

-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.¹; Martel Suárez, N.²; Quinteiro, S.¹; Domínguez, A.¹; Rivas, E.¹; Wägner Fahlin, A.¹.

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; ²Instituto 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.

O2/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.¹; Ferrer Lozano, M.²; Vara Callau, M.²; Lalaguna Mallada, P.³; Abió Albero, S.⁴; Bueno Lozano, G.⁵; Llorente Cereza, M.T.⁵; Alijarde Lorente, R.⁶; Martín Calama, J.⁶; Calvo Ferrer, C.⁷; Perales Martínez, J.I.⁸; Feja Solana, C.⁹; Compés Dea, M.L.⁹; García Carpintero, G.⁹; González Pelegrín, B.³.

¹Centro de salud de Barbastro, Barbastro, España; ²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ³Hospital de Barbastro, Barbastro, España; ⁴Hospital General San Jorge, Huesca, España; ⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; ⁶Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España; ⁷Hospital de Alcañiz, Alcañiz, España; ⁸Hospital HC Miraflores, Zaragoza, España; ⁹Departamento 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.¹; Corraliza González, C.¹; Carrascón González-Pinto, L.¹; González Navarro, P.²; Huidobro Fernández, B.³; Rodríguez Sánchez, A.¹.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España; ³Hospital 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) μ 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 μ U/mL el 6.25 % ($n = 34$) y superiores a 10 μ 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 μ U/mL y el 4.77% ($n = 26$) niveles superiores a 10 μ 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 ²
	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 test²

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

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

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

Gen	Identificación rs	Prot.	Frec. Alélica (%) (Hetero/ Homocigosis) (n=153)	Frec. Poligénica (%) (Hetero. + Homocigot)	Edad debut	Autoinmunidad (Anti GAD/IA2/AI) N° AutoAc (n=153; al debut)	(Enf. Celíaca -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 ≥ 1 fracturas significativas, entendidas como aplastamiento vertebral o fracturas de huesos largos (≥ 2 en 1ª década, ≥ 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.

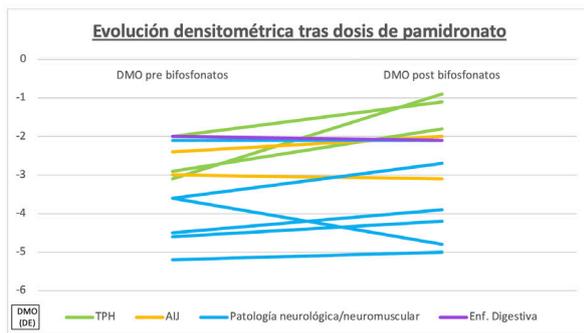
11 pacientes presentaron algún efecto secundario, siendo la hipocalcemia el preponderante y presente en todos ellos. 5 pacientes (28%) presentaron cuadro pseudogripal. Todos fueron autolimitados en el tiempo y bien tolerados. Sólo existió un caso de hi-

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 (± 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 ± 2.7 (5 -16.2) años.

Control-IQ: 13 pacientes (7 niños). Edad al inicio: 11.2 ± 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 ± 3.2 años. Ningún paciente presentó hipoglucemia grave el año previo.

MiniMed 780G: 23 pacientes (10 niños). Edad al inicio: 11.9 ± 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 ± 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
HbA1c (%)				
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
TIR (70-180 mg/dL)				
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
TBR1 (54-69 mg/dL)				
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
TBR2 (<54 mg/dL)				
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
TAR1(181-250 mg/dL)				
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
TAR2 (>250mg/dL)				
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
Glucosa media (mg/dL)				
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
GMI				
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
CV (%)				
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
% pacientes TIR>70%				
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.¹; Gomes Porras, M.²; Barreda Bonis, A.C.¹; Itza Martín, N.¹; Carcavilla Urqui, A.³; Ramírez Fernández, J.⁴; Pozo Román, J.⁵; Del Pozo, Á.⁶; Rodríguez Jiménez, C.⁷; González Casado, I.¹; Campos Barros, Á.⁶.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ³Complejo Hospitalario, Toledo, España; ⁴Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ⁵Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; ⁶INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid., Madrid, España; ⁷INGEMM, 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⁺, 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.¹; Arroyo Díez, F.J.¹; González De Buitrago Amigo, J.²; Galán Bueno, L.²; Montero Salas, A.³; Carlone Martín, J.⁴; Navas Matos, D.⁴; Núñez, B.⁵.

¹Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España; ²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; ³Hospital de Mérida, Mérida, España; ⁴Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España; ⁵Medtronic 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