede variar desde síntomas propios del hipotiroidismo al hipertiroidismo. El tratamiento con ácido triiodotiroacético es bien tolerado, logra disminuir la TSH y evitar la progresión del bocio.

SP2/d2d3-194 *Tiroides*
DIAGNÓSTICOS TARDÍOS. PATOLOGÍAS VÍCTIMAS DE LA PANDEMIA. HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO GRAVE

Mesonero Cavia, S.[1]; Madera Barriga, M.[2]; Gago Martín, R.[1]; Cavero Ibiricu, A.[1]; Sarasua Miranda, A.[1]; Diez Lopez, I.[1].

[1]HU Araba, Vitoria, España; [2]OSI ARABA - AP, Vitoria, España.

Introducción
En el último año, los servicios de pediatría han visto disminuidas hasta el 50% de las consultas y 1/3 de los ingresos en planta de hospitalización; sin embargo, no se puede olvidar la existencia de otras patologías a pesar de la situación actual, como cetoacidosis diabética hipotiroidismo, talla baja, pubertad precoz, etc, en lo que en el ámbito de la endocrinología concierne.

La dificultad de acceso a la atención primaria, las visitas no presenciales, junto con el miedo de las familias para acudir al ámbito sanitario, puede traer como consecuencia retraso en el diagnóstico de patologías de importancia. Según INE 2020 (Instituto Nacional de Estadística), existe un aumento de la mortalidad en España no atribuible directamente a infecciones por la COVID19.

Caso clinico
Niña de 35 meses derivada a consultas externas por disfunción tiroidea detectada en consulta no presencial de atención primaria. Familia marroquí, primogénita con somatometría y screening neonatal al nacimiento normales. Crecimiento de medro adecuado para la edad hasta los 2 años. La familia refiere 8 meses antes, coincidiendo con el inicio de la pandemia, que la paciente se encuentra más cansada, piel seca, tono de voz más ronco y caída importante de cabello. Posteriormente, presenta enlentecimiento psicomotor, fallo de medro y e hinchazón de la cara, dato que alarmó a la familia y por lo que deciden consultar en atención primaria. No refiere bociógenos asociados. No antecedentes familiares de alteración de la función tiroidea.

Se realiza analítica sanguínea donde se objetiva una TSH elevada > 500mU/L, T4L < 0,42 ng/dL, T3L < 1,0 pg/mL, Tiroperoxidasa, ATPO Ac 4 UI/mL, Tiroglobulina 63,59 ng/mL, Tiroglobulina (ATG), Ac 203 UI/mL. Analítica de orina en rangos de la normalidad sin proteinuria. Ante paciente con hipotiroidismo adquirido autoinmune grave, se inicia tratamiento con Levotiroxina sódica 50mcg/día y se solicita ecografía tiroidea para completar estudio donde se objetivan hallazgos compatibles con tiroiditis. A las 2 semanas se reevalua a la paciente destacando clara mejoría clínica y analítica

Conclusiones
El hipotiroidismo adquirido es la causa mas frecuente de enfermedad tiroidea en la infancia y en la adolescencia. Se produce por varias causas, entre las cuales destacan los procesos autoinmunes, o la deficiencia de yodo. Las hormonas tiroideas son fundamentales para que se lleven a cabo la mayoría de funciones del organismo; por lo que es crucial el diagnóstico precoz de esta patología. Como pediatras debemos estar atentos ante síntomas de alarma, ser cuidadosos en la asistencia telemática que se ofrece y, sobre todo, valorar si esta es la más adecuada, ya que se puede perder la esencia del “Lex artis”, observando y explorando a nuestros pequeños pacientes.

SP2/d2d3-195 *Tiroides*

ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN ASTURIAS

Mayoral González, B.; Megido Armada, A.; Prieto García, B.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

La prevención de los defectos neurológicos del hipotiroidismo congénito (HC) a través de la detección temprana y el inicio del tratamiento precoz, durante el periodo neonatal justifican el cribado universal de los recién nacidos (RN) y han permitido modificar radicalmente el pronóstico de la enfermedad.

Objetivos

Evaluar el programa de cribado neonatal (PCN) de HC implantado en nuestra Comunidad Autónoma e identificar puntos de mejora, así como caracterizar a la población con diagnostico confirmado.

Material y métodos

Estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la población diagnosticada de HC primario, mediante el PCN, entre octubre de 2014 y junio de 2020. Se determina TSH en sangre impregnada en papel (prueba de talón), recogida a las 48 – 72 horas de vida, mediante inmunoensayo de tipo DELFIA, siendo el punto de corte de 10 mUI/L. Los resultados de TSH 8-10 mUI/L, se verifican en una nueva prueba de talón. Si el valor persiste elevado se deriva para estudio confirmatorio. Los resultados superiores al punto de corte de 20 mUI/L se derivan directamente para estudios confirmatorios. Existe un protocolo específico para recién nacidos con características especiales (<34 semanas de gestación, <1500 g peso al nacer, recién nacido crítico, gemelo monozigoto), que incluye una segunda prueba de talón en tercera semana de vida.

Resultados

Se detectan 20 casos de HC primario, 18 confirmados, con una incidencia 1/1879 RN, siendo el 55% disgenesias tiroideas (40% agenesias) y 44% presentan glándula in situ. El 39% tienen malformaciones asociadas, siendo las más frecuentes las cardiacas (71%). La edad media al diagnóstico e inicio del tratamiento fue 7,87 días [rango 5-16]. En el 100% se realizaron pruebas de imagen al diagnóstico. No se efectuaron estudios genéticos. El 28% de los casos han sido HC transitorios. Se dispone de información sobre 10 pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Atención Temprana Infantil (UAIT), el 30% presentaba defectos menores en la psicomotricidad y retraso en la adquisición del lenguaje ,uno de los pacientes era un prematuro extremo.

Conclusiones

Durante estos años, se observa aumento de la incidencia a expensas de HC con glándula in situ. Se cumplen los criterios del PCN establecido en nuestra comunidad. Entre los puntos de mejora están: 1) disminuir la edad de diagnóstico confirmado e inicio del tratamiento; 2) identificar precozmente los casos de HC transitorio; 3) caracterizar los pacientes con HC incorporando los estudios genéticos; 4) mejorar la coordinación con UAIT.

SP2/d2d3-196 *Tiroides*

LA DEFICIENCIA DE TBG EN EL CRIBADO NEONATAL DE HC CON T4 NO EXCLUYE LA DETECCIÓN DE HIPOTIROIDISMO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS.

Chueca Guindulain, M.J.[1]; Belza, A.[1]; Dura, T.[1]; Berrade, S.[1]; Ascunce, N.[2]; Moreno, J.C.[3].

[1]Sº de Pediatria. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España; [2]Instituto de Salud Publica y Laboral de Navarra, Pamplona, España; [3]Laboratorio Molecular de Tiroides, INGEMM. Hospital La Paz, Madrid, España.

Introducción

Los programas de cribado que determinan T4 total además de TSH permiten detectar algunos pacientes con hipotiroidismo congénito central (HCC), que de otro modo pasaría desapercibido, demorándose el inicio de tratamiento. El mayor obstáculo de este cribado es la detección de deficiencias de TBG (globulina transportadora de la tiroxina en sangre) que es poblacionalmente frecuente y que no conlleva riesgo de retraso mental.

Objetivo

Determinar el diagnóstico definitivo en la reevaluación de niños captados en el cribado de Hipotiroidismo Congénito en Navarra entre mayo 2016-diciembre 2018, e investigar la posible etiología genética de las hipotiroxinemias neonatales de T4 total en papel de filtro.

Material y métodos

Se cribaron 14.743 recién nacidos (puntos de corte TSH ≥10 µU/ml y T4 <6 µg/dl). El perfil tiroideo fue confirmado en suero (TSH, FT4), imagen hipotálamo-hipofisaria (MRI) e investigación genética en un panel dirigido de 396 genes de la fisiopatología tiroidea (TiroSeq_V2). Todos fueron tratados con levotiroxina y reevaluados a los 2-3 años tras suspensión el tratamiento por 1 mes para valorar transitoriedad o permanencia del HC.

Resultados

Seis casos varones fueron sospechosos de HC Central y se confirmó en suero una T4 libre baja con TSH normal (Tabla1). Su TSH y FT4 de reevaluación

Pac.	Cribado neonatal		Confirmación sérica			Re-evaluación de HC						
	TSH	*TT4*	*TSH*	*FT4*	*TT4*	*sTSH*	*sFT4*	*sTT4*	*sTBG*	*RMN*	*Genética*	
rangos	*<10 mU/L*	*>6 ng/dl*	*<10 mU/L*	*>0,8g /dl*	-	*0.83-4.37 mU/l*	*0.82-1.3 ng/dl*	*5.5-12.1 ug/dl*	*14-31 ug/ml*		*Gen*	*MAF<0.5% ACMG*
1 varón	0.83	2.57	1.3	0.74	-	2.43	0.74	0.6	<3,5	n	***GNAS*** *p.M162L*	0.008 % VUS/PM2
2 varón	1.84	2.1	4.3	0.71	-	2.62	0.73	1.3	<3,5	Hipopl. AH	***STC2*** *p.A51V + splice*	0.004 % VUS/PP3 *canonical*
3 varón	1.5	2.8	3.7	0.73	-	1.38	0.6	1.1	<3,5	n	***ISL1*** *p.N252S*	0.06 % VUS/PP3
4 varón	2	1.1	2.2	0.84	-	3.7	0.87 /1.0	1	<3,5	n	-	-
5 varón	1.7	1.9	2,2	0.8	-	5.2	0.81	2	<3,5	Hipopl. AH	***FGF10*** *p.V123I*	0 % -
6 varón	2	1.8	0.7	0.74	-	2.43	0.77	0.9	<3,5	Hipopl. AH	***FOXP1*** **935dupA*	0 % *nonsense*

en sangre fueron respectivamente 2.9±1.3µU/ml y 0.75±0.9ng/dl. Se inició tratamiento a los 9'4±1,82 días de vida con l-tiroxina a 7 mcg/K/d, excepto en un paciente, que se inició a los 5 meses. Ninguno tuvo datos clínicos de sospecha de hipotiroidismo. A la reevaluación, la TBG en todos ellos ha sido baja (<3,5ug/ml). El resto de hormonas hipofisarias han sido normales en todos. La MRI de silla turca ha detectado hipoplasia adenohipofisaria en 3 casos. El estudio genético ha mostrado alteraciones patogénicas o de alta sospecha patogénica en genes del desarrollo hipotálamo-hipofisario (*FGF10, FOXP1, STC2*) en los casos con hipoplasia hipofisaria. Los 6 pacientes han seguido tratamiento hasta los 2.75±0.88 años (dosis 3 mcg/K/d), momento en el que se ha realizado la revaloración. Ninguno de los pacientes ha estado hipertiroideo durante el tratamiento.

En la reevaluación se ha confirmado el HCC en 5 de ellos (TSH 2.96±1.3 y FT4 0.73±0.07), y 1 ha tenido valores de FT4 y TSH normales en 3 determinaciones, por lo que ha sido dado de alta (tenía RNM normal y genética negativa). Curiosamente todos estos pacientes tienen además un déficit de TBG. Se ha reiniciado el tratamiento en estos cinco casos a dosis de 2.3±0.37 mcg/K/d y al mes del inicio de tratamiento sus TSH y FT4 son normales (0.93±0.53 µU/ml y 0.98±0.15 ng/dl respectivamente).

Conclusiones

El defecto de TBG es muy frecuente en la población, pero no excluye, sino que puede sumarse, a diagnósticos de de Hipotiroidismo Congénito Central que han de confirmarse con test de TRH largo y estudios funcionales de los defectos genéticos hallados.

SP2/d2d3-197 *Tiroides*

RETRASO PSICOMOTOR GRAVE SECUNDARIO A TRASTORNO TIROIDEO

Arteta Sáenz, E.[1]; Puente Ubierna, L.[1]; Blanco Barrio, A.[2]; Marcos Vadillo, E.[3]; Prieto Matos, P.[3]; Conejo Moreno, D.[1].

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; [2]Servicio de Pediatría. Hospital universitario de Burgos, Burgos, España; [3]Análisis clínicos. Unidad de diagnóstico de Enfermedades raras de Castilla y león. Hospital de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es una enfermedad de herencia recesiva ligada a X, padecida únicamente por varones. La prevalencia es desconocida pero se estima que afecta a 320 individuos en todo el mundo.

Cursa con discapacidad intelectual, hipotonía en la etapa de lactante, dificultades de la alimentación y desarrollo de espasticidad a lo largo de la evolución. Asocia retraso grave del desarrollo psicomotor tanto que, en la mayoría de los casos, no logran la autonomía. Presentan un fenotipo peculiar pero no característico, de ahí la dificultad de pensar en ello.

La base genética es una mutación en el gen *SLC16A2* que codifica para el transportador específico de hormonas tiroideas MCT8 (transportador de monocarboxilato 8), que se encuentra a nivel cerebral, justificando así la clínica neurológica que produce. Cursa por lo tanto con un patrón tiroideo característico de hipertiroidismo periférico pero con hipotiroidismo central.

El manejo debe ser multidisciplinar. El tratamiento con levotiroxina oral, no ayuda en el control de la enfermedad pudiendo llegar a ser perjudicial debido a que aumenta el riesgo de tirotoxicosis periférica.

Descripción del caso clínico
Presentamos el caso de un varón de 14 años en la actualidad, sin antecedentes familiares ni perinatales de interés, en seguimiento en consultas de Neurología Infantil desde la infancia por hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor principalmente de las áreas motoras, del aprendizaje y del lenguaje. Presenta un fenotipo peculiar con cara triangular, hipomímica, boca entreabierta, labios gruesos, orejas despegadas con morfología especial, cejas pobladas y nariz fina con raíz nasal estrecha. Asocia trastorno de la coordinación y con el crecimiento desarrolla una paraparesia espástica.

Durante el seguimiento se realiza un cariotipo (46XY), estudio de X-Frágil que resultó normal, estudio genético de paraparesia espástica (*SPG4, SPG3A* y *SPG7*) que fue negativo y neuroimagen sin alteraciones. En las analíticas sanguíneas realizadas durante el seguimiento, se evidencia una elevación persistente de la hormona T3L (máximo 9 pg/mL) con T4 disminuida (0,6 ng/dL) y TSH máxima de 5,1 mUI/ml. Anti-inmunidad tiroidea negativa con ecografía de cuello sin alteraciones. No presenta síntomas de hipotiroidismo ni antecedentes familiares de enfermedades tiroideas. Debido a la clínica neurológica y al descenso de T4, se decide inicio de levotiroxina con dosis máxima de 2,8 mcg/Kg/día, consiguiéndose normalización de T4 pero persistiendo elevación de T3L.

Tras el estudio genético en el que se confirma el SAHD, se decide retirada del tratamiento persistiendo con T3L elevada pero con normalidad del resto de parámetros tiroideos.

La mutación detectada en nuestro paciente es una variante missence del *SLC16A2* que produce un cuadro más leve que los producidos por las mutaciones clásicas.

Conclusiones
• Es importante solicitar perfil tiroideo completo (T3L, T4 y TSH) en el estudio inicial de discapacidad intelectual
• El SAHD cursa con niveles sanguíneos elevados de hormona T3L, niveles normales o bajos de T4 en sangre y TSH normal o ligeramente elevada
• La terapia sustitutiva con levotiroxina no tiene efectos beneficiosos, incluso podría empeorar la sintomatología
• No existe tratamiento específico de esta enfermedad, pero hay líneas de tratamiento en fases precoces de investigación (Tiratricol)

SP2/d2d3-198 *Tiroides*
SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY EN UNA NIÑA

Garzón Lorenzo, L.; Quesada Espinosa, J.F.; Pérez Mohand, P.P.; Lezana Rosales, J.M.; Gomez Cano, M.D.L.Á.; Lázaro Rodríguez, I.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es un trastorno genético ligado a X causado por variantes patogénicas en el gen *SLC16A2*. Este gen codifica para el transportador de membrana de hormonas tiroideas MCT8. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad derivan fundamentalmente del inadecuado transporte de las mismas a nivel cerebral, presentando los varones afectos discapacidad intelectual de moderada a severa, entre otros síntomas. Las mujeres portadoras de variantes patogénicas pueden presentar síntomas en general sutiles debidos a una inactivación sesgada del cromosoma X. Presentamos el caso de una niña con un cuadro clínico severo y característico de esta enfermedad debido a una deleción heterocigota en el cromosoma X que incluye el exón 1 del gen *SLC16A2* y el gen *JPX*.

Descripción del caso clínico
Niña de 8 años, cuarta hija de padres no consanguíneos de origen marroquí. Embarazo, parto y perinatal normales incluido el screening de hipotiroidismo congénito. Estudiada en Neurología desde los 21 meses por retraso del desarrollo psicomotor con hipotonía axial severa y hemiparesia derecha. A los 8 años camina unos pocos pasos con apoyo, tiene ausencia de lenguaje y escasa intención comunicativa. Presenta RMN cerebrales seriadas con un patrón de hipomielinización asimétrico. A los 3 años y 10 meses es diagnosticada de hipotiroidismo central e inicia tratamiento con levotiroxina. Las determinaciones posteriores muestran un patrón de hormonas tiroideas con elevación de T3 libre y disminución de T4 libre y TSH: TSH 0.07 µIU/ml [VN 0,7 - 5,97], T3 libre 11,22 pg/ml [2,41 - 5,5], T4 libre 0,70 ng/dl [VN 0,96 – 1,77]. A la exploración física presenta talla baja armónica con adecuada velocidad de crecimiento, bajo peso para su edad a pesar de una adecuada nutrición y microcefalia. TA y frecuencia cardíaca normales. Edad ósea acorde a su edad.

Se realiza estudio de NGS que evidencia una deleción de novo en heterocigosis que incluye el exón 1 del gen *SLC16A2*. Mediante array-CGH se confirma que la paciente es portadora de una deleción de 543 Kb que además del exón 1 del gen *SLC16A2* abarca el gen *JPX* completo. Este gen se ha postulado que participe en el proceso de inactivación

del cromosoma X. Se realiza estudio de inactivación del cromosoma X que demuestra una inactivación sesgada (95% frente a 5%) que favorece la expresión del cromosoma X materno. Posteriormente mediante microsatelites se comprueba que es este cromosoma materno el que porta la deleción. Estos resultados por tanto demuestran la expresión preferencial del cromosoma X materno portador de la deleción en el 95% de las células sanguíneas, impidiendo la expresión de la mayoría de *SLC16A2* en estas células y pudiendo establecer así el diagnóstico de síndrome de Allan-Herndon-Dudley en esta paciente.

Conclusiones
Presentamos el segundo caso reportado de síndrome de Allan-Herndon-Dudley con un fenotipo completo de la enfermedad en una mujer, con diagnóstico genético confirmado. Además este caso y su estudio apoyan la participación de *JPX* en el proceso de inactivación del cromosoma X.

SP2/d2d3-199 *Tiroides*
TIROIDECTOMÍA TOTAL DE BOCIO MULTINODULAR CON DESPLAZAMIENTO TRAQUEAL. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

García De Pablo, I.[1]; Ontoria Betancort, M.C.[1]; Portela Liste, A.[2]; Diaz Martin, C.[1]; Dorta Luis, J.I.[1].

[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España; [2]Hospital do Barbanza, Ribeira, España.

Introducción
El bocio es una causa frecuente de consulta en edad pediátrica (4-6%), sobre todo en mujeres adolescentes. Puede ser difuso o nodular y puede tener o no alterada la función tiroidea.

En población pediátrica la indicación quirúrgica es excepcional, únicamente se realizará en pacientes con grandes bocios o con sintomatología compresiva.

Descripción del caso
Caso 1
Paciente mujer de 12 años derivada por nódulo tiroideo de hallazgo casual. Realizada Rx de tórax por otro motivo en el cual se observa llamativo desplazamiento traqueal derecho. Eco urgente: Bocio mutinodular (BMN) que desplaza laringe hacia derecha con nódulo dominante izquierdo de 24 x 24 x 34 mm (TIRADS 3). En historia clínica refiere "carraspera" y discretas molestias al tragar de unos 2 años de evolución. No clínica de hiper ni de hipotiroidismo. Sal yodada. No AP de interés. Abuela paterna tiroidectomizada (sin saber precisar). EF con bocio grado 2, sin palpar nódulo. Obesidad.
Solicitamos: analítica y ECO-PAAF. Normofunción tiroidea con autoinmunidad y calcitonina normales. PAAF nódulo folicular benigno. Categoría II Sistema Bethesda.

Control ecográfico en 4 meses en el que se observa marcado aumento de tamaño (vol >p97) con múltiples nódulos en ambos lóbulos con desplazamiento traqueal posterior. LTD nódulo mayor 1. 7 cm. LTI nódulo mayor 3. 2 x 2. 4 cm. Clínicamente aumento de molestias al tragar sin falta de aire.
Ante el aumento, el desplazamiento traqueal y la clínica se decide tiroidectomía total sin incidencias. AP: Hiperplasia multinodular de tiroides. Múltiples nódulos. Presencia de focos de inflamación linfocitaria inespecífica, hemorragias degeneración quística y calcificaciones. Posteriormente tratamiento sustitutivo con Levotiroxina 125mg/d con buen control.

Caso 2
Paciente mujer de 13 años derivada por sospecha de tiroiditis. Clínicamente refiere "bulto en el cuello" de meses de evolución, con síntomas compresivos y molestias a la deglución. Nerviosismo. No taquicardia. Deposiciones normales. No aumento de peso. Sal yodada.
AP: sin interés. AF: rama paterna con problemas tiroideos que no saben especificar.
En EF bocio tipo 2 sin nódulos palpables. Aportan ECO: Volumen p> 97. LTD con datos de tiroiditis y LTI con al menos tres nódulos coloides subcentimétricos: TIRADS 1. Leve desplazamiento traqueal de predominio posterolateral izquierdo.
Solicitamos analítica y nueva eco de control pero se pierde seguimiento.

Nueva derivación al año con nueva ECO: Gran aumento del tamaño del LTD e istmo, que desplaza a la tráquea y esófago hacia la izquierda. Parénquima de predominio sólido, zona coloide en su interior de 8 mm. LTI varios nódulos espongiformes (max 9mm.TIRADS 1). Volumen >>p97. Clínicamente más molestias al tragar tanto sólidos como líquidos y aumento de tamaño del bocio. Normofunción tiroidea con TPO + con TSI -.

Solicitamos urgente gammagrafía y Ecografía previo a IQX dada clínica compresiva, aumento significativo y desplazamiento de tráquea y esófago.

Conclusiones
La indicación de intervención quirúrgica en los BMN es excepcional, pero debemos tener en cuenta durante el seguimiento no sólo el aumento del tamaño si no también los síntomas compresivos y el desplazamiento de estructuras adyacentes. En nuestro segundo caso está pendiente completar estudio para decidir intervención.

SP2/d2d3-200 *Metabolismo y Nutrición*

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE LA CALIDAD DEL SUEÑO Y LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUIMICOS EN PACIENTES CON OBESIDAD ABDOMINAL?

Azcona San Julián, M.C.[1]; Catalán Lambán, A.[1]; Ojeda Rodríguez, A.[2]; Gea Sánchez, A.[2]; Berrade Zubiri, S.[3]; Chueca Guindulain, M.J.[3]; Marti Del Moral, A.[2].

[1]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; [2]Universidad de Navarra, Pamplona, España; [3]Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.

Objetivos

evaluación y seguimiento de la calidad del sueño mediante acelerometría y su relación con parámetros antropométricos y bioquímicos en niños y adolescentes con obesidad abdominal después de recibir una intervención integral.

Pacientes, material y métodos

se reclutan 122 niños y adolescentes de 7 a 16 años diagnosticados de obesidad abdominal (perímetro cintura >p90) que se incluyen en un estudio de intervención multidisciplinar para la pérdida de peso durante 8 semanas (fase intensiva) y con seguimiento posterior anual durante los siguientes dos años. Los participantes fueron divididos en grupo intervención, que realizó dieta mediterránea hipocalórica, y grupo control que siguió las recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007). En ambos grupos, se recomendó aumentar su actividad física moderada-vigorosa en 200 minutos semanales. El sueño fue evaluado al inicio, al final de la intervención, al año y a los dos años mediante acelerometría (Actigraph gt3x, programa Actilife6). Los parámetros de sueño valorados fueron: el número de despertares y la latencia expresados en valor numérico; el tiempo total de sueño, el tiempo de permanencia en la cama, la duración de los despertares y el WASO expresado en minutos y la eficiencia expresada en porcentaje. Los parámetros antropométricos analizados fueron el peso, el IMC, el perímetro de cadera, cintura y cuello, la masa magra y la masa grasa. Los parámetros analíticos valorados fueron insulina, leptina, colesterol y triglicéridos. Para el análisis estadístico se utilizó STATA 12.0.

Resultados

los parámetros de sueño analizados en ambos grupos, mejoraron a lo largo de todo el periodo de seguimiento, y de forma más marcada y estadísticamente significativa en el grupo intervención. Realizamos asociaciones basales de los datos de sueño observando una correlación estadísticamente significativa entre: latencia y eficiencia, número de despertares y duración de los mismos; eficiencia con todos los parámetros estudiados; número de despertares y eficiencia, duración de los mismos y WASO; tiempo de permanencia en la cama y tiempo total de sueño y WASO; A los dos años, se observa una reducción superior de los valores de insulina y leptina y una mejoría, mayoritariamente significativa, de todos los datos antropométricos, superior en los participantes del grupo intervención. A los dos años, realizamos asociaciones entre los cambios observados en los datos de sueño, antropometría y laboratorio. Las correlaciones con significación encontradas fueron: disminución de triglicéridos y mejoría del tiempo de permanencia en cama; disminución de la masa grasa y disminución del número de despertares; disminución de la duración de los mismos y disminución de los niveles de LDL colesterol; mejoría de la latencia y disminución de la insulina.

Conclusiones

el cambio significativo observado en las variables antropométricas, bioquímicas y parámetros de sueño que se observa al finalizar la intervención, se mantiene a lo largo del seguimiento de los pacientes, permitiendo una mejoría del síndrome metabólico, una disminución del riesgo cardiometabólico y una mejoría en la calidad de sueño global.

SP2/d2d3-201 *Metabolismo y Nutrición*

¿QUE IMPACTO TIENE EL SINDORME METABOLICO TENEMOS EN NUESTRAS CCEE DE OBESIDAD?

San Martin Orayen, A.[1]; Vilella San Martin, L.[1]; Garcia Casales, Z.[2]; Calvo Sáez, A.[1]; Sarasua Miranda, A.[1]; Rocha Castro, C.[3]; Díez López, I.[2].

[1]HU Araba, Vitoria, España; [2]HU Araba - UPV, Vitoria, España; [3]UPV, Vitoria, España.

Introducción y objetivos

El estilo de vida actual, con una alimentación cada vez más alejada de la dieta mediterránea, junto al sedentarismo habitual, se asocia a muchas de las llamadas enfermedades no transmisibles, como es el síndrome metabólico. Cada día estas patologías son más frecuentes en pediatría, por lo que se ha pretendido con este estudio establecer la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños con sobrepeso y obesidad y valorar su impacto.

Métodos

Se han recogido datos tanto demográficos y clínicos, como analíticos y ecográficos de todos los pacientes que han acudido a consultas externas de endocrinología pediátrica con diagnóstico de sobrepeso y obesidad entre 6 y 14 años de edad durante 1 año (año 2019). Se han valorado, entre otros, los componentes de la definición del síndrome metabólico.

DATO	ALTERADO	TOTAL	%
Glucosa (>100mg/dl)	1	48	2,1
Insulina (>15 mcU/ml)	13	28	46,4
Hb Glicosilada (<5.9%)	2	40	5
Colesterol total (>200 mg/dl)	5	48	10,4
HDL (<40 mg/dl)	7	44	15,9
LDL (>/= 130mg/dL)	4	45	8,9
TG (>/=100 mg/dl)	14	44	31,8
GPT (>40 U/l)	5	48	10,4
GOT (>50 U/l)	0	28	0
GGT (>25 U/l)	3	21	14,3
Ácido úrico (>5.5 mg/dl)	8	39	20,5
Índice HOMA (>/=2.5)	16	28	57,1
SOG	1	5	20
Ecografía abdominal	7	19	36,8

Resultados
Se encontraron un total de 59 pacientes con sobrepeso u obesidad, de los cuales se excluyeron del estudio 9 por ser menores de 6 años. Entre los 50 pacientes restantes, no había diferencias de sexo, (50% varones, 50% mujeres) y la edad media fue de 10.4 años. El 66% presentaban obesidad y el 37% sobrepeso. El 60% eran caucásicos, seguidos por sudamericanos (28%) y africanos (12%). El 50% tenían antecedentes familiares de síndrome metabólico o de alguno de sus componentes. La mayoría (60%) comía en el comedor escolar y hacía ejercicio físico habitualmente (61.1%). La tensión arterial se midió en el 50% de los pacientes, presentando el 16% de ellos hipertensión arterial (HTA). Se realizó analítica al 100%, sobrecarga oral de glucosa (SOG) al 10% y ecografía abdominal al 38% de los pacientes. En la tabla que se adjunta vemos los resultados analíticos y ecográficos. Se incluyen los valores analíticos solicitados en la primera visita. 2 pacientes cumplían criterios de síndrome metabólico (5,6%).

Conclusión
Una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental son las patologías cardiovasculares, siendo las enfermedades no transmisibles como la obesidad, la HTA, la resistencia a la insulina o diabetes mellitus y la hipercolesterolemia los principales factores de riesgo para padecerlas. Se objetiva un porcentaje elevado de estas patologías entre los pacientes pediátricos estudiados, llegando varios de nuestros pacientes a cumplir criterios de síndrome metabólico. Es un problema en auge en nuestro medio, que probablemente siga creciendo si no hacemos nada para contenerlo.

SP2/d2d3-202 *Metabolismo y Nutrición*
CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CON LA DISMINUCIÓN DEL INDICE DE MASA CORPORAL

Durá Travé, T.; Malumbres Chacón, M.; Ahmed Mohamed, L.; Andrés Sesma, C.; Berrade Zubiri, S.; Chueca Guindulain, M.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
La obesidad infantojuvenil está asociada a factores de riesgo cardiometabólico en relación con la adiposidad (dislipemia, resistencia insulínica, hipertensión arterial, etc.)

Objetivo
Identificar el cambio mínimo requerido en el indice de masa corporal (IMC) para mejorar los marcadores de adiposidad y los factores de riesgo cardiometabólico en adolescentes con obesidad incluidos en un programa de intervención combinada.

Métodos
A un grupo de 350 adolescentes con obesidad (152 varones y 198 mujeres), entre 10,2 y 14,3 años de edad, que completaron una intervención combinada (12 meses) se les realizó, al principio y al final de la misma, una valoración clínica (IMC, perímetro de cintura, índice cintura-talla e índice de masa grasa y presión arterial) y análisis de sangre (HOMA-R y perfil lipídico). La intervención combinada incluía educación e intervención nutricional, y promoción de la actividad física y estilos de vida saludables.

Resultados
Una disminución en IMC-DE ≤0.5 no se asociaba con ninguna mejoría significativa en cada una de las características clínicas y análisis de sangre registrados. Una disminución en el IMC-DE ›0,5 -y especialmente si era >1,0- se asociaba con mejoras significativas en los marcadores de adiposidad. Una disminución en IMC-DE >0,5 se asociaba con una mejoría significativa en la resistencia a la insulina y nivel de triglicéridos; y una disminución en BMI-DE >1,0 se asociaba con una reducción significativa en el porcentaje de pacientes que mostraban valores altos de presión arterial sistólica, HOMA-IR y perfil dislipémico.

Conclusión
En adolescentes con obesidad una reducción del

IMC-DE superior a 0,5 -y, especialmente, si la disminución es mayor de 1,0- se asociaban con mejoras significativas en la composición corporal, la resistencia a la insulina y el perfil lipídico.

SP2/d2d3-203 *Metabolismo y Nutrición*
EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANOS TRAS INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: RELEVANCIA DE LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Frías Herrero, A.[1]; Martín Rivada, Á.[1]; Martínez-Villanueva Fernández, J.[1]; Argente Oliver, J.[2]; Martos Moreno, G.Á.[3].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII). IMDEA., Madrid, España; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII)., Madrid, España.

Introducción
La información referente a los pacientes con obesidad "metabólicamente sanos" (OB-MET-SAN, sin alteraciones en glucemia, uricemia ni perfil lipídico) es limitada en población pediátrica. En obesidad infantil, se ha identificado que la resistencia a la acción de la insulina (RI) es la alteración metabólica inicial y fisiopatológicamente subyacente al desarrollo del resto de comorbilidades metabólicas, por lo que su consideración podría ser relevante en estos pacientes.

Objetivos
• Analizar las características de los pacientes OB-MET-SAN en presencia o ausencia de RI.

• Valorar la resolución o aparición de comorbilidades metabólicas en su seguimiento, investigando la influencia de su evolución ponderal y del antecedente de RI al diagnóstico.

Material y métodos
Estudio de 1.300 niños y adolescentes con IMC superior a +2 SDS [(media: 4,01 ± 0,49 SDS), sexo femenino: 47,2%, edad media: 10,46 ± 3,48 años, estadio prepuberal: 53,3%]. Se definieron como OB-MET-SAN, aquellos pacientes que en su evaluación inicial presentaban determinaciones séricas de perfil lipídico, glucemia y uricemia normales (n=505; 38,8%); frente a aquellos que presentaban al menos una de estas comorbilidades (n=795, 61,2%). En ambos grupos se establecieron dos subgrupos, según la presencia o ausencia de RI (insulinemia en ayunas > 15 µU/ml; 42% del total de pacientes; n=546).

Se estudiaron retrospectivamente los datos de seguimiento (duración media 1,59 ± 1,60 años, máxima 7 años), habiendo finalizado en todos ellos. Se exploraron las variables bioquímicas (ácido úrico, glucemia, insulinemia, perfil lipídico y HbA1c), demográficas (sexo, etnia y edad) y antropométricas (IMC estandarizado), tanto en su primera consulta como al final del seguimiento.

Resultados
En el conjunto de la cohorte sólo el 28% de los 546 pacientes con RI eran OB-MET-SAN, mientras que estos constituían el 48% de los 754 pacientes sin RI. En consonancia, entre los pacientes OB-MET-SAN (n=505), sólo el 25,5% presentaban RI, mientas que en el grupo con comorbilidades (n=795) este porcentaje era significativamente superior (44,8%, χ^2 46,003; p< 0,001).

Los pacientes OB-MET-SAN con RI presentaban una obesidad más grave (IMC-SDS: 3,93 ± 1,94 vs. 2,37 ± 1,19 SDS, p<0,05), mayores niveles séricos de triglicéridos (64,00 ± 27,79 vs. 50,97 ± 20,62 mg/dl, p<0,01), ácido úrico y colesterol total que aquellos sin RI.

Evolutivamente, los pacientes OB-MET-SAN que desarrollaron comorbilidades metabólicas no experimentaron una disminución significativa de su IMC hasta el final del seguimiento (4,32 ± 1,90 a 3,83 ± 2,60 SDS). Sí la presentaron aquellos que permanecieron metabólicamente sanos (3,50 ± 1,02 a 2,76 ± 1,36 SDS, p<0,001), al igual que los que inicialmente presentaban comorbilidades y las resolvieron (3,58 ± 1,57 a 2,69 ± 2,28 SDS, p<0,05). No se hallaron diferencias significativas referentes a la presencia de RI inicial y la posibilidad de desarrollo de comorbilidades al final del seguimiento en los pacientes inicialmente OB-MET-SAN, ni en cuanto a la posibilidad de resolución en aquellos que las presentaban al inicio.

Conclusiones
1. Los niños OB-MET-SAN muestran un menor porcentaje de RI en comparación con los que presentan alguna comorbilidad metabólica.

2. Los pacientes OB-MET-SAN con RI presentan una obesidad más grave, con mayores niveles de TG, ácido úrico y colesterol total.

3. La presencia de RI no predice el desarrollo o resolución de comorbilidades, que sí se relaciona con el cambio en el IMC.

SP2/d2d3-204 *Metabolismo y Nutrición*
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS NIÑOS OBESOS: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Ontoria Betancort, C.[1]; García De Pablo, I.[1]; Portela Liste, A.[2]; Rodrigo Bello, M.T.[1]; Marichal Hernández, C.[1]; García Nieto, V.[1].

[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital de Barbanza, La Coruña, España.

Introducción
La obesidad es un importante problema de salud infantil. Se ha relacionado con diversas complicaciones, tales como hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, constituyendo el denominado síndrome metabólico.

Objetivos
Descripción y comparación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular existentes en una muestra representativa de niños obesos y no obesos.

Material y métodos
Estudio observacional prospectivo de tipo caso-control. Se estudiaron 70 niños de ambos sexos, de entre 6 y 14 años, con diagnóstico de obesidad (IMC superior a +2 DE de la media según población de referencia). Se asignó un grupo control de 76 niños sanos de características similares. Se analizaron las variables relacionadas con los antecedentes personales y familiares de primer grado, somatometría, exploración física y parámetros analíticos. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa y una exploración ecográfica abdominal para determinar la existencia de esteatosis hepática en todos los pacientes obesos. Se definió Síndrome Metabólico según los criterios de la International Diabetes Federation para población pediátrica.

Resultados
El IMC medio paterno y materno fue significativamente superior en los progenitores de los pacientes obesos (p<0,001). Los factores de riesgo cardiovascular en los progenitores de los niños obesos se presentaron con mayor frecuencia que en los no obesos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en relación a la presencia de obesidad paterna (47% vs 12,8%; p<0,001), obesidad materna (54,4% vs 15,7%; p<0,001), HTA paterna (33,3% vs 15,7%; p=0,017), diabetes mellitus tipo 2 paterna (15,1% vs 1,4%; p=0,003) y diabetes gestacional materna (19,1% vs 7,9%; p=0,041). Al estratificar la gravedad del IMC en el grupo de niños obesos según las DE de la media, se objetivó que el IMC materno aumentaba de forma progresiva a medida que lo hacía la DE del IMC del niño (p<0,001). Al comparar los diferentes factores de riesgo cardiovascular entre niños obesos y no obesos, se objetivó que la frecuencia de HTA, hipertrigliceridemia, HDLc bajo y resistencia a la insulina, fue significativamente superior en el grupo de obesos (p<0,001). Asimismo, se observó en los pacientes obesos, niveles más altos de transaminasas, PCR ultrasensible y ácido úrico (p<0,001). El 9,5% de los pacientes con obesidad cumplió criterios diagnósticos de síndrome metabólico. Estos pacientes presentaron niveles de HOMA (p=0,004) y ácido úrico (p=0,007) superiores a los de los pacientes obesos sin síndrome metabólico. Los niños obesos con resistencia a la insulina (50%) mostraron respecto a los obesos sin resistencia a la insulina un mayor IMC (p=0,009), perímetro de cintura (p=0,001), niveles de ácido úrico (p=0,007) y de triglicéridos (p=0,003), así como niveles de HDLc inferiores (p=0,017). Los niños obesos con hiperuricemia mostraron un IMC más elevado (p>0,001) que los niños obesos sin hiperuricemia. Además, las cifras de tensión arterial sistólica (p=0,0015) y diastólica (p=0,028) fueron superiores en estos pacientes, así como los valores de HOMA-IR (p=0,024) y de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa (p=0,008). El 50,7% de los niños obesos mostró esteatosis hepática no alcohólica en la ecografía hepática.

Conclusiones
Los sujetos obesos asocian con mayor frecuencia otros factores de riesgo cardiovascular. La existencia de obesidad en los progenitores en un importante factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en su descendencia El ácido úrico es un parámetro habitualmente elevado en la población pediátrica obesa. Estos resultados permiten identificar poblaciones de riesgo para establecer estrategias precoces

SP2/d2d3-205 *Metabolismo y Nutrición*
HIPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

Martínez Antequera, C.E.; Gómez Cano, M.D.L.Á.; Huguet Rodríguez, B.; Gómez Majón, I.; Blanco Echevarría, A.; Cruz Rojo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La hipobetalipoproteinemia primaria hace referencia a un conjunto de enfermedades, entre las que se incluyen la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia familiar, caracterizadas por la presencia de concentraciones bajas o muy bajas de colesterol de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B.

La hipobetalipoproteinemia familiar afecta a 1:1000 individuos, y se produce como consecuencia de variantes patogénicas en heterocigosis, más fre-

cuentemente en el gen APOB y, en menor medida en PSCK9, siguiendo un patrón de herencia codominante.

El gen APOB, localizado en el cromosoma 2, codifica dos tipos diferentes de apolipoproteína B: apoB-48, de menor longitud, que forma parte de la estructura de los quilomicrones, y apoB-100, que configura las lipoproteínas de muy baja, intermedia y baja densidad (VLDL, IDL y LDL). La mayoría de las variantes patogénicas descritas en este gen generan una proteína truncada incapaz de ejercer su función, lo que explicaría que en la hipobetalipoproteinemia pueda estar dificultada la absorción de grasas y vitaminas liposolubles procedentes de la dieta y, por otro lado, puedan acumularse triglicéridos a nivel hepático.

Los pacientes heterocigotos suelen ser asintomáticos hasta llegar a la edad adulta, momento en el que pueden presentar afectación hepática en forma de esteatosis hepática y, en menor medida, otros síntomas como intolerancia a comidas grasas con esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. La forma homocigota es clínicamente indistinguible de la abetalipoproteinemia (producida por mutaciones en MTTP), cuya afectación es más severa y de presentación más precoz, incluso en el período neonatal.

Descripción del caso
Paciente remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica a la edad de 8 años tras diagnóstico de hipobetalipoproteinemia familiar (variante patogénica c.7600C>T (p.Arg2534*) NM_000384.2) en heterocigosis en el gen APOB, tras estudio familiar por padre y hermano mayor afectos de la enfermedad. Padre con esteatosis hepática moderada-severa de varios años de evolución, solicitándose estudio genético dirigido a hipobetalipoproteinemia tras hallazgos analíticos compatibles (LDL-colesterol y ApoB bajos, 43 mg/dl y 33 mg/dl, respectivamente), confirmándose dicha afectación. En seguimiento por el servicio de Medicina Interna, en tratamiento con suplementación de vitamina E.

En el momento de la primera consulta la paciente se encuentra asintomática, con perfil lipídico compatible con la enfermedad (LDL-colesterol 30 mg/dl y ApoB 30 mg/dl) y sin signos ecográficos de afectación hepática.

Conclusiones
La hipobetalipoproteinemia familiar es una condición rara que en la mayoría de ocasiones se debe a una alteración en heterocigosis en el gen APOB. Dicha enfermedad cursa de manera asintomática en la infancia, por lo que el diagnóstico suele ser incidental o a partir de estudios familiares. Ante la ausencia de historia familiar, es preciso descartar otras causas de hipocolesterolemia (hipertiroidismo, enfermedad crónica, etc.). En estos pacientes es importante realizar seguimiento ecográfico y de la función hepática, así como incidir en la prevención de otros factores que puedan predisponer a la esteatosis hepática.

SP2/d2d3-206 *Metabolismo y Nutrición*
IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON OBESIDAD INFANTO-JUVENIL
Martínez-Villanueva Fernández, J.; Royo Gómez, M.; Pérez Pascual, M.

Hospital Infanta Elena, Valdemoro, España.
Introducción
El tratamiento de la obesidad infanto-juvenil se sustenta en tres pilares fundamentales: el tratamiento cognitivo-conductual, la intervención dietética y la actividad física. La pandemia por Covid-19 y las restricciones impuestas han ocasionado la modificación de varias conductas determinantes en este tratamiento, además de impedir un seguimiento clínico adecuado de los pacientes.

Objetivos
• Analizar la evolución antropométrica y metabólica de los pacientes con obesidad durante el periodo de pandemia por Covid-19, comparándola con el periodo previo de normalidad.
• Evaluar el impacto de la pandemia por Covid-19 en los hábitos dietéticos y de ejercicio físico de estos pacientes.

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo de 178 pacientes con IMC >2 SDS antes y/o después del periodo de confinamiento durante la pandemia por Covid-19, describiéndose en ellos, preconfinamiento, IMC medio: 2,89 ± 1,08 SDS (11,1% normopeso/15,4% sobrepeso/73,5% obesidad), sexo femenino: 47,8%, edad media: 10,92±2,87 años, estadio prepuberal: 49,4%, talla media: 0,82±1,16 SDS y tiempo medio de seguimiento: 1,37±1,32 años.

Se estudiaron variables demográficas (sexo, edad y desarrollo puberal), antropométricas (IMC-SDS y talla-SDS), conductuales (ingesta compulsiva, ingesta extemporánea y actividad física programada) y bioquímicas (glucemia, insulinemia, perfil lipídico, 25OH-vitamina-D y HbA1c) antes y después del confinamiento (tiempo medio sin revisión: 0,72±0,22 años, máximo 1 año), así como 12 meses antes del confinamiento en 130 pacientes con seguimiento previo.

Resultados
El 39,3% de los pacientes abandonó el seguimiento después del confinamiento. El porcentaje de pacientes que reconoció no realizar actividad física

programada fue mayor postconfinamiento (85,5%) que preconfinamiento (54,8%; p<0,001), sin diferencias en la ingesta compulsiva (62,6% vs. 65%) ni extemporánea (63,7% vs. 66,7%).

El IMC-SDS medio postconfinamiento fue 0,49±0,85 SDS mayor que preconfinamiento (p<0,001), aunque sin diferir del aumento evidenciado en los mismos pacientes durante el 2019 (0,35±0,57 SDS), si bien es cierto que los pacientes que experimentaron una menor subida de IMC-SDS en 2019 luego acusaron una mayor elevación durante el confinamiento (r=0,31; p<0,01). Cuanto mayor fue el tiempo sin revisión, el aumento de IMC-SDS fue mayor (r=0,25; p<0,01). Este ascenso representó el aumento de los pacientes con obesidad (80,3%) debido al empeoramiento del 50% de los pacientes con sobrepeso y del 92,3% con normopeso (todos con antecedente de sobrepeso/obesidad) unido a la persistencia de obesidad en el 94,2% de los que ya la padecían (p<0,001). Esta tendencia al empeoramiento del IMC ya se observó desde el 2019, con mejores prevalencias diagnósticas (13,8% normopeso/6,9% sobrepeso/69,3% obesidad) que preconfinamiento (p<0,01).

La talla-SDS media postconfinamiento aumentó 0,13±0,47 SDS respecto al preconfinamiento (p<0,01), siguiendo la misma tendencia que en el año previo (0,19±0,43 SDS). Un mayor ascenso de la talla-SDS se debió a una mayor elevación del IMC-SDS (r=0,27; p<0,01).

No se hallaron diferencias significativas postconfinamiento en la prevalencia de comorbilidades asociadas ni en los niveles bioquímicos estudiados, siendo éste el estado metabólico preconfinamiento de la cohorte: 4,7% deficiencia/44,7% insuficiencia de vitamina-D, 3,6% hipercolesterolemia-LDL, 32,1% HDL bajo, 9,8% hipertrigliceridemia, 59,6% insulina basal >15 µU/ml y 2,2% IHC. Ningún paciente tenía AGA ni HbA1c >5,7%.

Conclusiones:
1. El confinamiento por Covid-19 ha determinado el empeoramiento del IMC en los pacientes con obesidad infanto-juvenil, aunque en consonancia con la tendencia que ya se observaba previamente.

2. El abandono del ejercicio físico programado ha sido el principal factor asociado a este empeoramiento.

3. El aumento del IMC no ha determinado el empeoramiento del perfil metabólico de los pacientes.

SP2/d2d3-207 *Metabolismo y Nutrición*

IMPACTO DEL CONFINAMIENTO EN EL IMC DE UNA COHORTE DE 212 NIÑOS Y ADOLESCENTES DE UN HOSPITAL TERCIARIO

IMPLICACIÓN DE LA ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA Y LOS CAMBIOS DE HÁBITOS DE EJERCICIO FÍSICO Y OCIO

Martínez Del Río, C.; Arias Vivas, E.; López-Seoane Puente, F.J.; Olalla Pérez, C.; Luz Romero, R.M.; Pérez Rodríguez, O.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

En marzo de 2020 en España, durante la pandemia por COVID19, se decretó un confinamiento de la población española por razones de salud, que conllevó una situación convulsa en la atención sanitaria, la economía y la educación.

El objetivo del estudio fue conocer el impacto antropométrico sobre el peso y el índice de masa corporal (IMC) que supuso el confinamiento en niños y adolescentes mediante un estudio de casos y controles de una muestra de 212 niños y adolescentes de 4 a 18 años valorados en las consultas de un hospital terciario entre los días 11 de Febrero y 11 de Marzo de 2020. Secundariamente se describieron los hábitos nutricionales seguidos y se estudiaron algunos factores socioculturales que pudieron influenciar.

Se trató de un estudio prospectivo, con recogida de los datos antropométricos (peso-talla) que estaban registrados en consulta de manera previa al confinamiento. Posteriormente se realizó un cuestionario telefónico en un tiempo acotado (durante el mes posterior al confinamiento) que constaba de 64 preguntas. Incluía, además de los datos antropométricos, datos demográficos, aspectos de estilo de vida, y hábitos de sueño y ejercicio tanto de manera previa al confinamiento como durante su transcurso, y además tiempo diario dedicado a tareas escolares, uso de pantallas y ocio familiar.

En los resultados, se apreció un aumento de IMC global, pasando el p50 de 0.1 a 0.44DS, sin diferencias por sexos. Presentó mayor aumento el grupo formado por los prepuberales que los niños en edad puberal o postpuberal, siendo todos estos datos estadísticamente significativos.

Los hábitos nutricionales se evaluaron mediante el KIDMED test (Mediterranean Diet Quality Index for children and teenagers) herramienta para valorar la adherencia a la dieta mediterránea de niños y adolescentes. Se recogieron los hábitos seguidos tanto durante el confinamiento como de manera previa a la pandemia COVID19, valorando si la manera de cocinar de las familias había cambiado en este contexto.

Hubo una disminución en la puntuación global KIDMED test, pero no hubo un cambio en la adherencia global a la dieta mediterránea. Destacó la disminución de ingesta de pescado sin cambios en otros grupos alimentarios frescos o perecederos. Respecto a pautas de alimentación existió un incremento de las comidas fuera de horas (picoteo), siendo todo ello estadísticamente significativo.
Respecto a la asistencia a comedor escolar se obtuvo que el incremento de IMC fue mayor en los que previamente acudían a comedor que los que siempre comían en casa.

El ejercicio físico claramente disimuyó durante el confinamiento, pero ganó menos peso el grupo que tenía en su domicilio algún aparato de gimnasio con el que poder realizar actividad física.
No se encontró asociación entre el incremento de IMC y el tiempo de uso de pantallas, si bien se observó un aumento generalizado del tiempo de uso de las mismas.

Conclusiones
en nuestra población de niños y adolescentes el cese de la actividad escolar con los cambios en el entorno y en la actividad física, los cambios en el abastecimiento alimentario de los domicilios para minimizar las salidas, el incremento domiciliario de abastecimiento con alimentos ultraprocesados y calóricos, y la disminución de oportunidades de actividad física que permiten permanecer físicamente activo han sido factores clave en el incremento global de peso y de IMC que se ha objetivado en dicha población.

SP2/d2d3-208 *Metabolismo y Nutrición*
IMPACTO DEL SARS-COV-2 EN LA INCIDENCIA DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA
Pérez Pascual, M.; Martínez-Villanueva Fernández, J.; Royo Gómez, M.

Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, España.

Introducción
Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son, en su conjunto, una enfermedad mental grave que puede asociar importantes comorbilidades, como desnutrición, en las adolescentes que la padecen. Tras el confinamiento secundario a la pandemia por el virus SARS-Cov-2 se ha percibido un aumento del número de pacientes que han acudido a consulta por este motivo.

Objetivo
Cuantificar y comparar la incidencia de los TCA atendidos en un hospital de nivel I en el periodo comprendido entre mayo de 2020 a enero de 2021 inclusive, comparándolo con el mismo periodo en los 4 años anteriores.

Materiales y métodos
Se obtuvo el listado de todos los pacientes menores de 16 años valorados por primera vez en las consultas de psiquiatría/psicología infanto-juvenil o de endocrinología pediátrica con diagnóstico de TCA desde febrero de 2016 hasta enero de 2021 inclusive.
Se realizó una comparación interanual de estos pacientes en el periodo tras el confinamiento (1 de mayo de 2020 hasta 31 de enero de 2021) respecto al mismo periodo en los 4 años anteriores.

Resultados
Se observó una incidencia anual estable de TCA en los últimos 5 años. En el periodo postconfinamiento se detectó un mayor número de casos respecto al mismo periodo en los dos años previos debido, probablemente, a las dificultades logísticas que tuvieron los pacientes para acceder al servicio sanitario durante los meses de confinamiento (marzo y abril), lo que conllevó a un retraso en el diagnóstico.

Conclusiones
En nuestro hospital no ha variado la incidencia anual de pacientes diagnosticados de TCA en los últimos 5 años.

En el periodo postconfinamiento se apreció un mayor número de casos que en el mismo periodo de años previos, pudiendo significar el retraso del diagnóstico y una mayor gravedad de las comorbilidades asociadas.

Se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes para certificar estos resultados.

SP2/d2d3-209 *Metabolismo y Nutrición*
INFLUENCIA DEL PERFIL METABOLICO BASAL EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE PEDIÁTRICO AFECTO DE OBESIDAD
Diez Lopez, I.[1]; Fernandez, B.[2]; Sarasua Miranda, A.[3]; Lorente Blazquez, M.I.[3].

[1]HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; [2]UPV/EHU, Vitoria, España; [3]HU Araba, Vitoria, España.

Objetivo
Estudiar cómo influye el metabolismo basal en la evolución somatométrica de la población infantojuvenil con obesidad de una consulta de endocrinología pediátrica.

Material y métodos
Estudio de toda la población seguida con obesidad infantil de un hospital terciario mediante estudio de impedanciometría multicanal, TANITA BF 430.

Resultados
Se estudiaron 100 pacientes seleccionados al azar de una base de datos con 1400 registros.
La mayoría de los pacientes que acuden por obesidad a estas consultas son niñas, entre los 8 y 11 años.
La totalidad de los pacientes estudiados presentaron un metabolismo basal inferior al teórico ideal calculado. El grupo de los niños al inicio del seguimiento mostró un metabolismo basal superior y más semejante que el grupo de las niñas.
Las niñas presentaron un mayor contenido de masa grasa respecto a los varones al inicio del seguimiento.
Al año de seguimiento ambos grupos lograron una disminución del porcentaje de masa grasa, siendo el doble en los niños respecto a las niñas.
A los tres años del estudio, se observó que el 54% de los niños consiguió una disminución de su MG frente al 36% de las niñas.
De manera global, no se consigue una reducción del peso en esta población pediátrica; lo que sí observamos es una disminución del contenido graso a medio plazo 1-3 años. La reducción de esta masa grasa podría ser un factor de protección de enfermedades cardiovasculares del adulto. Ante una misma adherencia a los programas nutricionales, pensamos que la tasa de ejercicio físico influye en dicha reducción.
Se observó también que el dato con mayor relevancia en la evolución de la obesidad de estos pacientes es el metabolismo basal que presenten al inicio del seguimiento.

Discusión
La obesidad infantil es un problema de importancia creciente en nuestra sociedad. Conocer sus características permitiría tomar diferentes estrategias para un mejor tratamiento y diagnóstico de estos casos. Los niños, de forma general, consiguen una reducción mayor de masa grasa en el mismo tiempo de seguimiento. Debido al dimorfismo sexual o a una mayor actividad física.

La impedanciometría bioeléctrica es un método sencillo, barato y fácil de usar en la práctica clínica para evaluar el consumo energético y la composición corporal del paciente. En los programas de salud del niño sano e incluso en los colegios se podría adquirir una máquina de impedanciometría para centrar los esfuerzos de actividad física en aquellos niños y niñas con un metabolismo basal más bajo añadiendo un factor mayor de consumo como es el ejercicio físico. Así se conseguiría aumentar los requerimientos y el metabolismo basal del paciente aumentaría, favoreciendo la pérdida de masa grasa.

Respecto al uso de básculas convencionales, en este tipo de pacientes si solo nos fijásemos en la variable de peso se podría cometer un sesgo al no percibir que ha habido un descenso del contenido graso a costa de un aumento de la masa muscular.

Conclusión
Apostamos por la existencia de un impedanciómetro multicanal en cada una de las consultas de endocrino infantil por ser una prueba no invasiva, fácil de usar y que puede dar mucha información sobre el evolutivo de estos pacientes.

Ya que creemos que centrar los esfuerzos en aquellos niños y niñas que tienen un peor metabolismo basal podría contribuir a mejorar la eficacia y efectividad de los escasos recursos sanitarios que tenemos.

SP2/d2d3-210 *Metabolismo y Nutrición*
LA PROTEÍNA INMUNOMODULADORA GDF-15 SE ASOCIA LONGITUDINALMENTE CON LA IGA E IGG SÉRICAS EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS

Carreras Badosa, G.[1]; Gomez Vilarrubla, A.[1]; Mas Parés, B.[1]; Puerto Carranza, E.[2]; Diaz Roldán, F.[2]; Riera Pérez, E.[3]; Ibañez, L.[4]; Bassols, J.[1]; López Bermejo, A.[1].

[1]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona, España; [2]Hospital Doctor Josep Trueta, Girona, España; [3]Fundació Salut Empordà, Figueres, España; [4]Institut d'Investigació Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción
La respuesta del sistema inmune se encuentra desregulada en individuos con obesidad y tiene un papel clave en la aparición de alteraciones metabólicas en estos sujetos. Aunque el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF 15) es una proteína candidata al tratamiento de la obesidad por sus propiedades inmunomoduladoras, se desconoce cuáles son sus mecanismos en la regulación de la respuesta inmunitaria. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación longitudinal del GDF-15 sérico con las concentraciones de IgA e IgG en niños.

Materiales y métodos
Estudiamos una cohorte de niños aparentemente sanos incluidos en centros de atención primaria (204 niños caucásicos, 101 niñas y 103 niños) evaluados en el momento basal (edad media de 8.5 ± 1.8 años) y en el seguimiento (edad media de 13.0 ± 1.9 años). Los niños se clasificaron en el momento basal según su índice de masa corporal (IMC) y en función del grosor de la grasa renal (medida mediante ecografía abdominal).

Resultados
Observamos una asociación positiva entre el GDF-15 sérico y la IgA, IgG y el producto IgA*IgG en

el momento basal y en el seguimiento (todos con r de Pearson > 0.16 y p < 0.02). Éstas asociaciones fueron más evidentes en niños con mayor peso (IMC superior a la mediana), así como en niños con mayor acúmulo de grasa renal (relación grasa renal/talla superior a la mediana). Las asociaciones se mantuvieron significativas al corregir por edad, sexo e IMC. El GDF-15 sérico explicó el 10% de la varianza de la IgG y el 6% de la varianza del producto IgA*IgG en el momento basal, así como el 16% y el 14% de la varianza de la IgG y el producto IgA*IgG, respectivamente, en el seguimiento.

Conclusiones
Las asociaciones longitudinales de la proteína inmunomoduladora GDF-15 con la IgA, IgG y el producto IgA*IgG en niños con mayor peso y mayor acúmulo de grasa renal sugieren un papel de GDF-15 en la obesidad a través de la regulación del sistema inmunitario adaptativo.

SP2/d2d3-211 *Metabolismo y Nutrición*
LIPODISTROFIA FAMILIAR TIPO DUNNINGAN: ALTERACIÓN FENOTÍPICA UNIDA A SÍNDROME METABÓLICO
García Alonso, L.[1]; Rey Cordo, L.[2].

[1]Hospital Pontevedra, Pontevedra, España; [2]Hospital Xeral, Vigo, España.

Introducción
Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por la desaparición del tejido adiposo en distintas partes del cuerpo. La LPFVD es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen LMNA. Tiene una prevalencia estimada de 1 caso por cada 15 millones de personas y se caracteriza por la pérdida selectiva de tejido adiposo subcutáneo en las extremidades y nalgas, al tiempo que se acumula en la cara y el cuello. Presentamos el caso de una paciente de 14 años con una lipodistrofia parcial familiar tipo Dunnigan (LPFVD), diagnosticada tras 6 años de infructuosas consultas médicas a pesar de una evidente alteración fenotípica.

Descripción del caso
Mujer con 14 años derivada de la consulta de Neuropediatría por dismenorrea y aspecto androgenoide. Realizado estudio neurológico por claudicación de la marcha con resultado normal. En la exploración física destacaba fenotipo cushingoide sin ser obesa (IMC 22 kg/m2) con un exceso de musculatura a nivel de los gemelos y datos llamativos de resistencia insulínica (acantosis nigricans). El estudio analítico descartó la existencia de un hipercortisolismo y puso de manifiesto una alteración del perfil lipídico. El estudio genético confirmó la presencia de una mutación en heterocigosis en el gen de la laminina, diagnóstico de LPFVD. El estudio familiar ha permitido diagnosticar nuevos casos con fenotipo y alteraciones metabólicas similares a las del caso índice.

Conclusiones
La importancia de la LPFVD radica en la mayor incidencia de enfermedad coronaria temprana, unida a un aumento de la resistencia a la insulina ya presente en etapas iniciales de la enfermedad. El tratamiento no está bien establecido y pasa por administrar leptina y/o el uso de fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina. Se trata pues de una entidad con una alteración fenotípica característica que no debería pasar inadvertida por estar asociada con una morbimortalidad cardiovascular temprana.

SP2/d2d3-212 *Metabolismo y Nutrición*
LOS PARÁMEROS ANTROPOMÉTRICOS PARA VALORACIÓN DEL RIESGO METABÓLICO Y DEL GRADO DE OBESIDAD EN NIÑOS OBESOS; EL ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL (IMT) Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)
Regueras Santos, L.; Quiroga González, R.; Fernández Rodríguez, A.N.; Iglesias Blázquez, C.; Rodríguez Fernández, C.; Martínez Sáenz De Jubera, J.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción
La obesidad se define como un exceso de grasa corporal en una proporción que afecta negativamente a la salud por lo que es importante determinar cuándo hay un exceso de tejido adiposo que es perjudicial para la salud. El objetivo de este trabajo es valorar en una población de niños obesos, qué parámetros antropométricos pueden ser más útiles para medir el riesgo metabólico y cómo se relacionan con la grasa corporal medida mediante densitometría corporal (DEXA)

Material y métodos
Estudio prospectivo en niños obesos (5-14 años). En la fase 1 se recogieron datos antropométricos, analíticos y de la DEXA y se le dieron a los pacientes recomendaciones higiénico-dietéticas. En la fase 2 a los 6 meses se valoraron las variables antropométricas y de la DXA para ver la respuesta. Se dividieron a los pacientes por grado de obesidad según el Z- Score (Z- Score entre 2 y 3; Z- Score entre 3 y 4 y Z- Score mayor a 4) y según el IMT (Puntos de corte del IMT 18,7, IMT 20 e IMT 21,7). Se analizaron los pacientes con riesgo metábólico (dislipemia, HTA ò alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono). El análisis se realizo con spss vs 20.

Resultados
100 niños obesos (53% mujeres) con una edad me-

dia de 9,91±2,73 años, el 93% eran caucásicos. Se observó que tener un IMT >20 se asoció significativamente (p<0,05) con presentar un percentil de TAS >95, con tener una cifra de insulinemia mayor de 150 mU/L en la sobrecarga oral de glucosa e intolerancia a hidratos de carbono y además con tener un HDL menor de 40. El IMT se correlaciono mejor con la masa grasa en tronco y con la masa grasa total que el Z- Score del IMC.

Comentarios
Las mediciones antropométricas tienen buena correlación con la grasa corporal fundamentalmente el IMT . Según este trabajo un valor mayor de 20 en población obesa entre 5 y 14 años es un punto de corte que asocia riesgo cardiometabólico.

SP2/d2d3-213 *Metabolismo y Nutrición*
MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDOS: UTILIDAD Y FIABILIDAD

Rincón, C.; Montero Alonso, M.D.R.; Filgueira Posse, A.; Poncela Covas, M.; Bermejo Arrieta, R.; Colom Vaquer, M.M.

Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma, España.

Introducción
Las fluctuaciones en el metabolismo de la glucemia son frecuentes en el periodo neonatal y se asocian a estrés oxidativo y alteraciones del neurodesarrollo. Los controles seriados de glucemia capilar (GC) se utilizan para monitorizar recién nacidos (RN) con riesgo de hipoglucemia. Se trata de una técnica invasiva con efectos negativos potenciales en el neurodesarrollo, que se realiza intermitentemente, pudiendo pasar inadvertidos episodios de hipo e hiperglucemia. La monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI) en RN podría contribuir a optimizar su estabilidad glucémica y mejorar su pronóstico.

Objetivos
El objetivo principal es determinar la eficacia del uso de MCGI en RN con riesgo de hipoglucemia para detectar episodios significativos que pudieran pasar desapercibidos con la técnica convencional basada en GC intermitentes.

Los objetivos secundarios son: determinar si los valores de GC e intersticial (GI) se correlacionan, y si MCGI permite detectar episodios de hiperglucemia en RN con aportes exógenos de glucosa.

Materiales y métodos
Estudio prospectivo observacional unicéntrico (aprobado por el comité de ética de investigación clínica de Baleares) desarrollado en nuestra UCI Neonatal. Se seleccionan pacientes ingresados con riesgo de hipoglucemia que precisan controles de GC. Tras obtener consentimiento informado, se coloca el dispositivo de MCGI en el muslo del RN, que se mantiene un máximo de 7 días. Tras la retirada, se revisan los datos obtenidos mediante su descarga a través de una plataforma online y se correlacionan con los registros de GC realizados por enfermería en hoja de recogida de datos. Se ha elaborado una base de datos en Excel, se han correlacionado los valores de GC con los de GI mediante el programa estadístico SPSS y realizado un estudio descriptivo mediante Excel.

Resultados
Hasta el momento se han incluido 12 participantes, de los cuales 4 se han perdido por motivos relacionados con el dispositivo, habiendo finalizado el estudio 8 participantes. Motivos de inclusión: prematuridad, PEEG, BPEG, hipoglucemia, diabetes gestacional y enfermedad crítica. Edad gestacional media de los RN: 36,6 semanas. Edad media de inclusión: 12 horas. Media de tiempo de registro de MCGI: 58 horas.

En 1 participante se detectaron hipoglucemias que podrían haber pasado desapercibidas. La MCGI permitió objetivarlas y confirmarlas previo al control de GC. En 2 pacientes se detectó un aviso de hipoglucemia intersticial que no se confirmó con GC. En el resto de pacientes no se detectaron hipoglucemias ni de GC ni GI. Hiperglucemias no detectadas. Los valores de MCGI se correlacionan de forma estadísticamente significativa con los de GC (r de Pearson 0,9379; IC95% 0,8849-0,9669 con p<0,0001) Anexo.

No se ha detectado efectos adversos atribuibles al dispositivo. La limitación principal es el escaso número de participantes, agravado por la pérdida de varios por motivos técnicos relacionados con el dispositivo.

Conclusiones
La MCGI se postula como una herramienta eficaz para el control de la glucemia en RN con riesgo de hipoglucemia. En este estudio se detectaron episodios que podrían haber pasado desapercibidos o haberse detectado tardíamente con controles convencionales. Si bien, se han detectado avisos de hipoglucemia en MCGI no confirmados a nivel capilar.

La correlación entre los valores de MCGI y GC es significativa por lo que los RN con riesgo de hipoglucemia se podrían beneficiar del uso de MCGI con menos controles de GC, lo que contribuiría una reducción del estrés oxidativo relacionado con efectos adversos en el neurodesarrollo.

SP2/d2d3-214 *Metabolismo y Nutrición*
MORFOLOGÍA DE LA RESPUESTA INSULÍNICA A UNA SOG COMO FACTOR DETERMINANTE EN EL DESARROLLO DE ESTRÉS OXIDATIVO EN OBESIDAD INFANTIL

González Domínguez, Á.[1]; Domínguez Riscart, J.[2]; Morales Pérez, C.[2]; Román Muñoz, C.[3]; Mateos Bernal, R.M.[4]; Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1]Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz., Cádiz, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz., Cádiz, España; [3]Área de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz., Cádiz, España; [4]Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Cádiz. Cádiz., Cádiz, España.

Introducción
El desarrollo de obesidad en pacientes pediátricos que además cursan con problemas metabólicos como la resistencia a la insulina se correlaciona con una actividad antioxidante deficiente de los eritrocitos de estos niños cuando son comparados con niños normopeso u obesos metabólicamente sanos. Esta deficiencia antioxidante se ve acompañada además por un aumento en la concentración de diferentes marcadores oxidativos. En niños y niñas obesos insulino-resistentes, el momento en el que se da el mayor pico de insulina al ser sometidos a una sobrecarga oral de glucosa (SOG) parece tener un papel importante en el agravamiento de diversos parámetros clínicos asociados a inflamación.

Objetivos
Confirmar el aumento de algunos parámetros clínicos como ácido úrico o ferritina en niños obesos insulino-resistentes con respuesta tardía a una SOG. Además, estudiar la dinámica de respuesta de la glutatión reductasa como marcador antioxidante y las variaciones en los niveles de MDA como marcador oxidativo.

Pacientes y métodos
Se purificarán los eritrocitos de niños y niñas obesos con RI y se clasificarán según el momento de la SOG en el que presenten el pico de insulina: precoz en T0/T30 (n=7), medio en T60 (n=11) o tardío (n=11), haciendo énfasis en algunos parámetros clínicos asociados a inflamación. Mediante técnicas espectrofotométricas se analizará la actividad glutatión reductasa y los niveles de MDA.

Resultados
En los niños obesos con respuesta tardía a la insulina, la concentración de ferritina y ácido úrico es mayor a la encontrada en niños obesos insulino-resistentes con respuesta precoz a la SOG. Además, aunque el niño obeso insulino-resistente tiende a activar sus defensas antioxidantes como refleja la dinámica presentada por la glutatión reductasa, cuando la respuesta a la SOG es tardía, los niveles de actividad se mantienen e incluso disminuyen a lo largo de la curva, alcanzando diferencias significativas en T60. Esto se traduce en mayores niveles de MDA en niños obesos insulino-resistentes con pico tardío a lo largo de la curva en comparación con niños con respuesta recoz.

Conclusiones
Más allá de la depleción antioxidante del eritrocito en obesidad infantil metabólicamente enferma, la morfología de la respuesta insulínica a una SOG parece ser factor determinante en un aumento aún mayor de parámetros clínicos y moleculares asociados a inflamación y estrés oxidativo, además de favorecer un detrimento en la respuesta antioxidante del mismo.

SP2/d2d3-215 *Metabolismo y Nutrición*
NIVELES DE EXPRESIÓN DE LOS GENES HIF3 Y PDK4 EN SANGRE PERIFÉRICA DE PREPÚBERES OBESOS COMO MARCADORES PRECOCES DE COMPLICACIONES METABÓLICAS

Dominguez Riscart, J.[1]; Morales Camino, J.C.[2]; González Domínguez, Á.[2]; Morales Pérez, C.[1]; B. García, T.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[3].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz, España; [2]Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz, España; [3]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Grupo INMOX (Inflamación, Nutrición, Metabolismo y Estrés oxidativo). Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA). Área de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz., Cádiz, España.

Introducción
La epigenética incluye mecanismos de regulación de expresión génica no basados en la propia secuencia del ADN. Dependen de la interacción del individuo con el entorno y sus hábitos. Son cambios generalmente reversibles, lo que los convierte en posibles dianas terapéuticas. El más estudiado es la metilación de regiones promotoras del gen diana, que establece patrones que favorecen o impiden el anclaje de la maquinaria transcripcional.

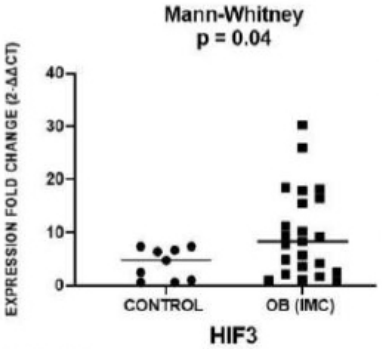


Figura 1.-

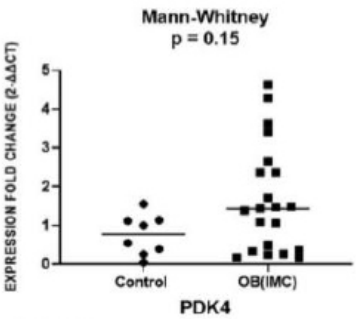


Figura 2.-

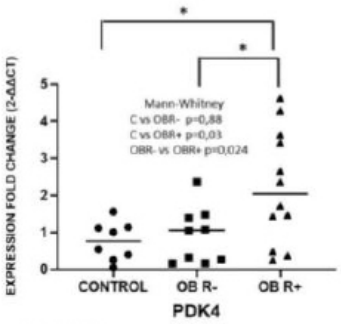


Figura 3.-

Estudios de asociación del epigenoma completo (EWAS) analizan miles de regiones del DNA susceptibles de presentar patrones diferenciales de metilación asociados a enfermedad, y han permitido identificar genes relacionados con obesidad. Pero aún falta por confirmar en muchos casos la asociación entre patrones de metilación y cambios de expresión génica, lo que limita su aplicabilidad clínica. Tal es el caso de los genes HIF3 y PDK4. El primero atenúa la estimulación de la eritropoyetina y la transferrina, lo que podría estar relacionado con la anemia asociada a la obesidad, y el segundo, promueve la inhibición del metabolismo dela glucosa a favor del uso de ácidos grasos para obtener energía.

Objetivo
Analizar la expresión de los genes HIF3 y PDK4 en una muestra de pacientes prepubelares obesos con/sin complicaciones metabólicas frente a un grupo control.

Pacientes y Métodos
Estudio de casos-controles, transversal. Reclutamos los pacientes entre aquellos con criterios clínicos de precisar un test de sobrecarga de glucosa para caracterizar su metabolismo hidrocarbonado en el contexto de su obesidad. Los controles se reclutaron entre pacientes que precisaban extracción por otros motivos clínicos, no relativos a problemas metabólicos ni con procesos agudos intercurrentes (preoperatorios, etc.). De la extracción basal se aisló RNA mensajero de sangre periférica para su reversotranscripción, seguida de su cuantificación mediante PCR a tiempo real. Los datos se analizaron empleando test no paramétricos con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados
La población estudiada está compuesta por 9 niños con normopeso y 23 obesos (IMC>+2 desviaciones estándar), de los que 10 no tenían complicaciones metabólicas (OBIR-) y 13 sí (OBIR+). Encontramos un incremento en los niveles de expresión de HIF3 en niños obesos (p=0.04), sin diferencias entre OBIR- y OBIR+ [Figura 1].

Con respecto a PDK4, sin bien no encontramos diferencias entre controles y el global de pacientes con obesidad, los pacientes OBIR+ muestran niveles de expresión más altos que los controles (p=0,03), y que el grupo OBIR- (p=0,024) [Figura 2 y 3].

Conclusiones
Los pacientes obesos prepúberes tienen niveles incrementados de expresión HIF3. Los obesos con complicaciones metabólicas asociadas tienen una expresión aumentada de PDK4 que los obesos sin complicaciones y que los controles. El aumento de expresión de HIF3 podría justificar al menos en parte la aparición de anemia asociada a la obesidad. Por su parte, el aumento de expresión de PDK4 podría justificar el aumento de acumulación de grasa, y podría postularse como potencial diana terapéutica para evitar complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad.

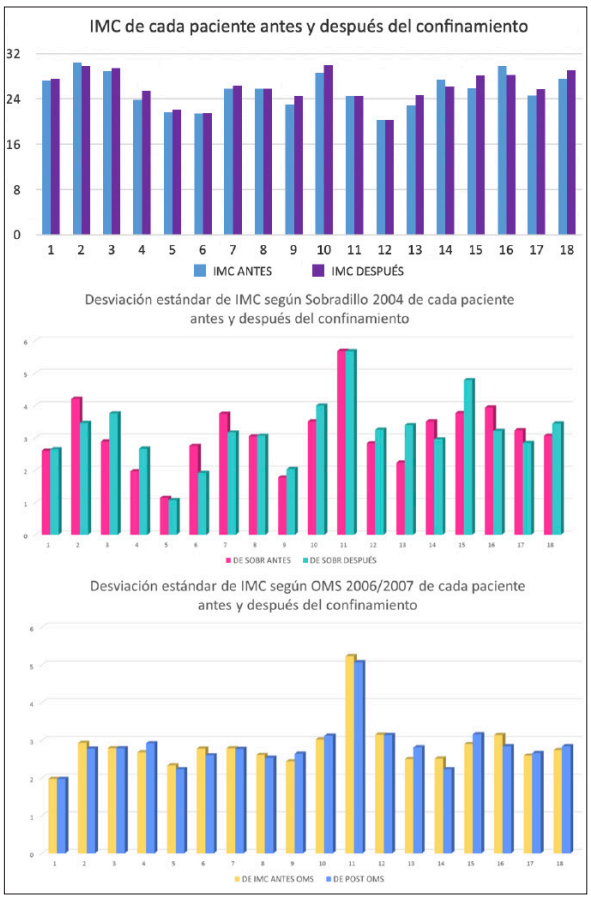
SP2/d2d3-216 *Metabolismo y Nutrición*
REPERCUSIÓN DEL CONFINAMIENTO POR PANDEMIA COVID19 SOBRE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

Montes Arjona, A.M.; Nieto Pomares, M.T.; Martinez Ortega, R.M.; Martinez Mora, P.; Ureña Durán, R.

CS CARAMUEL, Madrid, España.

Introducción
El confinamiento realizado para frenar la progresión de la pandemia por COVID19 ha supuesto un aumento del tiempo que los niños pasan en casa, disminuyendo por tanto las actividades físicas al aire libre. La hipótesis de nuestro estudio es que este confinamiento haya podido afectar y empeorar los datos antropométricos de los pacientes con obesidad.

Objetivos
Comparar los datos antropométricos de pacientes obesos antes y después del confinamiento por pandemia COVID19. Analizar la correlación entre



las DE (desviaciones estándar) de IMC (índice de masa corporal) de los patrones de crecimiento Sobradillo 2004 y OMS 2006/2007.

Métodos
Se realizó un estudio observacional prospectivo en el que se seleccionaron pacientes de 4 a 14 años de edad con diagnóstico de obesidad, que tuvieran recogida una medición de peso y talla en los dos meses anteriores al inicio del confinamiento (enero-marzo 2020). Se realizó revisión de peso y talla tras el final del confinamiento (junio-agosto 2020).
Para poder comparar estos IMC, se calcularon las DE de IMC de todas las mediciones según los patrones Sobradillo 2004 y OMS 2006/2007 y se compararon. Se analizó la fuerza correlación de ambos patrones entre sí.

Resultados
Se reclutaron 18 pacientes, 10 (55.6%) varones y 8 (44.4%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de 9.7 años (DS 2.59). El tiempo transcurrido entre las mediciones fue de 119 días de media (3.96 meses) DS 26.54.
El IMC medio de los pacientes antes del confinamiento fue 25.55 (DS 3.00). El IMC medio de los paciente después del confinamiento fue de 25.52 (DS 3.12).
Según el patrón de crecimiento de Sobradillo 2004, la DE de IMC media de antes del confinamiento fue de 3.1 (DS 1.026) y después del mismo de 3.18 (DS 1.031). Al comparar ambas variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.591).

Según el patrón de las curvas de OMS 2006/2007, la DE de IMC media antes del confinamiento fue de 2.84 (DS 0.664) y de 2.84 (DS 0.641) después. Al comparar ambas variables tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas (p=1.000).

Se comprobó que existe correlación estadísticamente significativa (p<0.001) entre las DE de IMC según OMS y Sobradillo. La fuerza de correlación fue alta, con un coeficiente de correlación de 0,763 para las muestras antes del confinamiento y de 0,779 para las posteriores.

Conclusiones
El confinamiento por pandemia COVID19 no ha supuesto un cambio significativo en los datos antropométricos de los pacientes obesos de nuestra consulta. Se ha obtenido un resultado similar según dos patrones crecimiento de referencia distintos. Además se ha comprobado una fuerza de correlación alta entre los dos patrones de crecimiento de referencia utilizados.
Estos resultados parecen resaltar la importancia de la intervención y seguimiento periódicos en la consulta de pacientes obesos para el control del peso.

SP2/d2d3-217 *Metabolismo y Nutrición*
TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA EN PEDIATRIA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Jordano Gonzalez, M.; Alarcon, M.A.; Ramirez-Sanchez, F.; Flores-Rojas, K.; Gil-Campos, M.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción
Con la llegada de la pandemia de SARS-Cov19 se han disparado los casos de distintos trastornos mentales y en especial, las alteraciones en la conducta alimentaria en niños y adolescentes

Objetivos
Evaluar el perfil clínico de pacientes con trastorno de conducta alimentaria (TCA), analizando los factores desencadenantes, destacando el confinamiento por la pandemia por SARS-Cov19 como la principal causa.

Materiales y métodos
Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos diagnosticados de TCA durante el tiempo de pandemia por SARS-Cov2 y remitidos a las

Unidades de Salud Mental Infantil y de Metabolismo Infantil de un hospital de tercer nivel, debido a su gravedad. Se han estudiado las características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes además de otras características relacionadas con el diagnóstico y tratamiento.

Resultados
Se han seleccionado 10 pacientes con TCA grave (9 niñas/ 1 niño) desde que comenzó el confinamiento por la pandemia en marzo de 2020. El rango de edad oscila entre 8 y 17 años.

El 70% identifica el inicio de su interés por perder peso durante el confinamiento de los primeros meses (marzo-mayo 2020) iniciando la restricción de la ingesta en esta etapa y aumentándola progresivamente llegando a ser patológica entre 3-6 meses después. El 100% de pacientes asociaron un aumento impulsivo de ejercicio. El 40% de ellos presentó un peso en la primera visita por debajo del percentil 10. La mediana del IMC de este grupo de pacientes en la primera visita fue de 15,1 kg/m2. El porcentaje medio de masa grasa en la primera consulta fue 11,01% (13,56-26,62), 89,04% (73,34-86,39) de masa magra y 65,2% (45,65-60,69) de peso líquido.

Se detectaron alteraciones bioquímicas como hipercolesterolemia, ferropenia o alteraciones iónicas en el 70% de los pacientes y en el 60% se detectaron hormonas sexuales abolidas o disminuidas, precisando en casi todos estos casos, hospitalización con una media de 21 días. Destaca un paciente con derrame pericárdico severo. El 70% de los pacientes presentaban síntomas de ansiedad, y el 40% de depresión.

Todos reciben un tratamiento integral personalizado a través de un equipo multidisciplinar y hasta el momento no ha habido altas por curación de la enfermedad. El 50% ha precisado suplemento nutricional durante al menos 3 meses o más, aunque ninguno de los pacientes ha requerido alimentación por sonda nasogástrica. El 80% precisó tratamiento farmacológico con ansiolíticos, antidepresivos y/o risperidona.

Conclusión
En la situación actual de aislamiento social y/o confinamiento domiciliario por la pandemia de Covid 19, ha aumentado la prevalencia de trastornos de conducta alimentaria en pacientes pediátricos con una rápida progresión y, diagnosticándose en un peor estado nutricional y psicológico. Por tanto, es esencial una formación específica de los pediatras en este ámbito y el desarrollo de circuitos multidisciplinares para realizar una detección precoz y un tratamiento integral.

Palabras claves: trastorno de la conducta alimentaria, pandemia, Covid 19, infancia, adolescencia.

SP2/d2d3-218 *Metabolismo y Nutrición*

UN LACTANTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE

Márquez Marina, S.; Pérez Mohand, P.P.; Martínez Antequera, C.E.; Lázaro Rodríguez, I.; Gómez Manjón, I.; Garzón Lorenzo, L.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La hipertrigliceridemia familiar (OMIM #145750) es una dislipemia primaria grave (TG >885 mg/dl) con herencia autosómica dominante y prevalencia < 1/1.000.000 que se inicia en la infancia o adolescencia. Ocasiona lesiones cutáneas (xantomas) y oculares (lipemia retinal), riesgo de pancreatitis, alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono, aterosclerosis y eventos cardiovasculares precoces.

Se asocia a variantes en genes que regulan lipoproteínas ricas en triglicéridos: *LPL, APOC, LMF1, GP1HBP1, GPD1* y *APOA5*. La APOA5 es una proteína de origen hepático que forma parte de las HDL, VLDL y los quilomicrones. Variantes en *APOA5* se relacionan con un amplio espectro de variaciones en los niveles de TG (desde hiperquilomicronemia grave de inicio temprano hasta fenotipos más leves con hipertriglieridemia en presencia de factores de riesgo).

Descripción del caso
Varón de 16 meses derivado a Endocrino tras hallazgo analítico de hipertrigliceridemia grave.
Antecedentes familiares: Madre sana. Padre con hipertrigliceriemia en tratamiento con fibratos (TG máximo 1300 mg/dL, colesterol total 200 mg/dl), normopeso y sin FRCV. No AF de patología cardiovascular.

Antecedentes personales: Gestación tras FIV (gametos propios) de curso normal. Nacido a término. PRN 3.970 gr (0.92 DE), LRN 51 cm (-0.15 DE). Cribado endocrinometabólico normal.
La hipertrigliceridemia se descubre en una analítica realizada a los 15 meses como estudio de retraso en la osificación de la cabeza femoral. Presenta entonces triglicéridos 2246 mg/dl y colesterol total 378 mg/dL.

Alimentado con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, con diversificación posterior normal, sin abuso de procesados, rebozados, zumos industriales ni salsas. Las deposiciones siempre han sido normales.

A la exploración física presenta lesiones cutáneas (xantomas) en huecos poplíteos, antebrazo, codo, tórax, frente y palma, sin lesiones oculares y antropometría normal.

Evolución y conclusiones
Dada la edad del paciente, desde su primera visita se inician medidas higiénico-dietéticas (reducción de grasas e hidratos de carbono de absorción rápida y aumento del pescado azul, manteniéndose la lactancia materna).

En el control 6 meses después, presenta una llamativa mejoría: Triglicéridos 263 mg/dl, Colesterol total 183 mg/dl, LDL (estimación Friedewald) 97 mg/dl, HDL 33 mg/dl. En revisiones posteriores se encuentra estable clínicamente y se constata desaparición de los xantomas.

Se solicita estudio genético (secuenciación masiva del exoma, centrando el análisis en genes relacionados con hipertrigliceridemia) hallándose una variante probablemente patogénica en homocigosis c.427del (p.Arg143AlafsTer57) en el gen APOA5 (NM_001166598.1) compatible con hipertrigliceridemia familiar. Ambos progenitores resultan portadores heterocigotos.

Recomendaciones
La hipertrigliceridemia familiar es una enfermedad rara que debe sospecharse ante casos de hipertrigliceridemia grave de inicio temprano, con antecedentes familiares, y sobre todo en niños sin sobrepeso-obesidad con xantomas o lipemia retiniana.

El diagnóstico precoz es fundamental, para introducir pronto las recomendaciones dietéticas, que son la única opción terapéutica en edades tempranas. Si en la evolución esto resulta insuficiente, puede precisar añadir suplementos de Omega 3 (con TG >150-180 mg/dl) o incluso fibratos (con TG >500 mg/dl). Mantener triglicéridos lo más normales posible es fundamental para reducir el riesgo de pancreatitis (muy incrementado con TG> 500-1000 mg/dl). Además, se han relacionado ciertas variantes en APOA5 con IAM temprano, por lo que los FRCV deben manejarse agresivamente.

Aunque, según la literatura, otros casos con variantes homocigotas similares en *APOA5* parecen responder parcialmente al tratamiento (fibratos, omega-3 y dieta), según nuestra experiencia, si hay buena adherencia terapéutica las cifras de triglicéridos pueden descender notablemente.

SP2/d2d3-219 *Metabolismo y Nutrición*
UTILIDAD DEL ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL PARA DEFINIR RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Nagore Gonzalez, C.[1]; Anguita Ruiz, A.[2]; Llorente Cereza, M.T.[1]; Bueno Lozano, G.[1]; Gil Campos, M.[3]; María Aguilera, C.[4]; Leis Trabazo, M.R.[5]; Ruperez Cano, A.[6]

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; [2]Center of Biomedical Research, University of Granada., Granada, España; [3]Metabolic Pediatric and Investigation Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [4]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España; [5]Investigation Unit in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia GI Pediatric Nutrition-Santiago Health Research Institute (IDIS), Pediatrics Department, Universitary Clinical Hospital of Santiago, Santiago de Compostela University, Santiago de Compostela, España; [6]GENUD Research group, Universidad de Zaragoza, Instituto Agroalimentario de Aragón (IA[2]), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), Zaragoza, España.

Introducción
Recientemente se han publicado nuevos valores de referencia del índice de masa triponderal (IMT) para la población pediátrica sin malnutrición ni obesidad en España que pueden suplir las limitaciones del índice de masa corporal (IMC) en la valoración del exceso de grasa corporal. Además, se han propuesto nuevos valores de corte de dicho índice para la valoración de obesidad y riesgo metabólico en niños de 8 a 18 años.

Objetivos
Valorar la utilidad del IMT para identificar pacientes con riesgo metabólico en una cohorte de niños y adolescentes (cohorte GENOBOX, PI11/01425) atendiendo a los puntos de corte propuestos para definir la obesidad (15,4 para varones y 15,2 para mujeres) y el riesgo metabólico (18,7) según Yeste D. et al, 2020.

Materiales y método
La cohorte GENOBOX procede de un estudio transversal multicéntrico de 1355 niños y adolescentes (677 varones), con edad entre 8-18 años (media 11 años), 56% prepúberes. Dicha muestra fue clasificadasegún criterios IOTF 2000 (30,4% normopesos, 26,6% sobrepesos y 43% obesos). El IMT medio obtenido fue de 16,31 kg/m3(rango 7,3-32). Como puntos de corte para IMT se ha considerado un valor igual o superior a 15,4 en hombres y de 15,2 en mujeres para definir obesidad y posteriormente un valor igual o superior a 18,7 para diferenciar entre los grupos FOMS (fenotipo obeso

	Sexo	Kappa	Curva COR (AUC)	Curva COR (IC)
Olza et al.	Varones	0,109	0,751	0,714 – 0,788
	Mujeres	0,24	0,789	0,755 – 0,824
Damanhoury et al.	Varones	0,121	0,727	0,687 – 0,766
	Mujeres	0,174	0,766	0,729 – 0,802
Prince et al.	Varones	0,142	0,719	0,68 – 0,759
	Mujeres	0,224	0,764	0,727 – 0,8
IDF	Varones	0,126	0,681	0,637 – 0,724
	Mujeres	0,221	0,746	0,707 – 0,786
Li et al.	Varones	0,14	0,721	0,682 – 0,76
	Mujeres	0,244	0,761	0,724 – 0,797
Reinehr et al.	Varones	0,138	0,698	0,657 – 0,74
	Mujeres	0,234	0,76	0,722 – 0,798

Tabla 1: Comparación del IMT con las clasificaciones de Riesgo metabólico mediante el estadístico kappa y la curva COR. Valoración del estadístico kappa: <0,2: pobre, 0,2-0,4: débil, 0,4-0,6: moderada, 0,6-0-8: buena, >0,8: muy buena. Curva COR: 0,5: no discriminación, 0,5-0,7: pobre capacidad discriminativa, >0,7: capacidad discriminativa buena, >0,9: excelente.

metabólicamente sano) y FORM (fenotipo obeso en riesgo metabólico) en ambos sexos.

Por otro lado, se han contemplado seis clasificaciones diferentes (Tabla 1) para definir riesgo metabólico.

Se ha aplicado el test estadístico descriptivo Kappa para analizar la concordancia de los resultados obtenidos con el valor que define riesgo metabólico según IMT y las distintas clasificaciones.

Posteriormente, se establecen diferentes rangos de valor para el estadístico kappa, asignando una concordancia proporcional a dichos valores.

Dada la baja correlación encontrada en el paso previo, se decide aplicar una curva COR, con el IMT como variable de prueba y las diferentes clasificaciones previamente indicadas como variable de estado.

Resultados
Los valores para kappa obtenidos indican que la concordancia entre las clasificaciones para definir riesgo metabólico y los resultados obtenidos a partir del IMT es pobre o débil. Sin embargo, la curva COR determina un área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés), que no incluye el valor de no discriminación (0,5) en el intervalo de confianza (IC) (*Tabla 1*).

Conclusiones
Los valores obtenidos al aplicar una curva COR indican que el IMT podría tener poder discriminativo a la hora de valorar el riesgo metabólico de pacientes obesos, aunque se estiman necesarios más estudios para evaluar las conclusiones obtenidas al concluir este estudio.

SP2/d2d3-220 *Misceláneas*
ANTROPOMETRÍA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS GNRH EN ADOLESCENTES TRANSEXUALES

Jiménez Cabeza, S.; Sánchez Ruiz, D.; Hidalgo Cruz, R.D.F.; Gómez Gila, A.L.; Navarro Moreno, C.; García García, E.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción
Son conocidos los beneficios del uso de análogos GnRH de larga acción en adolescentes transexuales. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios varios.

Objetivos
Valorar cambios en IMC, talla y DMO en adolescentes transexuales tras el inicio de análogos GnRH.

Material y métodos
Estudio observacional longitudinal que incluyó a adolescentes transexuales atendidos en nuestro centro desde mayo 2015 a septiembre 2019, en los que se usaron análogos de GnRh mensual (acetato de triptorelina) a dosis estándar y contaron con un control clínico y/o una evaluación de la DMO durante el segundo año de tratamiento.

La información se obtuvo del Sistema Integrado de Información para la Atención Sanitaria de nuestro centro. Se han recogido variables demográficas, estadio puberal (Tanner), talla (DE) e IMC (DE), para edad y sexo, ambas en el momento de iniciar tratamiento y durante el segundo año de tratamiento, resultados de la densitometría realizada en el segundo año de tratamiento (Z-score según valores de referencia Yeste et al.) y abandono del tratamiento.

Las variables cualitativas se expresan en valores absolutos. Las cuantitativas en medias y desviación estándar. Se ha usado el test t de Student para datos apareados para comparar las variables cuantitativas. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics (R) 24 para Windows. El valor p≤0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Un total de 22 adolescentes se incluyeron en el estudio (11 chicas y 11 chicos transexuales). Consultaron por primera vez en nuestro servicio a la edad de 10.9 ± 1.8 años. Se inició tratamiento con análogos a los 11.9±1.1 años (12.2±0.8 en chicas y 11.6±1.2 en chicos) con un Tanner II en 13/22, III en 2/22 y IV en 7/22. Durante el segundo año se observó un incremento del IMC de 0.28 DE (0.19±1.15 vs 0.47±1.18, IC 95%: -0.50 - 0.38, p 0.09). En los dos momentos del tiempo el IMC fue superior en chicas que en chicos (0.33±1.24 vs. 0.05±1,10 al inicio; 0.60±1.50 vs. 0.34±0.80 en el segundo año). Por otra parte la talla disminuyó significativamente -0.3DE (0.06±1.06 vs. -0.24±0.93, IC 95%: 0.18 – 0.51, p<0.05). La densitometría lumbar mostró un Z score medio de -2.04±1.82 (menor en chicas: -2.11±2.44 vs. -1.97±1.24) y la femoral un Z score -0.61±1.23 (menor en chicas: -0.88± 1,29 vs. -0.36±1.20). En ningún caso se abandonó el tratamiento.

Conclusiones

En nuestra muestra, el IMC aumenta tras un año de tratamiento con análogos de GnRH. En cuanto a la DMO, en el segundo año de tratamiento la media se sitúa en cifras límite de osteopenia.

Por todo ello podría ser necesario dedicar un mayor esfuerzo en prevenir la ganancia de peso y la disminución de la DMO informando al adolescente y a la familia de estos efectos, administrando consejo dietético con un adecuado aporte de calcio y recomendando la realización de ejercicio de forma regular.

Se debe advertir al adolescente y a la familia del efecto del tratamiento en la velocidad de crecimiento mientras reciba los análogos, sobre todo cuando estos se inicien en la primera parte de la pubertad.

Tabla 1.

		Total	Chicas transexuales	Chicos transexuales
		22	11	11
Tanner	II	13	7	6
	III	2	1	1
	IV	7	3	4
Edad 1º consulta		10.9 ± 1.8	11.5±1.2	10.4±2.1
Edad inicio tratamiento		11.9±1.1	12.2±0.8	11.6±1.2
IMC	inicial (n22)	0.19 ± 1.15	0.33±1.24	0.05±1,10
	12-24m (n20)	0.47±1.18	0.60±1.50	0.34±0.80
Talla	inicial (n22)	0.06±1.06	0.40±1.05	-0.27±1.00
	12-24m (n20)	-0.24±0.93	0.09±0.98	-0.56±0.79
DX Lumbar	12-24m (n15)	-2.04±1.82	-2.11±2.44	-1.97±1.24
DX Femoral	12-24m (n15)	-0.61±1.23	-0.88± 1,29	-0.36±1.20

Variables cuantitativas expresadas en media y desviación estándar.

SP2/d2d3-221 *Misceláneas*

ATENCIÓN A MENORES CON INCONGRUENCIA DE GÉNERO EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA: EXPERIENCIA DESDE EL AÑO 2014-2020

Fariña Jara, M.V.; Gimeno-Hernández Garza, V.; Antoñanzas Torres, I.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.; Vara Callau, M.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

La incongruencia de género (IG) es la situación en la que no coincide la identidad de género con el sexo biológico o asignado al nacer. Desde el año 2014 se proporciona atención a estos menores en el servicio de endocrinología pediátrica de nuestro hospital.

Objetivo

Describir epidemiología, presentación clínica, seguimiento y actitud terapéutica en menores con incongruencia de género atendidos en nuestro servicio.

Metodología y resultados

Estudio retrospectivo, descriptivo de una muestra de 30 menores con IG atendidos en una unidad de endocrinología pediátrica de tercer nivel. Desde el año 2014 han sido atendidos un total de 30 menores, 83.3% (n=25) provienen del área urbana, 60% varones transexuales (FtM), y 40% mujeres transexuales (MtF). La edad de primera consulta fue de 11.67±2.75 años (rango 4-15), con una distribución de desarrollo puberal: 6.7% prepuberales, 40% Tanner II, 13.3% Tanner III, 16.7% Tanner IV, 23.3% Tanner V. El 83.3% había hecho tránsito social previo a la primera consulta a una edad 10.83±3 años. Los FtM hacen el tránsito social más tarde 11.93 ±2.26 años en comparación a las MtF 9.3 ± 3.4 años (p=0.048). De igual manera, la edad primera consulta es mayor en FtM 12.67±1.9 años, en

comparación con MtF 10.17±3.2 años (p=0.021). Patología concomitante: 43.3% patología orgánica, siendo endocrinológica en 53.8% de los mismos, y 30% patología psiquiátrica (depresión, agresividad, ansiedad, autolesiones, problemas escolares). Consulta psicológica previa a la primera visita fue de 96.7% (n=29).

El tratamiento de bloqueo hormonal (BH) fue administrado a 22 menores (73.3%) con una edad promedio de inicio de 12.91±1.7 años, y de los cuales, 14 (63.6%) eran FtM. Si comparamos la edad de inicio del BH encontramos que las MtF lo inician a los 12.75±1.16 años, y los FtM a los 13±2 años, debido a que los últimos consultan con una edad más avanzada, y por ende, con un desarrollo puberal más avanzado. La terapia hormonal cruzada (THC) se ha administrado a 11 menores (36.7%) quienes previamente habían recibido bloqueo hormonal durante 1.64±0.5 años, 7 (63.6%) eran MtF, y 4 (36.3%) FtM. En cuanto a la edad de inicio de THC fue de 14.82±1.07 años, siendo el promedio de 14.4 años en MtF, y 15.5 años en FtM.

En el último año se han recibido más derivaciones de menores con IG, representando un total de 10 primeras visitas (33.3% de los casos), presentando un perfil de pacientes de mayor edad (14.8 años de media), con mayor proporción de varones transexuales (63.6%) y una mayor tasa de psicopatología (36.3%).

Conclusiones
Nuestra unidad atiende a la mayor parte de los menores con IG de la comunidad. La mayoría son varones transexuales (FtM). El bloqueo hormonal y la terapia hormonal cruzada se inician a una menor edad en las mujeres transexuales, quienes realizan el tránsito social y acuden a consulta de manera más temprana. En el último año ha habido un aumento del número de derivaciones por IG, la mayoría fueron adolescentes (13 -16 años), varones transexuales y con mayor psicopatología, hecho también recogido en la literatura. Aunque las guías recomiendan un abordaje multidisciplinar, en nuestra comunidad no existe una unidad de identidad de género que articule el seguimiento y el tratamiento de estos menores.

SP2/d2d3-222 *Misceláneas*
CAMBIOS EN EL PERFIL DE DERIVACIÓN DE PACIENTES DE PRIMERA CONSULTA TRAS LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

Martínez Sánchez, E.[1]; García Atarés, Á.[2]; Escribano, P.[2]; De Arriba Muñoz, A.[2]; Labarta Aizpún, J.I.[2]; Vara Callau, M.[2].

[1]Hospital General de Elda, Elda, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
Debido a la crisis sanitaria causada por el SARS-COV-2, la demanda asistencial y el perfil del paciente derivado a consultas han podido verse afectados.

Objetivo
Evaluar la repercusión de la pandemia por SARS-COV-2 en la derivación de los pacientes a la consulta de Endocrinología infantil, así como conocer el perfil de la demanda asistencial a lo largo de los últimos 5años.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo, mediante la revisión de historias de pacientes menores de 15 años valorados como primera visita en un hospital terciario, entre mayo-diciembre-2020 (tras el periodo de confinamiento estricto) y comparación con el mismo periodo 2016-2019. Se excluyeron las primeras visitas debidas a problemas oncológicos.

Variables: sexo, edad y motivo de la primera consulta, centro de derivación (atención primaria(AP)/hospital(H)), diagnóstico, tratamiento, situación actual del paciente, alta en la primera consulta.

Se aplican los tests adecuados en función de las variables a analizar. Significación estadística p<0.05.

Resultados
Se han reclutado 2638 pacientes (tabla1), 491 durante 2020 (67.9%(n=369) desde AP, 24.1% (n= 122) desde H); 61,1%(n=300) mujeres, 38,9%(n=191) varones. Edad media 8,35±4,06años, sin diferencias por sexo. Tanto el número de pacientes, el sexo y centro de derivación fue similar a los años previos (2016-2019).
El 30,1%(n=148) de las consultas fue por talla baja, 25,9% (n=127) por estudio pubertal y 14,1%(n=69) sobrepeso/obesidad.
Las derivaciones por talla baja fue menor en 2020(n=148), respecto a 2019(n=210, 40.5%,p=0,01), 2018 (n=195, 39%,p=0,02), 2017 (n=190, 35%,p=0.04) y 2016 (n=201, 34%,p=0,04). Existe un incremento significativo en la derivación de pacientes por pubertad en 2020 (n=127) frente a 2019 (n=101, 19.5%, p=0,015), sin diferencias con los años previos.

No hay diferencias en las derivaciones por sobrepeso/obesidad (n=69), frente al 2019 (n=65, 12.5%), aunque sí con 2018 (n=42, 8.4%, p=0,04), 2017(n=43, 7.9%, p=0,02) y 2016 (n=34, 5.8%, p<0,01)
El motivo de consulta más frecuente en varones fue talla baja (30,9%) y en mujeres pubertad (36%).
Los motivos de derivación más frecuentes por edades: en <6años talla baja (51.9%), seguido de estudio tiroideo (16,3%, n=21); entre 6-10años pubertad (51.3%), seguido de talla baja (16,3%). En

			2020			2019				2018				2017				2016			
			N	%	x±DE	N	%	x±DE	p	N	%	x±DE	p	N	%	x±DE	p	N	%	x±DE	p
Primeras visitas			491			519			NS	499			NS	542			NS	586			NS
Derivación	Atención primaria		369	67,9		363	69,94		NS	339	73,85		NS	458	84,5		NS	434	74,06		NS
	Hospital		122	24,1		156	30,05		NS	121	26,14		NS	84	15,49		NS	152	25,93		NS
Sexo	Varón		191	38,9		204	39,3		NS	193	38,68		NS	224	41,32		NS	229	39,07		NS
	Mujer		300	61,1		315	60,7		NS	306	56,93		NS	318	58,67		NS	357	60,92		NS
Edad media	Total				8,35 ± 4,06			8,11 ± 4,02	NS			8,39 ± 4,06	NS			8,24 ± 4,06	NS			8,33 ± 4,06	NS
	Varón				8,46 ± 4,84			7,95 ± 4,68	NS			8,21 ± 4,93	NS			8,44 ± 4,72	NS			8,45 ± 4,72	NS
	Mujer				8,28 ± 3,49			8,22 ± 3,53	NS			8,51 ± 3,45	NS			8,18 ± 3,62	NS			8,28 ± 3,57	NS
Motivo derivación	Talla baja	Total	148	30,1		210	40,5		**0,01**	195	39,08		**0,02**	190	35,05		**0,04**	201	34,3		**0,04**
		Varones	89	60,13		83	39,52		**0,043**	76	38,97		**<0,05**	78	41,05		NS	97	48,25		NS
		Mujeres	59	39,86		127	60,47		**0,006**	119	61,03		**<0,001**	112	58,94		**0,03**	104	51,74		NS
	Pubertad	Total	127	25,9		101	19,5		**0,015**	107	21,44		NS	131	24,16		NS	131	22,36		NS
		Varones	19	14,96		6	5,9		NS	32	29,91		**0,04**	39	29,77		**0,045**	13	9,92		**<0,01**
		Mujeres	108	85		95	94,05		NS	75	70,09		**0,03**	92	70,22		**0,03**	118	90,07		NS
	Obesidad	Total	69	14,1		65	12,5		NS	42	8,42		**0,04**	43	7,93		**0,02**	34	5,8		**< 0,01**
		Varones	41	67,21		32	49,2		**0,02**	20	47,62		**0,02**	28	65,11		NS	20	58,82		NS
		Mujeres	28	40,57		33	50,76		NS	22	52,38		NS	15	34,88		NS	14	41,17		NS
	Tiroides	Total	41	8,4		42	8,1		NS	56	11,22		NS	56	10,33		NS	57	9,72		NS
		Varones	22	53,65		22	52,38		NS	19	33,93		**<0,05**	22	39,28		NS	23	40,35		NS
		Mujeres	19	46,34		20	47,61		NS	37	66,07		**0,012**	34	60,71		0,04	34	59,64		NS
Tratamiento	Total		66	13,44		53	10,21		NS	58	11,62		NS	71	13,09		NS	88	15,01		NS
	Varón		29	43,93		11	20,75		**0,04**	22	37,93		NS	29	40,84		NS	49	55,68		NS
	Mujer		38	57,57		42	79,24		**0,02**	36	62,07		NS	42	59,14		NS	39	44,31		NS
	aLHRH		24	36,3		18	33,96		NS	21	36,21		NS	23	32,39		NS	20	22,72		**<0.01**
	rGH		10	15,2		17	32,07		**0.01**	29	50		**<0,001**	22	30,98		<0,01	20	22,72		NS
	L-Tiroxina		10	15,2		8	15,09		NS	7	12,07		NS	9	12,67		NS	11	12,5		NS
Alta en 1ª consulta			75	15,27		71	13,68		NS	63	12,63		NS	80	14,76		NS	89	15,18		NS

n: tamaño de la muestra. %: porcentaje. x±DE: Media ± Desviación estandar. NS: No significativo. aLHRH: análogos LHRH.

>10años, talla baja (28,5%) seguido de sobrepeso/obesidad (24%). Las derivaciones fueron similares a los años previos en función de la edad y sexo.

De los pacientes remitidos por pubertad, el diagnóstico más frecuente fue pubertad adelantada (n=40, 31,49%), seguido de telarquia precoz transitoria (n=24, 18,89%) y pubertad precoz central idiopática(n=24, 18,89%). Dentro de la talla baja, el hipocrecimiento en seguimiento (n= 31, 20,94%) seguido de talla baja familiar (n=23, 15,55%). En los pacientes remitidos por estudio tiroideo, el 60,97%(n=25) hipertirotropinemia en seguimiento. Los resultados obtenidos son similares a los años previos.
El 13,44% de los pacientes(n=66) recibieron tratamiento farmacológico: 36.3% Análogos LHRH, 15,2% levotiroxina y 15,2% rGH. Se encuentra una disminución en el número de pacientes tratados con rGH en 2020 respecto los años previos (p <0.01), siendo similar en el resto de tratamientos.
El 15,25%(n=75) de los pacientes atendidos fueron dados de alta en la primera consulta, siendo la pubertad el motivo de derivación en el 40,7%, similar a lo encontrado en los años previos.

Conclusiones
• El perfil del paciente remitido tras la crisis sanitaria por SARS-COV-2 ha sido similar a los años previos.
• Cabe destacar un aumento de derivaciones por pubertad (a pesar de lo cual no hay un aumento de diagnósticos de pubertad precoz ni de tratamientos respecto a años previos) y una disminución por talla baja.

SP2/d2d3-223 *Misceláneas*
CONSULTA TELEMÁTICA ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL EN TIEMPOS DE PANDEMIA

Ruiz Del Campo, M.; Garcia Navas, P.; Kortabarría Elguero, M.; Ibiricu Lecumberri, A.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción
La utilización de las nuevas tecnologías en el ámbito de la Endocrinología Infantil es una herramienta en auge en los últimos años. La pandemia provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la enfermedad covid-19 ha hecho que su implementación y desarrollo se haya generalizado en nuestras consultas.

Las visitas presenciales se han visto alteradas por la situación de pandemia actual, siendo suspendidas inicialmente y sustituyéndose progresivamente.

Material y métodos
Analisis de la situación epidemiológica en la Comunidad de La Rioja durante la actual pandemia que ha llevado a la suspensión de un total de 360 consultas presenciales sólo en los meses de marzo y abril lo que llevó al desarrollo y planteamiento de nuevas vías de comunicación con los pacientes para continuar seguimiento y tratamiento de los pacientes.

Resultados
El principal grupo beneficiado de la implementación de nuevas formas de realización consultas fue el de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1. En la actualidad atendemos en nuestra consulta a un total de 65 pacientes diabéticos. La realización de consultas telefónicas y a través de correo electrónico institucional se realizaba previamente, permitiendo seguimiento más estrecho y ajustes de tratamiento habitual. En el último año se ha desarrollado implementación de videollamadas a través de diversas plataformas para un seguimiento más cercano y estrecho, afianzando educación diabetológica, permitiendo un seguimiento intensivo al alta hospitalaria, consultas para información resultados. Durante ese periodo se ha llevado a cabo la iniciación de 2 sistemas de infusión subcutánea insulina partiendo de un sistema de múltiples dosis utilizando el sistema de videollamadas.

La utilización de nuevas tecnologías ha sido bien recibida por nuestros pacientes quienes han referido un alto grado de satisfacción con este tipo de consulta, valorado a través de la encuesta de satisfacción validada por el Servicio Riojano de Salud. Además, la satisfacción en la formación recibida recibe puntuación incluso mejor que la presencial (en los ítems trato humano, accesibilidad al profesional, adaptación a horarios) permitiendo un aprendizaje cercano y con la comodidad del paciente en su domicilio.

Otras patologías como talla baja, pubertad u obesidad a pesar de poner a su disposición las nuevas tecnologías no se han visto tan beneficiadas como en el caso de pacientes diabéticos.

Conclusiones
La telemedicina ha permitido un seguimiento estrecho de los pacientes en la situación excepcional actual.

La educación diabetológica ha sido el aspecto más beneficiado en este tipo de patología.

Deben utilizarse plataformas específicas que permitan encriptar la información que se está intercambiando, ha de estar sujeto a la legalidad vigente, basada en la Ley de protección del paciente, la Ley de protección de datos y la relación de confidencialidad médico-paciente.

No existen formularios específicos para este tipo de consultas, debiendo regristrar la misma a través de la historia clínica habitual.

SP2/d2d3-224 *Misceláneas*
INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA O SÍNDROME DEL OVARIO RESISTENTE: CURSO FLUCTUANTE EN LA GALACTOSEMIA.

Rey Noriega, C.[1]; Castro-Feijóo, L.[2]; Sanchez Pintos, P.[3]; Camba Garea, M.J.[4]; Barreiro Conde, J.[5]; Cabanas Rodríguez, P.[5].

[1]Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [2]Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. USC.IDIS., Santiago de Compostela, España; [3]Unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [4]Unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [5]Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. USC. IDIS., Santiago de Compostela, España.

Introducción
La galactosemia es un error innato del metabolismo debido a la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa. La forma clásica afecta ~1:47,000 RN. Los pacientes que padecen esta enfermedad pueden presentar afectación del SNC, insuficiencia ovárica primaria (IOP) y alteraciones en la densidad mineral ósea. Alrededor del 70-80% de las mujeres con diagnóstico de galactosemia clásica desarrollarán IOP, con un rango de severidad que abarca desde el fallo gonadal completo sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, hasta la menopausia prematura. Curiosamente se ha observado un curso fluctuante del IOP. Se han postulado varias hipótesis sobre esta asociación, como la concentración de galactosa 1-P durante el desarrollo puberal o mecanismos epigenéticos. Sin embargo, no hay una teoría claramente establecida.

Descripción de los casos: Actualmente en nuestro centro se siguen un total de 21 pacientes pediátricos con galactosemia: 14 mujeres (7 en edad puberal) y 7 varones. Entre las 7 mujeres con galactosemia en edad puberal: 2 presentan galactosemia clásica, 2 galactosemia clásica variante Duarte, 2 galactosemia por déficit de epimerasa y 1 galactosemia por déficit de galactoquinasa (Galk). Las dos pacientes con galactosemia clásica han presentado datos de IOP. Ninguna otra paciente diagnosticada de otras formas de galactosemia presentó alteraciones en el eje gonadal.

Caso 1
Mujer de 16 años remitida a Endocrinología Pediátrica para valoración del eje gonadal. Padres consanguíneos. Fue diagnosticada en los primeros días de vida de galactosemia clásica, tras cuadro clínico de fiebre, colestasis y hepatomegalia. Se confirmó con estudio molecular en gen GALT (mutación en homocigosis NM_000155.4(GALT):c.443G>A (p.Arg148Gln)). Recibe dieta exenta en lactosa y galactosa. Controles con GAL-P1 en rango normal. A los 6 meses se realiza test de LH-RH, detectandose valores elevados de FSH y LH (ver tabla). Eco abdominal normal. Inicia desarrollo puberal a los 10 años, Menarquia a los 13 años. Ante los datos de IOP, se recalca la importancia de una adecuada adherencia a la dieta, objetivándose en controles posteriores descenso y normalización de los valores de gonadotropinas. Se le oferta preservación de la fertilidad.

Caso 2
Mujer de 13,5 años. Padres consanguíneos. Diagnosticada mediante cribado neonatal de déficit 1-P-uridiltranferasa. Se confirmó con estudio molecular en gen GALT (mutación en homocigosis NM_000155.4(GALT):c.443G>A (p.Arg148Gln)). Recibe dieta restringida en galactosa desde el diagnóstico. Controles de GAL-P1 en rango normal. Inicio de desarrollo puberal a los 9 años. Menarquia

	6 meses	10 años	12 años	14 años	14 a 6m	15 a 6 m
FSH (mUI/L)	14,3 (b) / 89,9 (p)	49,7	8	28,8	20,9	7,2
LH (mUI/L)	1,1 (b) / 57,5 (p)	12,9	2,1	11,98	94	4,5
Estradiol (pg/ml)	9,5	-	<11.8	17,5	67	123.8
GAL-1-P (mmol/L)(p)			<0,7	<0,7	<0,7	<0,7
Galactosa (u)		indetect	indetect	indetect	indetect	indetect
Estadio puberal (Tanner)		1	1	3	4	4

a los 13 años. Presenta datos bioquímicos compatibles con hipogonadismo hipergonadotropo. Se le oferta preservación de la fertilidad.

Conclusiones
Presentamos dos casos de galactosemia clásica con IOP asociado. Destacar el curso fluctuante en el primer caso. A pesar de de existir controversia sobre el beneficio de la dieta estricta sobre el riesgo de IOP, en nuestra paciente el cumplimiento de la misma se ha visto asociado a una normalización del eje hipófiso-gonadal. No obstante, estas pacientes deberían ser subsidiarias de la preservación de su fertilidad. Dado la baja incidencia de esta patología y el desconocimiento en sus mecanismos etiopatológicos son necesarios más estudios.

SP2/d2d3-225 *Misceláneas*
NIVELES DE VITAMINA D EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA ANTES Y DESPUÉS DEL CONFINAMIENTO POR LA PANDEMIA COVID-19

López Barrena, N.; Vázquez Cano, I.C.; Castel-Ruiz Molinelli, A.; Alcaraz Romero, A.J.; Sagastizabal Cardelús, B.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España.

Introducción
La vitamina D es una hormona compleja con múltiples e importantes funciones en el organismo más allá de la regulación del metabolismo fosfocálcico y la mineralización ósea teniendo efectos en la prevención de infecciones, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y en muchos tipos de cáncer. La principal fuente de vitamina D en España es la exposición solar, hecho que se ha visto reducida en los últimos años y más aún en los últimos meses debido al confinamiento por la actual pandemia COVID-19.

Objetivo
Analizar si existen diferencias de los niveles de vitamina D antes y después del confinamiento por la pandemia por SARS-COV2.

Material y métodos
Diseño: Estudio analítico observacional transversal prospectivo

Población: Población pediátrica (0-16 años) que esté en seguimiento en las consultas de pediatría de nuestro Hospital y acuda a realización de analítica sanguínea en los años 2019-2020. Se excluyeron a aquellos pacientes que tomaban cualquier fármaco de forma habitual, tenían peso talla o IMC<P3, aquellos con alguna condición o patología potencialmente relacionada con osteoporosis secundaria y aquellos con enfermedad crónica (patología renal, enfermedad neurológica, etc). También se excluyeron a aquellos niños con obesidad (IMC > 30) y a los que no consintieron la realización del estudio.

Tamaño muestral: 102 pacientes. Se realizaron dos grupos: grupo 1 (N 13) de julio 2019 a marzo 2020, grupo 2 (N 89) de mayo a agosto 2020.
Variables: Edad, sexo, fecha de extracción de analítica, niveles de vitamina D.
Análisis estadístico:
Descriptivo: Variables cuantitativas (mediana y rango intercuartílico) y variables cualitativas (frecuencias relativas y absolutas)
Análisis: Test de Fisher para el comparativo de variables cualitativas.

Resultados
Se analizan niveles de vitamina D de 102 pacientes (50,0% varones, 50,0% mujeres).
La mediana de vitamina D es de 22 ng/ml (18-28).
En general la mayoría de los pacientes tuvieron niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/ml: Déficit de vitamina D (<20 ng/ml) un 36,3%, insuficiencia (20-30 ng/ml) 43.1%, y sólo un 20,6% tuvieron niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml.

Si desglosamos y comparamos los niveles de vitamina D antes (grupo 1) y después del confinamiento (grupo 2) encontramos que antes del confinamiento más de la mitad de los pacientes tenían vitamina D

por encima de 30 ng/ml (53.8%). Después del confinamiento este porcentaje disminuyo a un 15,7%.

Tuvieron insuficiencia o déficit de vitamina D (<30 ng/ml) después del confinamiento un 84,3% vs 46,2% antes del confinamiento, p=0,005, OR=6,25 (IC 95% 1,83-21,40). Y déficit de vitamina D (<20 ng/ml) un 40,0% después del confinamiento vs 7,7% preconfinamiento, p=0,029, OR=8,15 (IC 95% 1,02-65,47). (tabla 1)

	Insuficiencia o déficit (<30 ng/ml)	*Déficit (<20 ng/ml)*	*Normal (> 30 ng/ml)*
Pre-confinamiento	46,2%	7,7%	53,8%
Post-confinamiento	84,3%	40,4%	15,7%
p	0,005	0,029	

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con insuficiencia o déficit de vitamina D antes y después d confinamiento por la pandemia COVID-19

Conclusiones
Los niveles de vitamina D en la población pediátrica de nuestro estudio se han visto reducidos de forma significativa tras los meses de confinamiento por la pandemia COVID-19 probablemente ocasionado por la disminución de la exposición solar y actividad física durante los meses del confinamiento.

SP2/d2d3-226 *Misceláneas*
REVISIÓN DE 5 AÑOS DE UNA CONSULTA DE TRASTORNOS DE IDENTIDAD DE GÉNERO

Viñuela Diaz-Moro, I.[1]; Gregg Azcarate, E.[1]; Caimari Jaume, M.[2]; Moratalla Jareño, E.[1]; Figuerola Mulet, J.[1].

[1]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; [2]Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
La demanda de atención especializada en niños y adolescentes con trastorno de identidad de género ha aumentado en los últimos años. En 2015, se inicia en nuestro hospital una consulta especializada de referencia en la comunidad para atenderlos. Resulta de interés revisar las características de estos niños y el manejo adoptado en esta consulta.

Objetivos
El objetivo principal es describir las características demográficas y clínicas de estos niños. Como objetivos secundarios se plantea valorar el perfil de riesgo cardiovascular y de osteopenia y describir los efectos secundarios asociados al tratamiento.

Material y métodos
Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los pacientes de la consulta de trastornos de identidad de género de la unidad de endocrinología infantil de nuestro hospital desde su creación en 2015 hasta febrero de 2021.

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables para definir las características del grupo en estudio con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y con medidas de posición central y de dispersión para las variables cuantitativas. El software estadístico empleado ha sido IBM-SPSS v.26.

Resultados
39 personas cumplen los criterios de inclusión, 26 con sexo biológico femenino (66,7%) y 13 masculino (33,3%). La edad media en la primera visita es de 12,4 ± 2,6 años, al inicio del tratamiento frenador es 13,9 ± 1,4 años y al inicio del tratamiento hormonal cruzado (THC) 15,3 ± 1,0 años. Como antecedentes personales destacan embarazo gemelar en el 13,5% y prematuridad en el 12,9%.

En la primera visita el 35,1% (13/37) presentan un estadio de Tanner 1-2, de los cuales 4 son de sexo biológico femenino y 9 masculino. Al inicio del tratamiento frenador, el 57,7% (15 niños) tenían un estadio de Tanner 4-5 y el 19,2% un Tanner 2.

El 94,1% (32/34) han solicitado acompañamiento psicológico y solo el 16,7% (4/24) han optado por técnicas de preservación de la función gonadal.
Presentan antecedentes familiares de riesgo cardiovascular el 33,3% (12/36). Además, en la primera visita, el 23,7% (9/38) presentan sobrepeso (IMC > 1 DE) u obesidad (IMC > 2 DE) y un 11,8% (4/34) hipercolesterolemia. De los 15 adolescentes que han iniciado el THC, uno presenta obesidad y uno hipercolesterolemia.

La reducción de la densidad mineral ósea es un riesgo potencial del tratamiento frenador. Al inicio de la frenación, el 68% de los niños presenta déficit de vitamina D (<30 ng/ml) y uno densitometría patológica.
Por último, se analizan los efectos secundarios de ambos tratamientos. Con el tratamiento frenador 4 pacientes (16,67%) refieren labilidad emocional y sofocos y 3 (12,5%) cefalea. Con el THC los efectos más frecuentes son labilidad emocional (4/11, 36,4%) y sofocos (2/11, 18,18%).

Conclusiones
En contraposición a la bibliografía, se ha objetivado una predominancia del sexo biológico femenino.
Se considera importante iniciar la frenación al inicio puberal. Sin embargo, en el 57,7% se inició con un Tanner completo. Este dato parece estar relaciona-

do con que solo el 35,1% de los niños consultaron de forma precoz. Destaca que el 15,4% de los niños con sexo biológico femenino consultaron en estadio prepuberal en contraposición con el 69,2% de los de sexo biológico masculino.

Es reseñable el escaso número de casos que optan por preservar la fertilidad.

Debido a los posibles efectos secundarios del tratamiento consideramos importante optimizar la salud ósea y cardiovascular de estos niños.

SP2/d2d3-227 *Misceláneas*

SINDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN ASOCIADO PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO 1B DEBIDO A DEFECTOS MULTIPLES DE IMPRONTA GENETICA

Arciniegas, L.[1]; Perez De Nanclares, G.[2]; Pereda, A.[2]; Yeste, D.[1]; Clemente, M.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital de Cruces, Bilbao, España.

Introducción

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) es el trastorno genético mas común de sobrecrecimiento, causado por alteraciones de la impronta en genes que parecen regular el crecimiento corporal. En algunos pacientes, esta alteración de la impronta afecta a otras regiones genómicas. Hasta la actualidad se ha descrito solo 2 pacientes con diagnóstico de BWS en edades comprendidas entre los 9 y los 10 años con posterior aparición de clínica asociada a Pseudohipoparatiroidismo 1B (PHP1B o iPPSD3)

Descripcion del caso

se describe un paciente masculino de 14 años 6 meses, peso 44,5 kg (-1,33DE), talla 151,8 cm (-2.2DS); con diagnostico de BWS, quien a causa de la alteración en el locus GNAS (hipermetilación parcial en GNAS-NESP/ hipometilación parcial en GNAS-AS1, XL y A/B), desarrolló un pseudohipoparatiroidismo 1B.

Antecedentes familiares: Padres no consanguineos, asintomáticos y ninguno de los dos presenta fenotipo de Osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Antecedentes Natales: nació a las 33,6 semanas de gestación, parto eutócico, Antropometría al nacimiento: Peso 2570 g (+2,32 DE). Longitud 45 cm (+1,1 DE), fenotipo sugestivo de BWS: macroglosia, y onfalocele.

Normocalcemia al nacimiento, a los 18 días, resultados de laboratorio documentan hipocalcemia 6,9 mg/dl (8.8-10.8), hiperfosfatemia 12,9 mg/dl (3.0-5.1); elevación PTH 96 pg/ml (14,1-87) y 25(OH) D 8 ng/ml (20-50). Se inicia tratamiento con Vitamina D.

Evolución: los valores del calcio en pruebas subsiguientes se normalizan, no obstante, la PTH y los niveles de fosfato siempre se mantuvieron en valores elevados a pesar del tratamiento con 25(OH) D. (tabla 1). Los signos de resistencia a la PTH sin evidencia de un fenotipo característico de AHO, nos condujo hacia la sospecha de pseudohipoparatiroidismo de tipo 1B.

Exámenes complementarios:
Estudios de metilación multiloci: hipometilación en PLAGL1: alt-TSS-DMR (6q24.2), hipermetilación parcial en GNAS-NESP: TSS-DMR e hipometilación parcial en GNAS-AS1: TSS-DMR, GNAS-XL: Ex1-DMR y GNAS A/B: TSS-DMR (20q13.32). Estudio de la metilación en las region KCNQ1OT1 (11p15.5), muestra hipometilación parcial en KCNQ1OT1:TSS-DMR compatible con el BWS

Conclusión

Los síntomas de PHP1B pueden estar ausentes en el momento del diagnostico del BWS, la hipocalcemia e hiperperfosfatemia prolongada puede acer-

Edad (años)	Calcio mg/dl (8,9-10)	Fosfato mg/dl (3-5,1)	Vit. D ng/ml (20-50)	PTH pg/ml (9-60)	Ca/cre	TSH (0,41-3,77)	DMO DS	Dosis UI 25(OH)D
18 días*	6,9	**12,9**	8	**96**				
0,8	9,8	**6,8**	29	**76,2**	0,05			
1	9,9	**6,6**		**76**	0,11			
2,4	9,6	**6,1**		**76**	0,39	2,7		
3	9,3	**5,6**		**67,2**		1,46		
4,7	9,6	**5,9**	14	**97**				
9,4	9,7	**5,4**	38	**50,2**				
10	10	**6**	26	**93**				1800 UI
11	9,5	**5**	35	**136**			+1,1	
12,5	9,5	**5,2**	33	**66**				1600 UI
14,6	9,3	**5,1**	34	**67**				

carnos al diagnostico. La alteración en el estado de la metilación del locus GNASconfirmaría la sospecha clínica de PHP1B.

En paciente con BWS debe considerarse el análisis epigenético de otros loci por la posibilidad de otras enfermedades de impronta concomitantes.

SP2/d2d3-228 *Misceláneas*

TUMOR DE WILMS BILATERAL Y ANOMALÍAS GENITALES

Recio Arcauz, D.; Gómez Cano, M.D.L.Á.; Martín Cazaña, M.; Manso Pérez, A.; Sánchez Calvín, M.T.; Sánchez Del Pozo, J.

H. 12 de octubre, madrid, España.

Introducción

El síndrome de Denys-Drash (MIM: 194080) se caracteriza por el desarrollo de enfermedad renal crónica precoz, alteraciones del desarrollo sexual y elevado riesgo de tumor de Wilms, pudiendo ser característicamente bilateral. El espectro clínico de las alteraciones del desarrollo sexual puede ser variable, encontrándose desde hipospadias o criptorquidia hasta cuadros más severos como ambigüedad genital o disgenesia gonadal.

Etiológicamente se encuentra relacionado con variantes patogénicas en el gen *WT1* (Wilms tumor 1 gene), localizado en el cromosoma 11p13, que codifica un factor de transcripción relacionado con el desarrollo renal y gonadal. El patrón de herencia es autosómico dominante, de penetrancia incompleta y expresión variable, siendo en la mayoría de los casos variantes de novo.

Descripción del caso

Niño de 2 años, remitido a consultas de Endocrinología Pediátrica, para valoración por asociación de tumor de Wilms bilateral y anomalías genitales. No antecedentes familiares u obstétricos de interés. Intervenido en período de lactante de criptorquidia derecha.

A los 22 meses de vida, en contexto de masa abdominal, es diagnosticado de tumor de Wilms dependiente de riñón izquierdo con focos de nefroblastomatosis en riñón derecho (estadio V) con estudio de extensión negativo. Se inicia tratamiento con quimioterapia según protocolo UMBRELLA SIOP 2016 (vincristina y actinomicina) y ante la ausencia de respuesta, con crecimiento de los componentes tumorales del riñón izquierdo, se realiza nefrectomía izquierda, siendo la anatomía patológica compatible con tumor de Wilms con componente tipo estromal. Tras ello continúa tratamiento quimioterápico según protocolo. Como complicación tras la cirugía únicamente presentó hipertensión arterial que precisó tratamiento farmacológico durante unos meses, pudiendo retirarse finalmente la medicación. Ha mantenido la función renal estable en todo momento, sin objetivarse proteinuria ni otras alteraciones glomerulares.

A la exploración física presenta fenotipo normal, destacando leve pseudomacrocefalia, bolsas escrotales algo hipoplásicas con ambos testes en bolsa de 1 cc bilateral, así como pene incurvado de escasa longitud (-2.5 DE) con hipospadias distal. Desarrollo psicomotor y pondoestatural normal.

En su primera consulta aporta cariotipo masculino 46, XY. Ante la asociación de tumor de Wilms bilateral y anomalías genitales se solicita exoma dirigido al gen *WT1*, encontrándose una variante patogénica en dicho gen en heterocigosis (WT1; NM_024426.4:c.1070_1073del:p.(H357Rfs*17)). El estudio de segregación de progenitores demuestra que es una variante de novo.

En consenso con la familia se decide iniciar tratamiento con testosterona im para el micropene (50 mg, 3 dosis), no existiendo contraindicación para ello por parte de Oncología. En la revisión a los 3 meses se aprecia respuesta al tratamiento con una longitud del pene de -2.5 DE a -1.5 DE.

Conclusiones

• El tumor de Wilms es la neoplasia renal más frecuente en la infancia, siendo en la mayoría unilateral. Un pequeño porcentaje, 5-10%, puede presentarse de manera bilateral o multicéntrico, siendo éstos más frecuentes en niños con una predisposición genética.

• Ante la asociación de tumor de Wilms bilateral, nefropatía y/o alteraciones genitales debe descartarse un síndrome de DenysDrash.

• El pronóstico es variado, si bien la mayoría de individuos sobreviven hasta edad adulta. La principal causa de muerte suele ser la insuficiencia renal y el tumor de Wilms diseminado.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)

Autores	Código (ver Índice)
A	
Acosta Hurtado, C.	SP2/d2d3-061
Aguayo Calcena, A.	PP1/d2-034
Aguilar Gómez Cardenas, F.J.	SP2/d2d3-136
Aguilar-Riera, C.	SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-132
Aguilera, C.	PP1/d2-035
Ahmed Mohamed, L.	SP2/d2d3-202
Alarcon, M.A.	SP2/d2d3-217
Alcaide Sarabia, M.	SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-139
Alcaraz Romero, A.J.	SP2/d2d3-225
Alcázar Villar, M.J.	O2/d2d3-019, SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-177
Alder Ortiz, L.E.	O2/d2d3-013
Alfaro Iznaola, C.	O2/d2d3-019
Alkadi Fernández, K.	O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Alonso Díez, C.	O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066
Alonso Fernádez-Velasco, A.	SP2/d2d3-140
Alonso Fernández, M.J.	E1/d2-002
Alonso Martín, D.	O2/d2d3-019
Alonso Rubio, P.	O1/d2-004, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-074, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-102
Álvarez Fernández, M.L.	SP2/d2d3-160
Álvarez Mateos, M.C.	SP2/d2d3-061
Álvarez Schettini, I.	SP2/d2d3-055
Ambrojo López, B.	SP2/d2d3-055
Andrés Sesma, C.	SP2/d2d3-085, SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-202
Anguita Ruiz, A.	PP1/d2-036, SP2/d2d3-219
Antolín Mate, M.	O2/d2d3-023
Antoñanzas Torres, I.	SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-093, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-221
Antuña Fernández, M.	SP2/d2d3-127
Aragón Ramos, P.	O2/d2d3-016
Araujo Vilar, D.	SP2/d2d3-166
Arce, A.	O2/d2d3-015
Arciniegas, L.	SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-227
Arellano Ruiz, P.	SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-188
Argente Arizón, P.	PP1/d2-035
Argente, J.	O1/d2-008, O2/d2d3-029, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-190, SP2/d2d3-203
Arias García, L.	SP2/d2d3-062
Arias Vivas, E.	SP2/d2d3-207
Ariza Jiménez, A.B.	SP2/d2d3-136
Arosa Sineiro, C.	SP2/d2d3-062
Arriba Domènech, M.	O1/d2-003, O1/d2-006
Arroyo Díez, F.J.	E2/d3-002, O2/d2d3-020
Arroyo Ruiz, R.	O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066
Arslanian, S.	O1/d2-001
Arteche López, A.R.	SP2/d2d3-122
Arteta Saénz, E.	SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-197
Artola Aizalde, E.	O1/d2-004, O2/d2d3-018, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-041
Ascunce, N.	SP2/d2d3-196
Asensio Fernández, A.	O2/d2d3-022
Auerbach, P.	O1/d2-001
Azcona San Julián, M.C.	SP2/d2d3-200
Azriel, S.	M2/d3-001
B	
Bacete Cebrián, S.	SP2/d2d3-159
Bahillo Curieses, P.	O2/d2d3-020, PP1/d2-040, SP2/d2d3-094, SP2/d2d3-095
Bailen Vergara, A.	SP2/d2d3-155
Bajo Delgado, A.F.	O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066
Balado Insunza, M.D.	SP2/d2d3-062
Ballesta Martínez, M.J.	PP1/d2-040
Ballester Herrera, M.J.	SP2/d2d3-088
Barasoain Millán, A.	O2/d2d3-030
Barreda Bonís, A.	PP1/d2-040, SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-065
Barreiro Conde, J.	SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-224
Barrientos-Pérez, M.	O1/d2-001
Barrio Castellanos, R.	SP2/d2d3-126
Barrios Machain, U.	SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-189
Barrios Sabador, V.	O1/d2-008, O2/d2d3-029
Barrios, U.A.	SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-134
Barros, F.	SP2/d2d3-172
Bassols, J.	O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Beisti Ortego, A.	SP2/d2d3-042
Belenguer Pola, L.	SP2/d2d3-109
Bello Fernández, A.	SP2/d2d3-125
Belmonte Pintre, Z.	SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-139, SP2/d2d3-187
Belza, A.	O1/d2-004, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-138, SP2/d2d3-196
Beric, D.	SP2/d2d3-150
Bermejo Arrieta, R.	SP2/d2d3-213

Leyenda: C = Conferencia; M = Mesa redonda; E = Encuentro con el Experto; O = Comunicación Oral; PP = Póster Premio; SP = Póster estándar. El código continúa con: no sesión/no día (d)-no resumen.

Berrade Zubiri, S. O2/d2d3-024, SP2/d2d3-085, SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-138, SP2/d2d3-200, SP2/d2d3-202
Berrade, S. SP2/d2d3-196
Berthold, L. O1/d2-006
Bertholt Zuber, L. O1/d2-004, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-102
Bezanilla, C. O2/d2d3-030, PP1/d2-040
Bilbao, L. SP2/d2d3-119
Blanco Barrio, A. SP2/d2d3-197
Blanco Echevarría, A. SP2/d2d3-205
Bonmatí, A. O1/d2-005
Borque Navarro, E. SP2/d2d3-109
Borrajo Prol, R. SP2/d2d3-125
Bosch Muñoz, J. SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-180
Bosch, Z. O1/d2-007, O2/d2d3-015
Bueno, G. PP1/d2-035, PP1/d2-036, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-219
Buero Fernández, N. SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-178, SP2/d2d3-188
Burgos Rodríguez, Á. SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-168
Burillo Sánchez, E. SP2/d2d3-085
B. García, T. PP1/d2-038, SP2/d2d3-215

C

Cabanas Rodríguez, P. SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-224
Cabero Pérez, J.A. SP2/d2d3-094
Caimari Jaume, M. SP2/d2d3-077, SP2/d2d3-161, SP2/d2d3-226
Calderón Gallego, C. SP2/d2d3-138
Calvo Sáez, A. SP2/d2d3-201
Calzada Barrena, J. O2/d2d3-018
Calzado Agrasot, M.A. SP2/d2d3-110
Camacho Halcón, M. SP2/d2d3-115
Camats, N. O2/d2d3-023, SP2/d2d3-132
Camba Garea, M.J. SP2/d2d3-224
Cambra Conejero, A. O1/d2-003
Campillo Calatayud, A. O1/d2-008, O2/d2d3-029
Campos Barros, Á. SP2/d2d3-106
Campos Martorell, A. O2/d2d3-023, SP2/d2d3-099
Campos, A. SP2/d2d3-174
Cancela Muniz, V. O2/d2d3-018, O2/d2d3-025
Canestrino, G. SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-132
Caparrós Nieto, A.B. SP2/d2d3-091
Carcavilla Urquí, A. O1/d2-003
Carcavilla, A. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-189
Carracedo, A. C1/d1-001
Carrascón González-Pinto, L. SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-171
Carreras Badosa, G. O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Carreras González, G. SP2/d2d3-133
Carrión de Blas, L. SP2/d2d3-186
Carrizosa Molina, T. O2/d2d3-014
Casals, S. O2/d2d3-015
Casillas Díaz, N. O2/d2d3-014
Castaño De La Mota, C. SP2/d2d3-159
Castaño, L. M2/d3-003, PP1/d2-034, SP2/d2d3-169, SP2/d2d3-184
Castel-Ruiz Molinelli, A. SP2/d2d3-225
Castiello, F. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-168
Castillo, Y. O2/d2d3-015
Castro Aguiar, S. SP2/d2d3-141
Castro Rey, M.D. SP2/d2d3-094
Castro-Feijóo, L. SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-224
Catalán Lambán, A. SP2/d2d3-200
Cavero Ibiricu, A. SP2/d2d3-194
Cazorla Amorós, E. SP2/d2d3-150
Cenzano Ruiz, S. SP2/d2d3-094
Ceñal González-Fierro, M.J. O2/d2d3-019
Cepedano Dans, A. SP2/d2d3-127
Cerdán Oncala, S. SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-105
Chamorro Martín, J.L. SP2/d2d3-100
Chueca Guindulain, M. O1/d2-004, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-085, SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-138, SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-200
Civitani Monzón, E. SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-101
Clemente, M. O2/d2d3-022, O2/d2d3-023, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-227
Codutti, L. O2/d2d3-017, O2/d2d3-021
Colino Alcol, E. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Colom Vaquer, M.M. SP2/d2d3-213
Conejo Moreno, D. SP2/d2d3-197
Corbalán Diaz, A. SP2/d2d3-079
Corrales González, A. SP2/d2d3-086, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-150
Corredor, B. SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-126, SP2/d2d3-163
Corripio, R. O1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2d3-013, SP2/d2d3-121
Costa Ramírez, A. SP2/d2d3-135
Coto García, E. SP2/d2d3-165
Crujeiras Martínez, A.B. E2/d3-001
Cruz Rojo, J. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-122,

SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-205
Cuenca Carcelén, S. SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-190
Cueto González, A.M. SP2/d2d3-050

D

Dabad Moreno, M.J. SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-105
Danne, T. M2/d3-002
De Arriba Muñoz, A. M1/d2-003, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-222
de Bruin, C. C2/d2-001
De Castro Vecino, M.D. SP2/d2d3-160
De La Camara Moraño, C. SP2/d2d3-136
De La Fuente Lorente, L. O2/d2d3-014
De Luis Román, D.A. SP2/d2d3-095
De Mingo Alemany, M.D. PP1/d2-033
Del Castillo Villaescusa, C. SP2/d2d3-098
Del Hoyo Moracho, M. SP2/d2d3-192
Del Olmo Ruiloba, A. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084
Del Pino García, M. SP2/d2d3-068
Del Valle, M. SP2/d2d3-163
Díaz Martín, C. SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-199
Díaz Roldán, F. SP2/d2d3-210
Díaz Soto, G. SP2/d2d3-095
Díez López, I. O1/d2-004, O2/d2d3-024, O2/d2d3-025, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-192, SP2/d2d3-194, SP2/d2d3-209
Domenech, E. SP2/d2d3-119
Domínguez Pinilla, N. SP2/d2d3-163
Domínguez Riscart, J. PP1/d2-038, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-215
Domínguez Uribe-Echevarría, M. O2/d2d3-030
Dorta Luis, I. SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-199
Dos Santos Rodrigues, W.J. SP2/d2d3-104
Durá Travé, T. O1/d2-004, SP2/d2d3-085, SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-138, SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-202

E

Ederra Sanz, M. O1/d2-004
Escribano, A. O1/d2-006, O1/d2-007, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-185
Escribano, P. SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-222
Escuer Morell, M. SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-180
Espada, M.S. O2/d2d3-024
Espinosa, N. SP2/d2d3-098, SP2/d2d3-155
Exposito Raspeño, M. O2/d2d3-028
Ezquieta Zubicaray, B. O1/d2-003, O1/d2-006

F

Fàbregas Martori, A. O2/d2d3-023, SP2/d2d3-050
Fariña Jara, M.V. SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-221
Farré, L. SP2/d2d3-119
Fernández Cancio, M. O2/d2d3-023
Fernández González, I. SP2/d2d3-192
Fernández González, S.M. SP2/d2d3-141
Fernández Ramos, C. O1/d2-004, O2/d2d3-024
Fernández Rodríguez, A.N. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-212
Fernández Villar, A.M. SP2/d2d3-070
Fernández, B. SP2/d2d3-209
Fernández, P. SP2/d2d3-132
Fernández-Álvarez, P. SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-174
Ferrández Mengual, D. SP2/d2d3-063
Ferrer Lozano, M. M1/d2-003, SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-093, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-221
Figuerola Mulet, J. SP2/d2d3-226
Filgueira Posse, A. SP2/d2d3-213
Flores-Rojas, K. SP2/d2d3-217
Franquesa Cervantes, L. SP2/d2d3-133
Freijo Martín, C. SP2/d2d3-087
Freire, C. O1/d2-007, SP2/d2d3-129
Frías Herrero, A. SP2/d2d3-203
Fuentes Castelló, M.Á. SP2/d2d3-117
Fuentes Muñoz, I. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-142

G

Gago Martín, R. SP2/d2d3-194
Galán Bueno, L. SP2/d2d3-061
Gamez Perales, M. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084

Garcés Segura, C. O2/d2d3-027
García Alonso, L. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-211
García Alonso, M. O2/d2d3-026
García Arumí, E. O2/d2d3-023
García Atarés, Á. SP2/d2d3-222
García Cabezas, M.Á. SP2/d2d3-088
García Carreras, J. SP2/d2d3-139, SP2/d2d3-187
García Casales, Z. SP2/d2d3-201
García Castaño, A. PP1/d2-034
García Cobaleda, I. SP2/d2d3-147
García Cuartero, B. O2/d2d3-017, O2/d2d3-028, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
García De Pablo, I. SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-204
García Escobar, I. SP2/d2d3-152, SP2/d2d3-164
García García, E. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-173, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-220
García García, R. SP2/d2d3-074, SP2/d2d3-165
García Gijón, C. SP2/d2d3-142
García González, D. O1/d2-003
García Lacalle, C. O2/d2d3-028
García Minaúr, S. SP2/d2d3-189
García Navas, P. SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-223
García Nieto, V. SP2/d2d3-204
García Ochoa, E. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-177
García Ojanguren, A. SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-123
García Rastrilla, R. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-177, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-190
García Rodríguez, C. O2/d2d3-030
García Salamanca, Y.Á. SP2/d2d3-055
García Ventura, M. SP2/d2d3-043
García Zarzuela, A. SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-173, SP2/d2d3-178
García-Quijada Gómez-Roso, M. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-142
Garde, C. O2/d2d3-024
Garnier Rodríguez, B. SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-186
Garreta Celemín, H. SP2/d2d3-104
Gartner, S. SP2/d2d3-099
Garzón Lorenzo, L. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-198, SP2/d2d3-218
Gastaldo Simeón, E. SP2/d2d3-098
Gavela Pérez, T. O2/d2d3-027
Gea Sánchez, A. SP2/d2d3-200
Germán Angulo, P. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-126
Gies, I. O1/d2-001
Gil Campos, M. PP1/d2-035, PP1/d2-036, SP2/d2d3-217, SP2/d2d3-219
Gil Poch, E. O2/d2d3-020
Gil, Á. PP1/d2-035
Gilabert Martínez, N. SP2/d2d3-086, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-150
Gilarte Herrera, C.E. SP2/d2d3-096
Gimeno-Hernández Garza, V. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-093, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-221
Girbau, C. O2/d2d3-015
Girón Del Río, R. O2/d2d3-029
Gómez Cano, M.D. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-198, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-228
Gómez Conde, S. PP1/d2-034
Gómez Díaz, D. SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-186
Gómez Gila, A. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-220
Gómez Hoyos, E. SP2/d2d3-095
Gómez Lado, C. SP2/d2d3-172
Gómez Llorente, J.L. SP2/d2d3-152, SP2/d2d3-164
Gómez Manchón, M. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-142
Gómez Manjón, I. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-218
Gómez Muñoz, L. O1/d2-002, SP2/d2d3-121
Gómez Muñoz, M. SP2/d2d3-055
Gómez Vida, J.M. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-168
Gómez Vilarrubla, A. O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Gómez, C. SP2/d2d3-119
Gómez-Cano, M.Á. SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-179
González Arza, N. SP2/d2d3-138
González Cabaleiro, I. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-100
González Casado, I. O1/d2-006, O2/d2d3-016, O2/d2d3-021, O2/d2d3-032, PP1/d2-040, SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-189
González De Buitrago Amigo, J. SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-118

González Domínguez, Á. PP1/d2-038, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-215
González Fernández, P. O2/d2d3-026
González Gayan, L. SP2/d2d3-109
González Iribarren, V. O2/d2d3-018
González Jimeno, A. SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-139, SP2/d2d3-187
González Llorens, N. SP2/d2d3-050
González López, C. SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-074
González Meneses, A. SP2/d2d3-175
González Parra, D. O2/d2d3-031
González Roca, I. SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-191
González Rodiño, L. SP2/d2d3-072
González Roza, L. SP2/d2d3-156
González Temprano, N. O2/d2d3-025
González Vergaz, A. O2/d2d3-019, O2/d2d3-028
González, M.R. PP1/d2-039
González-Meneses López, A. SP2/d2d3-173
Grau Bolado, G. O1/d2-004, O2/d2d3-024, O2/d2d3-026, PP1/d2-034, PP1/d2-039, SP2/d2d3-120
Greciano Calero, P. SP2/d2d3-161
Gregg Azcarate, E. SP2/d2d3-226
Grupo de Trabajo Suprarrenal de la Seep O1/d2-006
Grupo Valenciano de Endocrinología Pediátrica SP2/d2d3-098
Guadilla Fernández, M.L. O2/d2d3-026
Güemes, M. SP2/d2d3-047
Guerra Cantera, S. O1/d2-008, O2/d2d3-029
Guerrero Fernández, J. O2/d2d3-016, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-145
Guijarro, E. SP2/d2d3-119
Guijo Alonso, B. O2/d2d3-017, PP1/d2-037

H

Hale, P.M. O1/d2-001
Heath, K. PP1/d2-040, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-066
Hernández Espinosa, M. SP2/d2d3-117
Hernández Expósito, T. SP2/d2d3-091
Hernández García, J.M. O2/d2d3-025
Hernández Peláez, L. SP2/d2d3-140
Hernández Tienza, F. SP2/d2d3-096
Herrero Espinet, J. O1/d2-007, O2/d2d3-015
Hidalgo Cruz, R.D. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-220
Hidalgo Sanz, J. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-044
Hindo Jazrawi, D. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-177
Huguet Rodríguez, B. SP2/d2d3-205
Huidobro Labarga, B. SP2/d2d3-163

I

Ibáñez Maraña, R. SP2/d2d3-094
Ibáñez Marín, S. SP2/d2d3-152, SP2/d2d3-164
Ibáñez, L. O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Ibarrondo Olagüenaga, O. O2/d2d3-018
Ibiricu Lecumberri, A. SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-223
Iglesias Blázquez, C. SP2/d2d3-212
Imaz Murguiondo, M. O2/d2d3-018
Iparraguirre Rodríguez, S. O2/d2d3-018
Itza Martín, N. O2/d2d3-021, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-118
Izquierdo Álvarez, S. SP2/d2d3-193

J

Jiménez Cabeza, S. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-220
Jiménez Huertas, P. SP2/d2d3-120
Jiménez Maciá, M. SP2/d2d3-117
Jordano González, M. SP2/d2d3-217
Jorge, A. M1/d2-001
Juberías Alzueta, C. SP2/d2d3-127

K

Kalbouza Bouziane, S. SP2/d2d3-110
Kelly, A.S. O1/d2-001
Kortabarria Elguero, M. SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-223
Krone, N.P. C3/d3-001

L

La Orden Izquierdo, E. SP2/d2d3-137
Labarta Aizpún, J.I. M1/d2-003, SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-222
Lara Orejas, E. O2/d2d3-019
Larreina De La Fuente, L. O2/d2d3-025
Lasa Aranzasti, A. SP2/d2d3-050
Lauffer, P. C2/d2-001
Lázaro Rodríguez, I. SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-198, SP2/d2d3-218
Lechuga Sancho, A.M. PP1/d2-038, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-215
Lecuona Serrano, A. O2/d2d3-018
Leis, R. PP1/d2-035, PP1/d2-036, SP2/d2d3-219
León Cariñena, S. PP1/d2-033
Lezana Rosales, J.M. SP2/d2d3-198
Lizarralde Atristain, E. O2/d2d3-018
Llena Isla, P. SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-180
Llorente Cereza, M.T. PP1/d2-036, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-219
Llorente Ruiz, C. SP2/d2d3-096
Llorente-De La Fuente, A.M. SP2/d2d3-179
López Andrés, N. SP2/d2d3-096

López Barea, I. SP2/d2d3-175
López Barrena, N. O2/d2d3-019, SP2/d2d3-225
López Bermejo, A. M1/d2-002, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
López Conde, I. SP2/d2d3-127
López De Lara, D. SP2/d2d3-183
López Menau, M.C. SP2/d2d3-097
López Ortega, R. SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-180
López Sánchez, B. SP2/d2d3-097
López Siguero, J.P. O1/d2-006, SP2/d2d3-055
López-Bermejo, A. O1/d2-005, O2/d2d3-011
López-Seoane Puente, F.J. SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-207
Lorente Blazquez, M.I. SP2/d2d3-209
Lostao Fernández, C. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-134
Luis Yanes, M.I. SP2/d2d3-067
Luna Bastante, L. SP2/d2d3-097
Luz Romero, R.M. SP2/d2d3-207
Luzuriaga Tomás, C. SP2/d2d3-046

M

Madera Barriga, M. SP2/d2d3-194
Maeso Méndez, S. SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-192
Malumbres Chacón, M. SP2/d2d3-202
Manso Pérez, A. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-228
Manzanero Maqueda, M.D. SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-105
Marbán Calzón, M. SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-139, SP2/d2d3-187
Marcelo Martín, I. SP2/d2d3-042
Marco Campos, S. SP2/d2d3-103
Marcos Vadillo, E. SP2/d2d3-197
Marcus, C. O1/d2-001
María Aguilera, C. PP1/d2-036, SP2/d2d3-219
Marichal Hernández, C. SP2/d2d3-204
Maroto, A. O2/d2d3-009
Márquez Marina, S. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-218
Martí Del Moral, A. SP2/d2d3-200
Martín Alelu, R. SP2/d2d3-122
Martín Alonso, M. O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066
Martín Campagne, E. SP2/d2d3-088
Martín Cazaña, M. SP2/d2d3-228
Martín Frías, M. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Martín Isabel, B. SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-126
Martín Rivada, Á. O1/d2-008, O2/d2d3-029, SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-203
Martínez Antequera, C.E. SP2/d2d3-122, SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-218
Martínez Badás, I. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Martínez Badás, J.P. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-072
Martínez Bugallo, F. SP2/d2d3-147
Martínez De Lapiscina Martín, I. SP2/d2d3-184
Martínez Del Río, C. SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-207
Martínez Figueras, L. O1/d2-003, O1/d2-006
Martínez Hernández, I. SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-185
Martínez Martínez, L. SP2/d2d3-106
Martínez Mora, P. SP2/d2d3-216
Martínez Ortega, R.M. SP2/d2d3-216
Martínez Pascual, C. SP2/d2d3-110
Martínez Peña, L. SP2/d2d3-117
Martínez Sáenz De Jubera, J. SP2/d2d3-212
Martínez Salazar, R. SP2/d2d3-169
Martínez Sánchez, E. SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-222
Martínez, C. O1/d2-005
Martínez-Aedo Ollero, M.J. SP2/d2d3-055
Martínez-Azorín, F. SP2/d2d3-179
Martínez-Guilloto, M. SP2/d2d3-076
Martínez-Villanueva Fernández, J. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-203, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-208
Martos Moreno, G.Á. O1/d2-008, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-190, SP2/d2d3-203
Martos Tello, J.M. SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-185
Mas, B. O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Masid Sánchez, I. SP2/d2d3-074
Mastrandrea, L.D. O1/d2-001
Matamala Morillo, M. SP2/d2d3-187
Mateos Bernal, R.M. PP1/d2-038, SP2/d2d3-214
Mayor Ferreras, R. SP2/d2d3-113
Mayoral González, B. SP2/d2d3-165, SP2/d2d3-195
Megido Armada, A. SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-140, SP2/d2d3-165, SP2/d2d3-195
Mejorado Molano, F.J. E1/d2-001, O2/d2d3-027
Mesa Lombardero, E. SP2/d2d3-074
Mesonero Cavia, S. SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-192, SP2/d2d3-194
Mínguez Paniagua, P. O2/d2d3-014
Modamio Hoybjor, S. SP2/d2d3-058
Mogas Viñals, E. O2/d2d3-023, SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-099
Molina Suárez, R. SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-186
Momblán De Cabo, J. SP2/d2d3-152, SP2/d2d3-164
Montalba Méndez, C. SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158
Montalbán Méndez, C. SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-185
Montero Alonso, M.D. SP2/d2d3-213
Montero Salas, A. SP2/d2d3-143
Montes Arjona, A.M. SP2/d2d3-216

Montes Bentura, D. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-177
Montraveta Querol, M. O2/d2d3-022
Mora Sitja, M. SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-191
Mora, C. O2/d2d3-021, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-189
Moraleda Mesa, M.T. SP2/d2d3-067
Morales Arandojo, P. SP2/d2d3-057
Morales Camino, J.C. SP2/d2d3-215
Morales Pérez, C. PP1/d2-038, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-215
Moratalla Jareño, E. SP2/d2d3-077, SP2/d2d3-161, SP2/d2d3-226
Moreno Díez, M. SP2/d2d3-151
Moreno González, P. SP2/d2d3-131
Moreno Macián, F. PP1/d2-033
Moreno Molinero, A. SP2/d2d3-096
Moreno Sánchez, A. SP2/d2d3-114
Moreno, J.C. SP2/d2d3-196
Moreno, L.A. PP1/d2-035
Moya Domingo, F. PP1/d2-033
Mozo Alonso, F. SP2/d2d3-076
Muñoz Aranda, Á. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-142
Muñoz Pacheco, R. O1/d2-003
Muñoz Serrano, A. SP2/d2d3-059
Muriel Ruiz, O. SP2/d2d3-110
Murillo Vallés, M. O1/d2-002, O2/d2d3-022, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-121

N

Nagore González, C. O2/d2d3-024, PP1/d2-036, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-219
Navarro Moreno, C. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-220
Navarro Rodríguez-Villanueva, Á. SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-193
Navas Matos, Á.D. SP2/d2d3-089
Nieto De La Marca, M.D. SP2/d2d3-095
Nieto Pomares, M.T. SP2/d2d3-216
Nso Roca, A.P. SP2/d2d3-063, SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-098
Núñez Rodríguez, F.J. O2/d2d3-025

O

Oancea Ionescu, R. SP2/d2d3-183
Ojeda Rodríguez, A. SP2/d2d3-200
Olalla Pérez, C. SP2/d2d3-207
Ontoria Betancort, C. SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-204
Oostdijk, W. C2/d2-001
Ortí Sanchis, C. PP1/d2-033
Ortigosa Gómez, S. SP2/d2d3-113
Ortigoza, A. O2/d2d3-015
Ortiz Villalobos, A. O2/d2d3-032
Osuna Díaz, A. SP2/d2d3-143
Ovejero García, M.T. SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-186

P

Pacho Beristain, N. O2/d2d3-018
Padín Vázquez, V.M. SP2/d2d3-127
Palenzuela Revuelta, I. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-102
Palomo Atance, E. SP2/d2d3-088
Pardo Vázquez, J.J. SP2/d2d3-141
Parrón, M. PP1/d2-040, SP2/d2d3-065
Pascual Archilla, A. SP2/d2d3-086, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-150
Pascual Moreno, P. SP2/d2d3-061
Pascual Torres, M. SP2/d2d3-135
Pastor Rosado, J. SP2/d2d3-117
Peñafiel Freire, D.M. SP2/d2d3-085
Peñalba Vidal, B. SP2/d2d3-133
Pereda Aguirre, A. SP2/d2d3-041
Pereda, A. SP2/d2d3-227
Pérez Albert, M.P. SP2/d2d3-140
Pérez Alonso, V. SP2/d2d3-116
Pérez De La Fuente, R. SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-167
Pérez De Nanclares, G. SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-184, SP2/d2d3-227
Pérez Gimeno, G. PP1/d2-036
Pérez Gordón, J. SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-165
Pérez Iáñez, R. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-168
Pérez Méndez, C. SP2/d2d3-053
Pérez Mohand, P.P. SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-122, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-198, SP2/d2d3-218
Pérez Pascual, M. SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-208
Pérez Rodríguez, O. SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-207
Pérez Sánchez, J. O1/d2-002, O2/d2d3-013, SP2/d2d3-121
Pérez Segura, P. O2/d2d3-027
Perna Barrull, D. O1/d2-002, SP2/d2d3-121
Pestana Gallardo, D.C. SP2/d2d3-109
Picans Leis, R. SP2/d2d3-172

Pino Ruiz, E. SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158
Pino Ruiz, E.M. SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-185
Pitarch Roca, E. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-114
Poncela Covas, M. SP2/d2d3-213
Pons Fernández, N. SP2/d2d3-098
Pontón Martino, B. SP2/d2d3-140
Porras González, B. O1/d2-004, O2/d2d3-024
Portela Liste, A. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-204
Portillo Márquez, M. SP2/d2d3-143
Portillo, N. PP1/d2-039, SP2/d2d3-120
Pozas Mariscal, S. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-102
Pozo Román, J. SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-182
Prabhu, N. O1/d2-001
Prado Carro, A.M. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-125, SP2/d2d3-141
Prats, A. O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012
Prieto García, B. SP2/d2d3-195
Prieto Matos, P. O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066, SP2/d2d3-197
Puente Ubierna, L. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-197
Puerto, E. O1/d2-005, O2/d2d3-009, O2/d2d3-010, O2/d2d3-011, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-210
Puges Bria, L. O1/d2-004, O2/d2d3-024

Q

Quesada Espinosa, J.F. SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-198
Quinteiro, S. O1/d2-001, O1/d2-006
Quiroga, R. SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-212

R

Rabanal Retolaza, I. O2/d2d3-016
Ramírez Fernández, J. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051
Ramírez-Sánchez, F. SP2/d2d3-217
Raya Muñoz, J. O2/d2d3-022
Real Martínez, N.E. SP2/d2d3-082
Recio Arcauz, D. SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-228
Recio Linares, A. O2/d2d3-030
Regueras Santos, L. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-212
Remedios Mateo, L. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-126
Resa Serrano, E. SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-139
Rey Cordo, L. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-100, SP2/d2d3-211
Rey Noriega, C. SP2/d2d3-224
Riaño Galán, I. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-074, SP2/d2d3-140, SP2/d2d3-165, SP2/d2d3-195
Rica Echevarria, I. O1/d2-004, O2/d2d3-024, O2/d2d3-026, PP1/d2-034, PP1/d2-039, SP2/d2d3-120, SP2/d2d3-184
Riera Pérez, E. SP2/d2d3-210
Rincón, C. SP2/d2d3-213
Rivas Mercado, C.M. O2/d2d3-019
Riveiro Álvarez, R. O2/d2d3-014
Rivero Martín, M.J. O2/d2d3-019, SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-113, SP2/d2d3-177
Roca Saladrigues, N. SP2/d2d3-135
Rocha Castro, C. SP2/d2d3-201
Rodrigo Bello, M.T. SP2/d2d3-204
Rodríguez Barber, E. O2/d2d3-022
Rodríguez Dehli, A.C. SP2/d2d3-053
Rodríguez Estévez, A. O1/d2-004, O2/d2d3-024, PP1/d2-039, SP2/d2d3-184
Rodríguez Fernández, C. SP2/d2d3-212
Rodríguez Hermida, D. SP2/d2d3-183
Rodríguez Lázaro, I. O2/d2d3-021
Rodríguez Pérez, C. SP2/d2d3-103
Rodríguez Sánchez, A. SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-191
Rodríguez, A. O1/d2-006
Roig Riu, M. SP2/d2d3-155
Roldán, B. O1/d2-006, O2/d2d3-017, SP2/d2d3-124
Román Muñoz, C. SP2/d2d3-214
Román Villaizán, M.L. SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-167
Romero Egea, M.J. SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-185
Romero García, P. SP2/d2d3-144
Romero Moreno, L. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-159
Romero Pérez, M.D. O2/d2d3-020
Romo Rosado, M. SP2/d2d3-137
Ros Peña, A. SP2/d2d3-060
Ros Pérez, P. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Royo Gómez, M. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-208
Rubio Páez, A. SP2/d2d3-180
Ruiz Cano, R. SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-105
Ruiz Del Campo, M. SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-078
Ruíz García, A. SP2/d2d3-187
Ruiz García, E. SP2/d2d3-137
Ruiz García, M. SP2/d2d3-135
Ruiz Ocaña, P. SP2/d2d3-073
Ruiz Serrano, A. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124

Ruiz, L. SP2/d2d3-155
Rupérez Cano, A. PP1/d2-035, SP2/d2d3-219

S

Sáenz-Torre Espada, M. O1/d2-004
Sáez Gallego, B. O2/d2d3-016, SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-181
Sagastizabal Cardelús, B. SP2/d2d3-225
Salamanca, L. O2/d2d3-016, O2/d2d3-021, SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-189
Salcedo, M. PP1/d2-040, SP2/d2d3-065
Salinas Salvador, B. SP2/d2d3-114
San Martin Orayen, A. SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-201
Sánchez Calvín, M.T. SP2/d2d3-228
Sánchez Conejero, M. SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-118
Sánchez Del Pozo, J. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-228
Sánchez Escudero, V. O2/d2d3-019, O2/d2d3-028, SP2/d2d3-064
Sánchez Ferrer, F. SP2/d2d3-063
Sánchez García, A.M. SP2/d2d3-125
Sánchez Garvin, D. O2/d2d3-013
Sánchez Malo, M.J. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-044
Sánchez Pintos, P. SP2/d2d3-224
Sánchez Ruiz, D. SP2/d2d3-107, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-220
Sánchez Sánchez, A. SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-092, SP2/d2d3-188
Sánchez Soler, M.J. PP1/d2-040
Sánchez-Dehesa Sáez, R. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-142
Sanjurjo Jiménez, C. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084
Sanjurjo Jiménez, I. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-159
Santiago Cortés, R. SP2/d2d3-193
Santos Mata, M.Á. SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-113
Santos Tapia, M. O2/d2d3-020
Santos, F. PP1/d2-040, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-145
Sanz Fernández, M. SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-191
Sarasua Miranda, A. O1/d2-004, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-192, SP2/d2d3-194, SP2/d2d3-201
Saso Jiménez, L. M2/d3-003, SP2/d2d3-169
Sayol, L. SP2/d2d3-174
Segarra Cantón, O. O2/d2d3-022
Sentchordi Montané, L. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-159
Sevilla Ramos, P. SP2/d2d3-096
Sevilla, J. SP2/d2d3-056
Siurana, J. O2/d2d3-015
Soler Colomer, L. O2/d2d3-023
Sòria Gili, X. SP2/d2d3-162
Soriano Guillén, L. E1/d2-001, O2/d2d3-014, O2/d2d3-027
Suárez, B. O1/d2-007, SP2/d2d3-129

T

Tejerizo Hidalgo, M. SP2/d2d3-048
Ternero Asenjo, R. SP2/d2d3-068
Tirado Capistros, M. SP2/d2d3-133
Toledano Revenga, J. SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-191
Toledo Bosca, M. PP1/d2-033
Tomé Masa, I. SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-190
Torrabías, M. O1/d2-007, SP2/d2d3-135
Torrejón López, M. O2/d2d3-030
Torres, M. O2/d2d3-015
Trentacoste, A. O1/d2-007
Tutaya Egusquiza, D.P. SP2/d2d3-132

U

Ureña Durán, R. SP2/d2d3-216
Ureta Velasco, N. SP2/d2d3-122
Urretavizcaya Martínez, M. SP2/d2d3-131
Urrutia Etxebarria, I. M2/d3-003, SP2/d2d3-169

V

Vado Ranedo, Y. SP2/d2d3-041
Valdés Montejo, I. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-160
Valenzuela, M.I. SP2/d2d3-174
Valero Menchén, P. SP2/d2d3-159
Vales-Villamarín, C. O2/d2d3-027
Valls Llussà, A. O1/d2-002, SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-121
Valverde Viu, P. SP2/d2d3-098
Vara Callau, M. M1/d2-003, SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-093, SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-222
Vázquez Cano, I.C. SP2/d2d3-225
Vázquez Sánchez, M. SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-093, SP2/d2d3-114
Vela Desojo, A. O1/d2-004, O2/d2d3-024, O2/d2d3-026, PP1/d2-039, SP2/d2d3-169, SP2/d2d3-184
Velilla Antolín, D. SP2/d2d3-163
Ventura Espejo, L. SP2/d2d3-077
Ventura, P.S. O1/d2-007, O2/d2d3-015, O2/d2d3-022

Vidal-Albareda, C. PP1/d2-037
Vidueira Martínez, A.M. SP2/d2d3-094, SP2/d2d3-095
Vilella San Martín, L. SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-201
Villalba Cabrera, A. SP2/d2d3-120
Villalba Castaño, C. SP2/d2d3-126, SP2/d2d3-163
Villalón Ferrero, F. O2/d2d3-025
Viñolas Tolosa, M. SP2/d2d3-135
Viñuela Díaz-Moro, I. SP2/d2d3-226
Viseras Ruiz, V. SP2/d2d3-117
Vivares López, A. SP2/d2d3-104
Vivero, M.D. SP2/d2d3-120
Vives Pi, M. SP2/d2d3-121

W

Wit, J.M. C2/d2-001

X

Xargay Torrent, S. O2/d2d3-010, O2/d2d3-011

Y

Yelmo Valverde, R. O2/d2d3-017, PP1/d2-037, SP2/d2d3-124
Yesquen Salcedo, P. SP2/d2d3-099
Yeste, D. O2/d2d3-023, SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-227

Z

Zapata Martínez, C. SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-170, SP2/d2d3-191
Zubicaray, J. SP2/d2d3-056