

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

**O2/d1-014** *Metabolismo y Nutrición***LA EXPRESIÓN DEL GEN *IRS1* EN SANGRE PERIFÉRICA SE ASOCIA CON PARÁMETROS DE OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑAS A LOS 6 AÑOS DE EDAD**

Gómez-Villarrubla, A.<sup>1</sup>; Niubó-Pallàs, M.<sup>1</sup>; Mas-Parés, B.<sup>1</sup>; Carreras-Badosa, G.<sup>1</sup>; Bonmatí, A.<sup>2</sup>; Estevez Reinares, E.<sup>2</sup>; Martínez-Calcerrada, J.M.<sup>3</sup>; Ibañez, L.<sup>4</sup>; López-Bermejo, A.<sup>2</sup>; Bassols, J.<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Salt, España; <sup>2</sup>Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; <sup>3</sup>Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; <sup>4</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; <sup>5</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona, España.

*Introducción*

El gen *IRS1* (Insulin Receptor Substrate 1) codifica para una proteína clave en la vía de señalización de la insulina y juega un papel importante en el mantenimiento de funciones celulares básicas como el crecimiento, diferenciación y metabolismo. Alteraciones del gen *IRS1* se han asociado con la obesidad y enfermedades cardiovasculares. Varios estudios muestran que la obesidad afecta la expresión de *IRS1* en sangre y esta se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Se han descrito diferencias basadas en el sexo en la presentación y desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Hasta la fecha, la relación entre la expresión de *IRS1* en sangre y el riesgo cardiometabólico en población pediátrica sana es desconocida.

*Objetivos*

Analizar la expresión del gen *IRS1* en sangre periférica y estudiar su asociación con parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular en niños y niñas a los 6 años de edad.

*Metodología*

Se estudiaron 94 sujetos (46 niñas y 48 niños; edad 6.1 ± 0.9) procedentes de una cohorte prenatal de niños y niñas que fueron seguidos hasta los 6 años de edad. Durante el periodo postnatal se recogieron datos clínicos [peso, talla, índice ponderal (IP)] a los 1, 3, 6 y 12 meses. A los 6 años de edad, se obtuvieron datos clínicos [peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura, perímetro de la cadera], datos analíticos (insulina, HOMA-IR) y de composición corporal [masa grasa (impedanciometría), grasa visceral (ecografía)], y se cuantificó la expresión del gen *IRS1* (RT-qPCR) en muestras de sangre periférica. Se analizaron las asociaciones entre la expresión de *IRS1* y los datos de estudio en todos los sujetos y en subgrupos según el sexo.

*Resultados*

En todos los niños, la expresión de *IRS1* en sangre periférica se asoció positivamente con parámetros de crecimiento postnatal durante el primer año de vida (peso e IP a los 1, 3, 6 y 12 meses) (r de 0.216 a 0.316; todos p < 0.05). En análisis de regresión lineal ajustando por variables de confusión (sexo, edad gestacional y edad del niño) se observó que el peso e IP a los 1, 3, 6 y 12 meses de vida eran predictores de la expresión de *IRS1* a los 6 años de edad.

Al dividir la población en subgrupos según el sexo, dichas asociaciones fueron más significativas en el grupo de las niñas (r de 0.309 a 0.469, todos p < 0.05). Además, en las niñas, se observaron asociaciones positivas entre la expresión de *IRS1* con parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular a los 6 años de edad: peso, IMC, perímetro de la cintura, relación cintura/cadera, relación cintura/altura, masa grasa, grasa visceral, insulina e índice HOMA-IR (r de 0.332 a 0.470 todos p < 0.01) que no se observaron en el grupo de los niños. Todas las asociaciones mantuvieron la significación estadística al corregir por edad y sexo.

*Conclusiones*

Los niños y niñas con mayor crecimiento postnatal presentan mayor expresión de *IRS1* en sangre periférica a los 6 años de edad. Las niñas presentan, además, una asociación entre la expresión de *IRS1* y parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular a los 6 años de edad. Nuestros resultados sugieren que la expresión de *IRS1* en sangre periférica podría ser un potencial marcador de riesgo cardiometabólico en niñas aparentemente sanas de edad escolar.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

**O2/d1-015** *Genética***CAMBIOS EPIGENÉTICOS EN NEONATOS NACIDOS DE MADRES FUMADORAS Y SU INFLUENCIA EN EL CRECIMIENTO FETAL**

Jaulín Pueyo, J.J.<sup>1</sup>; Barrio Ollero, E.<sup>2</sup>; Gascón Catalán, A.<sup>3</sup>; Lerma Puertas, D.<sup>4</sup>; Labarta Aizpun, J.I.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; <sup>2</sup>Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina, Zaragoza, España; <sup>3</sup>Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España; <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

*Introducción*

El consumo de tabaco durante el embarazo se asocia con una disminución del crecimiento fetal, cuyos mecanismos fisiopatológicos todavía no han sido esclarecidos. Estudios previos han demostrado cambios en el patrón de metilación de genes relacionados con el crecimiento fetal por exposición al humo del tabaco intraútero.

### Objetivos

Estudiar las modificaciones epigenéticas que relacionen el consumo de tabaco durante el embarazo con un menor crecimiento fetal. Investigar las vías en las que participan los genes afectados para desarrollar posibles líneas de investigación posteriores.

### Material y método

Obtención de ADN de sangre de cordón de 10 mujeres embarazadas. Criterio de inclusión: RN de madres con un consumo de tabaco superior a 10 cigarrillos al día en el primer trimestre de embarazo y sin patología causante de retraso de crecimiento intrauterino y con bajo peso para la edad gestacional ( $n = 5$ ;  $40 \pm 1.4$  semanas; peso medio  $2688 \pm 98.1$  g). El grupo control se compone de RN de madres no fumadoras durante el embarazo y con peso adecuado a la edad gestacional ( $n = 5$ ; EG  $39.3 \pm 0.8$  semanas; peso medio  $3582 \pm 562.8$  g). Se recogió consentimiento informado de las participantes y se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Científica. Las muestras, con datos anonimizados, se analizaron mediante las siguientes técnicas: MeDIP-seq para la detección de secuencias hiper e hipometiladas y qPCR para su validación.

### Resultados

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el patrón de metilación del ADN entre los dos grupos. En concreto, se hallaron 125 secuencias hipermetiladas y 22 hipometiladas en regiones promotoras. Las secuencias que se hallaron con un patrón de metilación alterado pertenecen a las regiones promotoras de los genes. El análisis funcional demostró que la vía de la ferroptosis está directamente implicada en el retraso de crecimiento prenatal asociado al tabaquismo ya que los genes GPX4 (*Glutathione Peroxidase 4*), FTL (*Ferritin Light Chain*) Y PCBP1 (*Polyc-binding protein 1*) se encuentran significativamente hipermetilados en comparación a la muestra control.

### Conclusiones

El consumo de tabaco durante el embarazo podría provocar alteraciones epigenéticas en la vía de la ferroptosis en tejidos fetales. La alteración de la homeostasis del hierro intracelular resultante facilitaría la muerte celular mediada por peroxidación lipídica de membranas (ferroptosis), lo que contribuiría a una reducción en el crecimiento fetal. Estos resultados abren una nueva línea de investigación con posibles implicaciones para los cuidados durante el embarazo y de distintas patologías relacionadas con el crecimiento prenatal.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

### O2/d1-016 Metabolismo y nutrición

#### MAYORES NIVELES DE ENZIMAS HEPÁTICAS SE ASOCIAN CON UNA MAYOR MASA VENTRICULAR IZQUIERDA EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS. POSIBLE PAPEL DE LA ADIPONECTINA Y DE LA GRASA EPICÁRDICA

Vasileva, F.<sup>1</sup>; Carreras-Badosa, G.<sup>1</sup>; Bassols, J.<sup>1</sup>; Serrano-Ferrer, J.<sup>2</sup>; Mas-Parés, B.<sup>1</sup>; Gómez-Villarubla, A.<sup>1</sup>; Osiniri-Kippes, I.<sup>3</sup>; López-Bermejo, A.<sup>1</sup>; Prats-Puig, A.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España; <sup>2</sup>Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; <sup>3</sup>Clinica Bofill, Girona, España.

### Introducción

El aumento de las enzimas hepáticas predice la hipertrofia cardíaca evaluada como un aumento de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Entre los mecanismos implicados se encuentran una disminución de la adiponectina y un aumento de la grasa epicárdica en estos sujetos. Nuestra hipótesis es que existen asociaciones independientes entre estos parámetros en población pediátrica sana.

### Objetivos

Nuestro objetivo fue estudiar las asociaciones entre las enzimas hepáticas alanina transaminasa (ALT) y gamma-glutamyl transferasa (GGT), la masa ventricular izquierda, la adiponectina de alto peso molecular (APM) y la grasa epicárdica en niños aparentemente sanos.

### Materiales y métodos

Se evaluaron 176 niños aparentemente sanos (100 niños y 76 niñas; edad  $9.4 \pm 1.8$  años), reclutados en centros de atención primaria. Se midieron los parámetros antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal (IMC), y se realizó una extracción venosa en ayunas para cuantificar las concentraciones de ALT, GGT y de adiponectina de APM. Se realizó una ecografía cardíaca según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para medir la grasa epicárdica. Se calculó también la masa del ventrículo izquierdo a partir del grosor del septo interventricular, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el diámetro interno del ventrículo izquierdo (fórmula de Devereaux).

### Resultados

En estos niños, las enzimas hepáticas se asociaron positivamente con la masa ventricular izquierda: ALT ( $r = 0.261$ ,  $p = 0.001$ ), GGT ( $r = 0.297$ ,  $p < 0.0001$ ). Se observaron también asociaciones negativas de la adiponectina de APM tanto con la GGT ( $r = -0.215$ ,  $p = 0.007$ ) como con la masa ventricular izquierda ( $r =$

-0.285,  $p < 0.001$ ). Finalmente, se observaron asociaciones positivas de la grasa epicárdica tanto con las enzimas hepáticas [ALT ( $r = 0.268$ ,  $p < 0.001$ ) y GGT ( $r = 0.327$ ,  $p < 0.0001$ )] como con la masa ventricular izquierda ( $r = 0.357$ ,  $p < 0.00001$ ). Todas las asociaciones fueron independientes de posibles factores de confusión en análisis de regresión lineal múltiple.

### Conclusiones

Valores más altos de enzimas hepáticas se relacionan con una mayor masa ventricular izquierda en niños aparentemente sanos. En estos niños, una menor adiponectina de APM y una mayor grasa epicárdica pueden contribuir a explicar dicha asociación. Estos resultados justifican la necesidad de estudios longitudinales en pediatría para prevenir el aumento de riesgo cardiovascular asociado a disfunción hepática.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.822

## 02/d2-017 Diabetes/páncreas endocrino CARACTERIZACIÓN DEL HLA EN NIÑOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN GRAN CANARIA. POSIBLE ROL EN LA ELEVADA INCIDENCIA EN NUESTRA POBLACIÓN

Nóvoa, Y.<sup>1</sup>; Martel Suárez, N.<sup>2</sup>; Quinteiro, S.<sup>1</sup>; Domínguez, A.<sup>1</sup>; Rivas, E.<sup>1</sup>; Wägner Fahlin, A.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; <sup>2</sup>Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, España

### Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja. Más de 75 genes han sido relacionados con su aparición, aunque el 40-50 % del riesgo genético es explicado por la región HLA. Con una incidencia anual de 30-32/100.000 niños menores de 14 años, Canarias presenta la mayor incidencia de DM1 infantil en España y una de las más altas de Europa.

### Objetivo

1. Caracterizar la región HLA de clase II en la población pediátrica de Gran Canaria con y sin DM1.
2. Identificar características del HLA de clase II en la población pediátrica de Gran Canaria que expliquen la elevada incidencia de DM1 en dicha región.

### Sujetos y métodos

Presentamos un estudio de casos y controles, en el que analizamos los alelos *DRB1* y *DQB1* de niños con DM1 (diagnosticados antes de los 14 años de edad entre los años 2016 y 2022 en la isla de Gran Canaria) y controles sanos entre 6-10 años de edad

de la isla de Gran Canaria. El diagnóstico de DM1 se realizó según los criterios de la Asociación Americana para la Diabetes. Se analizaron anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y antiinsulina al debut.

Se utilizó un método de extracción de ADN automático basado en partículas magnéticas (Maxwell DNA Purification kit, Promega). El genotipado de los alelos HLA-DQB1 y HLA-DRB1 se realizó con oligonucleótidos específicos de secuencia utilizando tecnología Luminex. Así mismo, se valoró la frecuencia de aparición de alelos DQB1 con Asp en posición 57 en base al tipaje de resolución intermedia y los desequilibrios de ligamiento con el locus DRB1: DQB1\*02:03, \*03:01, \*03:03, \*04, \*05:03, \*06:01, \*06:02 y \*06:03".

Se utilizó estadística descriptiva para calcular la frecuencia genotípica del HLA clase II en nuestra población. Estudiamos Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se usaron chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher, si correspondía) y OR para comparar las diferencias en las frecuencias de alelos y genotipos entre controles sanos y casos con diabetes.

### Resultados

Se estudiaron 309 pacientes con DM1 <14 años y 222 controles sanos de edad similar en la isla de Gran Canaria. El 90,4% de los pacientes con DM1 presentaron positividad para al menos 1 anticuerpo.

- DRB1: DRB1\*03 y \*04 fueron los alelos más frecuentemente encontrados en DM1. DRB1\*07, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15 y \*16 fueron los más frecuentes en población control.
- DQB1: DQB1\* 02 y \*03 aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con DM1 y también fueron los más frecuentes entre los controles. Solo DQB1\*06 fue más frecuente en los controles que en los casos.
- Asp-57: En nuestra muestra de población sana, un 58% de los alelos DQB1 presentan ausencia de genes Asp-57 (Non-Asp-57) (Tabla 1).

### Conclusiones

En la población infantil de Gran Canaria, los alelos y genotipos DRB1 y DQB1 más frecuentes en pacientes diagnosticados de DM1 y controles sanos son similares a los descritos en otras poblaciones caucásicas. La frecuencia alélica de alelos DQB1 con ausencia de Asp-57 es mayor que en otras poblaciones con una incidencia menor de DM1 y similar a poblaciones con elevada incidencia anual como Cerdeña y Noruega (Tabla 1).

Tabla I. Adaptado de Dorman et al. Presencia/ausencia de Asp-57 en pacientes y controles.

	DM1				Controles				Incidencia DM1
	N/N	N/A	A/A	N	N/N	N/A	A/A	N	
Cerdeña	100%	0%	0%	100%	38%	47%	15%	62%	45/100,000
Gran Canaria	78%	19%	2%	88%	35%	46%	19%	58%	30/100,000
Noruega	80%	16%	4%	89%	27%	51%	22%	53%	32.7/100,000
US Caucásicos	61%	39%	0%	81%	20%	46%	34%	43%	27.3/100,000
US Afroamericanos	73%	27%	0%	87%	18%	37%	45%	36%	20.8/100,000
Chinos	6%	72%	22%	42%	0%	8%	92%	4%	3.1/100,000
Erlich et al (Europe, North America, Australia/New Zealand)				91%				52%	

N/N, non- Asp-57 homocigosidad; N/A, non- Asp-57 heterocigosidad; A/A, Asp-57 homocigosidad; N, frecuencia non- Asp-57.

## 02/d2-018 Diabetes/páncreas endocrino EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS DE ARAGÓN EN EL PERIODO 1991-2020

Conde Barreiro, S.<sup>1</sup>; Ferrer Lozano, M.<sup>2</sup>; Vara Callau, M.<sup>2</sup>; Lalaguna Mallada, P.<sup>3</sup>; Abió Albero, S.<sup>4</sup>; Bueno Lozano, G.<sup>5</sup>; Llorente Cereza, M.T.<sup>5</sup>; Alijarde Lorente, R.<sup>6</sup>; Martín Calama, J.<sup>6</sup>; Calvo Ferrer, C.<sup>7</sup>; Perales Martínez, J.I.<sup>8</sup>; Feja Solana, C.<sup>9</sup>; Compés Dea, M.L.<sup>9</sup>; García Carpintero, G.<sup>9</sup>; González Pelegrín, B.<sup>9</sup>.

<sup>1</sup>Centro de salud de Barbastro, Barbastro, España; <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; <sup>3</sup>Hospital de Barbastro, Barbastro, España; <sup>4</sup>Hospital General San Jorge, Huesca, España; <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; <sup>6</sup>Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España; <sup>7</sup>Hospital de Alcañiz, Alcañiz, España; <sup>8</sup>Hospital HC Miraflores, Zaragoza, España; <sup>9</sup>Departamento de Sanidad. Gobierno de Aragón, Zaragoza, España.

### Introducción

Los registros epidemiológicos permiten monitorizar la incidencia de una enfermedad en un área geográfica concreta. El Registro de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y permite el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

### Objetivos

Conocer la evolución de la incidencia de DM1 en menores de 15 años de Aragón durante el periodo 1991-2020. Analizar las variables recogidas en el registro.

### Material y método

Estudio de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años de Aragón, de base poblacio-

nal. Registro de los nuevos casos diagnosticados de DM1 entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2020, utilizando fuentes primarias y secundarias mediante el método de captura-recaptura. Análisis de incidencia, cálculo de la prevalencia estimada a 31 de diciembre de 2020. Estandarización de tasas mediante ajuste directo por grupos de edad de igual tamaño. Estudio de la evolución de la incidencia mediante análisis de regresión joinpoint. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el registro (sexo, edad, provincia de residencia, presencia de cetoacidosis diabética (CAD) al diagnóstico, valor de HbA1c al diagnóstico, presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

### Resultados

Se incluyeron un total de 979 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo de estudio (55,8% niños, 44,2% niñas). La incidencia media bruta fue de 19,3 casos/105 habitantes-año (IC 95%: 18,1-20,5), y la incidencia media ajustada por grupos de edad fue de 18,8 casos/105 habitantes-año (IC 95%: 17,6-20,0). El análisis joinpoint mostró un incremento significativo de la incidencia durante el periodo de estudio, estimado en un 1,3% anual (IC 95% 0,5-2,1). Dicho incremento fue de un 1,5% en las niñas (IC 95%: 0,3-2,7) y de un 1,1% en los niños (IC 95%: 0,1-2,1%). Por grupos de edad, se observó un aumento significativo de la incidencia en los grupos de 0-4 años (1,5% anual, IC 95%: 0,3-2,7) y de 10-14 años (1,6% anual, IC 95% 0,4-2,7%). En el grupo de 5-9 años el aumento no fue significativo (0,8 %, IC 95%: -0,4-2,0). La prevalencia bruta estimada a 31 de diciembre de 2020 fue de 1,4 casos/1000 habitantes (IC 95%: 1,3-1,6, con 263 casos menores de 15 años a 31 de diciembre de 2020), y la prevalencia ajustada por grupos de edad fue de 1,3 casos/1000 habitantes (IC 95%: 1,2-1,5). La edad media al diag-

nóstico fue de 8,3 años. El valor medio de Hba1c al diagnóstico fue de 11,4% (IC 95%: 11,2-11,6%). El porcentaje de casos diagnosticados en cetoadicidosis diabética (CAD) fue de 37%, sin una variación significativa a lo largo del periodo de estudio. Encontramos diagnóstico con CAD en el 33,2% y en el 41,8% de las niñas. La proporción de diagnósticos en CAD fue de 43,9% el grupo de edad de 0-4 años, 34,7% en el grupo de 5-9 años y 35,9% en el de 10-14 años. El 19,8% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de DM1, y el 37,6% de los pacientes presentaban antecedentes de DM2.

### Conclusiones

La incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2020 fue de 18,8 casos/100.000 habitantes-año. Dicha incidencia ha aumentado significativamente a lo largo del periodo 1991-2020, en un promedio de un 1,3% anual. La proporción de casos diagnosticados en CAD no ha variado significativamente a lo largo del periodo de estudio.

Tabla I. Incidencia por 100.000 habitantes por grupos de edad y quinquenio. Aragón 1991-2020.

	0-4	5-9	10-14	global
1991-1995	10,1	19,1	22,6	17,7
1996-2000	11,8	14,5	21,5	16,4
2001-2005	11,3	17,4	19,6	16,2
2006-2010	13,3	22,5	25,3	20,2
2011-2015	12,3	23,3	28,4	21,2
2016-2020	15,6	20,6	31,4	22,8

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2023.Apr.823

### O2/d2-019 Tiroides

#### VEINTIÚN AÑOS DE CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Sanz Fernández, M.<sup>1</sup>; Corraliza González, C.<sup>1</sup>; Carrascón González-Pinto, L.<sup>1</sup>; González Navarro, P.<sup>2</sup>; Huidobro Fernández, B.<sup>3</sup>; Rodríguez Sánchez, A.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>3</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.

### Introducción

El cribado del hipotiroidismo congénito (HTC) representa uno de los avances más importantes en la medicina preventiva, permitiendo que el tratamiento sustitutivo se instaure de forma precoz y que los pacientes alcancen un desarrollo neurológico normal.

### Objetivo

Describir las características de los pacientes al diagnóstico: edad, valores de laboratorio, gammagrafía tiroidea y dosis inicial de levotiroxina (LT4).

### Métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes con HTC diagnosticados en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del Programa de Detección Precoz de HTC de Madrid, nacidos entre los años 2000 y 2021.

### Resultados

Se incluyeron 544 niños (219 varones y 325 mujeres). Según la morfología y localización de la glándula tiroidea 255 pacientes presentaron tiroides eutópicos, 208 tiroides de localización sublingual, 67 agenesia tiroidea y 8 hemitiroides. En 6 pacientes no hay datos disponibles de la gammagrafía tiroidea.

La edad media al diagnóstico fue 10 (8, 15) días. El diagnóstico fue más precoz en las agenesias y tiroides ectópicos [9 (8, 11) días] que en los tiroides eutópicos [13 (9, 22) días],  $p < 0.001$ .

Los valores de TSH en papel absorbente procedentes de la prueba de cribado fueron 106 (40, 300) mU/L. Los pacientes con agenesias y ectopias sublinguales presentaron niveles de TSH en el papel absorbente superiores a los de los tiroides eutópicos [246 (110, 40) mU/L vs 43 (23, 100) mU/L,  $p < 0.001$ ].

En la primera consulta que se realiza coincidiendo con el resultado positivo en el cribado, los valores de TSH y T4 libre medios encontrados fueron 100 (34, 100)  $\mu$ U/mL y 0.80 (0.40, 1.20) ng/dL, respectivamente. En la tabla adjunta se resumen los valores de TSH y T4 libre según morfología y localización de la glándula tiroidea obtenidos en primera consulta, a los 15 días del inicio del tratamiento y al mes y medio de haber iniciado el tratamiento con LT4.

En todos los pacientes con HTC se inició el tratamiento con LT4 en primera consulta. Las dosis medias iniciales de LT4 fueron 11.54 (9.87, 12.92) mcg/kg/día. En ectopias y agenesias se emplearon dosis mayores 12.50 (11.40, 13.79) mcg/kg/día que en tiroides eutópicos 10.14 (8.20, 11.52) mcg/kg/día ( $p < 0.001$ ).

En el primer control analítico realizado a los 15 días de tratamiento se alcanzó el objetivo (T4 libre entre 0.8-2.5 ng/dL) en el 98.89% ( $n = 538$ ) de los pacientes y al mes y medio de tratamiento en el 99.81% ( $n = 1$ ). Los valores de TSH a los 15 días del inicio del tratamiento fueron normales en el 84.37% ( $n = 459$ ) de los pacientes. Presentaron TSH entre 5-10  $\mu$ U/mL el 6.25 % ( $n = 34$ ) y superiores a 10  $\mu$ U/mL el 9.37% de los pacientes ( $n = 51$ ). Al mes y medio de tratamiento el 91.72 % ( $n = 499$ ) de pacientes tuvieron niveles normales de TSH, el 3.49% ( $n = 19$ ) presentaron TSH entre 5-10  $\mu$ U/mL y el 4.77% ( $n = 26$ ) niveles superiores a 10  $\mu$ U/mL.

### Conclusión

La edad de inicio del tratamiento fue 10 (8, 15) días y la dosis inicial de LT4 fue 11.54 (9.87, 12.92) mcg/kg

kg/día. Ambos parámetros coinciden con las recomendaciones de las últimas guías de diagnóstico y tratamiento del HTC. En el primer control analítico realizado a las dos semanas de tratamiento, el 98.89% de nuestros pacientes presentaron valores de T4L normales cumpliéndose el propósito fundamental del tratamiento sustitutivo, que es corregir en el paciente la situación de hipotiroidismo lo antes posible.

Tabla I. Valores analíticos: TSH en papel absorbente (prueba de detección precoz) y TSH y T4L plasmática (en la confirmación, a los 15 días de tratamiento y al mes y medio de tratamiento) en función del diagnóstico.

Variable	Diagnóstico					p-value <sup>2</sup>
	Total N=538	Eutópicos N= 255	Sublingual N=208	Agnesia N=67	Hemitiroides N=8	
TSH detección (mU/L)	106 (40, 300)	43 (23, 100)	190 (95, 345)	410 (279, 528)	48 (41, 68)	<0.001
TSH plasmática primera consulta (μU/ml)	100 (35, 100)	40 (17, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 150)	29 (19, 50)	<0.001
T4 libre plasmática primera consulta (ng/dl)	0.80 (0.40, 1.20)	1.00 (0.68, 1.30)	0.70 (0.40, 1.00)	0.30 (0.20, 0.40)	1.10 (0.88, 1.10)	<0.001
TSH a los 15 días de tto (μU/ml)	0.8 (0.3, 3.0)	0.7 (0.2, 2.4)	0.9 (0.3, 3.4)	1.2 (0.7, 4.1)	0.2 (0.1, 0.5)	<0.001
T4 libre a los 15 días de tto (ng/dl)	1.90 (1.50, 2.50)	1.70 (1.40, 2.20)	2.10 (1.70, 2.60)	2.10 (1.60, 3.30)	1.95 (1.70, 2.33)	<0.001
TSH al mes y medio de tto (μU/ml)	0.19 (0.04, 1.03)	0.30 (0.05, 1.50)	0.09 (0.03, 0.70)	0.35 (0.07, 1.11)	0.35 (0.07, 1.11)	<0.001
T4 libre al mes y medio de tto (ng/dl)	1.70 (1.40, 2.10)	1.60 (1.30, 1.90)	1.90 (1.60, 2.20)	1.80 (1.55, 2.40)	1.70 (1.50, 1.90)	<0.001

Kruskal-Wallis rank sum test<sup>2</sup>

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2023.Apr.822

## O2/d2-020 Diabetes/páncreas endocrino CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE VARIANTES CODIFICANTES NO HLA DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES DE TIPO 1 Y SU ASOCIACIÓN CON EL PERFIL CLÍNICO Y AUTOINMUNE

Ros Pérez, P.<sup>1</sup>; Perez Barrios, C.<sup>2</sup>; Díez Blanco, M.<sup>3</sup>; Martínez Badás, I.<sup>4</sup>; Santisteban Rodríguez, N.<sup>5</sup>; Colino Alcol, M.E.<sup>6</sup>; Royuela Vicente, A.<sup>7</sup>; Ramil Tojeiro, E.<sup>8</sup>; Donoso Navarro, M.E.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid., Madrid, España; <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España; <sup>4</sup>Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; <sup>5</sup>Departamento de

Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; <sup>6</sup>Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda., Madrid, España; <sup>7</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España; <sup>8</sup>Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España.

### Introducción

La interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel crucial en el desarrollo del proceso autoinmune en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), habiéndose identificado numerosos alelos de riesgo. Así, la mitad del riesgo genético de padecer DM1 se ha atribuido a variantes HLA de clase II y del gen de la insulina (*INS*). No obstante, poco se conoce sobre la contribución funcional de variantes localizadas en la región codificante no-HLA y su posible influencia en la heterogeneidad y evolución clínica de dicha entidad, pudiendo llegar a ser potenciales marcadores para terapias dirigidas.

### Objetivos

1) Caracterizar 5 alelos no-HLA de riesgo localizados en regiones codificantes y 2 variantes intrónicas de los genes de Insulina (*INS*) y receptor de la interleucina 2 (*IL2R*), en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1 y, 2) Analizar su posible asociación con parámetros clínicos y otras comorbilidades autoinmunes (tiroiditis y enfermedad celiaca –EC–).

### Pacientes y métodos

Se analizaron 163 pacientes (78 mujeres y 85 varones), con mediana de edad al debut de 93,0 meses [IQR:43-127,5]. Todas las variantes estudiadas se encontraron en mayor frecuencia que en la población de referencia (Tabla 1). De 153 pacientes con datos de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 e anti-IA), 144 tuvieron algún anticuerpo positivo (94,1%) y 9 resultaron negativos para los 3 autoanticuerpos analizados. 26/132 pacientes tuvieron autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO y/o anti-TG), y 6 desarrollaron hipotiroidismo. 21/163 presentaron autoanticuerpos de celiaquía (antitransglutaminasa –TG– y/o antiendomiso –AE–), de los cuales 11 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (EC), objetivándose una asociación entre dicha enfermedad y la variante CTLA4 ( $p = 0,02$ ). Encontramos asociación entre la existencia de Ac anti GAD y las variantes CTLA4 ( $p < 0,03$ ) y CD226 ( $p < 0,05$ ), así como entre el número de autoanticuerpos pancreáticos y FUT2 ( $p = 0,03$ ). La edad al debut se asoció con la variante CD226, tanto en homo con heterocigosis ( $p < 0,05$ ), así como con la variante CTLA4 en homocigosis ( $p < 0,01$ ). La existencia de autoinmunidad tiroidea positiva se asoció con la variante SH2B3 ( $p = 0,03$ ). La frecuencia encontrada de las variantes de riesgo analizadas y su asociación

con otros datos clínicos y de comorbilidad autoinmune se resumen en la tabla 1.

### Conclusiones

1) Los pacientes pediátricos con DM1 sobreexpresan todas las variantes de riesgo no-HLA para el desarrollo de dicha enfermedad, apoyando el carácter poligénico de la misma, y señalando posibles dianas terapéuticas que modulen el proceso autoinmune. 2) La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no-HLA y determinados perfiles clínicos y autoinmunes podría ayudar a identificar pacientes de riesgo ayudando a optimizar el seguimiento clínico.

Tabla 1.

Gen	Identificación rs	Prot.	Frec. Alélica (%) (Hetero/ Homocigosis) (n=153)	Frec. Poligénica (%) (Hetero. + Homocigot)	Edad debut	Autoinmunidad (Anti GAD1A2/A1) N° AutoAc (n=153; al debut)	(Enf. Celiaca -EC)	AntiTg y/o AntiTPD
PTPN22	rs2476601 (G/A)	R620W	23.3 (21.5 / 1.8)	8.6	NS	Anti IA2 (p= 0,05) AntiGAD (NS) AntiAI (NS)	NS	NS
CTLA4	rs231775 (A/G)	T17A	56.4 (45.4 / 11.0)	37.2	p= 0,003	Anti GAD (p= 0,03)	EC (p= 0,02)	NS
CD226	rs763381 (C/T)	G307S	73.0 (41.7 / 31.3)	48.7	NS	Anti GAD (p= 0,04)	NS	NS
SH2B3	rs3184504 (C/T)	R262W	74.9 (49.1 / 25.8)	46.0	NS	NS	NS	(p=0,03)
FUT2	rs601338 (G/A)	W154*	76.1 (53.4 / 22.7)	47.1	NS	N° AutoAc (p =0,03)	NS	NS
INS	rs689	—	98.2 (27.6 / 70.5)	74.6	NS	NS	NS	NS
IL2R	rs2104286	—	97.6 (32.5 / 63.2)	76.0	NS	NS	NS	NS

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.824

### O2/d2-021 Paratiroides - metabolismo óseo EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

Ferreiro-Mazón García-Plata, P.; Barreda Bonis, A.C.; Carcavilla Urquí, A.; Salamanca Fresno, L.; Guerrero-Fernández, J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

#### Introducción

Osteoporosis en pediatría se define con la existencia de un Z-score en densitometría (DMO) inferior a -2 DE asociado a  $\geq 1$  fracturas significativas, entendidas como aplastamiento vertebral o fracturas de huesos largos ( $\geq 2$  en 1ª década,  $\geq 3$  en 2ª década). Su prevalencia ha aumentado considerablemente debido al aumento de la esperanza de vida en patología crónica y al uso de medicaciones osteotóxicas. Aunque existe cierta sensibilización en la prevención de la osteoporosis, en muchos casos es insuficiente, jugando un papel cada vez más importante el empleo terapéutico de bifosfonatos.

#### Objetivos

Demostrar la eficacia del uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis secundarias en términos clínicos y densitométricos. Como variables secundarias se analizarán las patologías predisponentes,

clínica de presentación, terapias coadyuvantes y efectos secundarios terapéuticos.

#### Materiales y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de pacientes con osteoporosis secundaria en tratamiento con bifosfonatos parenterales en los últimos 6 años (2017-2022) de un hospital terciario.

#### Resultados

Se obtiene una serie de 18 pacientes, con prevalencia del sexo masculino (61%), y edades entre los 10 meses y 18 años, cuyo diagnóstico de osteoporosis se establece mayoritariamente por fracturas repetidas (66%), seguido de un 27% con aplastamientos vertebrales, coexistiendo un 22%.

Todos padecían enfermedades crónicas: 50% enfermedades neurológicas/neuromusculares sujetos a inmovilización, 23% trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), 17% enfermedades digestivas y 11% artritis idiopática juvenil (AIJ).

Un 45% de la muestra habían recibido corticoterapia a dosis suprafisiológica, en combinación con tratamiento quimioterápico en la mitad; un 33% antiépilépticos y un 27% no recibían tratamiento aparentemente osteotóxico.

Todos los pacientes recibieron al menos un ciclo de pamidronato (0,5-1 mg/Kg/dosis durante 3 días); 4 pacientes recibieron dos ciclos, de los cuales uno se trató con zoledronato (0.05 mg) al segundo ciclo.

Un 55% de la muestra refieren una mejoría clínica, no siendo valorable en 7 pacientes. Ninguno ha vuelto a presentar fracturas posteriores.

Se dispone de datos comparativos de mejoría densitométrica en 12 pacientes (60%). De ellos, un 66% (8 pacientes) presentan mejoría, objetivando un efecto sumatorio tras segundo ciclo de bifosfonatos. Solamente un paciente empeora significativamente, probablemente secundario terapia incompleta por efecto secundario.

El incremento densitométrico medio alcanzado fue +0,44 DE por cada ciclo de pamidronato, independiente del sexo.

Los antecedentes del paciente no condicionaron la magnitud ni precocidad de la osteoporosis. Sí se aprecia una mayor respuesta densitométrica en pacientes portadores de TPH.

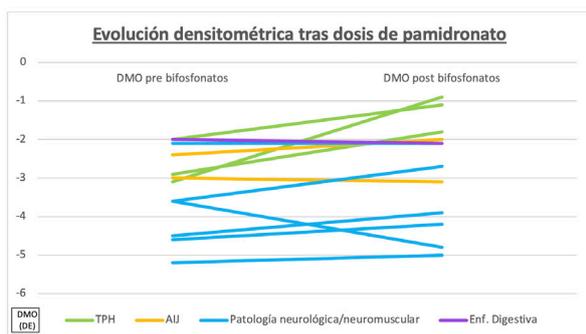
11 pacientes presentaron algún efecto secundario, siendo la hipocalcemia el preponderante y presente en todos ellos. 5 pacientes (28%) presentaron cuadro pseudogripal. Todos fueron autolimitados en el tiempo y bien tolerados. Sólo existió un caso de hi-

potensión arterial mantenida que obligó a interrumpir el empleo de pamidronato.

El 77% de la muestra recibían tratamiento con vitamina D (400-3000 UI), sin apreciarse en estos pacientes un beneficio en cuanto a eficacia ni efectos secundarios.

#### Conclusiones

- Existe un beneficio clínico y densitométrico, ambos correlacionados entre sí, en los pacientes con osteoporosis secundarias tratados con bifosfonatos, con posible efecto sumatorio en ciclos repetidos.
- La clínica principal fue la presencia de fracturas repetidas. La mayoría de los aplastamientos vertebrales condicionaron síntomas.
- Los principales factores riesgo fueron la inmovilización y la terapia corticoidea.
- La mayoría de los efectos secundarios se toleraron adecuadamente. La hipocalcemia es el más prevalente.
- Son precisos más estudios para optimizar estas terapias, incluso con bifosfonatos de tercera generación.



DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.822

## O2/d2-022 Diabetes/páncreas endocrino SISTEMAS HÍBRIDOS AVANZADOS DE ASA CERRADA: CONTROL METABÓLICO EN VIDA REAL Y COMPARACIÓN ENTRE ELLOS

Clemente León, M.; Sayol Torres, L.; Mogas Viñals, E.; González Llorens, N.; Gómez Yepes, G.P.; Campos Martorell, A.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

#### Introducción

La implementación de los sistemas híbridos de asa cerrada ha supuesto una mejoría significativa en el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Actualmente están comercializados tres sistemas (Control-IQ, Minimed780G y CamAPS). Existen pocos estudios que comparen la eficacia entre diferentes sistemas.

Objetivo: Analizar los indicadores clínicos de control metabólico que alcanzan los pacientes con DM1 en tratamiento con 2 sistemas híbridos avanzados de asa cerrada y comparar los resultados entre ambos sistemas.

#### Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y realizado en un único centro.

Criterios de inclusión: pacientes con DM1 de más de 1 año de evolución y más de 3 meses de uso de un sistema híbrido avanzado de asa cerrada (Tandem t:slim X2 con Control-IQ o MiniMed 780G).

Recogida de datos mediante revisión de historias clínicas y análisis de las descargas de los dispositivos (indicadores glucémicos durante los 14 días previos). Recogida de datos al inicio y cada 3 meses ( $\pm 15$  días) de uso del sistema. Determinación de HbA1c capilar (DCA Vantage-Siemens) en los diferentes tiempos.

Indicadores de control glucémico: % de tiempo en rango 70-180 mg/dL (TIR), % de tiempo en hipoglucemia 54-69 mg/dL (TBR1), % de tiempo hipoglucemia  $< 54$  mg/dL (TBR2), % tiempo en hiperglucemia 181-250 mg/dL (TAR1), % tiempo en hiperglucemia  $> 250$  mg/dL (TAR2), glucosa media (mg/dL) y coeficiente de variación (CV).

Paquete estadístico SPSSv25. Significación estadística  $p < 0.05$ .

#### Resultados

Treinta y seis pacientes (17 niños). Edad  $11.7 \pm 2.7$  (5 -16.2) años.

Control-IQ: 13 pacientes (7 niños). Edad al inicio:  $11.2 \pm 3.2$  años. Tratamiento previo: 2 pacientes múltiples dosis de insulina (MDI) + monitorización de glucosa intermitente (MCGi) y 11 pacientes sistema integrado con parada predictiva. Años de evolución de diabetes:  $6.1 \pm 3.2$  años. Ningún paciente presentó hipoglucemia grave el año previo.

MiniMed 780G: 23 pacientes (10 niños). Edad al inicio:  $11.9 \pm 2.5$  años. Tratamiento previo: 15 pacientes MDI + MCGi, 4 pacientes sistema integrado con parada predictiva y 3 sistema de asa cerrada de primera generación (Minimed 670G). Años de evolución de diabetes:  $5.4 \pm 3.9$  años. Un paciente presentó hipoglucemia grave el año previo.

No se observaron diferencias significativas ni en la edad al inicio ni en años de evolución de la diabetes entre los 2 grupos. En el grupo tratado con MiniMed 780G el número de pacientes en tratamiento previo con MDI fue superior. En 1 paciente del grupo Control-IQ y en 6 pacientes del grupo Minimed 780G la

visita de los 3 meses fue telemática. En la Tabla 1 se recogen los resultados durante los 9 primeros meses de tratamiento.

Ningún paciente presentó descompensación en forma de cetoacidosis durante el seguimiento. Un paciente del grupo control-IQ y otro del grupo MiniMed 780 presentaron un episodio de hipoglucemia grave durante el periodo de estudio ambos relacionados con un mal uso del sistema.

### Conclusiones

Control-IQ y Minimed 780G logran mejorar de manera significativa los indicadores de control metabólico (TIR y HbA1c). No se observaron diferencias significativas relevantes entre ambos sistemas. Minimed 780G logró incrementar más precozmente de manera significativa el número de pacientes con TIR>70%.

Tabla I. Indicadores de control metabólico iniciales y en diferentes tiempos de tratamiento con control-IQ y Minimed 780G y comparación entre ellos y con el control inicial.

	Inicio	3 meses	6 meses	9 meses
<b>HbA1c (%)</b>				
Control-IQ	7.5 ± 0.5 (12)	6.6 ± 0.4* (12)	6.6 ± 0.4* (11)	6.2 ± 0.1 (5)
Minimed 780G	7.4 ± 0.4 (23) p=0.028	6.9 ± 0.5* (17) p=0.167	7.0 ± 0.5 (11) p=0.064	6.9 ± 0.4 (4) p=0.009
<b>TIR (70-180 mg/dL)</b>				
Control-IQ	62.3 ± 10.3 (13)	69.5 ± 7.7 (13)	70.5 ± 7.3 (13)	72.8 ± 4.8 (7)
Minimed 780G	60.4 ± 11.1 (22) p=0.148	74.3 ± 8.7*(23) p=0.148	71.7 ± 8.4* (11) p=0.72	78.2 ± 10.7 (4) p=0.395
<b>TBR1 (54-69 mg/dL)</b>				
Control-IQ	1.8 ± 1.5	2.2 ± 2.0	1.5 ± 0.5	2.3 ± 1.7
Minimed 780G	1.5 ± 1.3 p=0.527	1.7 ± 1.3 p=0.362	1.7 ± 0.9 p=0.655	1.5 ± 1.0 p=0.491
<b>TBR2 (&lt;54 mg/dL)</b>				
Control-IQ	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.9	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.4
Minimed 780G	0.8 ± 2.0 p=0.527	0.3 ± 0.5 p=0.200	0.3 ± 0.5 p=0.553	0.3 ± 0.5 p=0.725
<b>TAR1(181-250 mg/dL)</b>				
Control-IQ	23.0 ± 9.4	17.2 ± 6.5*	20.8 ± 4.4	18.8 ± 4.4
Minimed 780G	21.4 ± 12.5 p=0.659	18.1 ± 6.2 p=0.504	19.9 ± 5.9 p=0.693	15.7 ± 8.0 p=0.337
<b>TAR2 (&gt;250mg/dL)</b>				
Control-IQ	10.5 ± 7.6	8.6 ± 5.2	7.9 ± 4.6	5.7 ± 2.0
Minimed 780G	12.2 ± 7.2 p=0.542	5.7 ± 5.7* p=0.200	6.5 ± 3.7 p=0.447	4.2 ± 3.5 p=0.483
<b>Glucosa media (mg/dL)</b>				
Control-IQ	165.5 ± 12.8	158.6 ± 13.6	154.8 ± 13.0	151.7 ± 11.8
Minimed 780G	159.9 ± 39.3 p=0.527	151.7 ± 17.1 p=0.148	149.1 ± 15.0 p=0.366	146.7 ± 12.3 p=0.538
<b>GMI</b>				
Control-IQ	7.3 ± 0.4	7.0 ± 0.4*	7.0 ± 0.3*	6.9 ± 0.3
Minimed 780G	7.3 ± 0.4 p=0.929	6.9 ± 0.4* p=0.453	7.0 ± 0.4 p=0.849	7.1 ± 0.3 p=0.225
<b>CV (%)</b>				
Control-IQ	38.0 ± 7.1	37.2 ± 5.0	37.2 ± 4.9	35.8 ± 3.4
Minimed 780G	37.3 ± 4.4 p=0.711	34.8 ± 5.2 p=0.185	34.8 ± 2.7 p=0.182	34.7 ± 5.7 p=0.623
<b>% pacientes TIR&gt;70%</b>				
Control-IQ	23.0	38.5	54.5*	71.4*
Minimed 780G	18.2 p=0.730	77.3* p=0.03	60.0* p=0.575	100* p=0.237

Media ± DE (número pacientes en que se realizó la determinación).

(p): Nivel de significación de la diferencia entre ambos sistemas. \*Cambio significativo con respecto al valor inicial (datos apareados).

## O2/d2-023 Diabetes/páncreas endocrino NUESTRA EXPERIENCIA EN DIABETES MELLITUS NEONATAL: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR

Salamanca Fresno, L.<sup>1</sup>; Gomes Porras, M.<sup>2</sup>; Barreda Bonis, A.C.<sup>1</sup>; Itza Martín, N.<sup>1</sup>; Carcavilla Urqui, A.<sup>3</sup>; Ramírez Fernández, J.<sup>4</sup>; Pozo Román, J.<sup>5</sup>; Del Pozo, Á.<sup>6</sup>; Rodríguez Jiménez, C.<sup>7</sup>; González Casado, I.<sup>1</sup>; Campos Barros, Á.<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario, Toledo, España; <sup>4</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; <sup>5</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; <sup>6</sup>INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid., Madrid, España; <sup>7</sup>INGEMM, Hospital Universitario La Paz., Madrid, España.

### Introducción

La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una enfermedad genética infrecuente caracterizada por hiperglucemia grave que suele requerir insulino terapia y se diagnostica habitualmente en los primeros 6 meses de vida. Su estudio genético molecular ayuda a distinguir entre formas transitorias (DMNT) y permanentes (DMNP), repercutiendo en el abordaje terapéutico y seguimiento.

### Objetivo

Caracterización clínica y molecular de una serie de casos de diabetes mellitus neonatal en seguimiento endocrinológico entre el año 2014-2022.

### Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de 10 casos de diabetes mellitus neonatal confirmados genéticamente por panel de NGS. Las variantes detectadas fueron clasificadas según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (pb 20x >95%) frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controles, V2.1.1), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.6, score > 20).

### Resultados

3/9 son casos de Síndrome de Martínez-Frías (SMF), 3/3 con la variante de RFX6 p.(Arg181Trp) en homocigosis, producto de padres consanguíneos, todos presentaron DMNP, retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios, atresia y malrotación intestinal, agenesia vesicular, hipoplasia pancreática (1 páncreas anular) y dilatación de vía biliar y colestasis. La única sobreviviente recibió un trasplante multivisceral a los 20 meses de vida. 2/9 presentaron variantes patogénicas en ABCC8: p.(Arg1379Ser) en un lactante nacido a las 33 semanas con peso RN de 1490 g, con hiperglucemias persistentes a las dos semanas de vida, y p.(Ile1268Phe)(Ala1264Val) en HTZ

compuesta, en el segundo. 2/9 presentaron variantes probablemente patogénicas en heterocigosis en KCNJ11: p.(Trp68Cys) en un lactante de 57 días con hiperglucemia de 849 mg/dL y cetonemia de hasta 4.6 mmol/L y antecedentes de prematuridad y CIR que fue tratado con insulino terapia en perfusión continua, en tratamiento con sulfonilureas en el momento actual. El segundo caso, niña nacida de madre con DM pregestacional, presentó la variante p.(Arg50Gln), con glucemia de 153mg/dL a los 3 días de vida. 1/9 presentó DMN por disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (recién nacida pretérmino, 31+6 semanas + CIR), y por último, 1/9 presentó DMN asociada a delección completa de *HNF1B* en HTZ, con diagnóstico prenatal de displasia renal quística bilateral e hipomagnesemia persistente.

### Conclusiones

Las canalopatías, asociadas a las mutaciones en *ABCC8*, codificante de la subunidad SUR1 del canal de K<sup>+</sup>, y *KCNJ11*, codificante de la subunidad Kir6.2, representan las bases moleculares más frecuentes de la DMN en nuestra cohorte. En familias consanguíneas que presentan asociación de DMNP y malformaciones biliohepatopancreáticas, sospechar el SMF. El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. Reportamos el 4º caso de DMN asociada a variantes en *HNF1B*, por lo que su análisis debe ser incluido en los paneles de NGS y su presencia obliga a valorar la vía genitourinaria y magnesemia.

### 02/d2-024 Diabetes/páncreas endocrino PROGRAMA INTEGRADO PARA EL SEGUIMIENTO REMOTO DE LOS PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 1 CON BOMBA DE INSULINA. EXPERIENCIA INICIAL EN EXTREMADURA

Gil Poch, E.<sup>1</sup>; Arroyo Díez, F.J.<sup>1</sup>; González De Buitrago Amigo, J.<sup>2</sup>; Galán Bueno, L.<sup>2</sup>; Montero Salas, A.<sup>3</sup>; Carlone Martín, J.<sup>4</sup>; Navas Matos, D.<sup>4</sup>; Núñez, B.<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España; <sup>2</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; <sup>3</sup>Hospital de Mérida, Mérida, España; <sup>4</sup>Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España; <sup>5</sup>Medtronic Ibérica, S. A., Madrid, España.

### Introducción

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 (DT1) es conseguir un buen control metabólico y evitar complicaciones. La Asociación Americana de Diabetes recomienda que los niños con DT1 sean valorados por un equipo multidisciplinar con controles de hemoglobina A1c (HbA1c) cada 3 meses.

Durante la infancia y la adolescencia el control de la diabetes es más complicado y puede necesitar un seguimiento más frecuente.

Asistir a las visitas hospitalarias genera horas de absentismo escolar y laboral, y gastos de transporte. Debido a esto, es posible que los pacientes de áreas lejanas al centro de referencia no sigan los controles recomendados o se cancelen las visitas programadas.

En estas situaciones, los avances en la tecnología en diabetes y la telemedicina pueden mejorar el acceso a la atención médica.

### Objetivo

Revisión, descripción y análisis de datos de control metabólico de los pacientes pediátricos con DT1 tratados con sistemas de infusión de insulina en la Unidad Tecnológica Pediátrica de Extremadura, tras inicio de programa de seguimiento remoto (CareConnect).

### Material y método

CareConnect es un programa integral de seguimiento remoto que incorpora una plataforma digital (Clínicaal) para la descarga programada de datos. Es gestionada por un Centro de Soporte en el que participan los profesionales sanitarios y que se encarga del cribado de datos y el apoyo a los pacientes. Éstos son asignados a un código de colores (verde/amarillo/rojo) según su control metabólico siguiendo las recomendaciones internacionales.

Realizamos un estudio descriptivo y de análisis de datos de control metabólico entre la descarga de los pacientes previa a la inclusión en el programa y la última descarga disponible, con 19 meses de experiencia en el programa CareConnect (abril de 2021 a enero 2023).

### Resultados

Incluidos en el programa 152 pacientes pediátricos de las distintas unidades de diabetes de Extremadura, en tratamiento con sistemas de infusión continua de insulina (MiniMed780 (n = 121), MiniMed670 (n = 26) y MiniMed 640 (5 pacientes)).

Se realizó valoración remota mensual de sus descargas y visitas presenciales cada 3 meses. Se analizaron los datos al inicio de la inclusión del programa remoto y a los 6, 12 y 18 meses.

Los resultados muestran un buen control metabólico inicial de los pacientes (n = 152): glucemia media 142,3 ± 15 mg/dL; HbA1c 6,7% ± 0,4; TIR70-180 mg/dL 76,8% ± 9,2; T<70 mg/dL 2,9% ± 2,3; T>180 mg/dL 20,2% ± 9,5% y CV 33,6% ± 4,6, mantenido durante 6 meses (n = 152), 12 meses (n = 104) y 18 meses (n = 40) (Tabla 1).

Entre los pacientes en tratamiento con MiniMed780G (n = 121) al inicio, el 41,3% presentaba datos de descarga con etiqueta verde, el 34,7% amarilla y el 24% roja. A los 6 meses de seguimiento mejoran el 40% de los pacientes con descargas iniciales amari-

Tabla I. Datos de glucometría de los pacientes de la Unidad Tecnología de Diabetes Pediátrica de Extremadura al inicio del seguimiento remoto y a los 6 meses y 18 meses.

DATOS DE GLUCOMETRÍA							
	Inicio (n=152)	6 meses (n=152)	p	12 meses (n=104)	p	18 meses (n=40)	p
IGM (%)	6.69 ± 0.41	6.73 ± 0.35	0.105	6.75 ± 0.39	0.029	6.78 ± 0.34	0.000
Glucemia media (mg/dl)	142.34 ± 15.10	142.85 ± 15.0	0.809	143.40 ± 16.30	0.354	144.50 ± 14.30	0.013
TIR70-180 mg/dl (%)	76.81 ± 9.40	76.52 ± 9.40	0.583	76.40 ± 10.60	0.640	75.81 ± 8.90	0.062
T>180 mg/dl (%)	20.26 ± 9.50	20.40 ± 9.50	0.744	20.96 ± 11.00	0.497	21.58 ± 8.80	0.019
T<70 mg/dl (%)	2.92 ± 2.31	3.00 ± 2.70	0.562	2.80 ± 2.00	0.268	2.59 ± 1.90	0.059
T<54 mg/dl (%)	0.63 ± 0.80	0.70 ± 1.14	0.392	0.58 ± 0.59	0.434	0.57 ± 0.78	0.517
CV (%)	33.60 ± 4.60	34.11 ± 5.29	0.167	33.50 ± 5.10	0.670	34.68 ± 4.60	0.226

lla o roja y a los 18 meses, se reducen las descargas en rojo al 17%.

#### Conclusiones

El uso de la tecnología digital puede aumentar el acceso a la atención de la salud y ofrece a los sistemas sanitarios la oportunidad de medir y mejorar la evolución clínica del paciente.

Esta nueva herramienta presenta una oportunidad para lograr el objetivo de mejorar la salud, mejorar la experiencia del paciente y reducir los costos. Este programa puede ser el primer paso para optimizar el seguimiento de los pacientes con DT1, identificar de manera temprana los problemas que puedan surgir entre las visitas programadas y prolongar las visitas presenciales en pacientes estables y con buen control.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

#### O2/d2-025 Metabolismo y nutrición

### LA GRAVEDAD DE LA OBESIDAD INFANTIL DETERMINA LA INTENSIDAD DE SU INFLUENCIA SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO PUBERAL: ESTUDIO EN 1.300 PACIENTES

Martos Moreno, G.Á.; Martínez-Villanueva Fernández, J.; Guijo Alonso, B.; Argente, J.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

#### Introducción

El desarrollo de obesidad en la infancia ejerce una influencia determinante sobre la maduración esquelética, el crecimiento y el inicio de la adrenarquia y la pubertad, así como en la progresión de ésta. Los mecanismos por los que ejerce esta influencia y las

diferencias observadas entre sexos, así como el papel de la gravedad de la obesidad, están insuficientemente caracterizados.

#### Objetivos

Explorar los patrones de inicio y ritmo de progresión de la pubertad en niños y adolescentes con obesidad, analizando su influencia sobre el crecimiento prepuberal y el estirón puberal.

#### Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 1300 niños y adolescentes con obesidad (IMC>+2 SDS, edad media 10,46 ± 3,48 años; IMC medio: 4,01 ± 0,49 SDS), 47,2% niñas y 53,3% prepuberales en su inclusión. Las etnias predominantes fueron la caucásica (n = 986, 75,8%) y la latina (n = 247, 19,0%). Se registraron la talla, IMC y estadio de Tanner en cada visita hasta un máximo de 7 años de seguimiento con tratamiento conservador; la edad ósea en la primera evaluación, la edad de inicio de pubertad y menarquia en niñas y la talla adulta en los pacientes en que se alcanzó.

#### Resultados

La edad media de inicio puberal [Tanner II (T-II)] fue 9,98 ± 1,12 en niñas y 12,05 ± 1,16 años en niños, con un 14,4 y 3,4% de niños comenzando el estadio T-II después de los 13 y 14 años, respectivamente. Todas las niñas iniciaron el T-II antes de los 13 años y la edad media de la menarquia (n = 315) fue 11,61 ± 1,14 años, sin diferencias inter-étnicas. En la primera evaluación, existía una aceleración de la edad ósea (+0,89 ± 1,10 años sobre la edad cronológica; p < 0,001), y la talla estandarizada excedía la talla genéticamente determinada en +1,32 ± 1,18 SDS (p < 0,001). Estos hallazgos eran más intensos y mostraban una correlación robusta entre sí (r = 0,61; p < 0,001) cuando el análisis se restringía exclusivamente a los pacientes en estadio T-II (n = 204), en

quienes además existía una correlación entre la aceleración de la maduración esquelética y la gravedad de la obesidad ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,001$ ).

El seguimiento permitió evaluar el desarrollo puberal completo en 81 pacientes (45 niñas /36 niños), con una duración media de  $3,23 \pm 1,16$  años y un tiempo medio desde el estadio T-II a la menarquia en niñas de  $1,65 \pm 0,91$  años (sin diferencias interétnicas). La duración de la pubertad se correlacionó negativamente con el IMC-SDS en la primera evaluación ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ). El crecimiento puberal medio en estos pacientes fue de  $16,29 \pm 5,80$  cm, sin diferencias entre sexos y correlacionado negativamente con la gravedad de la obesidad (IMC-SDS;  $r = -0,38$ ;  $p < 0,01$ ). La talla adulta de los 308 pacientes que la alcanzaron superaba su talla genéticamente determinada en  $0,29 \pm 0,94$  SDS ( $+1,6 \pm 5,4$  cm;  $p < 0,001$ ).

#### Conclusiones

1). La gravedad de la obesidad infantil determina el grado de incremento del crecimiento durante la etapa prepuberal y de disminución del crecimiento puberal, sin afectar a la adquisición de su talla genéticamente determinada. 2) La influencia de la obesidad sobre el inicio del desarrollo puberal depende del sexo del paciente y su gravedad influye sobre el ritmo del desarrollo puberal.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.825

#### O2/d2-026 Misceláneas

### EFFECTO DE LA TERAPIA CON TRIPTORELINA Y ESTRADIOL EN CHICAS TRANSEXUALES. ¿DEBEMOS USAR SDS PARA SEXO ASIGNADO O PARA GÉNERO SENTIDO?

Rica Echevarría, I.; Sánchez Arlegui, A.; Peña Fuentes, A.; Grau Bolado, G.; Vela Desojo, A.; Guadilla, M.L.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

#### Introducción

Las guías internacionales recomiendan bloqueo puberal con análogos de GnRH y asociación posterior de tratamiento estrogénico, en menores en situación de transexualidad (trans\*) con género sentido femenino, que soliciten terapia médica. Se ha descrito que las chicas trans\* tienen una densidad mineral ósea (DMO) en SDS para sexo asignado, inferior a la media ya en situación basal y potencialmente existe el riesgo de poder perjudicar el pico de masa ósea con la medicación. Un factor que dificulta la valoración del posible impacto de la terapia es la utilización de SDS para sexo asignado o para género sentido.

#### Objetivo

Estudiar la repercusión de la doble terapia en chicas trans\* en datos antropométricos, DMO y metabo-

lismo fosfocálcico. Comparar la evolución del peso y la DMO, calculadas en SDS para sexo asignado o para género sentido.

#### Material y método

Estudio retrospectivo de 20 menores (45% Tanner II-III) que recibieron tratamiento con Triptorelina y posteriormente terapia estrogénica. Variables incluidas: edad, peso/talla (calculadas en SDS para edad y sexo asignado, según tablas de población de referencia), DMO (Densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición de g/cm<sup>2</sup>, en L1L4 y cuerpo total excluyendo cabeza; cálculo de DMO en SDS, para edad y sexo asignado) y niveles de vitamina D. Las determinaciones se repitieron 1 año tras administración de Triptorelina (dosis media 60 µg/k/28 días) y 12 meses después de haber asociado estradiol transdérmico (dosis media 76 ± 23 µg/día). Hemos comparado los resultados de peso y DMO-SDS para sexo asignado con los correspondientes a SDS, para edad y género sentido. Análisis estadístico con programa SPSS V 25. Test no paramétrico de Wilcoxon para muestras relacionadas.

#### Resultados

Datos iniciales: edad  $12,9 \pm 2,4$  años, Peso-SDS  $-0,19 \pm 1,2$  y Talla-SDS  $-0,06 \pm 1,7$ . DMO L1L4  $0,92 \pm 0,19$  g/cm<sup>2</sup> (SDS  $-0,34 \pm 0,9$ ), DMO Cuerpo total  $0,99 \pm 0,11$  g/cm<sup>2</sup> (SDS  $-0,1 \pm 1,0$ ) y vitamina D  $21,5 \pm 8,5$  ng/mL. La tabla adjunta refleja los resultados.

La DMO g/cm<sup>2</sup> se incrementa durante el tratamiento. Los valores de DMO-SDS para sexo asignado son normales inicialmente en la mayoría de las niñas (L1L4 61% y Cuerpo 74%) pero empeoran a lo largo del tratamiento siendo la media al año tras terapia estrogénica inferior a la determinación basal. Si se valoran en SDS para género sentido no se objetiva dicho empeoramiento. De igual manera el peso en SDS para sexo asignado es inferior a la media en el momento inicial y disminuye durante la terapia, hecho que no acontece utilizando SDS para género sentido.

#### Conclusiones

En chicas trans\* a lo largo de la doble terapia se objetiva un descenso del peso corporal y de la DMO-SDS para sexo asignado, pero no para género sentido.

Comentario: El cálculo de SDS para género sentido tanto para la DMO como para el peso, pueden adecuarse mejor a la biología de las menores trans\* que reciben terapia con Triptorelina para frenar su pubertad y posterior tratamiento estrogénico de reafirmación de género.

Tabla I.

	RESULTADOS SIN TRATAMIENTO	RESULTADOS CON TRIPTORELINA	RESULTADOS CON ESTRADIOL	p
Edad años	12,9±2,4	14,2±1,2	15,1±1,1	-
DMO L1L4 g/cm <sup>2</sup>	0,92±0,19*	0,94±0,16	1,03±0,14*	0,001
DMO L1L4-SDS Sexo asignado	-0,34±0,9*	-0,79±1,0	-0,97±1,0*	0,001
DMO Cuerpo g/cm <sup>2</sup>	0,99±0,11*	1,03±0,11	1,07±0,11*	0,01
DMO Cuerpo-SDS Sexo asignado	-0,1±1,03*	-0,38±0,84	-0,83±0,92*	0,001
Vitamina D ng/ml	21,5±8,5	21,4±7,5	20,8±5,4	ns

	RESULTADOS SIN TRATAMIENTO	RESULTADOS CON ESTRADIOL	p
Peso-SDS Sexo asignado	-0,19±1,2	-0,56±1,3	0,04
Peso-SDS Género sentido	0,19±1,7	0,58±1,7	ns
Talla-SDS Sexo asignado	-0,06±1,7	-0,45±0,85	0,013
DMO L1L4-SDS Sexo asignado	-0,34±0,9	-0,97±1,0	0,001
DMO L1L4-SDS Género sentido	-1±1,07	-1,05±1,1	ns
DMO Cuerpo-SDS Sexo asignado	-0,1±1,03	-0,83±0,92	0,001
DMO Cuerpo-SDS Género sentido	-0,2±1,1	-0,43±1,3	ns

	SEXO ASIGNADO	GÉNERO SENTIDO	p
Peso-SDS pretratamiento	-0,19±1,2	0,19±1,7	0,014
Peso-SDS tras estradiol	-0,56±1,3	0,58±1,7	0,000
DMO L1L4-SDS pretratamiento	-0,34±0,9	-1±1,07	0,000
DMO L1L4-SDS tras estradiol	-0,97±1,0	-1,05±1,1	ns
DMO Cuerpo-SDS pretratamiento	-0,1±1,03	-0,2±1,1	ns
DMO Cuerpo-SDS tras estradiol	-0,83±0,92	-0,43±1,3	0,014

Test Wilcoxon; \* comparación de medias estadísticamente significativa.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

## O2/d2-027 Metabolismo y nutrición

### SITUACIÓN ACTUAL DE JÓVENES ADULTOS TRANS CON TRATAMIENTO HORMONAL INICIADO EN LA INFANCIA Y/O ADOLESCENCIA

Mora Palma, C.; Ferreiro-Mazón, P.; Porter Almaraz, M.T.; Itza Martín, N.; Guerrero Fernández, J.; Ortiz Villalobos, A.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

#### Introducción

El incremento de la prevalencia de menores transgénero ha conllevado a mejorar la asistencia médica de aquellos que reclaman tratamiento hormonal.

Como consecuencia, el seguimiento futuro de estos menores ha derivado en necesidades en la etapa adulta, tanto a nivel de terapias como de asistencia en unidades de referencia. Actualmente no existen estudios que recojan la experiencia de estos jóvenes adultos a largo plazo.

#### Objetivos

Evaluar la situación social y médica de los pacientes trans transferidos a unidades de adultos.

#### Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo. Mediante encuesta anónima se plantean cuestiones a adultos jóvenes transgéneros seguidos durante la infancia/adolescencia en el servicio de Endocrinología Infantil de un hospital terciario (años 2015-2022), actualmente transferidos a servicios de adultos.

#### Resultados

Se obtiene una muestra de 57 pacientes. La participación es del 61.5% (n = 35 respuestas): 82.9% (n =

29) chicos trans y 17.1% (n = 6) chicas trans, rango edad 18-23 años.

En cuanto al tratamiento hormonal en la infancia/adolescencia, el 54.2% (n = 19) recibieron bloqueo puberal (BP) y posteriormente terapia hormonal cruzada (THC). El 22.8% (n = 8) inició BP con THC (estrógenos/testosterona) y el 22.8% (n = 8) comenzó con testosterona sin BP. La edad media de inicio de THC fue de 15.8 años. El 11.4% (n = 4) está conforme con la edad de inicio de THC, el resto (88.5%, n = 31) hubiese preferido antes.

Actualmente, el 76.5% (n = 26) continúa con el mismo tratamiento, entre ellos todas las chicas trans. El 27.5% (n = 8) de los chicos trans ha cambiado de terapia. La mayoría de los chicos trans (86.2%, n = 25) reciben testosterona sin BP. Las chicas trans reciben THC + BP, excepto una que suspendió BP tras intervención quirúrgica.

No hay detransiciones. El 94.3% (n = 33) no se arrepiente de recibir THC, únicamente un chico trans la ha suspendido.

En cuanto a los efectos esperados, una persona está insatisfecha con los cambios corporales obtenidos, el 62% (n = 8) de los chicos trans preferiría más talla final y una chica trans menos.

Como efectos secundarios, el 65.7% (n = 23) no los ha presentado. El más frecuente fue poliglobulia en el 20% (n = 6) de los chicos trans.

El 57% (n = 20) se ha sometido a algún procedimiento quirúrgico: el 33% (n = 2) de las chicas trans mamoplastia de aumento/vaginoplastia y el 62% (n = 18) de los chicos trans masculinización torácica, uno además faloplastia.

En relación al seguimiento actual, el 28.6% (n = 10) ha tenido dificultades en la transferencia a Endocrinología de adultos, 8.5% (n = 3) aún no valorados y 11.4% (n = 4) no realiza seguimiento. El 88.5% (n = 31) se somete a controles analíticos anuales/bianuales, el 8.5% (n = 3) se ha realizado densitometría ósea. El 55% (n = 16) de los chicos trans ha ido a Ginecología.

Durante la infancia, el 77% (n = 27) acudió a psiquiatría. Actualmente, el 25.7% (n = 9) realiza seguimiento psicológico y el 68.6% (n = 24) recibe/ha recibido tratamiento psiquiátrico. El 71.5% (n = 25) relaciona la THC con mejoría a nivel anímico y psicológico.

Ninguno de los encuestados/as considera que las personas trans están socialmente aceptadas, el 51.4% (n = 18) asocia la transexualidad con dificultades laborales y/o académicas.

### Conclusiones

La mayoría de los jóvenes del estudio relaciona la THC con una elevada tasa de satisfacción, observándose secundariamente una disminución de la comorbilidad psicológica. De hecho, un gran porcentaje la hubiesen iniciado a una edad más precoz, siendo bien tolerada. El tratamiento quirúrgico es reclamado en más de la mitad.

El seguimiento clínico de estos adultos es fundamental, debiéndose ser de por vida y en unidades multidisciplinarias de referencia.

En nuestro estudio no existe ningún caso de detransición. Son necesarios estudios clínicos, analíticos y de persistencia a largo plazo que incluyan a jóvenes trans con tratamiento hormonal iniciado en infancia/adolescencia.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

### O2/d2-028 Genética

#### VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD INFANTIL DE INICIO PRECOZ

Hernández Sierra, B.<sup>1</sup>; López Sigüero, J.P.<sup>2</sup>; Martínez-Aedo Ollero, M.J.<sup>2</sup>; Bueno Lozano, G.<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Poniente (Almería), El Ejido, España; <sup>2</sup>Hospital Materno Infantil Málaga., Málaga, España; <sup>3</sup>Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

### Introducción

Las guías de práctica clínica, como la Pediatric Endocrine Society, recomiendan pruebas genéticas en niños con obesidad de inicio precoz (menores de 5 años) con hiperfagia y/o antecedentes familiares de obesidad extrema; presentamos un trabajo cuyos datos obtenidos justifican dicha recomendación.

### Objetivos

Profundizar en estudio de las variantes genéticas asociadas a la obesidad grave de inicio precoz.

### Material y métodos

Se analizan las muestras genéticas de DNA salival (hisopo bucal OCD-100) extraídas a 34 pacientes pediátricos con obesidad grave incluidos en el estudio Uncoring Rare Obesity® atendidos durante los meses de Febrero-Noviembre 2022 en consulta de Endocrinología Pediátrica especializada. Las pruebas de ADN son realizadas por PreventionGenetics e informadas por genetista (asesoramiento genético incluido) según los estándares del colegio americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).

Se realiza secuenciación masiva de los genes que constan en tabla adjunta; estudio de 79 genes y de la región cromosómica 16p11.2.

### Criterios de inclusión

Edad < 19 años con IMC  $\geq$  P97 para edad y sexo e hiperfagia. Antecedentes de obesidad severa en familiares de 1º grado. Sospecha de Síndrome de Bardet-Biedl y/o obesidad monogénica.

Análisis de los datos clínicos-epidemiológicos, antropométricos y analíticos de estos pacientes. Análisis estadístico mediante IBM SPSS Statistics versión 15.0.

### Resultados

Edad media 9 años (rango de edad de los pacientes entre 1,5-17 años), distribución equilibrada entre sexos. IMC medio (curvas 1988) +5.73 DE (mediana 5,25 DE). El TDHA fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada (13,79%).

Presentaron variantes genéticas 14 pacientes (41%); de las 20 encontradas, 4 (21%) son consideradas patogénicas (grado 1 ACMG) o probablemente patogénicas (grado 2 ACMG), el resto VOUS (significado incierto), aunque de estas últimas, los predictores bioinformáticos estimaron que el cambio tendría efecto patogénico en un 35,29% de las mismas, considerándose VOUS-SP (significado incierto con sospecha patogénica).

Se dividieron los pacientes en tres franjas de edad:  $\leq$  5 años, 6-12 y  $\geq$  13 años. En  $\leq$  5 años se encontraron las variantes genéticas con mayor patogenicidad (24,1%) aunque sin significación estadística ni diferencias significativas por sexo. Se evidenciaron polimorfismos alélicos en un 33% de los casos. Se han encontrado variantes en la vía de termogénesis (SIM1 y UCP3) en un 19% de los casos, en las señales de transcripción de la vía MCP4 en un 42,9% (NRP2, KSR2, PCSK1 y PLXNA2-4) y un 23,8% (3 variantes en heterocigosis) en la vía de las ciliopatías, siendo las de mayor gravedad; BBD1 (grado 1), IFT74, RPGR1PL (grado 2), estas últimas de nueva descripción; RPGR1PL para cambio (230+1\_231-1) por (882+1\_883-1) en exón 4-7 del cromosoma el 16 y IFT74 para (587+1\_588-1) por (1054+1\_1055-1) en exón 9 del cromosoma 2. Las variantes en BBD1 y IFT74 están asociadas al síndrome de Bardet-Biedl.

### Conclusiones

1. Existe un elevado número de variantes genéticas en nuestra muestra.
2. El porcentaje de variantes patogénicas-posiblemente patogénicas (21%) o VOUS con alta sospecha de patogenicidad (35,3%) según los biopredictores informáticos en nuestro estudio es notable.
3. Uno de cada tres casos fueron heterocigotos compuestos.
4. Las variantes más graves se asocian con ciliopatías.

5. El estudio permite la posibilidad de intervención farmacológica en 5 casos.
6. Se respalda la eficacia del cribado genético en pacientes con obesidad de inicio precoz y/o con antecedentes familiares de 1º grado con obesidad grave en nuestra muestra.

### O2/d2-029 *Genética*

#### **SÍNDROME DE PRADER-WILLI. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEGUIMIENTO Y DIFERENTES TRATAMIENTOS EN CONSULTA**

*Jiménez Moreno, B.S.; Álvarez Cabrerizo, A.; Pérez De La Fuente, R.; Lezana Rosales, J.M.; Lázaro Rodríguez, I.; Sánchez Del Pozo, J.*

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

#### *Introducción*

El síndrome de Prader-Willi es un trastorno genético secundario a la ausencia de expresión paterna de la región cromosómica 15q11.2-12. Las características clínicas de los pacientes varían con la edad. En el primer año de vida predominan la hipotonía y problemas de alimentación. Evolutivamente, las manifestaciones clínicas predominantes son: hiperfagia, obesidad, retraso del neurodesarrollo y alteraciones comportamentales. Por el momento no hay tratamientos eficaces, pero sí hay numerosos tratamientos prometedores.

#### *Objetivos*

El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas de pacientes diagnosticados de síndrome de Prader-Willi, la evolución y comorbilidades y las diferentes pautas de tratamiento recibidas.

#### *Materiales y métodos*

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo de revisión de historias clínicas de 32 pacientes diagnosticados de síndrome de Prader-Willi entre 1986 y 2023. Recogiendo datos perinatales, características físicas, evolución antropométrica, desarrollo puberal y desarrollo neurológico, enfermedades asociadas y tratamiento recibido.

#### *Resultados*

El 53% de los pacientes fueron diagnosticados de síndrome de Prader-Willi por microdelección de cromosoma 15, el 47% restante por disomía uniparental. En antecedentes obstétricos, el 40,6% de las madres referían pocos movimientos fetales, el 22% fueron diagnosticados de CIR y el 22% de polihidramnios. Al nacimiento, todos los pacientes presentaban hipotonía. El 85,7% presentaron problemas de alimentación, necesitando el 70,3% alimentación por sonda nasogástrica.

En la evolución el 44,4% de los pacientes presentaron hiperfagia grave. En los dos primeros años de vida, sólo tres pacientes presentaron IMC mayor a 2

DE, sin embargo, un 27,8% presentó obesidad a los 4 años, un 40% a los 6 años y un 46% a los 10 años. El 58,3% presentaron comorbilidades siendo la más frecuente la dislipemia.

En cuanto al neurodesarrollo, la media de edad de adquisición del sostén cefálico fue a los 5,5 ± 1,59 meses, sedestación a los 10,6 ± 2,18 meses, deambulación autónoma a los 28,6 ± 14 meses, primeras palabras a los 16 ± 8 meses y frases a los 3,8 años (46,46 ± 2 3 meses). En edad escolar, el 60% acudieron a un colegio ordinario con apoyos y el 40% a educación especial. El 71,4% presentaron alteraciones conductuales y un 53,8% han precisado tratamiento con psicofármacos.

A nivel genital, el 66,7% de varones presentaron criptorquidia bilateral y 77,8% de mujeres hipoplasia de labios mayores. El 76,9% de los pacientes púberes presentaron alteraciones por hipogonadismo. A lo largo de estos años se han empleado distintos tratamientos: no tratamiento (2 pacientes), hormona de crecimiento (GH) a partir de los 2 años (15), GH antes de los dos años de edad (2), tratamiento precoz con GH y oxitocina como uso compasivo (8), un paciente únicamente oxitocina.

Respecto al tratamiento con oxitocina, se revisó la aparición de efectos adversos y se pasó un cuestionario de aceptabilidad y de resultados subjetivos por parte de los progenitores.

#### *Conclusiones*

La clínica y evolución de los pacientes de nuestra consulta son las descritas en la literatura. Conocer bien las características de estos pacientes permite mejorar nuestra práctica clínica y ofrecer un mejor seguimiento. Dado el escaso número de pacientes y otras limitaciones metodológicas, no podemos sacar conclusiones estadísticas respecto a los distintos tratamientos. Sin embargo, se intuye una mejoría en composición corporal, desarrollo motor y contacto social en pacientes tratados precozmente con hormona de crecimiento y oxitocina. Este estudio plantea la necesidad de futuros estudios prospectivos.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.826

### O2/d2-030 *Gónadas-pubertad*

#### **INFLUENCIA DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA EN NIÑAS. ESTUDIO COLABORATIVO ENTRE DOS HOSPITALES DE TERCER Y SEGUNDO NIVEL**

*García González, M.<sup>1</sup>; Castro Velado, A.<sup>2</sup>; Amaro Castro, R.<sup>2</sup>; Espinosa Pereiro, C.E.<sup>2</sup>; Rey Cordo, C.L.<sup>2</sup>; García Alonso, L.<sup>1</sup>; Chamorro Martín, J.L.<sup>2</sup>; González Alonso, N.<sup>1</sup>; Álvarez García, E.<sup>2</sup>; Concheiro Guisán, A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España; <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo, España.

### Introducción

En las consultas de endocrinología pediátrica tanto la pubertad precoz (PP) como la pubertad adelantada (PA), son motivo frecuente de derivación desde atención primaria. La PP se describe como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en mujeres y 9 en varones. La PA es aquella que se inicia entre los 8 y los 9 años en niñas y entre los 9 y 10 en niños. En los últimos años se está observando un aumento en el número de estas derivaciones coincidiendo con la pandemia COVID-19.

### Objetivos

Determinar si desde la pandemia COVID-19 ha habido un aumento en las derivaciones por sospecha de PP y PA a las consultas de endocrinología pediátrica de dos hospitales de distinto nivel (segundo y tercer nivel).

### Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las niñas menores de 9 años derivadas desde atención primaria en los últimos 4 años, por sospecha de PP o PA, a las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel y de un hospital de segundo nivel (estudio colaborativo). Se utilizaron como criterios de exclusión ser varón, así como los casos de pubertad periférica. Recogida de datos en historia clínica electrónica de las pacientes derivadas por esos motivos, dividiendo la muestra en dos grupos: "prepandemia" (marzo de 2019-marzo de 2020) y "postpandemia" (marzo de 2020-marzo de 2022). Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas en ambos grupos mediante el programa SPSS (versión 28.0.1.1).

### Resultados

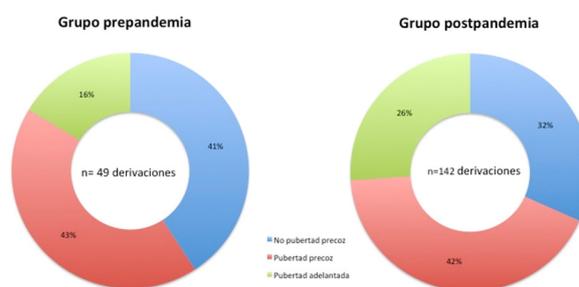
Se recogieron un total de 191 derivaciones: 49 pacientes en el grupo prepandemia y 142 pacientes en el grupo postpandemia. La edad media en la primera consulta fue similar en ambos grupos: en el grupo prepandemia 6,37 años (IC 95%: 5,71-7,04 años) y en el grupo postpandemia 6,42 años (IC 95%: 5,97-6,88 años). El motivo de derivación más frecuente en ambos grupos fue la telarquia: 65,30% (IC 95%: 46,77-83,82%) en prepandemia y 69,00% (IC 95%: 57,90-79,74%) en postpandemia.

Tras el estudio completo en consulta, en el grupo prepandemia 20 niñas fueron diagnosticadas de PP y 8 niñas de PA (40,7% y 16,3% respectivamente, de la muestra prepandemia), mientras que en grupo postpandemia fueron diagnosticadas 45 niñas de PP y 36 niñas de PA (31,6% y 25,3% respectivamente, de la muestra postpandemia).

### Conclusiones

Respaldando nuestra teoría, y de acuerdo con otros estudios publicados en distintos países de nuestro entorno, observamos un aumento en los casos de inicio puberal prematuro, con un incremento de derivaciones y de casos confirmados de pubertad precoz y adelantada. No se han observado cambios en la edad media ni en el motivo de sospecha clínica para derivación de estas pacientes.

El confinamiento, el cierre de colegios y el distanciamiento social condujeron a menos ejercicio, alimentación menos saludable y periodos más largos en casa y frente pantallas así como un aumento del estrés y ansiedad en los niños. Esto podría haber afectado por distintos mecanismos al desarrollo puberal. Se necesitan más estudios multicéntricos para confirmar este fenómeno a mayor escala y para correlacionar este aumento con factores patogénicos específicos.



DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.825

### O2/d2-031 Misceláneas

#### EVALUACIÓN INICIAL DE LA CREACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE GINECOLOGÍA DE LA ADOLESCENCIA

Royo Gómez, M.<sup>1</sup>; Martínez-Villanueva Fernández, J.<sup>1</sup>; Martín Oliva, V.<sup>1</sup>; Pujol Sánchez, A.<sup>2</sup>; Gallego Calvo, B.<sup>3</sup>; Romo Rosado, M.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España; <sup>2</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España; <sup>3</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro Madrid, España.

### Introducción

La adolescencia es el periodo que transcurre desde la pubertad hasta la edad adulta. Se acompaña de intensos cambios físicos, psicológicos, emocionales y sociales.

Es una etapa de grandes riesgos donde aparecen la mayoría de los problemas de salud que persistirán en la edad adulta.

### Objetivo

Describir las características clínicas, antropométricas, prácticas de riesgo, patología ginecológica

y tratamiento más frecuentemente utilizado en pacientes adolescentes.

#### Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 173 pacientes, con edad media de  $14,93 \pm 1,59$  años (mínimo 10 y máximo 19) valoradas en consulta de ginecología del adolescente, desarrollada conjuntamente por ginecólogos y pediatras de un hospital de primer nivel. Variables consideradas: edad en primera consulta, antropometría (Carrascosa 2017), edad de menarquia, motivo de consulta (MC), relaciones sexuales, clínica de hiperandrogenismo, alteraciones analíticas, diagnóstico, posibilidades y elección terapéuticas y manejo adecuado de la dismenorrea con analgesia.

Los motivos de consulta (MC) se clasificaron en sangrado uterino anómalo (SUA), que engloba irregularidad menstrual, sangrado abundante y amenorrea secundaria; dismenorrea; SUA más dismenorrea; amenorrea primaria; anticoncepción; hiperandrogenismo y otros (masa anexial, alteración mamaria, alteración vulvovaginal, etc.).

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el programa informático SPSS®.

#### Resultados

En 73 pacientes se realizó antropometría con IMC medio  $22,4 \pm 4,48$  kg/m<sup>2</sup> ( $p61 \pm 30,5$ ). El 17% presentaba obesidad y el 8,6%, sobrepeso.

La edad media de menarquia fue  $11,78 \pm 1,29$  años. El MC más frecuente fue SUA (47,4%), seguido de SUA más dismenorrea (14,5%), dismenorrea (12,1%), anticoncepción (5,2%), hiperandrogenismo (2,3%) y otros (15,6%). En las pacientes con SUA se diagnosticó disfunción ovárica (50,5%), síndrome de ovario poliquístico (SOP) (26,2%), enfermedad de Von Willebrand (4,7%) y disfunción ovárica secundaria a trastorno de conducta alimentaria (4,7%).

El 23,7% presentaba signos cutáneos de hiperandrogenismo, combinando en el 11 % acné e hirsutismo.

Se observó de forma significativa ( $p < 0,05$ ) mayor IMC en pacientes con SOP/hiperandrogenismo ( $24,52 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>) y con dismenorrea ( $25,06 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>).

De la muestra, el 22,4% referían relaciones sexuales (RS), teniendo éstas una edad significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor ( $15,79 \pm 1,16$  vs.  $14,65 \pm 1,64$  años).

De las pacientes que referían dismenorrea ( $n = 49$ ), el 81,8% no utilizaba de forma óptima la analgesia. Se pautó tratamiento no hormonal (ácido tranexámico, analgesia y/o hábitos de vida saludables) en el

30,6% de las pacientes, progesterona en el 15,1% y anticonceptivo oral (ACO) en el 22%; mientras que el 26% no necesitó tratamiento. Ante varias posibilidades terapéuticas, las pacientes que eligieron tratamiento con ACO tenían mayor edad ( $15,93 \pm 1,13$  vs.  $14,65 \pm 1,60$  años;  $p < 0,001$ ), habiendo mantenido relaciones sexuales el 63,9%.

#### Conclusiones

El diagnóstico más frecuente fue la disfunción ovárica por inmadurez, no precisando tratamiento hormonal, sino recomendaciones sobre hábitos de vida saludable y/o analgesia y/o ácido tranexámico.

La edad de la paciente, su actividad sexual y el motivo de consulta condicionan de forma significativa la elección final del tratamiento por parte de médico y paciente.

Debido a que la adolescencia es una etapa en la que se consolidan la mayoría de los hábitos de salud, es necesaria la creación de una consulta de ginecología específica para adolescentes, llevada a cabo de forma multidisciplinar por ginecólogos y pediatras, donde se les facilite información sobre sexualidad saludable, anticoncepción y prevención de una manera clara, en un ambiente relajado, de confianza y respetando su privacidad.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

#### O2/d2-032 Genética

### VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD EN UNA COHORTE DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD EXTREMA

Bobé Pol, A.; Mogas Viñals, E.; González Llorens, N.; Campos Martorell, A.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

#### Introducción

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que, en términos generales, es producto de la interacción de múltiples genes con el ambiente. No obstante, se estima que el 5-10% de los pacientes obesos presentan variantes genéticas en genes concretos implicados en la codificación de péptidos transmisores de las señales de hambre y saciedad de la vía leptina-melancortina y en la regulación del gasto energético, entre otros, y que son causa de obesidad monogénica. Clínicamente se caracterizan por la severidad del grado de obesidad y por su inicio precoz en la infancia.

#### Objetivos

Describir las características clínicas y moleculares de una cohorte de niños y adolescentes con obesidad extrema. Caracterizar los pacientes con varian-

tes patológicas conocidas, probablemente patogénicas o de significado incierto (VUS).

#### *Pacientes y métodos*

Estudio descriptivo y retrospectivo de 30 pacientes de edades comprendidas entre los 0 y 18 años con  $IMC > 3,5$  DE (Carrascosa et al. 2017) en seguimiento a consultas de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel durante el año 2022. Se han analizado los 80 genes incluidos en el panel de secuenciación masiva del programa “Europe Uncovering Rare Obesity”, de la compañía Unilabs® (Estudio ROAD).

#### *Resultados*

La edad media de los pacientes es de  $11,8 \pm 5,4$  años (rango: 2,0 – 18,0). El 46,7% son varones y el 53,3% mujeres. Estadio puberal: prepuberal: 34,5%, puberal: 17,2%, adulto: 48,3% adulto. Origen étnico: 76,7% caucásicos, 20% latinoamericanos y 3,3% asiático. IMC:  $34,1 \pm 8,7$  kg/m<sup>2</sup> (+7,9 DE) e IMT:  $23,2 \pm 4,4$  kg/m<sup>3</sup> (+6,7 DE). Las principales comorbilidades detectadas son la esteatosis hepática (63,6%), la apnea obstructiva del sueño (10,3%) y la intolerancia a la glucosa (6,7%). Un 10% presentan valores de triglicéridos plasmáticos superiores a 150 mg/dL y un 13,3% concentraciones plasmáticas de HDL inferiores a 40 mg/dL.

En el 50% de los pacientes no se han detectado variantes genéticas candidatas. De los pacientes con variantes genéticas (15/30) el 20% presentan variantes patogénicas en heterocigosis en la vía y el receptor hipotalámico 4 de la melanocortina (6,6% en *MC4R* y 13,3% en *PCSK1*). El 13,3% presentan variantes sospechosas de ser patogénicas (6,6% en *SEMA3E* y 6,6% en *PLXNA4*) y en un 66,6% se han detectado variantes de significado incierto en múltiples genes (*MC4R*, *UCP3*, *CREBBP*, *CEP290*, *SEMA3G*, *SH2B1*, *TBX3*, *MCA4R*, *GNAS*, *PLXNA1*, *PCNT* y *VaPCNT*). Un 26% de los pacientes presentan variantes en más de un gen.

Los pacientes con variantes patogénicas presentan un predominio de sexo femenino (66,7% vs 50,0%), un diagnóstico de obesidad más precoz (1,0 años vs 6,3 años), una talla más alta (+1,17 DE vs -0,22 DE), mayor prevalencia de antecedentes familiares de obesidad severa (33,3% vs 25,0%) y un peor perfil lipídico que los pacientes con estudio genético negativo (42,9% HDL < 40 mg/dL vs 0% ( $p < 0,05$ ) y 28,6% de TG > 150 mg/dL vs 8,9%). En relación con el IMC e IMT no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

#### *Conclusiones*

La proporción de variantes genéticas relacionadas con la obesidad detectadas en nuestra cohorte de niños y adolescentes con obesidad mórbida es del 50,0%. Los pacientes con variantes patogéni-

cas presentan una obesidad de inicio más precoz y peor perfil metabólico. Es preciso profundizar en el estudio de las variantes genéticas sospechosas de ser patogénicas o VUS mediante estudios de segregación familiar y estudios funcionales para una mejor caracterización fenotípica y metabólica de los pacientes