REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)



Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2025

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2025

FUNDACIÓN SEEP

Premios *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* de la FSEEP

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio será convocado anualmente.

1. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.

2. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.

- Se convocarán **DOS premios anuales**:
- Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 €.
- Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 €.

3. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.

4. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.

5. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.

6. La entrega de los premios se realizará en el 47.º Congreso de la SEEP, que se celebrará del 28 al 30 de mayo de 2025.

7. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.

8. La participación en la convocatoria de los Premios implica la aceptación de las bases, así como el fallo inapelable del jurado.

REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Miembro de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia
Marta Ramón Krauel

Secretaría general
María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería
Enrique Palomo Atance

Vocales
Gema Grau Bolado
Constanza Navarro Moreno
Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA
C/ Castelló, 128 7ª Planta. 28006 Madrid
Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver https://www.seep.es.

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidenta
Isabel González Casado

Vicepresidentes
Julio Guerrero Fernández
Ana Coral Barreda Bonis
Luis Salamanca Fresno
Nerea Itza Martín
Paloma Ferreiro Mazón

Secretario
Atilano Carcavilla Urquí

Vocales
Jesús Argente Oliver
Jesús Pozo Román
Gabriel Angel Martos Moreno
María Güemes Hidalgo
Patricia Enes Romero
Beatriz García Cuartero
Belen Roldán Martín
Amparo Rodriguez Sanchez
María Sanz Fernández
Jaime Sánchez Cruz
Lucía Garzón Lorenzo
Purificación Ros Pérez
Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta
Marta Ramon Krauel

Vocales
Mª Aránzazu Escribano Muñoz
Enrique Palomo Atance
Gemma Grau Bolado
Constanza Navarro Moreno
Jacobo Pérez Sánchez
Isabel González Casado

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Lidia Castro-Feijóo

Directores asociados
Laura Audí Parera
Diego De Sotto Esteban
Concepción Fernández-Ramos
José Mª Gómez Vida
Gema Grau Bolado
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

COMITÉ DE HONOR

Presidenta del 47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Dra. Isabel González Casado

Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Dra. Marta Ramón Krauel

Subdirectora Médica del Hospital Materno Infantil de La Paz
Dra. Susana Noval Martín

Gerente Adjunto de Ordenación e Innovación Organizativa del Servicio Madrileño de Salud - SERMAS
Dra. Pilar Sánchez-Pobre Bejarano

Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid
Prof. Pilar López García

Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 8
08005 Barcelona

Caléndula 93
Complejo Miniparc III, Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid

Viale Abruzzi 13/a
20131 Milano

Edifício Premium Espaço Al. Fernão Lopes, nº 16ª - 7º andar, escritório 1
1495-190 Miraflores · Lisboa

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2025 SEEP

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

ISSN 2013-7788
Endocrinología pediátrica (Internet)

Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

© 2025 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (https://www.evidenze.com). Todos los derechos reservados.

Sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2025

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2025

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025
Madrid

Editorial

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica 8
47th Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology
Isabel González Casado

Conferencias

Inteligencia artificial y ChatGPT en la práctica de los profesionales de la salud de Endocrinología Pediátrica 9
Artificial Intelligence and ChatGPT in the Practice of Pediatric Endocrinology Healthcare Professionals
Cecilia Gudín Uriel

Medicina de precisión en Endocrinología Pediátrica 13
Precision Medicine in Pediatric Endocrinology
Jesús Argente

Metabolómica y endocrinología: camino recorrido y rutas por explorar 18
Metabolomics and Endocrinology: Paths Travelled and New Horizons to Explore
Coral Barbas Arribas

Mesa Redonda. Hiperinsulismo congénito

Estudio del hiperinsulinismo congénito mediante técnicas de imagen 21
The use of imaging techniques in the diagnosis of congenital hyperinsulinism
Fernando Mínguez, Javier Arbizu

Avances en el conocimiento genético del hiperinsulinismo congénito 26
Advances in the genetic understanding of congenital hyperinsulinism
Ángel Campos Barros

Delivering Safe and Effective Surgery in Congenital Hyperinsulinism 34
Cirugía segura y eficaz en hiperinsulinismo congénito
Iyad Zarifa, Mohammed Ibrahim, Omobolanle Fatona, Paul Farrelly, Indraneel Banerjee, Rakesh Sajjan, Sarah Worthington, Maria Salomon Estebanez, Ross J Craigie

Abordaje y nuevas terapias en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito 40
The treatment of congenital hyperinsulinism and new therapies
Diva D. De Leon-Crutchlow

Mesa Redonda. Tumores del sistema nervioso central

Genética de los tumores hipofisarios: hacia una medicina personalizada 46
Genetic aspects of pituitary tumours: towards personalized medicine
Luis Castaño, Itxaso Rica, Idoia Martínez de Lapiscina

Therapeutic management of craniopharyngiomas 55
Manejo terapéutico de los craneofaringiomas
Manuela Cerbone, Hoong-Wei Gan

Sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2025

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2025

47.º Congreso de la Sociedad Española de **Endocrinología Pediátrica**

28 - 30 de mayo de 2025
Madrid

Secuelas endocrinas de tumores de sistema nervioso central en pediatría 60
Endocrine sequelae of central nervous system tumors in pediatrics
Marta Ciaccio, Ana Feller, Carmen Riu, Elisa Vaiani, Mariana Costanzo, Isabel Di Palma, Noelia Dujovne, Natalia Gazek, Juan Manuel Lazzati, Verónica Zaidman, Mónica Warman, Marco Rivarola, Alicia Belgorosky, Daniel Alderete, Natalia Pinto, Silvia Gil, Gabriela Guercio

Cirugía endoscópica endonasal en adenomas hipofisarios en la infancia 67
Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas in childhood
José Hinojosa, Victoria Becerra

Encuentro con el Experto

Inmunoterapia y preservación de las células beta del páncreas en la diabetes de tipo 1 68
Inmunotherapy to preserve pancreatic beta cells in type 1 diabetes
Roque Cardona Hernández

Diagnóstico, nuevos conocimientos genéticos y manejo de la hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia 71
Diagnosis, new genetic knowledge and management of hypercholesterolemia in childhood and adolescence
Lourdes Rey Cordo

2022 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Pediatric Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma 84
Directrices de la Asociación Europea de Tiroides de 2022 para el tratamiento de los nódulos tiroideos pediátricos y el carcinoma diferenciado de tiroides
Sarah Clement

Tratamiento farmacológico en obesidad de etiología genética en niños y adolescentes 85
Pharmacological treatment in pediatric genetic obesity
Gabriel Ángel Martos Moreno, Jesús Argente

Tratamiento farmacológico de la obesidad de causa no genética en niños y adolescentes 89
Pharmacological treatment of non-genetic obesity in children and adolescents
Irene Bretón, Henar Casal, Cynthia González-Antigüedad, Laura Oliva, Amparo Rodríguez

Resúmenes

Comunicaciones orales. Premios FSEEP 98
Comunicaciones orales 107
Pósteres. Premios FSEEP 131
Pósteres 139

Índice de autores 316

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2025

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2025

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025
Madrid

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Conferencias		
9	Inaugural. Inteligencia artificial y ChatGPT en la práctica de los profesionales de la salud de Endocrinología Pediátrica	28-mayo-25	1
13	Extraordinaria. Medicina de precisión en Endocrinología Pediátrica	29-mayo-25	1
18	Clausura. Metabolómica y endocrinología: camino recorrido y rutas por explorar	30-mayo-25	1
	Mesa Redonda. Hiperinsulismo congénito		
21	Estudio del hiperinsulinismo congénito mediante técnicas de imagen	29-mayo-25	3
26	Avances en el conocimiento genético del hiperinsulinismo congénito	29-mayo-25	1
34	Delivering Safe and Effective Surgery in Congenital Hyperinsulinism	29-mayo-25	4
40	Abordaje y nuevas terapias en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito	29-mayo-25	2
	Mesa Redonda. Tumores del sistema nervioso central		
46	Genética de los tumores hipofisarios: hacia una medicina personalizada	30-mayo-25	1
55	Therapeutic management of craniopharyngiomas	30-mayo-25	2
60	Secuelas endocrinas de tumores de sistema nervioso central en pediatría	30-mayo-25	3
67	Cirugía endoscópica endonasal en adenomas hipofisarios en la infancia	30-mayo-25	4
	Encuentro con el Experto		
68	Inmunoterapia y preservación de las células beta del páncreas en la diabetes de tipo 1	29-mayo-25	1
71	Diagnóstico, nuevos conocimientos genéticos y manejo de la hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia	29-mayo-25	2
84	2022 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Pediatric Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma	30-mayo-25	1
85	Tratamiento farmacológico en obesidad de etiología genética en niños y adolescentes	30-mayo-25	2
89	Tratamiento farmacológico de la obesidad de causa no genética en niños y adolescentes	30-mayo-25	2
	Comunicaciones Orales		
98	Premios FSEEP	28-mayo-25	1-8
107	Crecimiento	28/29-mayo-25	9-11
110	Displasias óseas	28/29-mayo-25	12-14
113	ADS	28/29-mayo-255	15
114	Genética	28/29-mayo-255	16
115	Gónadas-Pubertad	28/29-mayo-25	17
116	Tiroides	28/29-mayo-25	18-22
120	Metabolismo y nutrición	28/29-mayo-25	23,24,29-32
122	Diabetes/Páncreas endocrino	28/29-mayo-25	25-28

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2025

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2025

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025
Madrid

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Pósteres		
131	Premios FSEEP	28-mayo-25	1-8
139	Crecimiento	28/29-mayo-25	9-23,119-121,129,130,159-162
151	Diabetes/Páncreas endocrino	28/29-mayo-25	24-38,69-81,99-108,166-173
165	Tiroides	28/29-mayo-25	39-53,136-138,192-195
178	Metabolismo y nutrición	28/29-mayo-25	54-68,82,83,145-148,196-202
206	Misceláneas	28/29-mayo-25	84,85,149-158,203-205
208	Suprarrenales	28/29-mayo-25	86-98,185-191
230	ADS	28/29-mayo-25	109-112,174-177
233	Genética	28/29-mayo-25	113-118,182-184
242	Displasias óseas	28/29-mayo-25	122-128,163-165
250	Hipotálamo-Hipófisis	28/29-mayo-25	131-135,178-181
257	Gónadas-Pubertad	28/29-mayo-25	139-141
259	Paratiroides - Metabolismo óseo	28/29-mayo-25	142-144

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.967

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

47th Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology

Isabel González Casado

Presidenta del 47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Jefa de Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Bienvenidos al 47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, evento que la ciudad de Madrid, con su reconocida tradición cosmopolita, tiene el honor de albergar.

En nombre del comité organizador, os manifiesto mi más profundo agradecimiento por vuestra asistencia y participación en este encuentro tan trascendental para nuestra comunidad científica.

Este Congreso es una oportunidad única para compartir conocimientos, debatir los últimos avances científicos de nuestra disciplina, y fortalecer los lazos profesionales y de amistad que nos unen.

Con el lema 'Avanzando hacia una medicina de precisión', hemos elaborado el programa científico intentando actualizar temas y profundizando en el conocimiento de la patología endocrinológica infantil más prevalente. Los rápidos avances en el conocimiento científico de la medicina, en general, y de la endocrinología pediátrica, en particular, nos obligan a una actualización continuada, y este encuentro es una excelente oportunidad para poder hacerlo.

El objetivo final de esta medicina de precisión, como veremos a lo largo del Congreso, es aproximarnos de la manera más precisa y rigurosa posible al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que nos competen, con la misión final de ofrecer a nuestros pacientes la mejor atención médica posible.

Esperamos que todos disfrutéis del programa que con tanto cariño y esmero hemos elaborado.

Os animamos a aprovechar al máximo esta reunión, a colaborar e intercambiar ideas, y a contribuir con vuestra experiencia y vuestro entusiasmo. Estamos seguros de que juntos haremos que este evento sea un éxito y una experiencia memorable para todos.

Quiero acabar mostrando mi agradecimiento a todos los miembros de la junta directiva y del comité organizador, a todos los ponentes y moderadores, a los participantes, a las casas comerciales, al comité editorial de esta revista y a todos los que han contribuido a que este Congreso sea posible.

Gracias por vuestra confianza y participación.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.968

Inteligencia artificial y ChatGPT en la práctica de los profesionales de la salud de Endocrinología Pediátrica

Artificial Intelligence and ChatGPT in the Practice of Pediatric Endocrinology Healthcare Professionals

Cecilia Gudín Uriel

Directora de Gudinfo. Consultora en documentación científica y formadora en competencias digitales y TIC aplicadas a la gestión y difusión de información científica. Madrid

Resumen

La inteligencia artificial (IA) ha experimentado un rápido avance en las últimas décadas y sus aplicaciones se han vuelto cada vez más comunes en nuestra vida cotidiana: desde Google Maps a las recomendaciones de Netflix o PubMed.

Vivimos un momento apasionante y prometedor. En los últimos dos años ha habido una explosión de herramientas basadas en IA generativa. Del mismo modo que Google revolucionó la búsqueda de información, herramientas basadas en IA generativa, como ChatGPT o Perplexity, están redefiniendo cómo buscamos, accedemos, procesamos y elaboramos información. Y también cómo interactuamos con los sistemas.

Veamos, en la práctica, herramientas que podemos usar hoy centrándonos en algunos de los desafíos diarios a los que se enfrentan los profesionales de la endocrinología pediátrica en su día a día, como pueden ser la actualización continua y la comunicación con los pacientes.

Introducción a la inteligencia artificial

La IA se define como el campo del conocimiento de la informática que estudia la capacidad de los ordenadores para realizar tareas que normalmente consideraríamos propias de la inteligencia humana, como el aprendizaje, la toma de decisiones o la resolución de problemas[1].

La IA ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas gracias a avances en el aprendizaje automático, las redes neuronales y el procesamiento del lenguaje natural. Este progreso ha sido impulsado por la creciente disponibilidad de datos en formato digital y el aumento de la capacidad de cómputo con un coste cada vez menor[2].

La aplicación de técnicas de aprendizaje automático en el ámbito de la salud permite mejorar la precisión diagnóstica y la personalización de tratamientos. En endocrinología pediátrica, al aprovechar grandes conjuntos de datos y técnicas analíticas, los modelos de IA predictiva han demostrado resultados prometedores en la identificación de patrones clínicos en enfermedades como la diabetes mellitus de tipo 1, la pubertad precoz y la obesidad infantil, o el análisis de datos biomédicos basados en imágenes médicas (radiografías para edad ósea, detección de nódulos tiroideos y reconocimiento facial para el diagnóstico de síndromes endocrinos)[3,4].

La irrupción de la IA generativa marcó un punto de inflexión, especialmente con la llegada de ChatGPT de OpenAI al público general a finales de 2022[3,5]. Su accesibilidad y facilidad de uso han impulsado una rápida adopción de herramientas basadas en IA por parte de los usuarios finales y el enriquecimiento del ecosistema de aplicaciones basadas en estas tecnologías para diferentes fines, como la redacción de textos, la generación de imágenes, al análisis y síntesis de la bibliografía científica[6,7].

Instrucciones o *prompts*

El procesamiento del lenguaje natural y los modelos de lenguaje han cambiado la forma en que interactuamos con los sistemas[8]. Ahora vamos a hacerlo en lenguaje natural y en formato conversación. Tenemos

que aprender a comunicarnos con estos asistentes e ir viendo cuál es la mejor estrategia para conseguir los resultados que buscamos. En general, buscamos respuestas precisas y de alta calidad, en contraposición a resultados genéricos y poco útiles.

Las recomendaciones básicas para elaborar una consulta o instrucción, también llamadas *prompts,* son las siguientes[9,10]:

Proporcionar contexto relevante, definir la acción requerida y establecer restricciones y formato son los elementos más relevantes. Se trata de definir, QUÉ queremos que haga (un verbo de acción), POR QUÉ queremos que lo haga (contexto) y CÓMO esperamos que lo haga (formato). También podemos asignar un papel específico a ChatGPT y proporcionar ejemplos concretos.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que la primera respuesta no suele ser la óptima y que, en general, se obtienen mejores resultados tras varios intercambios en la conversación. Tenemos que acostumbrarnos a pulir la respuesta a través de la iteración con el modelo (conversación).

ChatGPT, Perplexity y OpenEvidence

A continuación, presentamos tres herramientas basadas en IA y casos de uso de utilidad para la práctica asistencial, investigadora y docente del profesional de endocrinología pediátrica.

Asistentes conversacionales multimodales. ChatGPT

ChatGPT es un modelo de lenguaje de gran tamaño basado en la arquitectura *Generative Pretrained Transformer.* Se entrena mediante aprendizaje supervisado y aprendizaje por refuerzo, y genera respuestas coherentes, contextualizadas y adaptadas a una amplia variedad de consultas. Su funcionamiento se basa en el análisis y generación de texto en lenguaje natural, aprovechando grandes volúmenes de datos para predecir la siguiente palabra en una conversación o texto.

Gemini (Google), Claude (Anthropic) y DeepSeek son algunas de las alternativas a ChatGPT. Ofrecen versiones gratuitas con acceso limitado a las funcionalidades más avanzadas, así como modelos avanzados que evolucionan constantemente. Cada uno cuenta con varias versiones de los modelos, en función de las capacidades de multimodalidad y razonamiento o el número de parámetros del modelo.

Las nuevas versiones de estos modelos son cada vez más versátiles y capaces de abordar una amplia gama de tareas, desde respuestas rápidas hasta razonamientos complejos o la recientemente incorporada función de 'investigación profunda'.

Motores de búsqueda potenciados con IA. Perplexity

Perplexity utiliza modelos de lenguaje para interpretar consultas, buscar información en la web y generar respuestas con citas y enlaces a las fuentes originales, lo que facilita la transparencia y la verificación de la información. Además, permite elegir entre distintos modelos de IA para cada consulta y, desde febrero de 2025, ofrece en su versión gratuita varias consultas diarias con su función de 'Investigación profunda' o *Deep Research*.

Motores de búsqueda especializados en medicina. OpenEvidence

OpenEvidence es un motor de búsqueda diseñado para profesionales sanitarios. Indexa diariamente contenidos de revistas médicas y elabora respuestas fundamentadas en evidencia científica. Su acceso es gratuito para médicos, aunque requiere identificación profesional.

Casos de uso

Atención y comunicación con el paciente

Uno de los retos que enfrentan los endocrinopediatras es la comunicación con sus pacientes, que en este caso suele implicar tratar con los padres y con los pacientes, de ahí la utilidad de ChatGPT para adaptar y generar materiales para pacientes, redacción y locución de explicaciones personalizadas sobre enfermedades y tratamientos adaptadas a las necesidades y el nivel de comprensión de cada paciente de la consulta endocrinología pediátrica, etc. Esto contribuye a mejorar la comunicación médico-paciente[11,12].

Además, la capacidad de estos modelos para automatizar la redacción de notas clínicas reduce la carga administrativa y permite a los médicos centrarse en la atención del paciente[13].

Investigación y actualización científica

El acceso a información científica actualizada es esencial para los endocrinólogos pediátricos. Herramientas como ChatGPT pueden facilitar la síntesis de artículos y la generación de resúmenes estructurados o mapas mentales. Permite una lectura interactiva de los artículos. También puede sugerir ideas para proyectos de investigación y formular hipótesis basadas en bibliografía previa[6,12,14].

Docencia

Modelos como ChatGPT pueden facilitar la generación de materiales educativos, preguntas de evaluación y simulaciones clínicas. Su capacidad para estructurar información permite a los docentes crear contenido adaptado a distintos niveles de formación[15-17].

Sin embargo, es fundamental recordar que ChatGPT, al menos en sus modelos más básicos, no verifica fuentes ni accede a bases de datos médicas en tiempo real. La responsabilidad de verificar la precisión, la fiabilidad y la actualización de la información recae sobre el profesional que la utiliza.

Limitaciones y desafíos

A pesar de su potencial, la integración de la IA en la práctica médica presenta importantes limitaciones y desafíos. Las respuestas generadas por estos modelos pueden ser variables y contener imprecisiones (alucinaciones), sesgos y falta de contexto clínico[18,19], por lo que es imprescindible una supervisión rigurosa por parte del profesional de la salud. Además, existen desafíos éticos y regulatorios relacionados con la privacidad de los datos, la validación de la información[20] y el cumplimiento de normativas en el uso de IA en entornos sanitarios. También es fundamental el desarrollo de las competencias y habilidades clave en los profesionales para integrar estas tecnologías con confianza y criterio.

Por todo ello, la adopción de estas herramientas debe realizarse con un enfoque crítico, asegurando su implementación de manera segura y efectiva para la toma de decisiones clínicas.

Conclusión

Conozcamos las fortalezas y debilidades de la IA y empecemos a utilizar estas aplicaciones como asistentes en tareas concretas. Familiaricémonos con su funcionamiento, aprendamos a utilizarlas y, sobre todo, entendamos cuándo no debemos usarlas.

Cada vez contamos con más herramientas que pueden aportar valor en la práctica clínica, la investigación y la docencia en endocrinología pediátrica. Hemos explorado tres aplicaciones en distintos escenarios, que representan una muestra de lo que ya tenemos a nuestra disposición.

Hemos visto la importancia de formular preguntas de manera adecuada para obtener respuestas precisas. Tengamos en cuenta que estos sistemas son generativos y presentan una alta variabilidad en los resultados. No son fiables al 100% y están en constante evolución. El uso responsable y ético depende de nosotros. La verificación de la información en las fuentes originales y el pensamiento crítico siguen siendo nuestra responsabilidad para garantizar la calidad y la seguridad en la práctica médica.

Enlace a los recursos mencionados

ChatGPT: https://chatgpt.com/.
Perplexity: https://www.perplexity.ai/.
OpenEvidence: https://www.openevidence.com/.
Gemini: https://gemini.google.com/.
Claude: https://claude.ai/.
DeepSeek: https://www.deepseek.com/.

Bibliografía

1. Montero-Delgado JA, González-Pérez Y, Montero-Delgado JA, González-Pérez Y. Hola Chat GPT, ¿qué hace una inteligencia artificial como tú en una farmacia hospitalaria como ésta? Rev OFIL 2023; 33: 117-20.

2. Lumbreras S, Rayón A. Informe España 2023. Parte 2. La revolución de la Inteligencia Artificial. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, Cátedra J.M. Martín Patino; 2023.

3. Dimitri P, Savage MO. Artificial intelligence in paediatric endocrinology: conflict or cooperation. J Pediatr Endocrinol Metab 2024; 37: 209-21.

4. Winkelman J, Nguyen D, vanSonnenberg E, Kirk A, Lieberman S. Artificial Intelligence (AI) in pediatric endocrinology. J Pediatr Endocrinol Metab 2023; 36: 903-8.

5. Mesko B. The ChatGPT (generative artificial intelligence) revolution has made artificial intelligence approachable for medical professionals. J Med Internet Res 2023; 25: e48392.

6. Berrami H, Jallal M, Serhier Z, Othmani MB. Exploring the horizon: the impact of ai tools on scientific research. Data Metadata 2024; 3: 289.

7. Pinzolits R. AI in academia: an overview of selected tools and their areas of application. MAP Educ Humanit 2023; 4: 37-50.

8. Gates B. The Age of AI has begun. Gatesnotes-Com n.d. https://www.gatesnotes.com/The-Age-of-AI-Has-Begun. Fecha última consulta: 17.04.2023.

9. Barrera E. IA en Salud | @ernestob. Recur Framew sobre IA en Salud 2024. https://ernestobarrera.github.io/ia-salud.html. Fecha última consulta: 17.03.2025).

10. Vogel M. The perfect prompt: a prompt engineering cheat sheet. The Generator 2024. https: //medium.com/the-generator/the-perfect-prompt-prompt-engineering-cheat-sheet-d0b9c62a2bba. Fecha última consulta: 28.08.2024.

11. Gorris MA, Randle RW, Obermiller CS, Thomas J, Toro-Tobon D, Dream SY, et al. Assessing ChatGPT's capability in addressing thyroid cancer patient queries: a comprehensive mixed-methods evaluation. J Endocr Soc 2025; 9: bvaf003.

12. Goktas P, Grzybowski A. Assessing the impact of ChatGPT in dermatology: a comprehensive rapid review. J Clin Med 2024; 13: 5909.

13. PabloMalo. Scribe, un proyecto con IA para 'mirar a los ojos del paciente' en la consulta. iSanidad 2024. https: //isanidad.com/311979/scribe-un-proyecto-con-ia-para-mirar-a-los-ojos-del-paciente-en-la-consulta/. Fecha última consulta: 12.03.2025.

14. Flanagin A, Kendall-Taylor J, Bibbins-Domingo K. Guidance for authors, peer reviewers, and editors on use of ai, language models, and chatbots. JAMA 2023; 330: 702-3.

15. Cabañuz C, García-García M. ChatGPT es un estudiante por encima de la media en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y un colaborador excelente en la elaboración de material docente. Rev Esp Patol 2024; 57: 91-6.

16. Tarkoff J, Martinez Sanchez AG. 7870 Exploring the role of ChatGPT In pediatric endocrinology education; exam preparation and question generation. J Endocr Soc 2024; 8: bvae163-1044.

17. Kıyak YS, Kononowicz AA. Case-based MCQ generator: a custom ChatGPT based on published prompts in the literature for automatic item generation. Med Teach 2024; 46: 1018-20.

18. Dave T, Athaluri SA, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. Front Artif Intell 2023; 6: 1169595.

19. European Commission. Living guidelines on the responsible use of generative AI in research | Research and innovation 2024. https: //research-and-innovation.ec.europa.eu/document/2b6cf7e5-36ac-41cb-aab5-0d32050143dc_en. Fecha última consulta: 05.09.2024.

20. Loftus TJ, Tighe PJ, Ozrazgat-Baslanti T, Davis JP, Ruppert MM, Ren Y, et al. Ideal algorithms in healthcare: Explainable, dynamic, precise, autonomous, fair, and reproducible. PLOS Digit Health 2022; 1: e0000006.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.969

Medicina de precisión en Endocrinología Pediátrica

Precision Medicine in Pediatric Endocrinology

Jesús Argente

Departamentos de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y Universidad Autónoma de Madrid
CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid
Instituto IMDEA. Madrid

Sobre la aproximación terminológica

En medicina, en general y, en pediatría, en particular, surgen constantemente términos y expresiones que logran fortuna en la bibliografía médica. Es este el caso de la 'medicina de precisión'. Con el paso del tiempo, todos creemos entender su significado, aunque con frecuencia es menester explicar con rigor científico el contenido de lo que se expresa.

Desde que en el año 2015 el presidente estadounidense Barack Obama anunciara en el *State of the Union Address* una 'Iniciativa de Medicina de Precisión' *(Precision Medicine Initiative)* con el objetivo de revolucionar el modo de mejorar la salud y la investigación en el tratamiento de la enfermedad y, muy en particular, del cáncer y la diabetes, 'proporcionando el acceso a una información personalizada para mantener la salud de todos y conseguir una nueva era de la medicina', se han ido generando amplios progresos, que pueden y deben repercutir en toda la humanidad.

La 'medicina de precisión', en ocasiones denominada 'medicina personalizada' o 'medicina individualizada', se aplica a la prevención y el tratamiento de enfermedades que muestran diferencias en genes, ambiente y estilos de vida. Estos términos emplean información sobre el genoma del individuo, su ambiente y estilo de vida, que conducen a la toma de decisiones médicas. El objetivo final de la medicina de precisión radica en proporcionar una aproximación rigurosa para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades[1]. Hoy podemos afirmar que la medicina de precisión es medicina personalizada.

En la actualidad, ya disponemos de medicina de precisión para el tratamiento de algunos cánceres y enfermedades genéticas raras, con una investigación intensa en algunas enfermedades crónicas, focalizándose de forma precisa en dianas personalizadas con el empleo de *big data*, cuyo objetivo final es la realización de un diagnóstico específico, la aplicación de tratamientos selectivos y la prevención personalizada, proactiva, predictiva y precisa.

La medicina de precisión nos proporciona innovaciones en disciplinas como la genómica, la metabolómica, las ciencias biomédicas y las ciencias medioambientales, empleando tecnologías como la salud móvil, la imagen, los *big data,* la inteligencia artificial y las redes de relaciones sociales, constituyendo la intersección entre las personas, su ambiente, cambios en marcadores de salud y enfermedad, y factores sociales y de conducta en el tiempo. Junto con ello, la medicina de precisión analiza con detalle cambios en factores individuales y poblacionales, y su interacción en el tiempo.

La Universidad de California Davis ha desarrollado un modelo de precisión con varios elementos de enorme relevancia para las personas, que incluyen los que siguen: a) personas: representan a los pacientes y a la población, analizando elementos como sexo, edad, datos demográficos y datos electrónicos de salud; b) marcadores: focalizados en datos de salud y enfermedad, incluyendo genética, genómica, metabolómica, farmacogenómica y otras plataformas disciplinas ómicas; c) exposoma: analiza las exposiciones o influencias ambientales sobre las personas y las poblaciones, como el microbioma, la interacción intestino-cerebro y factores ambientales externos (socioeconómicos, agricultura, calidad de los alimentos y dieta)[2,3]; y d) salud conductual: está conformada por elementos como el ejercicio, la adicción, la ansiedad y diferentes tipos de opciones de vida.

Ziegelstein[4] ha propuesto un nuevo término 'ómico' denominado *'personomics'* para añadirlo a la lista de medicina de precisión. Representa el enlace perdido en la evolución de la medicina de precisión, que debería ser realmente personalizada, e indica que *'personomics'* reconoce que los sujetos se distinguen no solo por su variabilidad biológica, sino también por sus características personales, elementos de salud, apoyos sociales, recursos financieros y otras circunstancias únicas vitales que tienen efectos importantes sobre cómo y cuándo una alteración de su salud podrá manifestarse y cómo responderá al tratamiento.

En la actualidad, se considera que es muy relevante desarrollar una medicina personalizada sobre una visión más amplia de la salud, dado que existe una evidencia considerable de la influencia de varios factores externos sobre el funcionamiento biológico de los diferentes niveles 'ómicos' tanto en animales como en el ser humano, incluyendo la expresión génica a través de los cambios epigenéticos.

Más recientemente, los exosomas, las microvesículas y los micro-ARN[5] representan aspectos de enorme interés en la medicina, con un gran potencial para transformar el diagnóstico y el tratamiento de diversas enfermedades, desempeñando una función relevante en la medicina personalizada y sus aspectos terapéuticos[6].

En conclusión, los términos de medicina de precisión y medicina personalizada están teniendo una enorme fortuna en la bibliografía médica y se consolidan paulatinamente, si bien sobre la definición actual aún deben concretarse de forma eficaz todos los elementos que confluyen en el modelo completo de salud y sus factores individualizados.

Sobre la medicina de precisión en endocrinología pediátrica

La pediatría y sus especialidades están ganando solidez y respeto internacional en su participación en el campo de la medicina de precisión, debido, fundamentalmente, a sus aportaciones en el terreno genético y en las diferentes aportaciones 'ómicas'.

En estas últimas décadas, la endocrinología pediátrica, en particular, está experimentando un desarrollo espectacular en diferentes enfermedades en la medicina de precisión[7], con extraordinarias aportaciones diagnóstico-terapéuticas, que se describirán con detalle en esta conferencia extraordinaria.

Valga precisar, como ejemplos, algunas de las que se describen a continuación:

- Es menester indicar los avances efectuados en el terreno del hipocrecimiento, ya armónico, ya disarmónico, en los últimos años. En efecto, la sólida descripción de cuadros clínicos con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (GH) *(GH1, GHRHR, BTK, RNPC3)* o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (*POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1*)[8-11], la descripción de enfermedades debidas a alteraciones genéticas periféricas en el eje de la GH-factor de crecimiento insulínico (IGF) (*GHR, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, PAPP-A2*)[12], las entidades con talla baja y micocefalia (*RNU4ATAC, PCNT, ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6, GMNN, CDC45L, MCM5, PLK4, Seckel Syndrome Spectrum Disorders,* incluyendo las recientes variantes en *SLF2* y *SMC5*)[13] y los avances en la comprensión de los cuadros clínicos de talla baja disarmónica debida a osteocrondrodisplasias (*SHOX, NPR2, NPPC, ACAN, IHH, FGFR3, COL2A1*, entre otros), con específicos procederes terapéuticos[14,15].

- Los avances diagnóstico-terapéuticos en los pacientes con obesidades, fundamentalmente monogénicas (*LEP, LEPR, POMC, PCSK1, SH2B2, NCOA1, MC4R*, entre otros), sindrómicas (*ALMS1, MAGEL2, PHIP, TBX3*, genes asociados a *BBS*) o poligénicas, están siendo de extraordinaria relevancia en la práctica clínica[16-19].

- De gran relevancia son, asimismo, los avances efectuados en la aproximación genética a los pacientes con pubertad precoz central *(KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1, MECP2),* pubertad precoz periférica *(GNAS1, LHR, NR0B1),* pubertad precoz retrasada o hipogonadismo hipogonadotrópico (*ANOS1*, *FGFR1*, *FGF17*, *FGF8*, *IL17RD*, *PROK2, PROKR2*, *HS6ST1*, *FEZF1, DCC, NTN1*, *NDNF*, *SOX10*, *DUSP6*, *FLRT3*, *SPRY4*, *KLB*, *WDR11*, *CHD7, TAC3,TACR3, GNRH1*, *GNRHR, FSHB, LHB*, entre otros)[20-25].

- De enorme importancia han sido los avances en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus neonatal, transitoria o permanente (*PLAGL1/HYMAI, ZFP57, PDX1, PTF1A, HNF1B, RFX6, GATA6, GATA4, GLIS3, NEUROG3,NEUROD1, PAX6, MNX1,NKX2, KCNJ11, ABCC8, INS, GCK, SLC2A2, SLC19A2, EIF2AK3, FOXP3,* entre otros), los subtipos de diabetes de tipo MODY *(GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B)* y entidades sindrómicas con resistencia a la insulina[26-29].

En las enfermedades arriba descritas pueden aplicarse tratamientos específicos[30-36], completando las diferentes fases de la medicina de precisión.

- Los avances en el conocimiento de los mecanismos reguladores del metabolismo fosfocálcico han permitido el desarrollo de tratamientos específicos, bien etiológicos/sustitutivos, como en el caso de la hipofosfatasia (deficiencia de la fosfatasa alcalina no específica de tejido, debida a mutaciones en el gen ALPL), para la que dis-

ponemos actualmente tratamiento de reemplazo enzimático, bien mecanísticos, como en el caso del raquitismo hipofosfatémico ligado a X, en el que el tratamiento con burosumab ha permitido optimizar los resultados terapéuticos, limitados con el tradicional tratamiento sustitutivo[37-40].

- El empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos en función de las bases fisiopatológicas de las patologías constituye un claro exponente de medicina y terapia de precisión y está experimentando una importante eclosión en todos los ámbitos de la medicina. En el campo de la endocrinología pediátrica, además del mencionado burosumab, la aprobación del tratamiento con evinacumab[41] para los casos de hipercolesterolemia familiar homocigota y el desarrollo, entre otros, del teplizumab[42] para su empleo en las fases preclínicas de la diabetes mellitus de tipo 1 constituyen buenos ejemplos.

En conclusión, la era de la medicina de precisión está entre nosotros. El incremento de nuestros conocimientos y los mejores recursos diagnóstico-terapéuticos harán de ella una mejor medicina, y comportará un mejor diagnóstico y una más adecuada terapia de las enfermedades de nuestros pacientes.

La aplicación de tecnologías digitales a corto y largo plazo en las enfermedades endocrinológicas y metabólicas está teniendo un amplio empleo y desarrollo internacionalmente y, muy especialmente, en el control de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y trastornos del crecimiento, con especial atención a nuevas vías de educación y comunicación, y al desarrollo que puedan aportar los robots interactivos y la inteligencia artificial en el presente y el futuro.

Los pacientes y los facultativos deberán valorar de forma rigurosa las necesidades y la eficacia de las herramientas de salud digital que puedan requerirse para una adecuada medicina de precisión y personalizada.

Nuestro sistema de salud debe asumir los nuevos retos que plantea la medicina de precisión, tanto en personal como en infraestructuras, que son y serán imprescindibles para poder aplicar nuestros conocimientos y ofertar a nuestros pacientes nuestros mejores recursos.

Bibliografía

1. Delpierre C, Lefèvre T. Precision and personalized medicine: What their current definition says and silences about the model of health they promote. Implication for the development of personalized health. Front Sociol 2023; 8: 1112159.

2. Senier L, Brown P, Shostak S, Hanna B. The socio-exposome: advancing exposure science and environmental justice in a post-genomic era. Environ Sociol 2017; 3: 107-121.

3. Vineis P, Barouki R. The exposome as the science of social-to-biological transitions. Environ Int 2022; 165. 107312.

4. Ziegelstein RC. Personomics: the missing link in the evolution from precision medicine to personalized medicine. J Pers Med 2017; 7: 11.

5. Lorite P, Domínguez JN, Palomeque T, Torres MI. Extracellular vesicles: advanced tools for disease diagnosis, monitoring, and therapies. Int J Mol Sci 2025; 26: 189.

6. Yang PC, Jeng MT, Yarov-Yarovoy V, Santana LF, Vorobyov I, Clancy CE. Toward digital twin technology for precision medicine. JACC Clin Electrophysiol 2024; 10: 359-64.

7. Fernandez-Luque L, Al Herbish A, Al Shammari R, Argente J, Bin-Abbas B, Deeb A, et al. Digital health for supporting precision medicine in paediatric endocrinology disorders: opportunities for improved patient care. Front Pediatr 2021; 9: 715705.

8. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of growth disorders-wchich patients require genetic testing? Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 602.

9. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 499-522.

10. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. EMBO Mol Med 2014; 6: 299-306.

11. Akin L, Rizzoti K, Gregory LC, Corredor B, Le Quesne Stabej P, Williams H, et al. Pathogenic variants in RNPC3 are associated with hypopituitarism and primary ovarian insufficiency. Genet Med 2022; 24: 384-397.

12. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. EMBO Mol Med 2016; 8: 363-74.

13. Grange LJ, Reynolds JJ, Ullah F, Isidor B, Shearer RF, Latypova X, , et al. Pathogenic variants in SLF2 and SMC5 cause segmented chromosomes and mosaic variegated hyperploidy. Nat Commun 2022; 13: 6664.

14. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology and genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet A 2023; 191: 1164-209.

15. Benito-Sanz S, Gorbenko del Blanco D, Huber C, Thomas NS, Aza-Carmona M, Bunyan D, et al. Characterization of SHOX deletions in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) reveals genetic heterogeneity and no recombination hotspots. Am J Hum Genet 2006; 79: 409-14.

16. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. The complex web of obesity: from genetics to precision medicine. Expert Rev Endocrinol Metab 2024; 19: 403-18.

17. Kühnen P, Argente J, Clément K, Dollfus H, Dubern B, Farooqi S, et al. IMPROVE 2022 International Meeting on Pathway-Related Obesity: vision of excellence. Clin Obes 2024; 14: e12659.

18. Argente J, Tena-Sempere M. Clinical and molecular features of patients with leptin and leptin receptor deficiency: lessons of 25 years of research. J Clin Endocrinol Metab 2023; 109: e424-5.

19. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, et al. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 57-68.

20. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 203-216.

21. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. Endocr Rev 2023; 44: 193-221.

22. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by *MKRN3* Mutations. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 1041-50.

23. Montenegro L, Labarta JI, Piovesan M, Canton APM, Corripio R, Soriano-Guillén L, et al. Novel genetic and biochemical findings of DLK1 in children with central precocious puberty: a Brazilian-Spanish study. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa461.

24. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101262.

25. Canton APM, Tinano FR, Guasti L, Montenegro LR, Ryan F, Shears D, et al. Rare variants in the MECP2 gene in girls with central precocious puberty: a translational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 545-54.

26. McCullough ME, Letourneau-Freiberg LR, Naylor RN, Greeley SAW, Broome DT, Tosur M, et al. Advancing monogenic diabetes research and clinical care by creating a data commons: The Precision Diabetes Consortium (PREDICT). J Diabetes Sci Technol 2025; [Online ahead of print].

27. O CK, Fan YN, Fan B, Lim C, Lau ESH, Tsoi STF, et al. Precision medicine to redefine insulin secretion and monogenic diabetes-randomized controlled trial (PRISM-RCT) in Chinese patients with ypung-onset diabetes: design, methods and baseline characteristics. BMJ Open Diabetes Res Care 2024; 12: e004120.

28. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2022: the diagnosis and management of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022; 23: 1188-211.

29. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, stating, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr 2024; 11: 1-30.

30. Martos-Moreno GÁ, Travieso-Suárez L, Pozo-Román J, Muñoz-Calvo MT, Chowen JA, Frilander MJ, et al. Response to growth hormone in patients with RNPC3 mutations. EMBO Mol Med 2020; 12: e13132.

31. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, Chowen JA, Martos-Moreno GÁ, Hawkins F, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor-1 improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3879-83.

32. Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol 2025; [Online ahead of print].

33. Tillman EM, Mertami S. Precision medicine to identify, prevent, and treat pediatric obesity. Pharmacotherapy 2024; 44: 939-47.

34. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and sa-

fety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 960-970.

35. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 859-68.

36. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 29-37.

37. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. An Pediatr (Engl Ed) 2018; 88: 356.e1-11.

38. Tenorio J, Álvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, Martos-Moreno GÁ, Mandrile G, de la Flor Crespo M, et al. Molecular and clinical análisis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. Am J Med Genet A 2017; 173: 601-610.

39. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int 2024; 35: 431-8.

40. Ali DS, Mirza RD, Hussein S, Alsarraf F, Alexander RT, Abu Alrob H, et al. Systematic review: efficacy of medical therapy on outcomes important to pediatric patients with X-linked hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2025; [Online ahead of print].

41. Blom DJ, Marais AD, Raal FJ. Homozygous familial hypercholesterolemia treatment: new developments. Curr Atheroscler Rep 2025; 27: 22.

42. Ajmal N, Bogart MC, Khan P, Max-Harry IM, Healy AM, Nunemaker CS. Identifying promising immunomodulators for type 1 diabetes (T1D) and islet transplantation. J Diabetes Res 2024; 2024: 5151171.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.970

Metabolómica y endocrinología: camino recorrido y rutas por explorar

Metabolomics and Endocrinology: Paths Travelled and New Horizons to Explore

Coral Barbas Arribas

Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO). Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. CEU Universities. Boadilla del Monte, Madrid

Introducción

La metabolómica ha emergido como una herramienta clave en las ciencias ómicas, proporcionando una perspectiva integral de los cambios metabólicos que reflejan el estado fenotípico del organismo. A diferencia de otras disciplinas ómicas, como la genómica o la transcriptómica, que exploran niveles más estáticos de información biológica, la metabolómica se distingue por su proximidad al fenotipo, su dinamismo y su capacidad para captar el impacto funcional de genes y proteínas a través de la actividad metabólica.

Concepto de metabolómica

En el contexto de las ciencias ómicas, los metabolitos se encuentran en una posición única, debido a que sus concentraciones responden rápidamente a cambios en el ambiente interno y externo. Además, estos metabolitos desempeñan un papel regulador fundamental, influyendo en actividades aguas arriba, como la expresión génica y la actividad enzimática. La metabolómica analiza estas pequeñas moléculas dentro de rutas metabólicas bien definidas, revelando conexiones complejas entre los sistemas biológicos. Además, su aplicación en endocrinología ha permitido identificar biomarcadores específicos que facilitan el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Nuevos paradigmas de investigación

El campo de la metabolómica ha catalizado un cambio en los paradigmas de investigación, en el que se confrontan dos enfoques principales. Por un lado, la investigación basada en hipótesis, que utiliza un marco previo para dirigir el análisis hacia preguntas específicas. Por otro lado, el enfoque basado en la generación de hipótesis desde datos –habilitado por tecnologías de alto rendimiento– permite explorar el metaboloma de manera integral, identificando patrones y relaciones emergentes que pueden no haber sido anticipados previamente. Estos enfoques complementarios son esenciales para abordar preguntas complejas en endocrinología, como el impacto de la microbiota intestinal en la salud metabólica.

Metabolómica dirigida frente a no dirigida

La metabolómica puede dividirse en enfoques dirigidos y no dirigidos. La metabolómica dirigida se centra en la cuantificación precisa de metabolitos específicos previamente seleccionados, mientras que la no dirigida busca capturar un perfil global del metaboloma. Cada enfoque tiene sus fortalezas: la dirigida es ideal para validar hipótesis específicas, mientras que la no dirigida es más adecuada para explorar nuevas áreas de investigación.

En una revisión sistemática[1] de 2.792 artículos de revistas Q1 analizados, 40 cumplieron los criterios de elegibilidad y se incluyeron en una base de datos sobre los metabolitos implicados en la obesidad infantil. Se concluyó que los principales metabolitos implicados en las alteraciones metabólicas subyacentes a la obesidad infantil convergen en un trastorno central: la resistencia a la insulina (IR) inminente, para la cual aún faltan valores de referencia y medidas estanda-

rizadas. Se evidenció un aumento del metabolismo glucolítico como fuente de energía predominante, junto con una disfunción en el ciclo de Krebs y la β-oxidación de los ácidos grasos. El uso de metabolómica permitió identificar alteraciones metabólicas específicas en la obesidad infantil y su relación con la resistencia a la insulina, proporcionando así un indicador temprano de riesgo mediante la detección de biomarcadores en etapas tempranas, lo que podría ayudar a identificar fenotipos metabólicamente no saludables en el futuro.

Microbiota intestinal y metabolismo del huésped

La microbiota intestinal juega un papel crucial en la regulación del metabolismo del huésped. A través de la producción de metabolitos clave, como ácidos grasos de cadena corta, aminas biógenas y neurotransmisores, la microbiota modula funciones metabólicas fundamentales. Además, influye en la regulación de sistemas como los endocannabinoides, que afectan a procesos metabólicos y conductuales del huésped. Estudios recientes han demostrado que la microbiota también participa en la modulación del sistema inmunitario y en la regulación del eje intestino-cerebro, destacando su relevancia en endocrinología.

Alteraciones en el metabolismo lipídico en la obesidad pediátrica

La obesidad pediátrica representa un desafío creciente con profundas implicaciones metabólicas. Según la revisión de De Spiegeleer et al[1], las alteraciones en el metabolismo lipídico observadas en este contexto incluyen una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales. Los principales hallazgos incluyen:

- Disbiosis intestinal y metabolismo del ácido linoleico: la disbiosis intestinal observada en niños con obesidad altera el metabolismo del ácido linoleico, lo que puede contribuir a una mayor inflamación y disfunción metabólica. Esto también impacta la producción de mediadores bioactivos involucrados en procesos inflamatorios y la formación de balsas lipídicas que afectan a la señalización celular.

- Activación del sistema inmunitario: se ha documentado un aumento en la activación inmunitaria debido a metabolitos inflamatorios, como prostaglandinas y leucotrienos, exacerbando el estado inflamatorio crónico asociado a la obesidad pediátrica.

- Papel de la biosíntesis y oxidación lipídica: en niños con obesidad, la biosíntesis de lípidos se ve alterada, así como el equilibrio entre la peroxidación lipídica y los mecanismos antioxidantes, lo que lleva a un estrés oxidativo significativo que impacta la función celular.

- Disfunción mitocondrial y señalización lipídica: las alteraciones en la función mitocondrial y los cambios en los niveles de lípidos bioactivos, como los ácidos grasos poliinsaturados, desempeñan un papel crucial en el desarrollo de resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos.

El enfoque integrador de datos multiómicos descrito en el estudio permite identificar biomarcadores específicos y vías metabólicas alteradas, ofreciendo una base sólida para desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas para mitigar los efectos de la obesidad pediátrica.

Nuestro grupo colaboró con el grupo del profesor Argente[2,3] y utilizó un enfoque metabolómico para analizar las diferencias metabólicas entre niños obesos con y sin IR. Se analizaron muestras de suero de 60 niños prepuberales obesos (30 niñas y 30 niños, el 50% con IR y el 50% sin IR) mediante técnicas de espectrometría de masas y cromatografía. Los resultados se validaron en un grupo adicional de 100 niños con características similares. Se identificaron 47 metabolitos significativamente diferentes entre los grupos ($p < 0,05$), y destacó un aumento del 90% en los ácidos biliares en niños con IR. La mayoría de los metabolitos alterados fueron lisofosfolípidos y aminoácidos, lo que sugiere que la inflamación y el metabolismo del carbono central son procesos clave en la disfunción de la señalización de la insulina. Además, las diferencias metabólicas fueron más marcadas en las niñas.

Un segundo análisis en 100 niños obesos prepuberales reveló la alteración de 23 conjuntos metabólicos en niños con IR ($p < 0,05$; tasa de descubrimientos falsos < 5%). Se identificaron el ciclo de la urea, el metabolismo de la alanina y el ciclo glucosa-alanina como vías significativamente afectadas (p valor tras aplicar False Discovery Rate [PFDR] < 0,00005), junto con la disfunción mitocondrial. No se encontró correlación entre la desviación del índice de masa corporal y los componentes metabolómicos.

El análisis ROC mostró que la combinación de leptina y alanina tuvo un alto valor predictivo para IR en toda la cohorte –área bajo la curva (AUC) = 0,87–, con variaciones entre sexos (AUC en niños = 0,84 y en niñas = 0,91). Diferentes combinaciones de metabolitos y adipocinas demostraron una alta sensibilidad para la detección de IR según el sexo.

El análisis metabolómico puede identificar alteraciones metabólicas clave en niños obesos con IR, permitiendo la detección temprana de riesgo metabólico a partir de una sola muestra en ayunas. Estos hallazgos pueden tener aplicaciones clínicas en la identificación

y manejo de niños en riesgo sin necesidad de pruebas invasivas.

Microbiota Intestinal en la primera infancia

Los primeros 1.000 días de vida son cruciales para el desarrollo de la microbiota intestinal. Durante este período, la microbiota desempeña un papel clave en el establecimiento de la inmunidad y el metabolismo. La disbiosis durante esta etapa puede tener efectos duraderos, contribuyendo al desarrollo de patologías metabólicas y endocrinas en la vida posterior. Investigaciones recientes han destacado la importancia de la microbiota en la regulación de los ácidos biliares y en el desarrollo del sistema endocrino, subrayando su potencial como diana terapéutica.

El establecimiento temprano de la microbiota intestinal está profundamente influenciado por factores como el tipo de parto, la lactancia materna y la alimentación complementaria. Según el estudio publicado en *Nature Communications*[4], este período define una ventana de oportunidad única para moldear la salud metabólica y endocrina a largo plazo.

El trabajo destaca los siguiente:

1. **Establecimiento inicial de la microbiota**: durante el nacimiento y los primeros meses, la microbiota se configura principalmente por la transferencia materna de microorganismos. Este proceso tiene implicaciones críticas en el desarrollo del sistema inmunitario y en la protección frente a patógenos.

2. **Impacto de la lactancia materna**: la lactancia materna favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium*, las cuales desempeñan un papel esencial en la producción de metabolitos bioactivos, incluyendo ácidos grasos de cadena corta, que son cruciales para el metabolismo del huésped.

3. **Consecuencias de la disbiosis temprana**: la disbiosis en este período crítico puede llevar a desequilibrios metabólicos y a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como obesidad y diabetes de tipo 2 en la vida posterior.

4. **Potencial para la medicina personalizada**: este estudio subraya el potencial de intervenciones personalizadas, como probióticos o modificaciones en la dieta, para optimizar la microbiota en los primeros 1.000 días y prevenir futuras complicaciones metabólicas.

Integración multiómica

La integración de datos multiómicos permite una comprensión más profunda de los procesos biológicos. Este enfoque combina datos de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica para explorar rutas como la biosíntesis de ácidos grasos insaturados y el metabolismo del triptófano. La sinergia entre estas disciplinas ofrece nuevas oportunidades para desentrañar los mecanismos subyacentes de enfermedades complejas. Por ejemplo, la aplicación de técnicas multiómicas ha permitido caracterizar las diferencias entre la microbiota y el metaboloma de infantes y adultos, identificando firmas específicas que podrían ser útiles en medicina personalizada.

Conclusiones del estudio multiómico

Los estudios recientes han identificado diferencias significativas en la composición de la microbiota fecal, su funcionalidad y el metaboloma entre infantes y adultos. Estas diferencias reflejan una firma multiómica única en los infantes, subrayando la importancia de abordar el metabolismo desde una perspectiva integradora. Asimismo, el uso de modelos animales y estudios longitudinales podría complementar estos hallazgos y abrir nuevas vías de investigación.

En conclusión, la metabolómica representa un enfoque transformador para la investigación en endocrinología. A medida que avanzamos, es fundamental explorar las interacciones entre la microbiota intestinal, el metaboloma y el fenotipo para desarrollar intervenciones más efectivas y personalizadas.

Bibliografía

1. De Spiegeleer M, De Paepe E, Van Meulebroek L, Gies I, De Schepper J, Vanhaecke L. Paediatric obesity: a systematic review and pathway mapping of metabolic alterations underlying early disease processes. Mol Med 2021; 27: 145.

2. Mastrangelo A, Martos-Moreno GÁ, García A, Barrios V, Rupérez FJ, Chowen JA, et al. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. Int J Obes (Lond) 2016; 40: 1494-502.

3. Martos-Moreno G, Mastrangelo A, Barrios V, García A, Chowen JA, Rupérez FJ, et al. Metabolomics allows the discrimination of the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children. Int J Obes 2017; 41: 1473-80.

4. Barker-Tejeda TC, Zubeldia-Varela E, Macías-Camero A, Alonso L, Martín-Antoniano IA, Rey-Stolle MF, et al. Comparative characterization of the infant gut microbiome and their maternal lineage by a multi-omics approach. Nat Commun 2024; 15: 3004.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.971

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Estudio del hiperinsulinismo congénito mediante técnicas de imagen

The use of imaging techniques in the diagnosis of congenital hyperinsulinism

Fernando Mínguez, Javier Arbizu

Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

El hiperinsulinismo congénito es una patología que requiere un diagnóstico precoz para evitar secuelas neurológicas. El proceso diagnóstico se inicia con la evaluación clínica y parámetros bioquímicos, descartando otras causas de hipoglucemia. La confirmación se realiza mediante pruebas genéticas.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 F-fluoro-L-fenilalanina (18F-FDOPA) se considera la técnica de referencia para diferenciar entre formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 98%. Las técnicas de imagen anatómicas –ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética– tienen un papel complementario en la localización de hallazgos.

La preparación del paciente para la PET requiere coordinación multidisciplinar y un ayuno controlado de seis a ocho horas. El protocolo de imagen incluye una TC de baja dosis y adquisiciones de PET a los 20 y 50 minutos postinyección. Recientemente se ha propuesto el uso de contraste intravenoso en la TC y una adquisición de PET dinámica. El análisis de las imágenes se realiza visual y semicuantitativamente. Se considera focal si el índice SUVmax es superior a 1,44 y difuso si es inferior. El diagnóstico precoz de una forma focal facilita la resección quirúrgica en pacientes no respondedores al diazóxido, evitando posibles secuelas neurológicas. Se han desarrollado nuevos radiofármacos como el [68Ga]-Ga-DOTATOC y el [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4, que también se incluyen en esta revisión.

Introducción

En el hiperinsulinismo congénito se produce una secreción inapropiada y excesiva de insulina de forma independiente a nivel de glucosa en la sangre. Produce secuelas neurológicas en un 20-30% de los niños que la padecen, debido a que la elevada concentración de insulina en la sangre inhibe la glucogenólisis, la gluconeogenia, la lipólisis y la cetogenia; por lo tanto, estos niños no son capaces de generar cuerpos cetónicos, que es el sustrato energético alternativo del cerebro[1].

El origen de la enfermedad viene dado por una mutación en una enzima que aumenta el nivel de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, o bien altera la formación del receptor de sulfonilureas o la subunidad Kir6.x del trasportador de potasio sensible al ATP de la célula beta pancreática[1].

La enfermedad se puede clasificar globalmente según si afecta a las células beta de todo el parénquima pancreático (forma difusa) o únicamente a un área de este (forma focal). El tipo de mutación y su patrón de herencia marcan qué forma de hiperinsulinismo nos encontraremos en cada paciente.

El tratamiento se basa en una dieta y aporte exógeno de glucosa, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico. El fármaco de primera línea para el tratamiento del hiperinsulinismo es el diazóxido, que abre el canal de potasio sensible al ATP, permitiendo la repolarización de la célula y disminuyendo la secreción de insulina. Su principal inconveniente es que necesita que el canal de potasio esté indemne, y no resulta efectivo contra aquellas formas de hiperinsulinismo en

las que la comprobación del canal está alterada. De segunda línea se utilizan análogos de la somatostatina, que estabilizan la membrana plasmática e inhiben la movilización del calcio, disminuyendo la secreción de insulina. También se ha utilizado en pacientes no respondedores nifedipino, glucagón o everolimús[2].

El enfoque del tratamiento quirúrgico depende de la forma de hiperinsulinismo que presente el paciente, y el objetivo es la resección de la lesión en la forma focal o una pancreatectomía subtotal en los pacientes con hiperinsulinismo difuso que no responden adecuadamente al tratamiento médico o presentan secuelas derivadas de él.

Diagnóstico

El diagnóstico del hiperinsulinismo es clínico, es muy relevante realizarlo de forma precoz para evitar las secuelas neurológicas que puede suponer para el niño y se basa en parámetros bioquímicos (glucemia o IGFBP1), descartando previamente otras causas de hipoglucemia. Posteriormente se confirma el diagnóstico mediante test genéticos *(next generation sequencing)*.

Las técnicas de imagen anatómicas como la ecografía, la TC o la resonancia magnética, no son capaces de diferenciar entre una forma focal y una difusa de hiperinsulinismo, porque el origen de la enfermedad se encuentra en la célula beta (pudiendo llegar a apreciarse cambios histológicos en el islote de Langerhans), lo cual nos exige una resolución que ninguna técnica de imagen anatómica nos puede aportar[3]. Su papel en el diagnóstico del hiperinsulinismo congénito reside en apoyar a la imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) en la localización anatómica de los hallazgos.

PET con [18F]-FDOPA

La PET es una técnica de imagen molecular de medicina nuclear utilizada para diagnosticar enfermedades relacionadas con procesos metabólicos en el cuerpo humano. La base física consiste en la detección mediante tomógrafos específicos de pares de fotones emitidos por la aniquilación de un electrón y su antipartícula, el positrón.

El radiofármaco [18F]-L-dihidroxifenilalanina ([18F]-FDOPA) tiene múltiples aplicaciones clínicas, como la obtención de imágenes de los núcleos encefálicos del estriado en pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson, tumores cerebrales, tumores neuroendocrinos (feocromocitoma, paraganglioma, cáncer medular de tiroides o tumores carcinoides). La PET/TC con [18F]-FDOPA se ha incorporado al procedimiento diagnóstico del hiperinsulinismo congénito[4,5].

Los islotes pancreáticos captan la L-DOPA y la convierten en dopamina a través de la DOPA descarboxilasa. La 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) es un aminoácido que contiene dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo fenólico. Esta molécula puede convertirse en un trazador radiactivo cuando se marca con flúor-18. Un trazador radiactivo es un compuesto químico en el que uno o más de sus átomos han sido sustituidos por un radionucleido. La [18F]-FDOPA se forma mediante la adición de flúor-18 al anillo fenólico de la DOPA, creando un trazador radiactivo con un isótopo emisor de positrones en la sexta posición del anillo fenólico. Este radiofármaco participará en las mismas reacciones químicas intracelulares que la L-DOPA, lo que nos permitirá utilizarlo como trazador emisor de positrones para la obtención de imágenes PET y el diagnóstico[5].

La [18F]-FDOPA se incorpora al tejido neuroendocrino pancreático a través de transportadores de aminoácidos neutros (LAT1/ 4F2hc) y entra en las vesículas secretoras de almacenamiento. La captación pancreática normal de [18F]-FDOPA en los recién nacidos es muy baja, debido a la inmadurez pancreática de los recién nacidos.[5]. Los islotes hiperfuncionantes con una mayor tasa de producción y secreción de insulina en pacientes con hiperinsulinismo congénito tendrán una mayor captación de [18F]-FDOPA en comparación con las áreas no afectadas. Esto se observa en los tomógrafos de PET como un aumento del valor de captación estandarizado (SUV)[6].

Ante un caso de hiperinsulinismo congénito, se plantea un algoritmo diagnóstico de toma de decisiones[7] (Figura 1). El papel de las pruebas de imagen, donde la técnica de referencia es la PET con [18F]-FDOPA, consiste en diferenciar las formas focales de las formas difusas; permitiendo y facilitando, en el caso de detectar una forma focal, su resección quirúrgica[6]. Como consecuencia, estas pruebas de imagen están indicadas cuando el análisis genético orienta hacia la presencia de una forma focal o bien no es concluyente.

La PET con [18F]-FDOPA, ha demostrado unas elevadas sensibilidad (89%) y especificidad (98%) a la hora de diferenciar entre forma focal y difusa de hiperinsulinismo congénito[8] (Tabla 1).

Procedimiento de realización del estudio de PET/TC con [18F]-FDOPA

La preparación de estos pacientes para la realización del estudio de PET/TC es muy exigente y requiere la coordinación multidisciplinar de los equipos de pediatría, anestesia, radiofarmacia y medicina nuclear, y del personal de enfermería (Figura 2). Los neonatos se trasladan al centro hospitalario por un equipo médico si resultara necesario e ingresan en la unidad de cuidados intensivos pediátricos o en planta según sus requerimientos. Previamente al estudio de PET/TC, los pacientes deben permanecer de seis a ocho

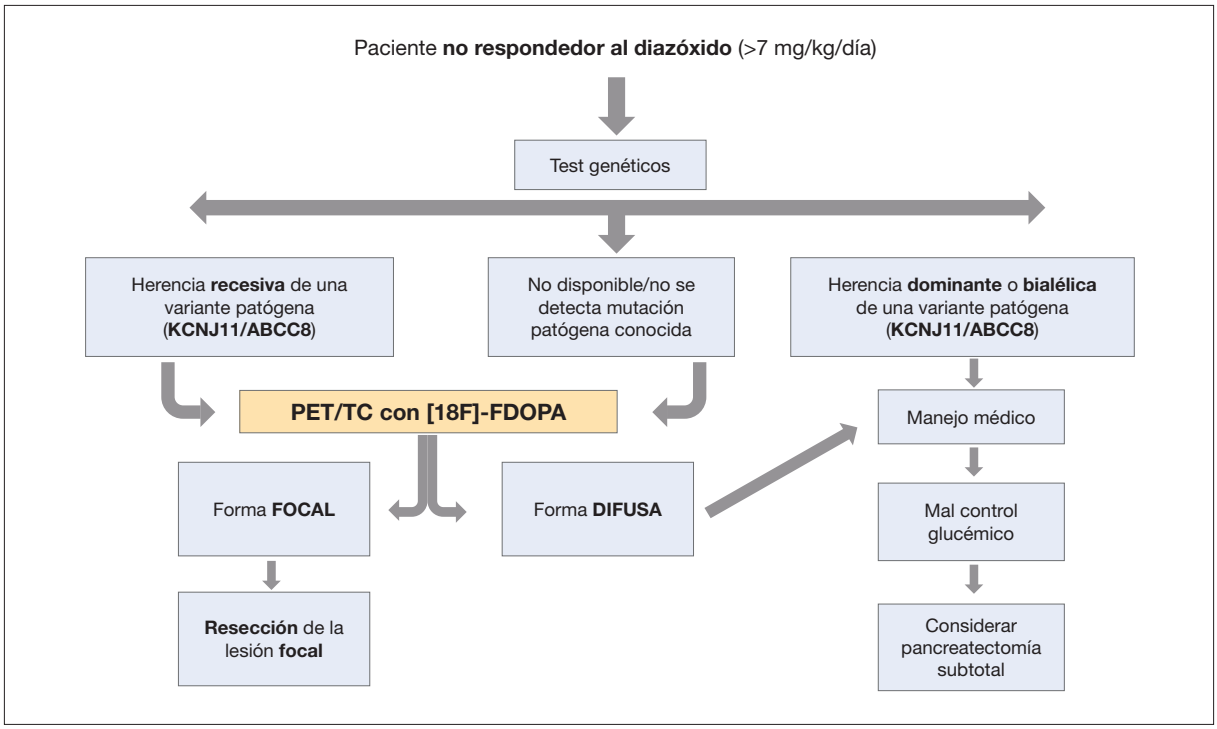


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con hiperinsulinismo congénito no respondedores al diazóxido (modificado de Shaikh MG, et al. 2023)[7].

Tabla 1. Características de los estudios de PET empleados en el diagnóstico del hiperinsulinismo congénito.

Radiofármaco	Radioisótopo	Dosis	Mecanismo de acción	Protocolo de imagen	Preparación	Preparación
FDOPA	^{18}F	4 Mba/kg (mínimo de 30 Mba)	Metabolismo de la célula pancreática (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina)	Estudio multifásico (10-60 minutos post=invección) + TC con contraste en fase portal	Retirar glucagón Hidratación y diurético Monitorización de la glucemia	Sensibilidad: 89% Especificidad: 98%
DOTA-TOC	^{68}Ga (generador)	4 Mbg/kg (mínimo de 30 Mba)	Unión a receptores de somatostatina	Estudio multifásico (30-60 minutos post-invección) + TC con contraste en fase portal	- Espaciarse de la última dosis de análogos de somatostatina	Sensibilidad: 78% Especificidad: 86%
Exendina-4	^{68}Ga (generador)	1,6 Mba/kg (mínimo de 20 Mbg)	Unión al receptor de GLP-1	Imagen única a los 60 minutos o estudio multifásico + TC con contraste en fase portal	- No comercializado - Monitorización de la glucemia	Mejor sensibilidad que la FDOPA en pacientes con un estudio de PET FDOPA dudoso

horas en ayunas, con una glucemia controlada entre 70 y 100 mg/dL, y pueden mantener su medicación habitual (a excepción del glucagón)[6].

El protocolo de imagen convencional se realiza mediante la adquisición de una imagen de TC de mínima dosis desde la cabeza hasta el tercio proximal de ambas extremidades y dos adquisiciones de PET de 10 minutos de duración desde la cabeza al tercio proximal de ambas extremidades a los 20 y 50 minutos de la inyección del radiofármaco[6].

Actualmente se han planteado mejoras al protocolo de adquisición, como la inyección de contraste intravenoso en la TC y la adquisición dinámica del estudio de PET[9]. El estudio de imagen de TC con contraste intravenoso se realiza en fase portal, lo que nos permite diferenciar mejor la localización del parénquima pancreático con respecto a las estructuras circundantes. El estudio de PET se adquiere en modo lista (como si fuera un vídeo, en lugar de una única imagen) desde los 10 hasta los 60 minutos, lo que nos permite evaluar la actividad del parénquima en diferentes



Figura 2. Imagen de la realización de un estudio de PET/TC en un neonato con hiperinsulinismo congénito, en el que se pone de manifiesto la coordinación multidisciplinar.

fases, ya que no todas las formas focales presentan su pico de actividad en el mismo momento. Además, aporta más estadística de conteo y evita artefactos por movimiento (se pueden generar dos imágenes *a posteriori*; pre- y posmovimiento). Esta forma de adquisición únicamente se encuentra disponible en los equipos de PET/TC digitales.

Una vez que disponemos de las imágenes de PET, estas se analizan de forma visual y semicuantitativa (SUV en las diferentes regiones del páncreas y en el foco de máxima actividad). Ambas técnicas deben realizarse para el correcto análisis de las imágenes y han demostrado una gran concordancia entre sí.

Visualmente se analiza si la distribución en el parénquima es más o menos homogénea (forma difusa) o si existen áreas focales de captación (forma focal), ya sea en la cabeza, el cuerpo o la cola pancreática (Figura 3).

Para el análisis semicuantitativo se realizan volúmenes de interés sobre el área de mayor actividad, el depósito focal de captación en formas focales o el área que presente mayor actividad del parénquima en las formas difusas (normalmente, la cabeza del páncreas). Posteriormente se delimitan tres volúmenes de interés, uno para la cabeza pancreática, otro para el cuerpo y el tercero para la cola del páncreas (Figura 3). Se divide el valor de SUVmax del primer volumen de interés entre la media aritmética de los tres siguientes, de forma que, si el índice resulta superior a 1,44, indica una forma focal, y si es inferior, una forma difusa. Este valor se ha publicado en varios trabajos, arrojando un área bajo la curva de 0,98 usando como método de referencia la pieza quirúrgica si estaba disponible o la genética en los casos en los que el paciente no requirió un abordaje quirúrgico.

Nuevos radiofármacos de PET

Diferentes estudios han comparado la [18F]-FDOPA con el [68Ga]-DOTATOC para evaluar la capacidad de ambos para diferenciar la forma focal y la difusa de hiperinsulinismo. El [68Ga]-Ga-DOTATOC es un análogo de la somatostatina con una muy elevada afinidad por los receptores S2 y resulta una prueba adecuada para esta indicación. No obstante, los resultados con [18F]-FDOPA son significativamente superiores en el hiperinsulinismo congénito, por lo que no se considera una prueba de elección[10] (Tabla 1).

Se han desarrollado nuevos radiofármacos, como el [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4, que permite detectar y caracterizar los receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) *in vivo* con gran especificidad. El nuevo radiotrazador [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4 forma un complejo estable tras un procedimiento de marcaje sencillo y rápido. Los resultados en el estudio de insulinomas han sido muy alentadores. La calidad de la imagen de la PET/TC con [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4 es superior a la del estándar [18F]-FDOPA, lo que redunda en una excelente sensibilidad y precisión diagnóstica y permite identificar casos foca-

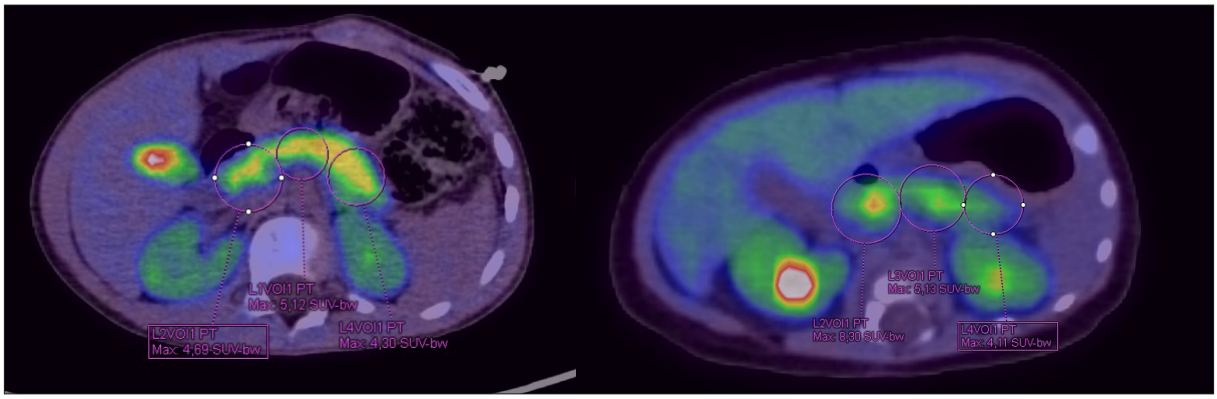


Figura 3. Ejemplos de PET/TC con [18F]-FDOPA de una forma difusa de hiperinsulinismo congénito (izquierda) y focal (derecha), con los valores cuantitativos de las diferentes áreas del páncreas.

les que no se visualizan con [18F]-FDOPA[11]. No obstante, el rendimiento de la PET/TC con 68Ga-NODAGA-exendina-4 debe evaluarse en una población de pacientes más amplia para sustituir a la PET/TC con [18F]-FDOPA como principal herramienta de imagen para la detección y localización del hiperinsulinismo congénito focal. (Tabla).

En conclusión, la PET con [18F]-FDOPA presenta una gran sensibilidad y especificidad para discriminar entre formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito, y es actualmente la técnica de referencia de las técnicas de imagen.

El diagnóstico precoz de una forma focal de hiperinsulinismo facilita e indica su resección quirúrgica en pacientes no respondedores al diazóxido, evitando posibles secuelas neurológicas para los pacientes. Por lo tanto, ante un test genético equívoco o que nos haga sospechar una forma focal, está indicada la realización de una PET con [18F]-FDOPA y debe ser prioritaria su realización para el equipo de medicina nuclear del propio centro o del centro de referencia al que sea derivado el paciente.

A la espera de la aprobación de nuevos radiofármacos, las actualizaciones realizadas sobre los protocolos establecidos de [18F]-FDOPA facilitan el diagnóstico de las formas focales de hiperinsulinismo y permanecen a la vanguardia de las técnicas diagnósticas.

Bibliografía

1. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. An Pediatr (Barc). 2006; 65: 22-31.

2. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018; 9 (Suppl 2): S69-87.

3. Lord K, De León DD. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol 2018; 45: 61-74.

4. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11: 165-9.

5. Chondrogiannis S, Marzola MC, Rubello D. 18F-DOPA PET/computed tomography imaging. PET Clin 2014; 9: 307-21.

6. Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanné-Chantelot C, Bourgeois S, Valayannopoulos V, Delzescaux T, et al. The added value of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 2120-8.

7. Shaikh MG, Lucas-Herald AK, Dastamani A, Salomon Estebanez M, Senniappan S, Abid N, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1231043.

8. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. Pediatr Radiol 2012; 42: 1372-9.

9. States LJ, Becker SA, De León DD. Congenital hyperinsulinism: localization of a focal lesion with 18F-FDOPA positron emission tomography. Pediatr Radiol 2022; 52: 693-701.

10. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, Detlefsen S, Brusgaard K, Rasmussen L, et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 250-61.

11. Boss M, Rottenburger C, Brenner W, Blankenstein O, Prasad V, Prasad S, et al. 68Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT improves the detection of focal congenital hyperinsulinism. J Nucl Med 2022; 63: 310-5.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.972

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Avances en el conocimiento genético del hiperinsulinismo congénito

Advances in the genetic understanding of congenital hyperinsulinism

Ángel Campos Barros

Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Madrid

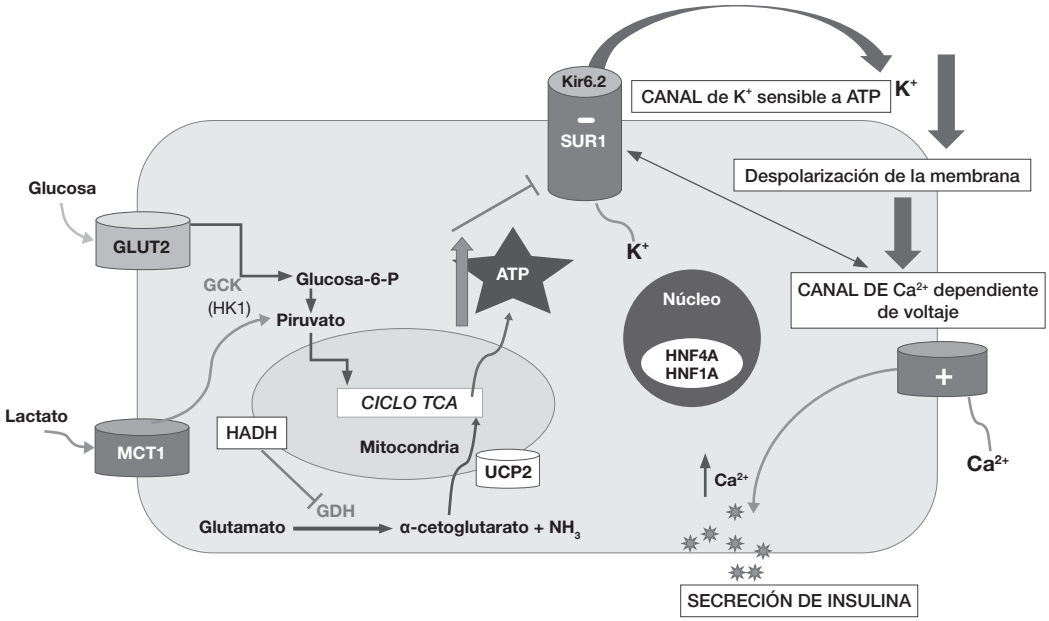
Introducción

Los registros bibliográficos datan la primera descripción clínica de pacientes pediátricos con hipoglucemia en el año 1937[1], y 17 años más tarde, en el año 1954, se publica por primera vez una descripción detallada de la hipoglucemia congénita, definida como *'idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants'*[2]. Poco después se describieron los primeros casos de hipoglucemia familiar secundaria a la ingesta de una dieta rica en proteínas o de determinados aminoácidos (Leu), poniendo por primera vez de manifiesto el hiperinsulinismo como causa primaria de la hipoglucemia congénita y la importancia de los aminoácidos, además de la glucosa, como nutrientes que regulan la secreción de insulina[3-5]. Treinta años más tarde, los avances tecnológicos y las técnicas de clonación y secuenciación de ADN permitieron identificar en el año 1995 los primeros determinantes genéticos del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito en pacientes que presentaban variantes inactivantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, codificantes de las subunidades SUR1 y Kir6.2 del canal de K+, respectivamente[6,7]. Dichas subunidades componen los canales de K+ (KATP) dependientes de trifosfato de adenosina (ATP), que se expresan en las células β del páncreas y desempeñan un papel central en la regulación de la respuesta insulínica sensible a glucosa y en el mecanismo que regula su secreción.

Regulación de la secreción de insulina

Los canales KATP son complejos octaméricos constituidos por cuatro subunidades SUR1 y 4 Kir6.2 que forman el cuerpo y el poro del canal, y regulan su apertura o clausura en respuesta a variaciones de la *ratio* ATP/difosfato de adenosina (ADP), acoplando de esta manera el metabolismo celular a la excitabilidad de la membrana en varios tipos de células, como las células β pancreáticas. En los islotes, cuando el metabolismo de la glucosa o la oxidación de otros combustibles metabólicos, como los ácidos grasos y aminoácidos, incrementan los niveles intracelulares de ATP, este se une al canal KATP, provocando su cierre y, con ello, la despolarización de la membrana de las células β. Esto conduce a la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2+} al interior celular, desencadenando la secreción de los gránulos de insulina en respuesta al incremento de la *ratio* ATP/ADP en el citosol. Variantes inactivantes en *ABCC8* o *KCNJ11* deterioran la función del canal KATP, haciéndolo menos sensible o completamente insensible a las variaciones de la *ratio* ATP/ADP. Como consecuencia, el canal KATP permanece cerrado independientemente del estado metabólico y da lugar a una despolarización persistente de la membrana, activación crónica de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, entrada continua de Ca^{2+} en las células β y secreción excesiva y no regulada de insulina, incluso en ausencia de niveles elevados de glucosa, lo que representa el mecanismo etiopatógeno principal del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito (HHC) (Figura 1).

Este mecanismo central regulador de la secreción de insulina es precisamente la diana terapéutica sobre la que actúan distintos fármacos desarrollados para el control de la hiperglucemia e hipoglucemia, como las



Ca^{2+}: iones de calcio; GDH: glutamato deshidrogenasa; GLUT2: transportador de glucosa 2; HADH: hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa; HNF1α: factor hepatocítico 1 α; HNF4 α: factor hepatocítico 4 α; K^+: iones de potasio; Kir6.2: subunidad Kir6.2 del canal de K^+; MCT1: transportador de monocarboxilatos; NH_3: amoníaco; SUR1: subunidad SUR1 del canal de K^+; TCA: ácido tricarboxílico; UCP2: proteína desacopladora 2 mitocondrial.

Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos moleculares involucrados en la etiología del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito.

sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina mediante la inhibición de los canales KATP, o el diazóxido, que suprime la secreción de insulina mediante la activación de los canales KATP[8,9].

Determinantes genéticos del hiperinsulinismo congénito

El HHC es una condición grave, clínicamente heterogénea, con una prevalencia estimada de 1:40.000-50.000 en la población general, que puede incrementarse hasta 1:2.500 en poblaciones con elevado grado de consanguinidad[9]. Aunque desde su descubrimiento inicial en el año 1995 los defectos en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, que causan trastornos del control glucémico conocidos como 'canalopatías', siguen siendo los determinantes genéticos más frecuentemente identificados en los pacientes con HHC, si tenemos en cuenta que el metabolismo tanto de la glucosa como de los aminoácidos y ácidos grasos representa la principal fuente metabólica generadora de ATP en la célula β, todas las variantes genéticas en los genes que intervienen o modulan dichos procesos, que causen un incremento no controlado de la *ratio* ATP/ADP en el citoplasma de las células β , así como aquellas en genes que regulen la síntesis y la secreción, la biodisponibilidad y la inactivación de la insulina, pueden, sobre el papel, causar una secreción o actividad excesiva no regulada de la insulina que desencadene la hipoglucemia grave. De hecho, desde la descripción de los primeros defectos genéticos en los pacientes con HHC hasta la fecha se han descrito hasta 14 genes distintos cuyas variantes se asocian con el HHC (Tabla 1), así como múltiples síndromes que pueden aparecer asociados al hiperinsulinismo hipoglucemiante[10]. En los apartados siguientes revisaremos los más frecuentes, su mecanismo de acción y su presentación clínica.

Canalopatías

Se conocen como canalopatías los trastornos del control glucémico causados por mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, codificantes de las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales KATP, anteriormente mencionados. Ambos genes se encuentran en la misma región cromosómica, 11p15.1, y sus variantes patógenas pueden causar una secreción inadecuada de insulina tanto por exceso como por defecto, que causa hipo- o hiperglucemia, respectivamente.

En el HHC, mutaciones inactivantes de *KCNJ11* o *ABCC8* en homocigosis o heterocigosis compuesta causan las formas más graves, que normalmente no responden al tratamiento con diazóxido y con frecuencia precisan tratamiento quirúrgico mediante pancreatectomía parcial o total para controlar la hipoglucemia[9], cuando tampoco responden al tratamiento alternativo con octreotida o lanreotida, análogos de la somatostatina que inhiben la exocitosis de insulina

Tabla 1. Genes implicados en la etiología del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito monogénico.

Gen	Proteína	Modo de herencia	Mecanismo de acción	Respuesta al diazóxido	Forma histológica
ABCC8	SUR1	AR	PdF	(–)	Difusa
KCNJ11	Kir6.2	AR	PdF	(–)	Difusa
ABCC8	SUR1	AD[a]	PdF	(–)/parcial	Difusa/focal
KCNJ11	Kir6.2	AD[a]	PdF	(–)/parcial	Difusa/focal
GLUD1	Glutamato deshidrogenasa I	AD	GdF	(+)	Difusa
SCHAD	L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	AR	PdF	(+)	Difusa
GCK	Glucoquinasa	AD/AR	GdF	(+)/(–)	Difusa
HADH	3-hidroxi-acil-Co-A deshidrogenasa	AR	PdF	(+)	Difusa
SLC16A1	Transportador de monocarboxilato	AD	GdF	(+)/(–)	Difusa
HNF4A	Factor hepatocítico nuclear 4α	AD	PdF	(+)	Difusa
HNF1A	Factor hepatocítico nuclear 1α	AD	PdF	(+)	Difusa
PMM2	Fosfomanomutasa 2	AR	PdF	(+)	?
PGM1	Fosfoglucomutasa 1	AR	PdF	(–)	?
HK1	Hexoquinasa 1	AD	GdF	(+)	?
CACNA1D	Subunidad α 1D del canal de Ca dependiente de voltaje	AD	GdF	(+)	?
UCP2	Proteína desacopladora 2	AD	PdF	(+)	Difusa

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GdF: ganancia de función; PdF: pérdida de función. [a] Las formas focales están causadas por la combinación de una variante patógena heredada de uno de los progenitores en línea germinal y una pérdida somática del alelo del otro progenitor en la región 11p15.1 en los focos hipersecretores.

mediante un mecanismo que implica la inhibición de los canales de Ca2+ dependientes de voltaje[11]. Aproximadamente el 97% de los casos de HHC insensibles al tratamiento con diazóxido se deben a mutaciones en *ABCC8* o *KCNJ11* con herencia autosómica recesiva (AR), y el 3% restante está causado por mutaciones de ganancia de función de *GCK* en heterocigosis, como veremos más adelante[12].

Las variantes inactivantes de *ABCC8* y *KCNJ11* en heterocigosis, sin embargo, suelen causar un fenotipo más leve de HHC, con una edad de presentación más tardía que la enfermedad recesiva, y pueden presentar una respuesta parcial muy variable al tratamiento con diazóxido por un efecto dominante negativo[9] sobre el alelo silvestre. La respuesta al diazóxido dependerá en estos casos de la actividad residual de los canales KATP, y las variantes dominantes que permitan una mayor actividad residual de los canales son las que mejor respuesta presentan al diazóxido[12].

Tanto las variantes en homocigosis/heterocigosis compuesta de *ABCC8* o *KCNJ11* como las heterocigotas dominantes causan formas difusas de HHC que afectan a todos los islotes pancreáticos, mientras que las formas focales, detectables mediante estudio con tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluoro-l-dihidroxifenilalanina (PET-^{18}F-DOPA), están causadas por un doble hito genético: la coexistencia en el paciente afecto de una variante patógena en *ABCC8* o *KCNJ11*, heredada de uno de los progenitores, y la pérdida somática del alelo alternativo en la región 11p15.1 en los focos hipersecretores de los islotes, lo que da lugar *de facto* a una expresión en homocigosis de la variante patógena heredada.

Debido a que aproximadamente el 50% de los casos de HHC insensibles a diazóxido son formas focales[12], el diagnóstico genético debe realizarse, siempre que sea posible, en el contexto familiar, incluyendo a ambos progenitores en el estudio. La detección de una variante patógena en *ABCC8* o *KCNJ11* en heterocigosis en el probando afecto, heredada de uno de los progenitores no afectos, es un fuerte indicio de que se trata de una forma focal de HHC. Esta deberá confirmarse mediante el pertinente estudio de imagen con PET-^{18}F-DOPA, ya que las formas focales pueden ser extirpadas mediante cirugía si se localizan los

focos adenomatosos mediante el estudio de imagen preoperatorio[13].

Genes implicados en el hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito sensible a diazóxido

GLUD1 (síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia; herencia autosómica dominante)

El gen *GLUD1* codifica la glutamato deshidrogenasa mitocondrial (GDH), una enzima expresada en el hígado, los túbulos renales, el cerebro y las células β del páncreas que cataliza la oxidación de glutamato a α-cetoglutarato y amoníaco (NH_3). Variantes *missense* de ganancia de función en *GLUD1* en heterocigosis –herencia autosómica dominante (AD)– reducen la sensibilidad de la GDH a la inhibición alostérica por trifosfato de guanosina, lo que resulta en un estado de activación continuo, hipersensible a los aportes de leucina o a la interacción de GDH con la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) durante el ayuno, incrementando de esta manera la oxidación de los aminoácidos (o la β-oxidación de los ácidos grasos), lo que secundariamente incrementa la *ratio* ATP/ADP y, por tanto, la secreción de insulina, desencadenando una hipoglucemia inducible tanto por la ingesta de proteínas como por el ayuno[14]. Las variantes de ganancia de función de *GLUD1* representan la causa más frecuente de HHC sensible a diazóxido, y en el 80% de los casos están causadas por mutaciones *de novo*. El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia se asocia con un peso normal en el nacimiento, hipoglucemia durante el ayuno e hiperamonemia asintomática, así como con hipoglucemia posprandial tras la ingesta de comidas ricas en proteínas o leucina. Puede acompañarse de síntomas neurológicos, como trastorno por déficit de atención/hiperactividad, epilepsia y dificultades de aprendizaje. El tratamiento con diazóxido y las restricciones de proteína en la dieta para evitar la hipoglucemia posprandial son los tratamientos más eficaces[14].

SCHAD (L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta)

El gen *SCHAD* codifica la L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, una enzima mitocondrial que cataliza la β-oxidación de los ácidos grasos, cuyas mutaciones han sido asociadas con una forma de HHC con herencia AR sensible al tratamiento con diazóxido[15]. El mecanismo patógeno es similar al descrito para el GLUD1-HHC e implica la pérdida de la capacidad de *SCHAD* de interactuar con la GDH para inhibir su actividad, lo que secundariamente incrementa la *ratio* ATP/ADP y, por tanto, la secreción de insulina, desencadenando una hipoglucemia inducible tanto por la ingesta de proteínas/leucina como por el ayuno. La presentación clínica es similar, con la diferencia de que en estos casos no se produce la hiperamonemia característica del GLUD1-HHC.

GCK (glucoquinasa; herencia autosómica dominante)

El gen *GCK* codifica la glucoquinasa, una hexoquinasa que se expresa principalmente en el hígado, donde regula la captación y el almacenamiento de la glucosa mediante su fosforilación a glucosa-6-fosfato para la síntesis de glucógeno, y en las células β del páncreas, donde funciona como sensor glucémico: al convertir la glucosa en glucosa-6-fosfato se incrementa la producción local de ATP, lo que desencadena la secreción de insulina por mecanismos anteriormente descritos. La GCK pancreática desempeña, por lo tanto, un papel central en la regulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Mientras que las mutaciones de pérdida de función de *GCK*, con herencia AD, incrementan el umbral de glucemia que desencadena la activación de la GCK y la secreción de insulina, y son la causa de la hiperglucemia característica de la GCK-MODY (MODY2; herencia AD), las mutaciones de ganancia de función de *GCK* disminuyen el umbral de glucemia que desencadena la actividad de *GCK*, fosforilando la glucosa a glucosa-6-fosfato e incrementando de forma inadecuada la secreción de insulina en bajos niveles de glucemia, lo que, en definitiva, causa la hipoglucemia característica del GCK-HHC (herencia AD)[16]. La edad de presentación del GCK-HHC es muy variable y los pacientes suelen tener antecedentes familiares de hipoglucemia con herencia AD; los neonatos pueden presentar macrosomía e hipoglucemia grave en el nacimiento; la respuesta al diazóxido es baja y muy variable, y en algunos casos requiere tratamiento quirúrgico o infusión continuada intragástrica de dextrosa[17,18].

HADH (3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa; herencia autosómica recesiva)

HADH codifica una enzima mitocondrial que cataliza la deshidrogenación de hidroxiacil-CoA a 3-cetoacil-CoA dependiente de NAD+ en la β-oxidación de los ácidos grasos. Sus niveles de expresión en las células β son muy elevados y son dependientes de FOXA2, un factor de transcripción crucial para la diferenciación de las células β. Variantes de pérdida de función de *HADH* en homocigosis o heterocigosis compuesta pueden causar HHC (con herencia AR) por un mecanismo que implica la pérdida de la capacidad de inhibir la GDH (codificada por *GLUT1*), lo que provoca, al igual que en el síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia, la sobreestimulación de la actividad de la GDH en las células β, con el consiguiente incremento de la *ratio* ATP/ADP y el consecuente hiperinsulinismo, en ausencia, en este caso, de hiperamonemia[14]. La mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento con diazóxido y la presentación clínica es variable, bien con presentación tardía asociada a hipoglucemia preprandial, bien inducida por proteína/leucina, bien como hipoglucemia neonatal grave en familias consanguíneas[19].

SLC16A1 (*Solute carrier family 16, member 1*; herencia autosómica dominante)

El gen *SLC16A1* codifica el transportador 1 de monocarboxilato (MCT1), cuya función es la de transportar monocarboxilatos como el piruvato y el lactato al interior celular. Si bien en condiciones normales MCT1 no tiene influencia sobre la secreción de insulina por su bajo nivel de expresión en las células β, se ha visto que variantes de ganancia de función con herencia AD localizadas en el promotor de *SLC16A1* causan HHC inducido por el ejercicio físico al elevar los niveles de expresión de MCT1, incrementando la importación de piruvato o lactatos y su metabolismo por parte de las células β, lo que incrementa la producción de ATP y, con ello, la secreción de insulina, lo que conduce a la hipoglucemia[20]. De forma característica, los pacientes con dichas mutaciones presentan hipoglucemias agudas al poco tiempo (30-50 minutos) de realizar ejercicio anaeróbico que desencadena la acumulación de piruvato. En estos casos, debido al carácter agudo de las hipoglucemias, el tratamiento con diazóxido puede no ser eficaz, por lo que se recomienda la ingesta de hidratos de carbono durante o después de la actividad física, así como evitar el ejercicio físico extremo.

HNF4A y *HNF1A* (factor hepatocítico 4 α y factor hepatocítico 1 α; herencia autosómica dominante)

Ambos genes codifican factores de transcripción implicados en el control de la expresión de genes involucrados en la regulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Variantes de pérdida de función con herencia AD tanto de *HNF4A* como de *HNF1A* son la causa conocida de dos subtipos de MODY, HNF4A-MODY (MODY1) y HNF1A-MODY (MODY3), pero también se ha visto que pueden causar HHC en el período neonatal por mecanismos que no se conocen con exactitud. Los neonatos con variantes de pérdida de función en *HNF4A* o *HNF1A* nacen con macrosomía y suelen presentar durante la primera semana de vida HHC de gravedad variable, con buena respuesta al diazóxido. En edades más avanzadas (segunda o tercera década), el HHC puede evolucionar a diabetes MODY, con buena respuesta al tratamiento con sulfonilureas. Las mutaciones de pérdida de función de *HNF4A* representan la tercera causa más frecuente de HHC sensible al diazóxido[21].

Otros genes implicados en formas poco frecuentes de hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito

PMM2 (fosfomanomutasa 2; herencia autosómica recesiva)

En el año 2017, Rubio-Cabezas et al[22] describieron por primera vez la coincidencia de HHC (con buena respuesta a diazóxido) y enfermedad congénita del riñón poliquístico en 17 niños (11 familias), identificando una mutación inactivante en el promotor del gen *PMM* en homocigosis o en heterocigosis compuesta con otras variantes codificantes de *PMM2*.

PMM2 codifica la fosfomanomutasa 2, una enzima clave en la N-glucosilación de proteínas y la glucosilación anómala se ha asociado con la enfermedad congénita del riñón poliquístico. En las células β-pancreáticas parece alterar la secreción de insulina. El hecho de que estos pacientes no presenten otras características asociadas normalmente a los trastornos congénitos de la glucosilación se explica por la localización específica de la mutación de *PMM2* en el promotor del transcrito que se expresa en las células β-pancreáticas.

PGM1 (fosfoglucomutasa 1; herencia autosómica recesiva)

Otro trastorno de la glucosilación que puede provocar HHC está causado por variantes de pérdida de función en el gen *PGM1* con herencia AR. *PGM1* cataliza la conversión reversible de glucosa-6-fosfato a glucosa-1-fosfato, esencial para la formación de glucógeno, la glucogenólisis y la glucosilación de proteínas. En las células β, *PGM1* interviene en la modulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Los pacientes afectos de esta forma de HHC no responden al diazóxido y pueden presentar tanto hipoglucemia cetósica preprandial como hipoglucemia posprandial hipocetósica sintomática por un defecto en la glucosilación de la subunidad SUR1 del canal KATP, que provoca una secreción excesiva de insulina estimulada por glucosa[23].

HK1 (hexoquinasa 1; herencia autosómica dominante)

El gen *HK1* codifica la hexoquinasa 1, una enzima que cataliza el primer paso del metabolismo de la glucosa mediante su fosforilación a glucosa-6-fosfato. En condiciones fisiológicas, la HK1 no se expresa o activa en las células β del páncreas, donde opera en su lugar la GCK como sensor de la glucemia, como se ha descrito anteriormente. Recientemente, sin embargo, se ha descrito una forma de HHC con herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función en *HK1*, que incrementa la *ratio* ATP/ADP, desencadenando la hipersecreción desregulada de insulina que conduce a la hipoglucemia. En esta familia de cuatro generaciones, una de las primeras descritas con HHC[2], los síntomas de hipoglucemia se presentaron durante la infancia, asociados en algunos casos a epilepsia y daño cerebral permanente. Es importante destacar que las variantes causantes identificadas se encontraban en regiones reguladoras no codificantes de *HK1* (intrón 2), por lo que se presume que pueden interferir con el mecanismo de supresión de la expresión de HK1 en las células β[24,25]. Esto es también relevante a la hora de realizar el análisis de las secuencias de *HK1* mediante estudios dirigidos de secuenciación masiva,

que deberán incluir la captura de las secuencias intrónicas reguladoras de este gen.

CACNA1D (subunidad α-1-D del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje)

El gen *CACNA1D* codifica la subunidad alfa-1D del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje, que desempeña un papel central en el mecanismo de regulación de la secreción de insulina en las células β del páncreas. En el año 2017, Flanagan et al[26] describieron el primer caso de un neonato macrosómico con una mutación de ganancia de función en *CACNA1D* que presentó HHC neonatal sensible al diazóxido, junto con insuficiencia aórtica leve, hernia umbilical, hipermetropía, hipotonía axial grave y convulsiones[26]. Posteriormente, De Mingo Alemany et al (2020) publicaron un segundo caso con HHC asociado a hiperaldosteronismo e hipotonía[27].

UCP2 (*uncoupling protein 2*; herencia autosómica dominante)

El gen *UCP2* codifica una proteína transportadora mitocondrial con altos niveles de expresión en las células α y β del páncreas, que desempeña un papel esencial en la protección contra el estrés oxidativo relacionado con la β-oxidación de los ácidos grasos. En la célula β se ha visto que actúa como regulador negativo de la secreción de insulina estimulada por glucosa[28]. Dos trabajos independientes han descrito variantes de pérdida de función en heterocigosis en *UCP2* en niños con HHC[29,30], lo que sugiere que la pérdida de función de *UCP2* puede causar hipersecreción de insulina, una hipótesis que, sin embargo, ha sido cuestionada posteriormente[31].

Entidades sindrómicas que incluyen el hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito

Se conocen más de 30 entidades sindrómicas que pueden incluir el hiperinsulinismo congénito entre sus características clínicas, cuya revisión ha sido abordada por otros autores en profundidad recientemente[10,32].

Conclusión

El conocimiento de las bases genéticas del HHC es de importancia crítica para orientar el tratamiento y optimizar su manejo clínico, especialmente para el diagnóstico de una entidad, como el HHC, que se presenta en la mayoría de los casos en el período neonatal y que precisa una intervención temprana para evitar daños que pueden ser permanentes.

A pesar de los avances en el conocimiento de las bases genéticas del HHC en los últimos años, el defecto genético subyacente todavía se desconoce en el 45-55% de los casos[33], especialmente en los casos de HHC que responden al tratamiento con diazóxido. Las bases genéticas pueden ser múltiples y, de hecho, ya se han descrito en la bibliografía científica una gran variedad de alteraciones genéticas, como defectos en la metilación, cromosomopatías, deleciones y duplicaciones, inversiones y mutaciones somáticas en casos puntuales de HHC con presentación sindrómica, lo que ilustra su gran heterogeneidad genética[32]. Aunque la introducción de las técnicas de secuenciación masiva a la rutina diagnóstica en el ámbito asistencial ha contribuido, sin duda, a mejorar y acelerar el diagnóstico genético del HHC al permitir el análisis simultáneo de numerosos genes mediante la secuenciación dirigida de un panel de genes, o del exoma o genoma completo, dicha heterogeneidad dificulta en muchos casos su pronto diagnóstico, por no existir una técnica única que permita detectar todas las alteraciones genéticas que causan HHC en un único ensayo.

Futuras investigaciones deberán profundizar en el estudio de posibles determinantes genéticos del HHC que modifiquen o alteren la interacción de la insulina con su receptor y los moduladores de dicha interacción, así como aquellos que participen en la señalización posreceptor y regulen su biodisponibilidad tras la exocitosis.

Bibliografía

1. Hartmann AF, Jaudon JC. Hypoglycemia. J Pediatr 1937; 11: 1-36.

2. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of problem and treatment. AMA Am J Dis Child 1954; 87: 399-428.

3. Cochrane WA, Payne WW, Simpkiss MJ, Woolf LI. Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. J Clin Invest 1956; 35: 411-22.

4. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39: 1157-75.

5. Drash A, Wolff F. Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. Metabolism 1964; 13: 487-92.

6. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, et al. Cloning of the cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion Science 1995; 268: 423-6.

7. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science 1995; 268: 426-9.

8. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 35: 279-96.

9. Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 551-73.

10. Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. Front Endocrinol 2023; 14: 1013874.

11. Rozenkova K, Güemes M, Shah P, Hussain K. The diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015; 7: 86-97.

12. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E355-63.

13. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, et al. Accuracy of [18F]Fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4706-711.

14. Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, Chakrapani A, Chadefaux B, Ben-Omran T, et al. Hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations. Eur J Endocrinol 2009; 161: 731-5.

15. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta cell glucokinase: from basics to therapeutics. Diabetes 2002; 51 (Suppl 3): S394-404.

16. Martínez R, Gutierrez-Nogues A, Fernández-Ramos C, Velayos T, Vela A; Spanish Congenital Hyperinsulinism Group; et al. Heterogeneity in phenotype of hyperinsulinism caused by activating glucokinase mutations: a novel mutation and its functional characterization. Clin Endocrinol 2017; 86: 778-83.

17. Sayed S, Langdon DR, Odili S, Chen P, Buettger C, Schiffman AB, et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. Diabetes 2009; 58: 1419-27.

18. Clayton PT, Eaton S, Aysley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. J Clin Invest 2001; 108: 457-65.

19. Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, Akcay T, Simsek E, Alaei M, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycaemia in consanguineous pedigrees. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E498-502.

20. Pullen TJ, Sylow L, Sun G, Halestrap AP, Richter EA, Rutter GA. Overexpression of monocarboxylate transporter-1 (SLC16A1) in mouse pancreatic beta cells leads to relative hyperinsulinism during exercise. Diabetes 2012; 61: 1719-25.

21. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: *HNF1A* and *HNF4A*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E2026-30.

22. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H, et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 2529-39.

23. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. Endocr Dev 2009; 14: 95-113.

24. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. Horm Res Paediatr 2013; 80: 18e27.

25. Henquin JC, Sempoux C, Marchandise J, Godecharles S, Guiot Y, Nenquin M, et al. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of β-cells. Diabetes 2013; 62: 1689-96.

26. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, Caswell R, Laver TW, Lango Allen H, et al. A *CACNA1D* mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. Pediatr Diabetes 2017; 18: 320-3.

27. De Mingo Alemany MC, Mifsud Grau LM, Moreno Macián F, Ferrer Lorente B, León Cariñena S. A de novo *CACNA1D* mutation in a patient with congenital hyperinsulinism, primary hyperaldosteronism and hypotonia. Channels 2020; 14: 175-80.

28. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. Diabetes 2001; 50: 1302-10.

29. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, Fiermonte G, Steinkrauss LJ, Topor LS, et al. Novel hypo-

glycemia phenotype in congenital hyperinsulinism due to dominant mutations of uncoupling protein 2. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 942-9.

30. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, Hubert L, et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. PLoS One 2008; 3: e3850.

31. Laver TW, Weedon MN, Caswell R, Hussain K, Ellard S, Flanagan SE. Analysis of large-scale sequencing cohorts does not support the role of variants in UCP2 as a cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Hum Mutat 2017; 38: 1442e4.

32. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. Front Endocrinol 2022; 13: 873254.

33. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. Semin Pediatr Surg 2011; 20: 13-7.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.973

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Delivering Safe and Effective Surgery in Congenital Hyperinsulinism

Cirugía segura y eficaz en hiperinsulinismo congénito

Iyad Zarifa[1], Mohammed Ibrahim[1], Omobolanle Fatona[1], Paul Farrelly[1,4], Indraneel Banerjee[2,4], Rakesh Sajjan[3,4], Sarah Worthington[2,4], Maria Salomon Estebanez[2,4], Ross J Craigie[1,4]

[1] *Department of Paediatric Surgery. Royal Manchester Children's Hospital. Manchester. M13 9WL. United Kingdom*
[2] *Department of Paediatric Endocrinology. Royal Manchester Children's Hospital. Manchester. M13 9WL. United Kingdom*
[3] *Nuclear Medicine Centre. St Mary's Hospital. Manchester. M13 9WL. United Kingdom*
[4] *The Northern Congenital Hyperinsulinism Service (NORCHI)*

Introduction

Congenital hyperinsulinism (CHI), through unregulated secretion of insulin from islet cells, is the most common cause of prolonged and persistent hypoglycaemia in neonates, and can result in irreversible brain damage if untreated. There are two distinct forms of the disease - focal and diffuse, depending on the pancreatic histopathology, with a small proportion having atypical features.

Although clinically identical, the focal and diffuse forms have histopathological and genetic differences. The focal disease is characterised by a tumour-like lesion with irregular edges surrounded by normal pancreatic tissue. There is focal adenomatous hyperplasia with endocrine enriched tissue structures, with few exocrine elements. These lesions are typically approximately 10 mm in diameter, but larger lesions have been observed. In the diffuse disease, there are large beta cells with abnormally large nuclei throughout the pancreas. Atypical lesions are associated with mosaic patterns of immature islet cells [(1)].

A significant number of patients with CHI are found to have underlying genetic causes, with the most frequent being mutations in the K-ATP channel genes, ABCC8 and KCNJ11. Paternal heterozygosity is commonly associated with the focal form of the disease. A mutation occurs in the other, active, copy of the gene during embryonic development. This second mutation only occurs in some cells in the pancreas. Maternal heterozygous, homozygous or compound heterozygous mutations in ABCC8/KCNJ11 are associated with diffuse CHI [(2)], with both copies present in all pancreatic cells. K-ATP channel genotyping enables stratification of treatment protocols of focal and diffuse CHI.

CHI occurs in 1:30,000 to 50,000 live births [(3)], with an incidence as high as 1 in 2,500 in areas of Saudi Arabia as a result of consanguinity. The rarity of this condition poses a number of challenges for the clinician, including recognition of the condition, diagnosis and providing effective evidence based on medical and surgical treatment.

Diagnosis

Hypoglycaemia in the neonate is a common phenomenon, and regardless of the cause, rapid recognition and treatment is necessary to prevent long-term neurological sequelae. A diagnosis of CHI is more likely when the hypoglycaemia is severe and prolonged, with dependence on significant glucose infusion requirements (GIR) exceeding 8 mg/kg/min [(4)]. Even with a clinical profile highly suggestive of CHI it is imperative to have biochemical confirmation with evidence of excess insulin action at the time of hypoglycaemia (≤ 3.0 mmol/L), namely detectable insulin or C-peptide, low or suppressed ketones (beta-hydroxybutyrate) and free fatty acids, and a glycaemic response to glucagon (>1.7 mmol/L).

Once a diagnosis of CHI is made, the patient should be discussed with and/or referred to a paediatric endocrinologist with expertise in managing this condition.

Imaging

PET/CT using ^{18}F-fluoro-L-DOPA is the gold standard imaging in patients with CHI, and provides anatomical and metabolic information that cannot be reliably achieved by other imaging methods. Imaging in CHI is dictated by the genetic results. In patients with no identified genetic mutation, imaging is used to ascertain whether the disease has appeared in its focal or diffuse form. There is a stark difference in the appearance of the pancreas in the two forms of CHI in PET/CT (Figure 1). In cases with a mutation suggesting of the focal form of the disease, the imaging identifies the location of the focus within the pancreas, demonstrating increased standardised uptake value (SUV) in the affected tissue (Figure 1), and is essential in surgical planning.

Medical management

After confirmation of the diagnosis of CHI, oral diazoxide should be commenced at 3-5 mg/kg/ day in three divided doses. This reduces insulin secretion from the β-cell by maintaining the K-ATP channel in the open state. It's effects are usually seen within 24-48 hours, with most patients experiencing a beneficial effect responding at low doses. Where there is little or no response, the dose may be increased by 2.5mg/kg/day every two days to a maximum dose of 15mg/kg/day. However, if the required dose is greater than 10mg/kg/day then the patient is probably diazoxide unresponsive, and second line treatment is therefore required, i.e., octreotide, which is a short-acting somatostatin analogue that reduces insulin secretion through a cAMP-mediated action. This should commence at a low dose (5 mcg/kg/day) in 4-6 divided doses (subcutaneous or intravenous injections), and may be increased to a maximum of 30 mcg/kg/day depending on the response. In severely affected patients, other treatment options include long-acting somatostatin analogues and sirolimus, but these are used off-label, and must be managed by a clinician with an expertise in managing CHI.

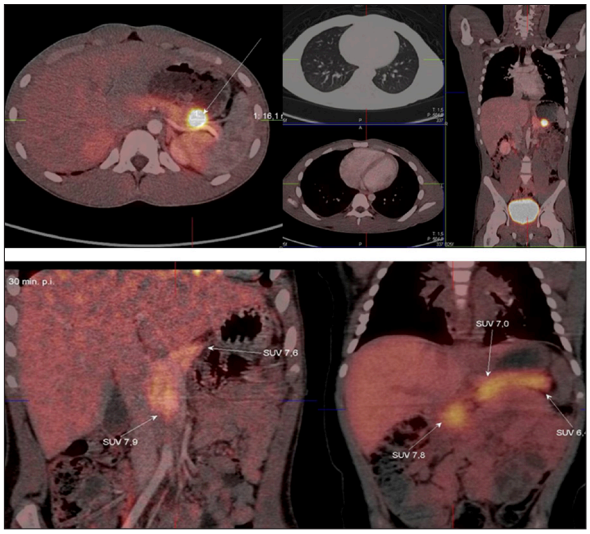


Figure 1. ^{18}F-fluoro-L-DOPA PET/CT in focal CHI (top image) and diffuse CHI (bottom image).

CHI may gradually resolve itself in some patients, and particularly in those without genetic mutations. In thsese cases, the medication should be gradually reduced then stopped as blood glucose levels permit.

Surgery

The first surgical procedure for CHI was performed in 1934 by Evarts Graham, who undertook pancreatic exploration for a possible adenoma. As the adenoma was not found, a subtotal pancreatectomy was undertaken with curative results [5]. Surgery should be performed in a specialist CHI centre, and is now tailored to the patient's needs. There are three different indications:

- curative lesionectomy in focal disease;
- subtotal pancreatectomy in diffuse disease resistant to medical therapy;
- biopsy when the diagnosis is uncertain due to conflicting results [6].

Regardless of the indication, surgery can be approached by an open technique or minimally invasive surgery (MIS). Open surgery is performed through an upper transverse incision with entry into the lesser sac to expose the pancreas. This approach enables easy identification of the common bile duct during subtotal pancreatectomy, and direct palpation of the pancreas which may be beneficial in identifying focal disease in the absence of a visual nodule. Four working ports are required if the MIS approach is adopted; a camera port, two working ports placed in the iliac fossae to increase the distance from the pancreas to the fulcrum and thereby improve ergonomics, and a port to allow instrument retraction of the stomach to ensure the maximum view of the pancreas. The latter can be replaced by a Nathanson retractor. A single incision laparoscopic approach has also been described [7].

Surgery for Focal Disease

Surgery in the focal form of CHI is curative, and is offered to all patients with this form of the disease. The use of ^{18}F-fluoro-L-DOPA PET/CT permits accurate preoperative identification of the location of the focus, permitting directed lesionectomy with preservation of the normal pancreatic tissue. Intraoperatively, after

the part of the pancreas that contains the focus is exposed it should be inspected for a macroscopically obvious focal lesion. There are various possible macroscopic appearances, ranging from an obvious dark pink lesion to subtle differences in the surface of the pancreas (Figure 2). Direct digital palpation may assist in locating a focus that cannot be identified visually, as many of these lesions are firmer than the surrounding normal pancreatic tissue.

After identification, the focus should be removed with a margin of normal pancreas to ensure complete clearance. A focal lesionectomy may be performed when the lesion is located in the tail or on the edge or surface of the pancreas, ensuring that there is no risk of damage to either the pancreatic duct or bile duct. Partial pancreatectomy is indicated when the lesion is in the body or tail of the pancreas and beside the pancreatic duct, as focal lesionectomy risks damage or division of the duct, resulting in pancreatic leak and/or pancreatitis.

For lesions in the head, simple resection is indicated when the focus is small and superficial. Lesions deep in the head pose a significant surgical challenge due to the risk of damage to the pancreatic and bile ducts. Roux-en-Y pancreaticojejunostomy and Whipples procedures have been reported [8]. This is a major undertaking, with long-term potential problems including biliary stricture or cholangitis, pancreatitis and peptic ulcer disease [9]. In these situations, the long-term risks of these major procedures need to be balanced with conservative treatment of medically managed patients whose symptoms may be resolved over time. Indeed, in our experience, we have had patients with focal disease in the head of the pancreas where laparotomy revealed no focus despite biopsies of the area indicated by imaging. Rather than performing resection of the head of the pancreas, we decided to abandon further surgical exploration and continue medical treatment. These patients required ongoing medical treatment for approximately 18 months, and are now euglycaemic.

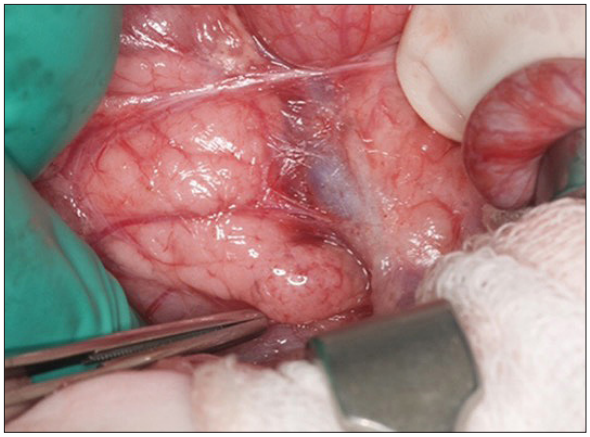


Figure 2. Focal lesion at end of forceps.

In all procedures for focal disease, the resected tissue should be sent for histological examination of the intraoperative frozen section to confirm that the resected specimen contains the focus. Resection of the focus may also lead to a rise in blood or subcutaneous glucose levels, requiring a reduction in the GIR. This takes place immediately during the procedure In some patients. However, as a number of patients have a high intraoperative GIR even following resection, intraoperative blood sugar levels cannot be relied on to confirm lesionectomy. Surgeons must trust the preoperative imaging and intraoperative frozen section when identifying and confirming resection of the focus, rather than trusting visual appearances and GIR as standalone markers.

Following successful removal of the focus, the cut surface of the pancreas should be covered in a fibrin sealant to reduce the risk of pancreatic leak. Drain insertion may be considered. We do not routinely insert drains for limited focal lesonectomies with a small area of cut pancreatic tissue. Postoperative management should adhere to enhanced recovery principles, with feeds introduced as soon as possible.

Surgery For Diffuse Disease

Advances in medical management have resulted in improved blood glucose control, reducing the requirement for surgery in patients with diffuse disease and thus avoiding long-term complications, including diabetes mellitus and exocrine insufficiency. Pancreatectomy is indicated when patients have a significant GIR which is near the total (95%) despite maximal medical therapy. This involves resection of the majority of the pancreas, leaving a small amount of tissue between the common bile duct (CBD) and the wall of the duodenum.

During surgery, the procedure commences with the tip of the tail being sent for intra-operative frozen section histological analysis to confirm the diagnosis of diffuse CHI. This is standard procedure in our institution, as the sequelae of this procedure is such that definitive diagnosis is essential before proceeding further. This is particularly important in diffuse CHI with no identifiable genetic mutation. Once the diagnosis is confirmed, the pancreas is dissected off the surrounding structures, starting at the pancreatic tail. During skeletonisation of the splenic artery and vein, great care must be taken to ensure that the arterial branches and venous tributaries are adequately sealed using diathermy. Dissection is continued by mobilising the neck and uncinate process of the proximal portal vein and superior mesenteric vein respectively. At this point it is essential to identify the CBD, which is then skeletonised as this structure indicates the limit of dissection. After the pancreatic tissue has been excised, the pancreatic bed must be inspected for haemostasis and for any evidence of lymphatic leak. The gallbladder must be

expressed, and the CBD examined for any evidence of bile leak indicating CBD damage. Fibrin sealant is sprayed to cover the pancreatic bed, and a drain is always inserted.

Post-operative management of these children is much more complex than for those undergoing surgery for focal CHI, and all these patients are managed in the paediatric intensive care unit. Blood sugar levels are more labile in the post-operative period, and require constant monitoring and management by a paediatric endocrinologist. Post-operative ileus is more common in this patient cohort, and feeding should be introduced gradually, as tolerated by the patient. This needs to be managed in coordination with the endocrinologist to ensure there is no impact on blood sugar control. The drain should remain *in situ* until the patient is fully fed, to ensure there is no lymphatic leak.

Surgery in Atypical Disease

This form of the disease poses challenges for the surgeon as a result of the multifocal and separate nature of the lesions. When surgery is indicated, the affected areas should be removed whilst preserving as much normal pancreatic tissue as possible, although extensive surgery may be required to ensure complete resection.

Gastrostomy insertion

Feeding problems (FPs) are common in seriously unwell children, and are frequent and complex in children with CHI. This was confirmed by a study at our institution, in which a third of children with CHI had significant FPs. FPs are associated with severe hypoglycemia at diagnosis requiring frequent glucagon infusion to normalize glucose levels, and patients with diffuse CHI undergoing subtotal pancreatectomy. In our experience, a number of focal CHI patients also had FPs [10]. Despite successful surgical interventions in these patients, FPs persist and gastrostomy insertion at the time of pancreatic surgery is therefore indicated. The gastrostomy tube can be removed when full oral feeding is established.

Improving outcomes in congenital hyperinsulinism

Rare diseases such as CHI pose a significant challenge to clinicians due to the lack of knowledge of the disease and inexperience in treating the disease, with occasional practice resulting in poor outcomes for patients. To address this issue, the United Kingdom Government and the National Health Service commission specialist services which are centralised in a small number of centres in order to improve care and support for patients with rare diseases.

Congenital hyperinsulinism in the UK is treated by two services, the Northern Congenital Hyperinsulinism (NORCHI) Service based at the Royal Manchester Children's Hospital, with some medical services at Alder Hey Children's Hospital, Liverpool, and at Great Ormond Street Hospital in London. An estimated 95 patients with CHI are born in the UK every year [11], and this centralised approach ensures that the clinicians involved in managing these children gain experience in all aspects of care.

As well as improving outcomes for patients, centralisation enables the identification of associated problems which would otherwise have not been observed if occasional practice was undertaken. The NORCHI service has noted these issues, including persistent feeding problems in children with CHI [10] and issues with catheter-related thrombosis in this patient cohort [12].

Management of these patients requires a multidisciplinary team which includes endocrinologists, specialist nurses and dieticians, as well as designated surgeons supported by anaesthetists with experience in the intraoperative management of CHI, and pathologists trained in histology for CHI. This approach is known to improve outcomes for patients undergoing surgery for the condition [13].

Improving surgical outcomes

It has been well documented that improved surgical outcomes are directly dependent on the number of procedures for a specific condition carried out in a given hospital and by a specific surgeon [14]. The NORCHI service has one lead pancreatic surgeon (RC) with over fifteen years of experience in pancreatic surgery, and a second surgeon (PF) with six years of experience. Both the surgeons operate together in all CHI cases, ensuring the maximum experience is attained. Seventy-four patients (24 diffuse, 43 focal, 3 atypical & 4 insulinoma) underwent 77 procedures (50 open, 16 laparoscopic & 11 laparoscopic converted from laparoscopic to open) at the Royal Manchester Children's Hospital between 2007 and 2024 (Figure 3). Three of the procedures were redo surgery for ongoing severe symptoms, and of the 11 cases converted

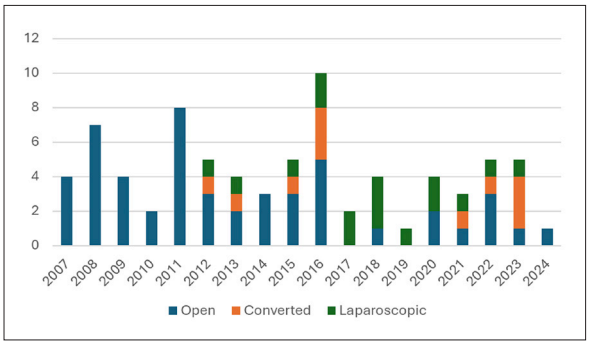


Figure 3. Number of cases of pancreatic surgery per year and surgical approach performed by the NORCHI Service, Royal Manchester Children's Hospital.

from laparoscopic to open, seven were for technical issues, three was diffuse on biopsy, and one was due to PET scan issues.

Of the patients that underwent surgery for focal disease, 89% were completely cured. The patients with ongoing symptoms included those for whom the focus could not be identified intraoperatively, and one patient's symptoms returned some months post-surgery, for reasons which are unclear.

Those treated surgically for diffuse disease have variable outcomes. 54% have ongoing symptoms which have required redo surgery in three patients, 33% are cured, and the remaining patients have diabetes mellitus. One of the latter also has exocrine insufficiency. Two of the atypical patients are cured, while all the patients treated for insulinoma are cured. Our outcomes are comparable to those of other large centres [8].

Pancreatic surgery in the adult population is known to be associated with high rates of wound infection, of 30-35%[15]. Reliable data in the paediatric population is not available, but our wound infection rate of 15.5% compares favourably to adult studies. There were two CBD injuries (2.6%) in our series. One of those was noted intraoperatively, and was repaired with no further problems. The second patient developed the leak a number of days after surgery, and this was successfully treated conservatively with no further surgery required. Other studies show that injury to the common bile duct occurs in up to 16% of patients [16].Skeletonisation of the splenic vessels during surgery can result in splenic injury, but no patient in our series experienced this complication. This is similar to other large centres [17] but less than the level of 2% published by other groups [16].

It is impossible to compare outcomes from large centres with centres that undertake occasional surgery due to a lack of data from these centres. However, hospitals that infrequently manage this condition have sought advice from NORCHI when multiple procedures have failed to achieve the therapeutic goal, demonstrating that inexperience leads to poorer outcomes.

Conclusions

Our experience demonstrates that the safest and most effective way to deliver surgery for congenital hyperinsulinism is to maximise the surgeon's exposure by centralising the management of this rare disease with support from a multidisciplinary team consisting of paediatric endocrinologists, nuclear medicine physicians and dieticians. This approach leads to positive outcomes and fewer complications.

References

1. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2013 Feb 6;2013(1).

2. Banerjee I, Bindu Avatapalle, Raja Padidela, Stevens A, Cosgrove KE, Clayton PE, et al. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. 2013 Jun 1;78(6):803–13.

3. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. Diabetic Medicine. 2018 Oct 8;36(1):9–21.

4. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, Bergada I, Bhatti T, Conwell LS, Fu J, Flanagan SE, Gillis D, Meissner T, Mohnike K, Pasquini TLS, Shah P, Stanley CA, Vella A, Yorifuji T, Thornton PS. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. Horm Res Paediatr. 2024;97(3):279-298.

5. Graham EA, Hartmann AF: Subtotal resection of the pancreas for hypoglycaemia. Surg Gynecol Obstet 1934;59:474-479.

6. Yau D, Marwaha R, Mohnike K, Sajjan R, Empting S, Craigie RJ, et al. Case report: contradictory genetics and imaging in focal congenital hyperinsulinism reinforces the need for pancreatic biopsy. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2020 Aug 31;2020(1).

7. Zhang JS, Li L, Cheng W. Single incision laparoscopic 90 % pancreatectomy for the treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Pediatric Surgery International. 2016 Jul 29;32(10):1003–7.

8. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. Journal of Pediatric Surgery. 2019 Jan;54(1):27–32.

9. Brown JA, Zenati MS, Simmons RL, Abbas A, Chopra A, Smith K, et al. Long-Term Surgical Complications After Pancreatoduodenectomy: Incidence, Outcomes, and Risk Factors. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2020 May 14;24(7):1581–9.

10. Banerjee I, Forsythe L, Skae M, Avatapalle HB, Rigby L, Bowden LE, et al. Feeding Problems Are Persistent in Children with Severe Congenital Hyperinsulinism. Frontiers in Endocrinology. 2016 Feb 9;7.

11. Eljamel S, Griffiths A, Evans J, Banerjee I, Hussain K, Thompson R. The burden of congenital hyperinsulinism in the United Kingdom: a cost of

illness study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018 Jul 20;13(1).

12. Yau D, Salomon-Estebanez M, Amish Chinoy, Grainger J, Craigie RJ, Raja Padidela, et al. Central venous catheter-associated thrombosis in children with congenital hyperinsulinism. Endocrinology Diabetes and Metabolism Case Reports. 2019 Jul 9;2019.

13. N. Scott Adzick, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. 2004 Mar 1;39(3):270–5.

14. Bauer H, Honselmann KC. Minimum Volume Standards in Surgery - Are We There Yet? Visceral Medicine. 2017;33(2):106–16.

15. Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM. The burden of infection for elective pancreatic resections. 2013 Jan 1;153(1):86–94.

16. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. Seminars in Pediatric Surgery. 2011 Feb;20(1):50–3.

17. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. Journal of Pediatric Surgery. 2003 Jan 1;38(1):13–6.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.974

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Abordaje y nuevas terapias en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito

The treatment of congenital hyperinsulinism and new therapies

Diva D. De Leon-Crutchlow

Profesora. Departamento de Pediatría; Escuela de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania; Jefe. División de Endocrinología y Diabetes; Directora. Centro de Hiperinsulinismo Congénito; Hospital Infantil de Filadelfia, Pensilvania. Estados Unidos de América

Objetivos de aprendizaje

- Describir las manifestaciones clínicas, genética e historia natural del hiperinsulinismo congénito.
- Discutir el enfoque terapéutico de los niños con hiperinsulinismo congénito.
- Describir nuevas terapias en desarrollo para el hiperinsulinismo congénito.

Conclusiones principales

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en recién nacidos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo puede ser adquirido o genético. En recién nacidos, factores perinatales, como la asfixia perinatal, pueden causar hiperinsulinismo adquirido. Existen múltiples formas genéticas de hiperinsulinismo, pero la forma más común y grave se debe a variantes patógenas en los genes que codifican los canales de potasio (K_{ATP}) de las células β. Esta forma de hiperinsulinismo puede ser difusa o focal. El hiperinsulinismo focal se puede curar mediante la extirpación quirúrgica de la lesión. El diagnóstico de hiperinsulinismo se establece mediante la demostración de que la secreción/acciones de la insulina no son adecuadamente suprimidas durante la hipoglucemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la concentración plasmática de insulina no siempre está elevada en el hiperinsulinismo.

La primera línea de tratamiento para el hiperinsulinismo es el diazóxido, un abridor de canales K_{ATP}. La falta de respuesta al diazóxido sugiere que el hiperinsulinismo se debe a variantes patógenas del canal K_{ATP} y, por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hiperinsulinismo focal y se deben solicitar pruebas genéticas de inmediato. El hallazgo de una variante recesiva heredada por vía paterna en uno de los dos genes que codifican los canales K_{ATP} tiene una sensibilidad del 97% para el hiperinsulinismo focal. Cuando se sospecha hiperinsulinismo focal, está indicado el diagnóstico por imagen especializado con tomografía de emisión de positrones (PET) con ^{18}F-fluoro-l-dihidroxifenilalanina (PET-^{18}F-DOPA) para la localización de la lesión, seguido por resección quirúrgica. Para los pacientes con hiperinsulinismo difuso que no responde al diazóxido, la segunda línea de tratamiento son los análogos de la somatostatina. Cuando esto falla, puede ser necesaria una pancreatectomía casi total; sin embargo, varias terapias actualmente en ensayos clínicos prometen ser una mejor alternativa de tratamiento. Los niños con hiperinsulinismo requieren un seguimiento continuo del control glucémico, de los efectos adversos asociados al tratamiento, así como del crecimiento y el neurodesarrollo.

Importancia del problema clínico

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo es una afección poco frecuente con una incidencia estimada en Estados Unidos y Europa de 1 de cada 28.000 nacidos vivos. A pesar de los avances en la comprensión de la genética molecular y la fisiopatología del hiperinsulinismo, los niños afectados siguen teniendo altas tasas de problemas del neurodesarrollo, hasta del 50%. El diagnóstico oportuno y el establecimiento de una terapia eficaz

son fundamentales para optimizar los resultados neurológicos. Sin embargo, se necesitan también nuevas terapias para los niños que no responden al tratamiento disponible actualmente.

Estrategias para el abordaje diagnóstico y terapéutico

Introducción

En el recién nacido normal, la concentración de glucosa plasmática disminuye después del nacimiento, llega a un nadir de 55-60 mg/dL (3-3,3 mmol/L) aproximadamente a las dos horas de vida y se mantiene más baja que el rango normal para niños y adultos durante 3-5 días. Este fenómeno de adaptación fisiológica se conoce como hipoglucemia transicional. Durante este período de hipoglucemia fisiológica transicional, la concentración de glucosa plasmática se mantiene relativamente estable y luego aumenta gradualmente, y alcanza el rango normal 3-5 días después del nacimiento. La hipoglucemia grave, la hipoglucemia sintomática o la hipoglucemia que persiste más allá de este período deben investigarse[1].

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo puede ser secundario a factores perinatales, como la asfixia perinatal y la preeclampsia materna, o puede estar causado por defectos genéticos en factores importantes para la regulación de la secreción de insulina. El hiperinsulinismo también puede estar asociado con síndromes en los que es solo una de las manifestaciones de la condición. Los síndromes más comúnmente asociados con hiperinsulinismo son el síndrome de Beckwith-Wiedemann[2] y el síndrome de Kabuki[3]. Los mecanismos por los cuales el estrés perinatal causa hiperinsulinismo aún no están dilucidados, pero esta forma de hiperinsulinismo transitorio puede ser tan grave como las formas genéticas y también se asocia con resultados pobres del desarrollo neurológico[4], por lo que los neonatos con factores de riesgo deben ser examinados después del nacimiento para detectar hipoglucemia y conducir una evaluación diagnóstica adecuada si está indicado[1].

Formas genéticas del hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo congénito es una condición heterogénea con respecto al genotipo, el fenotipo, y la histología[5]. Más de 30 *loci* se han asociado con el hiperinsulinismo, pero la forma de hiperinsulinismo más común y grave está causada por variantes patógenas en *ABCC8* o *KCNJ11,* los genes que codifican los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (K_{ATP}); esta forma de hiperinsulinismo se conoce como K_{ATP}-HI[6]. Desde el punto de vista histológico, el K_{ATP}-HI puede ser difuso o focal. El K_{ATP}-HI difuso está causado por variantes recesivas bialélicas o variantes dominantes monoalélicas en *ABCC8* o *KCNJ11.* En el hiperinsulinismo focal, las células β afectadas forman una lesión adenomatosa que se limita a una parte muy pequeña del páncreas (<1 cm). El hiperinsulinismo focal es el resultado de dos eventos: herencia de una variante recesiva en *ABCC8* o *KCNJ11* por vía paterna junto con isodisomía paterna de la región cromosómica 11p15 confinada a la lesión. El hiperinsulinismo focal se puede curar si la lesión se extirpa quirúrgicamente.

El segundo subtipo genético de hiperinsulinismo más común es el síndrome de hiperinsulinismo con hiperamonemia, que está causado por variantes activantes monoalélicas en *GLUD1,* el gen que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). El fenotipo de hiperinsulinismo asociado con *GLUD1* (GDH-HI) se caracteriza por hipoglucemia durante el ayuno e hipoglucemia inducida por proteínas, hiperamonemia y manifestaciones neurológicas, como crisis de ausencia y problemas de aprendizaje.

Una forma menos común de HI está causada por variantes activantes monoalélicas en *GCK,* el gen que codifica la enzima glucocinasa (GCK-HI). La glucocinasa establece el umbral de glucosa para la secreción de insulina en las células β, por lo que variantes activantes en esta enzima dan lugar a un umbral de glucosa para la secreción de insulina por debajo del nivel normal e hipoglucemia. Recientemente, se describió una forma de hiperinsulinismo con fenotipo similar al GCK-HI en asociación con variantes en el segundo intrón de la hexocinasa. La hexocinasa es una enzima glucolítica con mayor afinidad por la glucosa que la glucocinasa. Las variantes intrónicas afectan a elementos regulatorios específicos de la hexocinasa y provocan la expresión aberrante de esta enzima en las células β, lo que da lugar a un umbral bajo de glucosa para la secreción de insulina e hipoglucemia[7].

Variantes inactivantes en *HNF1A* y *HNF4A* heredadas de forma autosómica dominante causan un fenotipo bifásico con hiperinsulinismo transitorio temprano en la infancia y la niñez, seguido por diabetes, que generalmente se manifiesta en la adolescencia. Otras causas genéticas menos frecuentes de hiperinsulinismo incluyen variantes bialélicas inactivantes en el gen *HADH,* que codifica la enzima 3-hidroxiacil-CoA de cadena corta (SCHAD), y variantes monoalélicas inactivantes en el gen *UCP2,* que codifica la proteína de desacoplamiento 2. Variantes patógenas en la región promotora de el gen *SCL16A1,* que codifica el transportador de monocarboxilato 1 (MCT1), dan lugar a la expresión aberrante de este gen no permitido en células β y causan una forma de hiperinsulinismo caracterizada por hipoglucemia inducida por el ejercicio.

Diagnóstico

El diagnóstico de hiperinsulinismo se establece demostrando que la secreción/acciones de la insulina

están activas en presencia de hipoglucemia (glucosa plasmática < 50 mg/dL [<2,8 mmol/L])[8]. Los hallazgos de laboratorio en la muestra 'crítica' obtenida durante un episodio espontáneo de hipoglucemia o al final de un ayuno diagnóstico incluyen: concentración plasmática de insulina detectable (sensibilidad: 82%; especificidad: 100%), concentración baja de ácidos grasos libres en el plasma (<1,7 mmol/L; sensibilidad: 87%; especificidad: 100%), concentración baja de hidroxibutirato β en el plasma (<1,8 mmol/L; sensibilidad: 100%; especificidad: 100%) y una respuesta glucémica a una dosis farmacológica de glucagón (>30 mg/dL (>1,7 mmol/L; sensibilidad: 89%; especificidad: 100%)[8]. La concentración plasmática de insulina no es siempre alta en casos de hiperinsulinismo; en algunos casos, la concentración plasmática de insulina es 'baja' e incluso indetectable. Estudios de laboratorio adicionales pueden ayudar a establecer el diagnóstico del subtipo específico de hiperinsulinismo, por ejemplo, el nivel plasmático de amonio está elevado en el GDH-HI, y en el SCHAD-HI, los niveles plasmáticos de C4-OH acilcarnitina y de ácido 3-hidroxiglutárico en la orina. Las pruebas genéticas son importantes para determinar la forma genética específica del hiperinsulinismo y para el asesoramiento familiar, pero son particularmente esenciales para identificar a los niños con hiperinsulinismo focal. El hallazgo de una variante patógena recesiva en *ABCC8* y *KCNJ11* heredada por vía paterna predice el hiperinsulinismo focal con una sensibilidad del 97%[6].

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de hiperinsulinismo, se debe iniciar tratamiento específico. El diazóxido, un medicamento que abre los canales K_{ATP} y que inhibe la secreción de insulina, es el único fármaco con aprobación regulatoria para el tratamiento del hiperinsulinismo y es la primera línea de tratamiento[9]. El rango terapéutico de diazóxido es 5-15 mg/kg/día, divididos en dos dosis diarias. Para prevenir complicaciones por retención de líquidos inducida por el diazóxido, el tratamiento con diuréticos debe iniciarse concomitantemente con el diazóxido[10]. La dosis inicial de diazóxido se debe seleccionar cuidadosamente sopesando la respuesta y el potencial para efectos adversos; por ejemplo, en neonatos pequeños para la edad gestacional en los que se sospecha hiperinsulinismo debido a estrés perinatal se recomienda utilizar una dosis inicial de 5 mg/kg/día, mientras que en neonatos con requerimiento alto de glucosa se recomienda iniciar una dosis más alta de diazóxido (por ejemplo, 10 mg/kg/día). Debido a su larga vida media, el diazóxido puede necesitar hasta cinco días para lograr un efecto terapéutico completo. Un siguiente paso importante es la evaluación de la respuesta al diazóxido, lo cual tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La evaluación de la respuesta al diazóxido requiere la demostración de que la característica cardinal del hiperinsulinismo, la hipoglucemia hipocetósica, ha sido corregida con el tratamiento. Esto se evalúa mejor mediante una prueba de ayuno que demuestre que el niño puede ayunar durante 12-18 horas (dependiendo de la edad) con valores de glucosa plasmática ≥ 70 mg/dL (≥3,9 mmol/L), o que los niveles plasmáticos de hidroxibutirato β aumentan a ≥1,8 mmol/L antes de que la glucosa plasmática disminuya por debajo de 50-60 mg/dL (2,8-3,3 mmol/L) durante el ayuno. La falta de respuesta al diazóxido sugiere la posibilidad de que el hiperinsulinismo se deba a variante(s) inactivante(s) en los genes que codifican los canales K_{ATP}, que representan hasta el 90% de los casos de hiperinsulinismo que no responden al diazóxido. Para estos pacientes, pruebas genéticas rápidas de *ABCC8* y *KCNJ11* son fundamentales para determinar la probabilidad de hiperinsulinismo focal[6].

La cirugía es el tratamiento de elección para el hiperinsulinismo focal, pero antes de la cirugía es importante localizar la lesión. Estas lesiones no son visibles con las técnicas de imagen convencionales, como ultrasonidos, tomografía axial computarizada y resonancia magnética; sin embargo, la PET-^{18}F-DOPA es casi un 100% precisa en la localización de lesiones focales[11]. La evaluación de la histología pancreática durante la cirugía mediante biopsias intraoperatorias por un patólogo con experiencia y la experiencia del cirujano son clave para el éxito quirúrgico. Por lo tanto, estos niños deben ser remitidos a un centro de hiperinsulinismo de excelencia para la evaluación por parte de un equipo multidisciplinario de expertos. La tasa de curación notificada para el hiperinsulinismo focal es del 97%[12].

Para pacientes con hiperinsulinismo que no es focal y que no responde al diazóxido, las opciones de tratamiento son limitadas actualmente. La segunda línea de tratamiento es la octreotida, un análogo de la somatostatina[9,13]. Sin embargo, la eficacia de la octreotida es limitada por el desarrollo de taquifilaxia. Debido a su asociación con la enterocolitis necrotizante, que puede ser potencialmente mortal[14], la octreotida no se recomienda en lactantes de menos de 8 semanas de edad. El rango terapéutico recomendado de octreotida es 5-20 µg/kg/día. La octreotida se puede administrar de forma continua a través de una bomba de infusión subcutánea o de forma intermitente cada seis horas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, octreotida LAR y lanreotida[15,16], son una opción conveniente para niños mayores de 1 año. Un enfoque de tratamiento alternativo para pacientes que no responden a monoterapia es el uso de una infusión continua de dextrosa al 20% a través de una sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía[17]. Debido a la tolerancia, la tasa máxima de infusión de glucosa administrada por esta vía es de 10 mg/kg/min. La dextrosa intragástrica continua se puede utilizar en combinación con octreotida, lo que permite una dosificación menos frecuente de octreotida para evitar la taquifilaxia. En nuestro programa, nosotros comenza-

mos con una infusión intragástrica continua de dextrosa al 20% administrada durante todo el día hasta que el niño tenga la edad suficiente para introducir la octreotida. Por lo general, introducimos la octreotida a los 4-6 meses de edad y la dosificamos dos veces al día, una dosis de 2-3 µg/kg por la mañana y una dosis ligeramente superior de 4-5 µg/kg administrados seis horas más tarde en combinación con dextrosa al 20% continua por vía intragástrica durante 12 horas por la noche. Aproximadamente al año de edad, cambiamos de octreotida a lanreotida, 60 mg cada 28 días. En algunos pacientes, la introducción de la lanreotida permite suspender la infusión nocturna de dextrosa.

La pancreatectomía casi total está indicada cuando el tratamiento médico falla. Debido a que la hipoglucemia persiste hasta en el 50% de los niños con hiperinsulinismo difuso después de la pancreatectomía, se coloca una sonda de gastrostomía en el momento de la cirugía para facilitar el tratamiento de la hipoglucemia residual mediante el uso de dextrosa intragástrica continua.

El manejo exitoso de los niños con hiperinsulinismo requiere un enfoque escalonado con evaluación continua y ajuste del tratamiento de acuerdo con la respuesta. Se recomienda un seguimiento frecuente para evaluar el control glucémico, los efectos adversos asociados a la terapia, y el crecimiento y desarrollo. Además del control glucémico en el hogar, es importante realizar una evaluación anual intrahospitalaria de la tolerancia al ayuno para guiar los ajustes del tratamiento. Los niños que se han sometido a una pancreatectomía ≥50% deben ser monitorizados por la posibilidad de diabetes e insuficiencia pancreática. El 91% de los niños que se someten a una pancreatectomía casi total requiere insulina a la edad de 14 años. La frecuencia de problemas del neurodesarrollo y del comportamiento en niños con hiperinsulinismo es del 40-50%[18,19]; por lo tanto, deben realizarse evaluaciones del desarrollo neurológico a lo largo de la infancia y la niñez.

Nuevas terapias en desarrollo

Actualmente hay múltiples programas que desarrollan nuevas terapias para el hiperinsulinismo, incluyendo diferentes enfoques terapéuticos. Los enfoques propuestos por estos programas incluyen formulaciones novedosas de glucagón que superan las limitaciones del glucagón comercializado mediante la modificación de la molécula para hacerla estable en solución o para prolongar su vida media[20,21], la inhibición de la señalización de la insulina por un anticuerpo monoclonal humano que se une alostérica y reversiblemente al receptor de insulina[22], y el antagonismo del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)[23,24].

El dasiglucagón es un análogo de glucagón que es soluble y estable debido a la sustitución de siete aminoácidos en la secuencia. Está actualmente aprobado como tratamiento de rescate para la hipoglucemia grave en niños y adultos con diabetes. Los resultados de dos ensayos clínicos de fase 3 en infantes y niños con hiperinsulinismo se publicaron recientemente[25,26]. El primero fue un estudio en el que 32 niños con hiperinsulinismo (0,6-10,9 años) fueron aleatorizados a recibir terapia estándar o terapia estándar + dasiglucagón (como infusión continua subcutánea) durante cuatro semanas. Las siguientes cuatro semanas todos los participantes recibieron terapia estándar + dasiglucagón. La administración de dasiglucagón dio lugar a una reducción del 43% en la hipoglucemia –<70 mg/dL (3,9 mmol/L)– detectada por monitor continuo de glucosa en las semanas 2-4; sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa en la frecuencia de hipoglucemia detectada por glucómetro entre los dos grupos. En el segundo estudio, 12 infantes (de 28-89,5 días de vida) con hiperinsulinismo dependientes de una infusión intravenosa continua de dextrosa fueron aleatorizados a recibir dasiglucagón seguido por placebo o placebo seguido por dasiglucagón durante 48 horas cada uno en la primera parte del estudio, seguido por dasiglucagón por 21 días. El requerimiento de dextrosa intravenosa se redujo significativamente con el dasiglucagón comparado con el placebo. En ambos estudios, el dasiglucagón fue bien tolerado por los participantes.

El efpegerglucagón es otro análogo del glucagón en ensayos clínicos en el que el glucagón está conjugado con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G humana que prolonga la vida media. Actualmente, un ensayo clínico de fase 2 está reclutando participantes. Resultados preliminares en los primeros seis participantes se presentaron recientemente y demostraron buena tolerancia y una reducción en el número de eventos de hipoglucemia del 70% después de ocho semanas de tratamiento con efpegerglucagón administrado subcutáneamente una vez por semana[21].

RZ358 es un anticuerpo monoclonal humanizado que atenúa las acciones de insulina alostéricamente y que está actualmente en ensayos clínicos de fase 3. En estudios de fase 2b en 23 participantes (edad: 2-22 años), RZ358 administrado intravenosamente cada dos semanas dio lugar a una disminución del 50% en el número de eventos de hipoglucemia y del tiempo en hipoglucemia[22].

La avexitida es un antagonista del receptor del péptido similar al GLP-1 que en ensayos clínicos de fase 2 en niños, adolescentes y adultos con hiperinsulinismo demostró una disminución en la hipoglucemia después de un ayuno y también en la hipoglucemia provocada por el consumo de proteínas[23,24].

Para obtener información actualizada sobre los ensayos clínicos en hiperinsulinismo, visite www.clinicaltrials.gov.

Bibliografía

1. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr 2015; 167: 238-45.

2. Kalish JM, Boodhansingh KE, Bhatti TR, Ganguly A, Conlin LK, Becker SA, et al. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome. J Med Genet 2016; 53: 53-61.

3. Rosenfeld E, Mitteer LM, Boodhansingh K, Sanders VR, McKnight H, De Leon DD. Clinical and molecular characterization of hyperinsulinism in Kabuki syndrome. J Endocr Soc 2024; 8: bvae101.

4. Sigal W, Boodhansingh KE, Ganguly A, Mitteer LM, Stanley CA, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism and long QT syndrome attributable to a variant in KCNE1. Horm Res Paediatr 2025; [Online ahead of print].

5. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181: 682-92.

6. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E355-63.

7. Wakeling MN, Owens NDL, Hopkinson JR, Johnson MB, Houghton JAL, Dastamani A, et al. A novel disease mechanism leading to the expression of a disallowed gene in the pancreatic beta-cell identified by non-codign, regulatory mutations controlling HK1. medRxiv. 2022; doi: https: //doi.org/10.1101/2021.12.03.21267240.

8. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. J Pediatr 2016; 168: 212-9.

9. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, Bergada I, Bhatti T, Conwell LS, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. Horm Res Paediatr 2024; 97: 279-98.

10. Brar PC, Heksch R, Cossen K, De Leon DD, Kamboj MK, Marks SD, et al. Management and appropriate use of diazoxide in infants and children with hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa543.

11. States LJ, Saade-Lemus S, De Leon DD. 18-F-L 3,4-dihydroxyphenylalanine PET/computed tomography in the management of congenital hyperinsulinism. PET Clin 2020; 15: 349-59.

12. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. J Pediatr Surg 2019; 54: 27-32.

13. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 150.

14. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 26-31.

15. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C, Valayannopoulos V, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. Eur J Endocrinol 2012; 166: 333-9.

16. Cuff H, Lord K, Ballester L, Scully T, Stewart N, De Leon DD. The use of lanreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e3115-e20.

17. Vajravelu ME, Congdon M, Mitteer L, Koh J, Givler S, Shults J, et al. Continuous intragastric dextrose: a therapeutic option for refractory hypoglycemia in congenital hyperinsulinism. Horm Res Paediatr 2019; 91: 62-8.

18. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, Pryce M, Nicholson J, Rigby L, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 4: 60.

19. Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De Leon DD. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 4133-9.

20. Hawkes CP, De Leon DD, Rickels MR. Novel preparations of glucagon for the prevention and treatment of hypoglycemia. Curr Diab Rep 2019; 19: 97.

21. Dastamani A, Banerjee I, Mohnike K, Puri M, Gwak E, Kang S, et al. Safety and efficacy of efpegerglucagon in patients with congenital hyperinsulinism: interim results from a phase 2 study. Horm Res Paediatr. 2024; 98: P1-309.

22. Demirbilek H, Melikyan M, Galcheva S, Dastamani A, Thornton P, De Leon D, et al. Results from a global, multi-center, phase 2b study (RIZE) in congenital hyperinsulinism: characterization of a high unmet treatment need and glycemic response to RZ358. Horm Res Paediatr 2022; 95: FC3.2.

23. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De Leon DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K+ channel. Diabetes 2012; 61: 2585-91.

24. Stefanovski D, Vajravelu ME, Givler S, De Leon DD. Exendin-(9-39) effects on glucose and insulin in children with congenital hyperinsulinism during fasting and during a meal and a protein challenge. Diabetes Care 2022; 45: 1381-90.

25. De Leon DD, Banerjee I, Kummer S, Birch S, Boge E, Ivkovic J, et al. Dasiglucagon in children with congenital hyperinsulinism up to 1 year of age: results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2024; [Online ahead of print].

26. Thornton PS, De Leon DD, Empting S, Zangen D, Kendall DM, Birch S, et al. Dasiglucagon for the treatment of congenital hyperinsulinism: a randomized phase 3 trial in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109: 1071-79.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.975

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Genética de los tumores hipofisarios: hacia una medicina personalizada

Genetic aspects of pituitary tumours: towards personalized medicine

Luis Castaño[1,2], Itxaso Rica[1], Idoia Martínez de Lapiscina[1]

[1] *Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN)*

[2] *Universidad del País Vasco (UPV-EHU)*

Introducción

Los adenomas hipofisarios (AH) se originan en la glándula pituitaria anterior y son generalmente neoplasias benignas de crecimiento lento. Son uno de los tumores intracraneales más frecuentes, con una prevalencia de 1 de cada 1.100 individuos. A nivel pediátrico son una patología rara, cuya incidencia aumenta durante la adolescencia tardía, y pasa del 1% de todas las neoplasias intracraneales antes de los 15 años de edad al 18% para los pacientes de 15 a 24 años[(1)]. Son tumores monoclonales y se definen como macroadenomas si miden ≥1 cm y microadenomas si miden <1 cm; las neoplasias >4 cm se denominan adenomas gigantes[(1)].

Se pueden clasificar también por el tipo de secreción hormonal. Los prolactinomas –secretores de prolactina (PRL)– son los más frecuentes y constituyen el 53% de los tumores. Le siguen en frecuencia los AH no funcionantes (ausencia de producción hormonal), que son el 30%. Los secretores de somatotropina (GH) o somatotropinomas alcanzan el 12% y los secretores de corticotropina (ACTH) o corticotropinomas constituyen el 4%. Los gonadotropinomas raramente causan síndromes clínicos por hipersecreción y se clasifican como no funcionantes en el 80% de los casos. Los tirotropinomas representan aproximadamente el 1% de los AH[(2)]. A nivel pediátrico, los tumores secretores de ACTH predominan en la infancia temprana, mientras que los prolactinomas o los productores de GH predominan en la adolescencia[(3)].

El diagnóstico y el tratamiento de los AH en niños y adolescentes es desafiante debido a la rareza de estos tumores en este grupo de edad, su potencial para interrumpir la maduración, así como su naturaleza más agresiva y mayor posibilidad de una etiología familiar o genética, en comparación con los adultos[(4)]. En los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión de la etiopatogenia y el tratamiento de esta patología. En este capítulo revisaremos los aspectos más relevantes.

Patogénesis molecular

La patogénesis de los AH implica la expresión diferencial de genes supresores de tumores y oncogenes, hormonas, factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión y micro-ARN (miARN), que conducen a la interrupción del ciclo celular y anomalías en varias vías de transducción de señales[(5)]. A menudo, el desencadenante inicial de este proceso se desconoce. En la última década se han logrado avances significativos con el descubrimiento de varios genes implicados en la etiopatogenia de los AH.

Alteraciones genéticas a nivel somático y en línea germinal

Los AH se generan a partir de alteraciones moleculares en línea somática (propio tumor) o en línea germinal. La mayoría suelen ser casos esporádicos. El 5% son familiares o hereditarios y dan lugar a la formación de adenomas hipofisarios aislados familiares, o exten-

derse más allá de la hipófisis para involucrar otros tejidos endocrinos y no endocrinos[6] (Fig. 1).

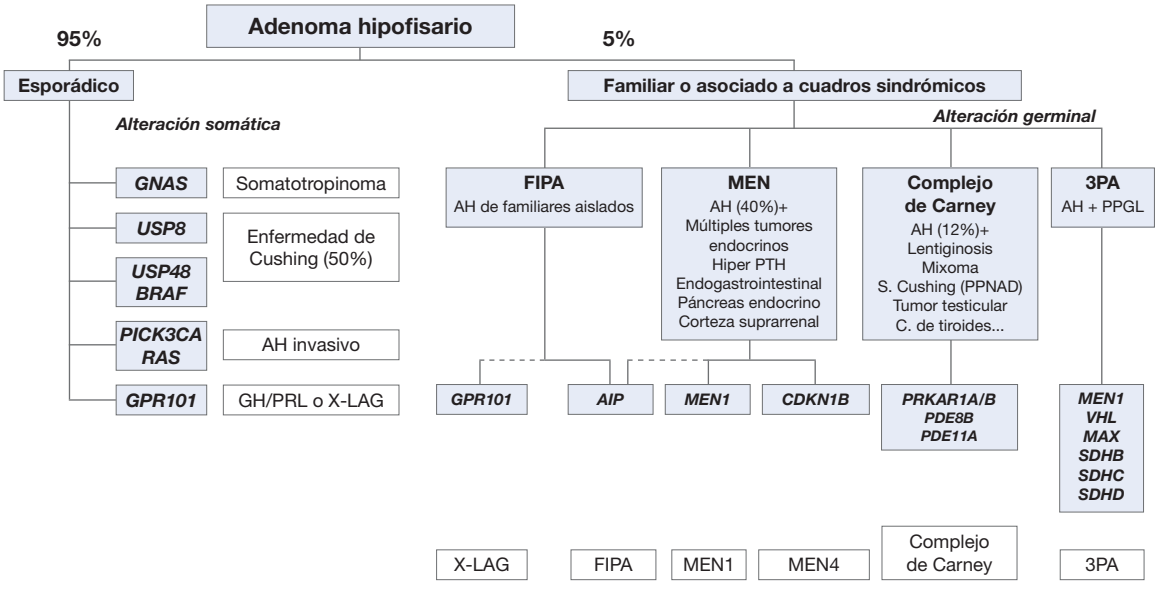
Adenomas hipofisarios aislados

En los adenomas esporádicos, las alteraciones recurrentes se limitan a las variaciones en el número de copias, frecuentemente en los prolactinomas, y en los genes *GNAS* (sobre todo los somatotropinomas) y *USP8* (en los corticotropinomas)[6]. Las alteraciones activantes en el gen *GNAS* se localizan especialmente en los codones 201 y 227, y la proteína resultante (oncogén gsp) activa la adenil-ciclasa, con la consiguiente estimulación de las vías de la transducción y secreción celular[7]. Los adenomas con alteración en *GNAS* se han asociado con acromegalia relativamente más leve, con tumores más pequeños, niveles de GH más bajos y mayor sensibilidad a los análogos de la somatostatina (ASS)[8]. También se detectan alteraciones activantes poscigóticas en *GNAS* en el síndrome de McCune-Albright, caracterizado por displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche y pubertad precoz, además de otras endocrinopatías, incluyendo exceso de GH en el 20%[9].

Aparecen alteraciones patogénicas somáticas en el gen de la desubiquitinasa *USP8* en un número significativo de corticotropinomas. Estas alteraciones en un *hot spot* del exón 14 aumentan la escisión proteolítica y la actividad catalítica de USP8, lo que conduce a una mayor desubiquitinación del receptor de crecimiento epidérmico y, por tanto, a una mayor señalización de factor de crecimiento epidérmico, con aumentos en la transcripción del gen *POMC* y la secreción de ACTH[10]. Alrededor del 50% de los somatotropinomas y corticotropinomas muestran alteraciones somáticas en *GNAS* y *USP8*, respectivamente[5]. Las técnicas de secuenciación actuales han permitido la identificación de otras alteraciones genéticas somáticas en el gen de la proteasa 48 específica de ubiquitina (*USP48*) en corticotropinomas y en el de la subunidad alfa de la fosfatidilinositol 3 cinasa (*PIK3AC*) en varios tipos de AH. Se necesitan más estudios para elucidar el mecanismo molecular de otras variantes encontradas en *BRAF, KIF5A1, GRB10, LARS, SP100* o *TRIP12*[11,12].

Adenomas hipofisarios familiares o sindrómicos

El adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) es una afección asociada con el AH (sin otros síndromes de neoplasia endocrina) en dos o más miembros de la misma familia[6]. FIPA representa alrededor del 2% de todos los AH, entre los que predominan los prolactinomas, los somatotropinomas y los no funcionantes. Los AH en familias FIPA pueden ser clínicamente heterogéneos, con fenotipos variables dentro de la misma familia (todos del mismo tipo celular o de tipo diferente), suelen ser más agresivos y se presentan en edades más tempranas que los adenomas esporádicos[5]. Se han identificado alteraciones en *AIP* aproximadamente en el 20% de las familias FIPA. La proteína AIP es un supresor tumoral. La vía de señalización monofosfato de adenosina cíclico-proteincinasa A (cAMP-PKA) está implicada en la tumorogenia hipofisaria,



3PA: feocromocitoma, paraganglioma y adenoma hipofisario; AH: adenoma hipofisario; FIPA: adenomas hipofisarios aislados familiares; MEN1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; MEN4: neoplasia endocrina múltiple de tipo 4; X-LAG: síndrome de acrogigantismo ligado al cromosoma X.

Figura 1. Alteraciones genéticas más comunes en los adenomas hipofisarios.

y la pérdida de AIP en adenomas se ha relacionado con una mayor señalización de cAMP a través de la proteína Gα inhibidora, lo que permite la proliferación celular y el crecimiento tumoral. En adultos jóvenes (<30 años) con AH esporádicos, la prevalencia de alteraciones en *AIP* oscila entre el 1 y el 13%, mientras que en <18 años es del 11-25%[5]. Los portadores de alteraciones en *AIP* tienen un fenotipo distinto, ya que son más jóvenes, predominan los somatotropinomas, más grandes, invasivos y con peor respuesta a los ASS respecto a los no portadores[5].

El síndrome de acrogigantismo ligado al cromosoma X (X-LAG) se ha descrito como un síndrome de gigantismo hipofisario de inicio temprano relacionado con microduplicaciones de la región del cromosoma Xq26.3, que abarca el gen *GPR101.* Es una afección rara y las alteraciones activantes (microduplicaciones de Xp26.6 o alteraciones puntuales en *GPR101*) en estos pacientes se han visto tanto en línea germinal como en línea somática[13-15]. El gen *GPR101* codifica un receptor huérfano acoplado a la proteína G, y se cree que la vía de señalización dependiente de cAMP-PKA y el aumento de la secreción de GHRH podrían estar involucrados. Clínicamente, los pacientes comienzan a crecer excesivamente durante los primeros meses (6–12 meses) y el diagnóstico se realiza en etapa preescolar. La mayoría presenta macroadenomas, generalmente secretores mixtos de GH y PRL, y tienen características acromegálicas. Las mujeres prevalecen sobre los hombres (dos tercios de los casos)[5,13,14].

Por otra parte, existen diferentes síndromes con herencia autosómica dominante que pueden asociar la presencia de AH, además de otros tumores, dentro de la misma familia. El más representativo es la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), caracterizada por la aparición de al menos dos de los siguientes trastornos: hiperparatiroidismo, AH y tumores neuroendocrinos pancreáticos. El gen *MEN1* codifica la menina, una proteína nuclear que interactúa con otras proteínas implicadas en la regulación transcripcional, la estabilidad del genoma, la división y la proliferación celular. El trastorno tiene una alta penetrancia y aproximadamente en el 10% puede surgir de variantes patogénicas *de novo*[16]. Los AH se producen en el 15-50% de los pacientes con MEN1, y los prolactinomas son los más frecuentes, seguidos de los secretores de GH[16]. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 se asocia a pacientes con un fenotipo similar a MEN1 y alteraciones patogénicas en el gen *CDKN1B.* Este gen codifica p27, un inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina implicado en la regulación de la progresión y la detención del ciclo celular[17].

El complejo de Carney se caracteriza por la presencia de mixomas, hiperpigmentación cutánea (lentigos y nevos azules) e hiperactividad endocrina, comúnmente síndrome de Cushing independiente de la ACTH debido a enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria, y AH, nódulos tiroideos, tumores testiculares o quistes ováricos. La mayoría de los casos presenta variantes patogénicas en *PRKAR1A*[18], que conducen a la pérdida de función de la subunidad reguladora 1α de la PKA, lo que da lugar a una mayor actividad de la PKA dependiente del cAMP. Otro *locus* asociado a la enfermedad se encuentra en el cromosoma 2p16, y alteraciones en *PRKACA* y *PRKACB*[19,20].

Un síndrome diferente lo presentan familias con la asociación 3PA (feocromocitoma, paraganglioma y AH) por alteraciones en línea germinal en genes que codifican las subunidades catalíticas de la succinato-ubiquinona oxidorreductasa, un complejo de la cadena respiratoria mitocondrial, que consta de cuatro subunidades (SDHA, B, C y D) y un factor de ensamblaje asociado (SDHAF2). La oncogenia probablemente esté mediada por vías relacionadas con el factor inducible por hipoxia-1 α[21]. Clínicamente, los AH alterados por SDHx pueden ser prolactinomas, somatotropinomas o adenomas no funcionantes. El síndrome 3PA también se ha asociado con variantes patogénicas germinales o deleciones intragénicas en el factor X asociado a MYC *(MAX)*[22].

Una situación rara que asocia acromegalia o gigantismo es la neurofibromatosis de tipo 1, caracterizada por neurofibromas, manchas café con leche, pecas intertriginosas, lesiones óseas, nódulos de Lisch y gliomas de la vía óptica, y relacionada con alteraciones patogénicas en el gen *NF1*[5]. Por otro lado, los blastomas hipofisarios (tumores hipofisarios de origen embrionario) pueden surgir en el contexto del síndrome DICER1. *DICER1* codifica una proteína responsable de la maduración del miARN y, clínicamente, se presenta en la primera infancia con síndrome de Cushing con alta mortalidad, aunque también se han descrito alteraciones en corticotropinomas aislados[5,23].

Debido a la penetrancia incompleta o a alteraciones *de novo,* las variantes en genes asociados con adenomas hipofisarios aislados familiares o condiciones sindrómicas también pueden identificarse en pacientes con AH esporádicos, especialmente en los que presentan enfermedad de inicio temprano[15]. Actualmente no está justificado un cribado genético generalizado; sin embargo, el reconocimiento de estos pacientes es particularmente importante, ya que puede permitir identificar portadores sanos que se beneficiarán de un cribado clínico regular, lo cual podría dar lugar a un diagnóstico temprano y mejorar la respuesta terapéutica (Fig. 2).

Alteraciones epigenéticas en los adenomas hipofisarios

Las alteraciones epigenéticas influyen en la expresión génica mediante cambios en la metilación del ADN,

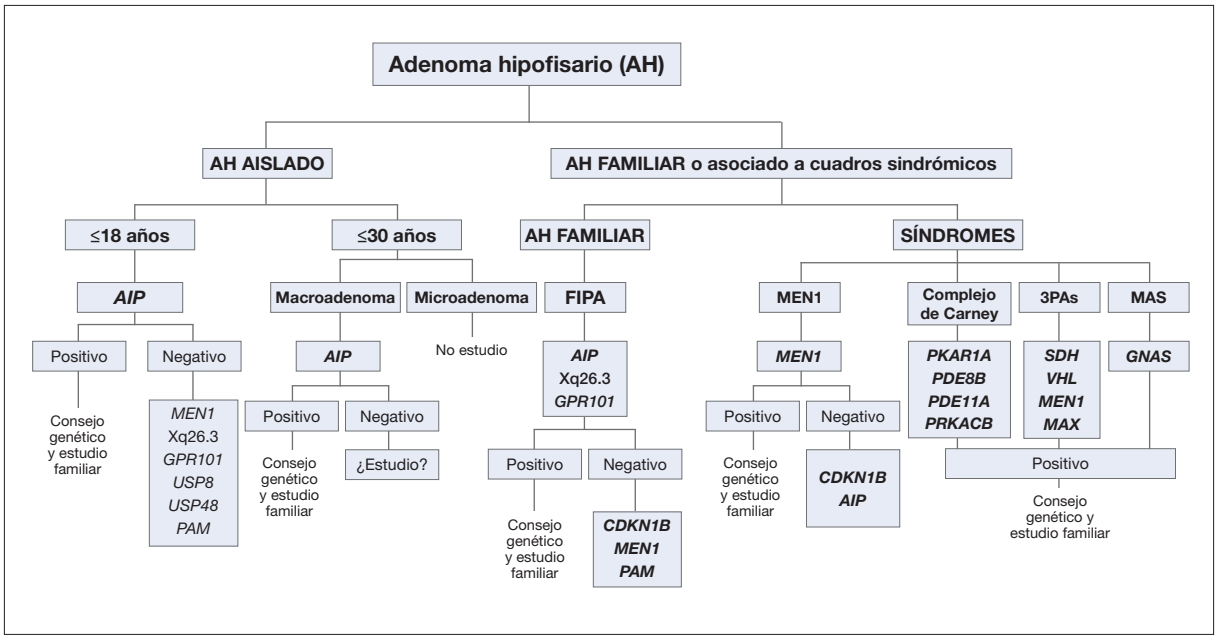


Figura 2. Actitud de estudio genético en los adenomas hipofisarios.

modificaciones de histonas y expresión alterada de miARN. Los cambios de metilación afectan a genes involucrados en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la supresión tumoral, el receptor del factor de crecimiento y la regulación del crecimiento celular[24]. La correlación entre los cambios de metilación y la expresión génica o las características clínicas, como la invasividad o la recurrencia, es variable; la hipometilación de las regiones promotoras se asocia con un aumento de la expresión génica de *GH1* y *SSTR5* en los somatotropinomas y del gen *POMC* en los corticotropinomas[25]. Por otro lado, la expresión alterada de miARN influye en una serie de vías en el desarrollo de los AH, incluyendo la regulación de la transcripción, la señalización intracelular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. La expresión de miARN específicos en los AH puede aumentar o disminuir[26] y se ha asociado a diferentes tipos de tumores hipofisarios, a características clínicas o a diferente respuesta al tratamiento. De esta forma, miR-15a y miR16-1 están disminuidos en AH productores de GH o PRL, y la expresión de esos miARN se asocia inversamente con el tamaño del tumor[27]. Son necesarios estudios más amplios para determinar el papel de los miARN, sus dianas, y su posible utilización como marcadores diagnósticos o de respuesta terapéutica. Por el momento, algunos estudios han demostrado que la expresión de miARN puede ser modulada por el tratamiento con bromocriptina en tumores lactótropos[28].

Diagnóstico y tratamiento

La atención clínica de los pacientes con AH debe ser multidisciplinar e incluir especialistas en endocrinología (pediátrica y adultos), oftalmología, neurocirugía, anatomía patológica, así como oncología radioterápica y médica[4]. Un diagnóstico y un abordaje terapéutico precoz aumentan las posibilidades de curación.

La sospecha clínica se basa en la presencia de signos y/o síntomas del efecto masa, como defectos visuales, dolor de cabeza o hipopituitarismo, y/o síntomas derivados del exceso hormonal[2]. Para la confirmación diagnóstica se evalúan los resultados de las pruebas basales o dinámicas hormonales, de la resonancia magnética específica de hipófisis y de la campimetría visual[4]. El objetivo terapéutico persigue normalizar los niveles hormonales y hacer desaparecer el AH o disminuir su tamaño.

La cirugía transesfenoidal endoscópica es, frecuentemente, el tratamiento de elección. Sus resultados y eficacia dependen de la experiencia del cirujano, el tamaño y la extensión del tumor[1].

En los últimos años, el tratamiento farmacológico ha avanzado significativamente y ha demostrado su eficacia como terapia de primera o segunda línea, según el tipo de AH. Se dispone de agonistas de la dopamina, ASS y antagonistas del receptor de GH e inhibidores de la síntesis de cortisol. Los agonistas de la dopamina, como la cabergolina, ejercen su acción terapéutica al unirse al receptor D2, un receptor acoplado a la proteína G presente en las células que secretan GH y PRL. Por ello, la cabergolina se considera el tratamiento de primera elección para los prolactinomas y una alternativa de segunda línea para los adenomas productores de GH[29].

Los ASS, diseñados para tener una vida media más larga que la somatostatina endógena, ejercen su efecto al suprimir la secreción de GH mediante la inhibición

del sistema de adenilciclasa, a través de su interacción con los diversos receptores de SST (SSTR1-5). Otra opción terapéutica farmacológica consiste en el empleo de antagonistas del receptor de GH, como el pegvisomant. Esta molécula actúa compitiendo con la GH por su receptor, lo que causa una disminución de los niveles de factor de crecimiento seudoinsulínico 1 (IGF-1)[30-33].

Existen marcadores moleculares que pueden predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Por ejemplo, los adenomas con alteraciones somáticas en el gen *GNAS* tienden a responder mejor a los ASS. Por el contrario, los tumores con alteración en *AIP*, disminución de receptores SSTR2, un índice SSTR2/SSTR5 inferior a 1,3 o variantes truncadas de SSTR5 se asocian a un peor pronóstico (Tabla 1)[34]. En los corticotropinomas, el control del hipercortisolismo se logra con fármacos que inhiben la síntesis o la función del cortisol[35]. La radioterapia hipofisaria puede ser una opción si la cirugía no es factible, hay recurrencia o respuesta inadecuada a fármacos, aunque conlleva riesgo de efectos tóxicos por proximidad y está contraindicada si el tumor está cerca del quiasma óptico[1].

Prolactinomas

Los prolactinomas son poco frecuentes en la infancia a pesar de ser los AH más prevalentes en la adolescencia. Su frecuencia aumenta progresivamente después de la pubertad, con un marcado predominio femenino[36]. Se caracterizan por una secreción aumentada de PRL, que en algunos casos cosegrega con GH. En niñas, la hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadótropo, responsable de la falta de desarrollo puberal, pubertad detenida o retrasada, amenorrea primaria, oligomenorrea secundaria y/o galactorrea, dependiendo de la edad. Los niños tienen una incidencia mucho mayor de macroadenomas en todas las edades[37,38], y a menudo son muy grandes, invasivos y se presentan con dolores de cabeza, signos neurooftalmológicos y consecuencias clínicas de deficiencias hipofisarias, como disminución de la velocidad de crecimiento o detención del crecimiento.

El diagnóstico se basa en la observación de los síntomas, la concentración elevada de prolactina y una prueba de imagen (resonancia magnética), y es necesaria una valoración oftalmológica si el tumor es grande. La aparición de un prolactinoma en niños sugiere una predisposición genética, incluso si el tumor es aparentemente esporádico. Es especialmente importante estudiar los genes *MEN1* y *AIP,* ya que se han encontrado alteraciones germinales en el 2,8% de estos pacientes[39]. Los agonistas de la dopamina representan la terapia de primera línea, ya que estos tumores expresan receptores D2[29]. En caso de resistencia, debido a que expresan receptores SSTR1 y SSTR5, pueden responder a la pasireotida y se podrían utilizar agonistas quiméricos por su doble expresión D2 y SSTR5[30-32]. La cirugía se considera en casos de resistencia a los agonistas de la dopamina, en situaciones de emergencia, como por apoplejía, o en pacientes jóvenes con microadenoma bien delimitado[40]. La radioterapia sería la última opción.

Tabla 1. Marcadores clínicos y moleculares predictores de agresividad en adenomas hipofisarios y de falta de respuesta a tratamiento farmacológico.

Marcadores clínicos más agresivos
Juventud
Sexo masculino
Mayor tamaño tumoral
Producción de coticotropina
Invasión (especialmente de los senos cavernosos)
Asociación a neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o alteraciones en *AIP*
Marcadores moleculares
Aumento de Ki-67, p53 o PPTG
Disminución de E-cadherina, p27 o MGMT
Marcadores moleculares de falta de respuesta a tratamiento farmacológico
Disminución de SSTR2, D2, ZAC1, E-cadherina
SSTR2/SSTR5 < 1,3
SSTR5TMD4+ (variante truncada de SSTR5)
Alteración en *AIP*

Somatotropinomas

Los somatotropinomas son adenomas secretores de GH, aunque a veces pueden también secretar PRL (20-30%). El 70% son macroadenomas (alguno de ellos gigante), y con frecuencia son invasivos y difíciles de controlar, con un alto riesgo de recurrencia[1]. Se localiza una causa genética en alrededor del 45% de los casos pediátricos[41]. Las más frecuentes son las alteraciones en la línea germinal en el gen *AIP* (>25%) y las microduplicaciones en el gen *GPR101*, responsables del acrogigantismo ligado al cromosoma X, que se caracteriza por un inicio precoz (antes de los 5 años) y predominio femenino[13-15,41,42]. Las alteraciones en mosaico en *GNAS* responsables del síndrome de McCune-Albright se encuentran en el 5%, mientras que las de *MEN1, PRKAR1A, CDKN1B, PRKACB*, SDHx y *MAX* son menos frecuentes (el 1% o menos cada una)[41,43]. Los pacientes con alteraciones en *AIP* tienen tumores más grandes, más agresivos, de diagnóstico más temprano y más frecuentes en varones[44].

Se caracterizan por un fenotipo derivado del aumento de la GH, que causa un gigantismo en edad pediátri-

ca, y, si la hipersecreción de GH ocurre después del cierre epifisario, estos niños desarrollan crecimiento de zonas acras, cambios faciales, dolor de cabeza, sudoración excesiva, dolor articular y defectos del campo visual[45,46]. El diagnóstico se basa en niveles elevados de GH y de IGF-1, con una falta de descenso de la GH tras una sobrecarga oral de glucosa[4]. La resonancia magnética es la técnica de elección para localizarlos. Los objetivos terapéuticos incluyen la resección completa de la masa tumoral y la descompresión del quiasma óptico. Si la resección no es completa, los objetivos se dirigen a la disminución de los síntomas por exceso de GH y sus comorbilidades (diabetes mellitus). La cirugía transesfenoidal endoscópica es el tratamiento de elección, aunque las posibilidades de remisión en niños es menor que en adultos (alrededor del 15%)[41].

En cuanto al tratamiento farmacológico, estos tumores expresan SSTR2 y SSTR5[31,33], por lo que los ASS de primera generación (octreotida y lanreotida) reducirán los niveles de GH, normalizarán las concentraciones de IGF-1 y reducirán el tamaño del tumor aproximadamente en el 40-50% de los pacientes adultos. Los ASS, como la pasireotida, podrían ofrecer beneficios adicionales, aunque pueden acompañarse de hiperglucemia[30-33]. Los agonistas de la dopamina, como la cabergolina, también pueden usarse solos o coadministrados con ASS, al expresar receptores D2 y SSTR2[29]. También se ha demostrado la eficacia del antagonista del receptor de GH, pegvisomant, solo o en combinación con ASS, para normalizar el IGF-1 sérico y reducir rápidamente la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes con gigantismo hipofisario[29,33]. Además, se deben considerar los ASS en los pacientes jóvenes con hiperplasia hipofisaria difusa o deformidades óseas graves (como en el síndrome de McCune-Albright), en quienes la cirugía es difícil y rara vez curativa[47]. Parece que la respuesta al pegvisomant es más adecuada[47].

La radioterapia debe considerarse como último recurso[1], y podría estar indicada en los pocos niños y adolescentes con un tumor secretor de GH agresivo, en quienes la cirugía y la terapia farmacológica no han logrado controlar la enfermedad y/o la progresión del tumor. Los pacientes con alteraciones en *AIP* y *GPR101* tienen una enfermedad más invasiva y generalmente son menos sensibles a la terapia médica[13,41,48,49].

Corticotropinomas

Los adenomas productores de ACTH son los más frecuentes en niños prepuberales[50] y son más prevalentes en varones. Se asocian con un cuadro clínico de enfermedad de Cushing caracterizado por hipercortisolismo y causado principalmente por microadenomas[4]. Se observan alteraciones en línea germinal en los genes *CABLES1, CDKN1B, DICER1, MEN1, NR3C1, PRKAR1A, SDHA, SDHD, TSC2* y *TP53* en el 40% de los niños con antecedentes familiares y en el 10% de los pacientes esporádicos. Además, alteraciones heterocigotas en *USP8, BRAF, USP48, ATRX* y *TP53* en el tumor explicarían el desarrollo del 17% de los tumores corticótropos en niños[4].

El diagnóstico con imagen no siempre es eficaz, dada la frecuencia de microadenomas, por lo que puede estar indicada la cateterización de los senos petrosos. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y su tasa de éxito es variable (50-100%), dependiendo del tamaño del tumor y la experiencia del equipo sanitario. En casos de fracaso quirúrgico o recurrencia, se puede considerar una segunda cirugía y la radioterapia para prevenir el hipercortisolismo persistente[4]. La suprarrenalectomía bilateral se recomienda solo cuando la enfermedad de Cushing recurre o persiste después de la cirugía y la no indicación o fracaso de la radioterapia. Sin embargo, puede conducir a la enfermedad de Addison irreversible y se asocia con el síndrome de Nelson[51].

El tratamiento farmacológico se recomienda para los pacientes que se sometieron a cirugía sin éxito, para controlar el hipercortisolismo antes de la cirugía o mientras se esperan los efectos de la radioterapia[52]. El tratamiento médico podría estar dirigido a la hipófisis, a la glándula suprarrenal y al receptor de glucocorticoides[53]. A nivel hipofisario, la expresión de receptores D2 y SSTR5 hace que se puedan beneficiar del uso de agonistas de la dopamina (cabergolina), de la pasireotida o de los agonistas quiméricos que tienen efecto sobre los dos receptores[54]. Los fármacos dirigidos a la glándula suprarrenal, como el ketoconazol o la metopirona, inducen una disminución de la secreción de cortisol mediante la inhibición de la esteroidogenia[55]. Es importante controlar el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal y el aumento de las transaminasas, y, en el caso de la metopirona, una hipertensión arterial secundaria[53]. Otros fármacos (mitotano, etomidato y mifepristona) que actúan en diferentes niveles en la síntesis y en el efecto del cortisol podrían ser eficaces. Todas estas posibilidades pueden utilizarse de forma combinada, como la pasireotida, la cabergolina y el ketoconazol, que tienen conjuntamente un efecto considerable[56].

Tumores no funcionantes

Los AH no funcionantes representan aproximadamente el 30% de los adenomas que llegan a la atención clínica, aunque en edad pediátrica son raros (<10-15%)[57]. Se originan de células del linaje gonadótropo aproximadamente en el 80% de los pacientes. El 10% presenta alteraciones en *GNAS* en el tumor, aunque también pueden asociarse a alteraciones en *MEN1* y *AIP*[4]. Los pacientes con AH no funcionantes pueden presentar síntomas de efecto masa, que pueden incluir defectos del campo visual (el 18-78%

de los pacientes), dolor de cabeza (17-75%) e hipopituitarismo (34-89%). Los microadenomas no funcionantes raramente causan efecto masa y se detectan durante estudios de imagen realizados por otra razón[57]. El tratamiento es la cirugía transesfenoidal si son macroadenomas, presentan efecto masa o clínica compresiva. El tratamiento, si son microadenomas, es conservador. La radioterapia solo está indicada en una evolución tórpida[57]. Los tumores no funcionantes expresan receptores de SST y de dopamina, y se ha observado un efecto positivo del tratamiento farmacológico en el control tumoral[58].

Tirotropinomas

Los tirotropinomas son raros y suelen presentarse como macroadenomas, responsables de síntomas y/o signos de hipertiroidismo o de compresión por el tumor. La cirugía hipofisaria es la terapia de primera línea para pacientes con tirotropinomas, aunque pueden responder a los ASS o la dopamina al expresar SSTR2 y D2. Se recomienda el tratamiento con ASS para pacientes con hipertiroidismo persistente o adenoma residual tras cirugía[59].

En resumen, los AH en la infancia son patologías infrecuentes que requieren un abordaje multidisciplinario y altamente especializado. Algunos adenomas presentan un comportamiento agresivo y una respuesta limitada a las terapias convencionales. La identificación de una base genética en ciertos casos ha permitido optimizar la estrategia terapéutica. La búsqueda de marcadores de agresividad más precisos es fundamental. Se están investigando nuevos fármacos, como la temozolomida y los inhibidores de factores de crecimiento (bevacizumab), que podrían ser útiles en el futuro[1]. Los avances en técnicas quirúrgicas y la disponibilidad de nuevos tratamientos farmacológicos están mejorando los resultados en términos de morbilidad y mortalidad.

Bibliografía

1. Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, Ayuk J, Davies JH, Druce MR, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases. Nat Rev Endocrinol 2024; 20: 290-309.

2. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review. JAMA 2023; 329: 1386-98.

3. Lodish MB, Trivellin G, Stratakis CA. Pituitary gigantism: update on molecular biology and management. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2016; 23: 72-80.

4. Maiter D, Chanson P, Constantinescu SM, Linglart A. Diagnosis and management of pituitary adenomas in children and adolescents. Eur J Endocrinol 2024; 191: R55-69.

5. Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2019; 181: R235-54.

6. De Sousa SMC, Lenders NF, Lamb LS, Inder WJ, McCormack A. Pituitary tumours: molecular and genetic aspects. J Endocrinol 2023; 257: e220291.

7. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature. 1989; 340: 692-6.

8. Landis CA, Harsh G, Lyons J, Davis RL, McCormick F, Bourne HR. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant G_s protein. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1416-20.

9. Pepe S, Korbonits M, Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. J Endocrinol 2019; 240: R21-45.

10. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. Nat Genet 2015; 47: 31-8.

11. Chen J, Jian X, Deng S, Ma Z, Shou X, Shen Y, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. Nat Commun 2018; 9: 3171.

12. Song Y, LijunFan, Zhao X, Ren X, Zhang B, Gong C. The wide clinical expression spectrum presented in two families with NR5A1 mutation. Clin Pract 2018; 15: 693-700

13. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. N Engl J Med 2014; 371: 2363-74.

14. Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. Acta Neuropathol Commun 2016; 4: 56.

15. Martínez De LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2021; 185: 485-96.

16. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.

17. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Van Der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3321-5.

18. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-α regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet 2000; 26: 89-92.

19. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest 1996; 97: 699-705.

20. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. *PRKACB* and Carney Complex. N Engl J Med 2014; 370: 1065-7.

21. Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas: the (pseudo)-hypoxia hypothesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 957-68.

22. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. Endocr Relat Cancer 2018; 25: L37-42.

23. Martínez de LaPiscina I, Hernández-Ramírez LC, Portillo N, Gómez-Gila AL, Urrutia I, Martínez-Salazar R, et al. Rare germline DICER1 variants in pediatric patients with Cushing's disease: what is their role? Front Endocrinol 2020; 11: 433.

24. Yacqub-Usman K, Richardson A, Duong CV, Clayton RN, Farrell WE. The pituitary tumour epigenome: aberrations and prospects for targeted therapy. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 486-94.

25. Salomon MP, Wang X, Marzese DM, Hsu SC, Nelson N, Zhang X, et al. The epigenomic landscape of pituitary adenomas reveals specific alterations and differentiates among acromegaly, Cushing's disease and endocrine-inactive subtypes. Clin Cancer Res 2018; 24: 4126-36.

26. Shariq OA, Lines KE. Epigenetic dysregulation in pituitary tumors. Int J Endocr Oncol 2019; 6: IJE19.

27. Gentilin E, Degli Uberti E, Zatelli MC. MicroRNAs in the pituitary. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30: 629-39.

28. Wu ZB, Li WQ, Lin SJ, Wang CD, Cai L, Lu JL, et al. MicroRNA expression profile of bromocriptine-resistant prolactinomas. Mol Cell Endocrinol. 2014; 395: 10-8.

29. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. Pituitary 2017; 20: 121-8.

30. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Alband N, Fowkes RC, Tahir A, et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1411-20.

31. Eigler T, Ben-Shlomo A. Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones. J Mol Endocrinol 2014; 53: R1-19.

32. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol 2014; 52: R223-40.

33. Ben-Shlomo A, Liu NA, Melmed S. Somatostatin and dopamine receptor regulation of pituitary somatotroph adenomas. Pituitary 2017; 20: 93-9.

34. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia. Endocrinol Diabetes Nutr 2018; 65: 428-37.

35. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454-62.

36. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101290.

37. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenický P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1177-86.

38. Breil T, Lorz C, Choukair D, Mittnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical features and response to treatment of prolactinomas in children and adolescents: a retrospective single-centre analysis and review of the literature. Horm Res Paediatr 2018; 89: 157-65.

39. Boukerrouni A, Cuny T, Anjou T, Raingeard I, Ferrière A, Grunenwald S, et al. Genetic testing in prolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2023; 189: 567-74.

40. Baussart B, Villa C, Jouinot A, Raffin-Sanson ML, Foubert L, Cazabat L, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2021; 185: 783-91.

41. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. Endocr Relat Cancer 2015; 22: 745-57.

42. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. Endocr Relat Cancer 2015; 22: 353-67.

43. Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. J Clin Med 2021 Mar 29; 10: 1377.

44. Joshi K, Daly AF, Beckers A, Zacharin M. Resistant paediatric somatotropinomas due to *AIP* mutations: role of pegvisomant. Horm Res Paediatr 2018; 90: 196-202.

45. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21: 667-78.

46. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. Pituitary 2021; 24: 1-13.

47. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1955-69.

48. Iacovazzo D, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. Expert Rev Endocrinol Metab 2017; 12: 143-53.

49. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: E373-83.

50. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47: 451-62.

51. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? Endocr Relat Cancer 2016; 23: R131-42.

52. Gheorghiu ML. Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2021; 35: 101514.

53. Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto ANS, Demetres M, Boguszewski CL, Nogueira VDSN. Effectiveness of medical treatment of cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol 2021; 12: 732240.

54. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical treatment of Cushing's disease: an overview of the current and recent clinical trials. Front Endocrinol 2020; 11: 648.

55. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pituitary 2018; 21: 631-41.

56. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? Pituitary 2014; 17: 109-17.

57. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37: 151-71.

58. Yavropoulou MP, Tsoli M, Barkas K, Kaltsas G, Grossman A. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). Endocr Relat Cancer 2020; 27: R375-90.

59. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. Eur Thyroid J 2013; 2: 76-82.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.976

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Therapeutic management of craniopharyngiomas

Manejo terapéutico de los craneofaringiomas

Manuela Cerbone[1,2], Hoong-Wei Gan[1,2]

[1] *Department of Endocrinology. Great Ormond Street Hospital for Children. NHS Foundation Trust. Great Ormond Street. London. UK*
[2] *Genetics and Genomic Medicine Research and Teaching Department. UCL Great Ormond Street Institute of Child Health. University College London. London. UK*

Abstract

The management of craniopharyngiomas in children and young people under 19 years of age (CYP) is challenging, not only because of their rarity, but also because of their diverse presentation to adult and paediatric, endocrine, and oncological, medical and surgical specialists.

Although rare, craniopharyngiomas account for 80% of tumours in the hypothalamic-pituitary region in childhood. Despite being benign rather than malignant, the proximity of these tumours to the visual pathways, hypothalamus, and pituitary gland means that both treatment of the tumour and the tumour itself can cause pronounced long-term neuroendocrine morbidity in a context of high overall survival.

Since children with tumours will live for an average of another 68 years, their health-related quality of survival is arguably paramount. Managing CYP with craniopharyngiomas is further complicated by a lack of high quality, randomised evidence for treatment recommendations. The optimal management strategy for these tumours is as yet undefined. This creates unacceptable inconsistencies and inequalities in care across units and specialties.

Age-specific and tumour-specific multidisciplinary teams (MDTs) treating both CYP and adults should be involved in a coordinated discussion in order to achieve high quality care which will improve survival and reduce any secondary, long term, health-related morbidity in this young cohort. This would also improve and expedite diagnosis, including complex endocrine and genetic screening of familial cases, acute decision-making and peri-operative care as well as longer term follow-up.

In the United Kingdom, national consensus guidelines for the management of CYP with craniopharyngiomas have been developed to help standardise care, under the auspices of the UK Children's Cancer and Leukaemia Group and the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, with the oversight and endorsement of the Royal College of Paediatrics and Child Health, using the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II methodology.

This talk will highlight the challenges involved in managing craniopharyngiomas whilst trying to reduce their long-term neuroendocrine and neuro-behavioural comorbidities. The main recommendations from the guidelines will be discussed, and the most relevant are summarised.

Recommendations

Generic statements

1. Offer all CYP under 19 years of age with a suspected or confirmed craniopharyngioma management in a specialist paediatric endocrine centre by an age-appropriate endocrinologist with experience in pituitary tumours, liaising with the designated multidisciplinary neuro-oncology team (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

2. Provide age-appropriate hypothalamic–pituitary support from a multidisciplinary team (neurosurgery, paediatric oncology, radiation oncology, endocrinology, neuroradiology, and neuropatho-

logy) including, where appropriate, adult pituitary specialists (eg, endocrinologists and skull base neurosurgeons) (Guideline Development Group consensus recommendation; recommendation: strong; evidence: low).

3. Offer all CYP pituitary surgery performed in an age-appropriate specialist setting with on-site perioperative joint endocrine care (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

4. Offer surgery by the neurosurgeon(s) designated by the adult pituitary or paediatric neuro-oncology multidisciplinary team, which can offer all possible approaches, including transsphenoidal, transcranial, and endoscopic-assisted surgery (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

5. Offer discussion, where necessary, of complex sellar and suprasellar lesions in CYP with a national pituitary tumour multidisciplinary team for a review of radiology, histology, and decision-making (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

6. Offer all CYP treated for craniopharyngiomas ongoing lifelong care and transition to adult pituitary services, on an individualised basis, usually when growth and puberty are complete (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

7. Given the rarity and substantial morbidity of pituitary tumours in CYP, a national clinical database should be created for monitoring outcomes in order to optimise care and prognosis in this patient group (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

Diagnosis and investigations

Radiology

1. MRI with dedicated pituitary views on both the sagittal and coronal planes (as per Children's Cancer and Leukaemia Group guidelines) should be the routine imaging format in the assessment of CYP with suspected craniopharyngioma, but when the diagnosis or extent of calcification is in doubt, additional CT scanning should be considered (Guideline Development Group consensus recommendation; recommendation: strong; evidence: low).

2. Be aware of the option of performing diffusion tensor imaging, perfusion-weighted imaging, and magnetic resonance spectroscopy, although these are not routinely recommended in the preoperative assessment of craniopharyngiomas in CYP and have no clear proven role (recommendation: weak; evidence: based on Delphi consensus).

3. The preoperative MRI report should include grading of the extent of hypothalamic involvement (recommendation: strong; evidence: high).

Endocrinology

1. Offer all CYP baseline plasma endocrine biochemistry at presentation with suspected craniopharyngioma, which should include an urgent analysis of α-fetoprotein (AFP), β-human chorionic gonadotropin (β-hCG), and prolactin available before any definitive surgery, as well as insulin-like growth factor 1, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), luteinising hormone, follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone, and oestradiol, paired early morning plasma and urine osmolalities and electrolytes, and if no dexamethasone has been given, tests to evaluate morning levels of cortisol and adrenocorticotropic hormone (ACTH) (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

2. Be aware that a random cortisol measurement taken before administration of any dexamethasone may be useful in documenting the pretreatment status of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in CYP presenting acutely with raised intracranial pressure. In the absence of treatment with dexamethasone for peritumoral oedema, be aware that morning concentrations of cortisol and ACTH may also be measured before any prophylactic steroid cover (recommendation: weak; evidence: low).

3. In non-acute situations, offer combined dynamic pituitary function tests of growth hormone and cortisol reserve, and if age-appropriate, gonadotrophin secretion when feasible, and before any steroid therapy when possible (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

4. Be aware that deteriorating serial thyroid function test scores (low or normal TSH concentrations with repeatedly low, borderline low, or falling FT4 concentrations at least 1–2 weeks apart) are sufficient for a diagnosis of central hypothyroidism, with no need for a thyrotropin releasing hormone test that does not adequately discriminate between hypothalamic and pituitary causes of thyroid dysfunction (recommendation: weak; evidence: low).

5. Be aware that a formal water deprivation test may help to confirm AVP-deficiency in CYP with a known suprasellar tumour and a history of polydipsia or polyuria when other metabolic causes have been excluded, and in the absence of an

inappropriately dilute polyuria with plasma hyperosmolality (urine to plasma osmolality ratio <1·0), especially if the posterior pituitary bright spot is absent in MRI (recommendation: weak; evidence: low).

6. Be aware of the presence of hypothalamic syndrome and the possibility of performing a formal psychological assessment at diagnosis (recommendation: weak; evidence: low).

Neuropsychology

1. Offer all CYP with craniopharyngioma a baseline neurocognitive assessment around the time of diagnosis to monitor future progress (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

Pathology

1. Except in occasional surgical emergencies, offer delayed definitive surgical or radiotherapeutic treatment until confirmatory preoperative or perioperative tissue histopathology or cyst fluid cytology is available (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

2. Be aware that Ki67 labelling and CTNNB1 mutation analysis of tissue have poor prognostic value (recommendation: weak; evidence: low).

Treatment

Surgery

1. Be aware that access to a surgeon with specific experience in paediatric craniopharyngioma surgery may improve overall outcomes (recommendation: weak; evidence: low).

2. Consider surgery (complete or subtotal resection or cyst aspiration), given the better overall and progression-free survival compared to conservative management alone (recommendation: moderate; evidence: moderate).

3. Consider not proceeding with complete resection of paediatric craniopharyngiomas when there is clear evidence of hypothalamic involvement on grading (recommendation: moderate; evidence: moderate).

4. Be aware of the spectrum of options available for surgical management of hydrocephalus, including but not limited to insertion of ventricular-peritoneal shunts, external ventricular drains, transventricular endoscopic cyst drainage, transsphenoidal endoscopic cyst drainage, and insertion of an Ommaya reservoir into a craniopharyngioma cyst, tailoring these to each patient (recommendation: weak; evidence: low).

5. Be aware of the option of using solely primary cyst drainage to treat hydrocephalus due to a craniopharyngioma cyst, rather than a ventricular-peritoneal shunt or external ventricular drain insertion (recommendation: weak; evidence: based on Delphi consensus).

6. Be aware of the option of transventricular or transsphenoidal cyst drainage with optional insertion of an Ommaya reservoir to control cyst size in cystic craniopharyngiomas (recommendation: weak; evidence: low).

7. Be aware of the option of a two-stage surgical approach involving minimally invasive surgery, relief of hydrocephalus and intracranial pressure, further neuroradiological assessment, and multidisciplinary team discussion before any definitive surgery on large mixed cystic or solid craniopharyngiomas with or without hydrocephalus (recommendation: weak; evidence: low).

8. Be aware of the option of using high-field intraoperative MRI, although intraoperative imaging may not improve outcomes of craniopharyngioma surgery (recommendation: weak; evidence: low).

Perioperative management

1. Offer CYP with cerebral oedema and those undergoing craniotomy or wide opening of the cerebrospinal fluid space transsphenoidally rapidly tapered perioperative dexamethasone neuroprotection (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

2. Be aware that perioperative hydrocortisone at stress doses could be administered without dexamethasone cover. If it has commenced, consider tapering postoperatively to maintenance doses until integrity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis has been established (recommendation: weak; evidence: low).

3. Be aware of the diagnosis of AVP deficiency (which may progress to a triphasic response), iatrogenic intravenous hyperhydration, glycosuria, and cerebral salt-wasting syndrome in the presence of postoperative polyuria (recommendation: weak; evidence: low).

4. Be aware of the diagnosis of central adrenal insufficiency, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) (possibly as part of a triphasic response), iatrogenic water overload, and cerebral salt-wasting syndrome in

the presence of postoperative hyponatraemia (recommendation: weak; evidence: low).

Radiotherapy

1. Offer deferral of adjuvant radiotherapy where the surgical impression of complete resection has been confirmed in postoperative imaging (eg, MRI or CT) (Guideline Development Group consensus recommendation; recommendation: strong; evidence: low).

2. Consider upfront external beam radiotherapy where tumour resection is incomplete (recommendation: moderate; evidence: moderate).

3. Offer deferral of radiation until tumour progression is evident on a case-by-case basis when the multidisciplinary team considers that the morbidity of radiation may outweigh its benefits in very young children or those with minimal residual disease (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

4. Offer radiotherapy using the gross tumour volume, defined as the dimensions of the postoperative solid and cystic tumour complex (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

5. Offer radiotherapy using the clinical target volume margin, defined as 5 mm modified to barriers of natural spread (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

6. Offer radiotherapy using a dose fractionation of 50·4–54·0 Gy (or the cobalt gray equivalent for proton beam therapy) administered in 28–30 fractions over 6 weeks to the planning target volume (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

7. Consider high-energy proton beam therapy as a radiation treatment modality. (Guideline Development Group consensus recommendation; recommendation: moderate; evidence: low).

8. Be aware that gamma knife radiosurgery should only be considered as a primary treatment within a research setting, as there is currently insufficient evidence for its efficacy (recommendation: weak; evidence: low).

Post-treatment follow-up

1. Be aware that a follow-up MRI within 3-6 months of treatment may be needed to assess the response (recommendation: weak; evidence: low).

2. Offer MRI surveillance imaging at intervals guided by patient symptoms, definitive therapy (eg, degree of resection or radiotherapy), and by the multidisciplinary team (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

3. Offer repeat formal visual acuity and if age-appropriate, visual field assessment within 3 months of the definitive tumour treatment (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

4. Offer ongoing visual follow-up at a frequency individualised according to age, residual visual function, symptoms, and the likelihood of tumour or cyst regrowth (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

5. Offer basal and combined dynamic anterior pituitary function tests of any replacement therapy within 6 weeks of completion of initial treatment to assess the integrity of the growth hormone, ACTH, TSH, and if age-appropriate, gonadotrophin axes, if not already definitively abnormal at diagnosis (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

6. Consider using dynamic function testing as per local guidelines on several occasions over time to differentiate long-term recovery from dexamethasone-induced ACTH suppression due to permanent ACTH deficiency (recommendation: moderate; evidence: based on Delphi consensus).

7. Offer lifelong endocrinology follow-up for evolving hypopituitarism, with the frequency determined on an individual basis for the patient (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

8. Consider recombinant human growth hormone in replacement doses in CYP with confirmed growth hormone deficiency to re-establish normal linear growth, as this treatment does not increase the risk of tumour progression (recommendation: moderate; evidence: moderate).

9. Consider access to a designated multidisciplinary team with specialist dietary, exercise, psychological, and endocrine input for the management of hypothalamic obesity (recommendation: moderate; evidence: moderate).

10. Be aware of specialist sleep laboratory and behavioural neuropsychopharmacology services for CYP with hypothalamic injury and disturbed sleep or behaviour (recommendation: weak; evidence: low).

11. Offer interval neuropsychological assessments until adulthood to inform clinical and educational neurorehabilitation and vocation in CYP with identified neuropsychology and neurological deficits,

and those who have undergone cranial radiotherapy (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

Management of recurrence

1. Offer CYP with cystic or solid recurrences further surgery to avoid or reduce the radiation field before radiotherapy after a radiologically complete resection without previous irradiation (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

2. Offer further cyst drainage before radiotherapy to CYP with progressive, primarily cystic recurrences following initial incomplete resection without previous irradiation (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

3. Offer CYP with progressive, primarily solid recurrences following initial incomplete resection without previous irradiation radiotherapy with further surgery to reduce the radiation field (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

4. Offer a repeat course of conventional radiotherapy for the treatment of disease progression or recurrence after previous irradiation only in exceptional cases, and only after all other types of therapy have been explored, given its high morbidity levels (recommendation: strong; evidence: based on Delphi consensus).

References

1. Hoong-Wei Gan, Paul Morillon, Assunta Albanese, et al. National UK guidelines for the management of paediatric craniopharyngioma. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 694–706.

2. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 397–409.

3. Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 2007; 106 (suppl): 3–12.

4. Müller HL. Childhood craniopharyngioma—current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 609–18.

5. Mallucci C, Pizer B, Blair J, et al. Management of craniopharyngioma: the Liverpool experience following the introduction of the CCLG guidelines. Introducing a new risk assessment grading system. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 1181–92.

6. Mortini P, Gagliardi F, Bailo M, et al. Magnetic resonance imaging as predictor of functional outcome in craniopharyngiomas. *Endocrine* 2016; 51: 148–62.

7. Edate S, Albanese A. Management of electrolyte and fluid disorders after brain surgery for pituitary/suprasellar tumours. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 293–301.

8. van Santen HM, van Schaik J, van Roessel IMAA, Beckhaus J, Boekhoff S, Müller HL. Diagnostic criteria for the hypothalamic syndrome in childhood. *Eur J Endocrinol* 2023; published online Feb 14.

9. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 20 Hoffman LM, Jaimes C, Mankad K, et al. Response assessment in pediatric craniopharyngioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Neuro-oncol* 2023; 25: 224–33. 08; 51: 110–17.

10. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 556–60.

11. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2761–84.

12. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5: 399–408.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.977

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Secuelas endocrinas de tumores de sistema nervioso central en pediatría

Endocrine sequelae of central nervous system tumors in pediatrics

Marta Ciaccio[1], Ana Feller[1], Carmen Riu[1], Elisa Vaiani[1], Mariana Costanzo[1], Isabel Di Palma[1], Noelia Dujovne[1], Natalia Gazek[1], Juan Manuel Lazzati[1], Verónica Zaidman[1], Mónica Warman[1], Marco Rivarola[1], Alicia Belgorosky[1], Daniel Alderete[2], Natalia Pinto[3], Silvia Gil[1*], Gabriela Guercio[1*]

[1] Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
[2] Servicio de Oncología. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
[3] Servicio de Radioterapia. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
** Comparten la última autoría*

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más comunes en la infancia y representan un desafío significativo, debido a su impacto en la salud a largo plazo. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en los tratamientos que han mejorado la tasa de supervivencia de estos tumores, persisten complicaciones significativas, especialmente endocrinas, que afectan a entre el 40 y el 50% de los sobrevivientes en la edad adulta. Este artículo describe la prevalencia, el tratamiento y las consecuencias endocrinas en pacientes pediátricos con tumores del SNC. Las alteraciones endocrinas, en particular la deficiencia de hormona de crecimiento, son comunes y están relacionadas con la localización del tumor y los tratamientos recibidos, como cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia. La deficiencia de hormona de crecimiento es la más frecuente y tempranamente observada en sobrevivientes de tumores del SNC, particularmente en los sometidos a RT craneal o craneoespinal. El tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante humana, consensuado con el oncólogo tratante, el paciente y su familia, ha demostrado ser seguro y efectivo en estos pacientes.

Otros ejes hormonales afectados incluyen el tirotropo, el corticotropo y el gonadotropo, con una incidencia variable dependiendo del tumor, el tipo y la dosis del tratamiento oncológico. La RT craneoespinal genera, además, riesgo de nódulos y cáncer diferenciado de tiroides. Es fundamental considerar medidas de preservación de la fertilidad adaptadas a la disponibilidad de recursos y al deseo de los pacientes y sus familias.

Si bien las secuelas endocrinas se presentan mayormente dentro de los primeros seis años post-RT, pueden surgir a lo largo de la vida, requiriendo un seguimiento continuo y evaluaciones regulares según las guías actuales. La planificación de procesos de transición adecuados entre la atención pediátrica y la de adultos es crucial para garantizar la continuidad en el cuidado de estos pacientes, dada la aparición tardía de algunas deficiencias hormonales, incluso más de 20 años después del tratamiento. El manejo interdisciplinario y la implementación de protocolos de seguimiento estandarizados son esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos de los sobrevivientes.

Introducción

Los tumores del SNC son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia. Según el registro The Central Brain Tumor Registry of The US, la incidencia estimada de tumores primarios malignos y no malignos del sistema nervioso central (SNC) es de 5,9 casos anuales por cada 100.000 niños y adolescentes menores de 19 años[(1)]. Según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino, los gliomas son los tumores del SNC más frecuentes en niños, seguidos por los tumores embrionarios, entre los cuales el meduloblastoma es el más frecuente[(2)]. Un relevamiento realizado en nuestro hospital durante 15 años incluyó

a 309 pacientes con tumores de la zona selar y supraselar. Los tumores más frecuentes en niños prepúberes fueron los gliomas, los craneofaringiomas y los tumores germinales, mientras que en los pacientes púberes fueron los craneofaringiomas, los adenomas hipofisarios y los tumores germinales[3]. La sobrevida general de los pacientes con tumores del SNC ha mejorado en los últimos años, acercándose al 74%, debido a diagnósticos más tempranos y tratamientos más efectivos[4]. Sin embargo, esto se acompaña de un aumento en la incidencia de secuelas y de la morbilidad asociadas al tumor y a sus tratamientos. Dentro de éstas, las alteraciones endocrinas son las más frecuentes y afectan al 40-50% de los pacientes en la edad adulta[5]. Estas complicaciones se manifiestan, preferentemente, dentro de los primeros seis años post-RT[6]. Sin embargo, dado el variable período de latencia entre el diagnóstico del tumor y el comienzo de los efectos tardíos, se requieren evaluaciones repetidas y un seguimiento de por vida en la mayoría de los casos, según lo recomendado por las guías actuales[7]. Chemaitilly et al[8] han evidenciado la aparición de nuevas deficiencias hipofisarias en pacientes adultos más allá de los 20 años de seguimiento. Las alteraciones endocrinas presentan un origen multifactorial, dependiendo de la enfermedad subyacente y del tipo de intervención recibida, como cirugía, el tipo y la dosis acumulada de los fármacos quimioterápicos, así como la dosis y el campo de irradiación, entre otros. Las alteraciones hormonales pueden afectar a los sectores somatotropo, tirotropo, corticotropo y gonadotropo, y a la secreción de prolactina, por sus efectos a nivel del SNC, del órgano primario (tiroides, adrenal, gónadas, tejido óseo) o de ambos. En los tumores selares y supraselares pueden aparecer alteraciones hidroelectrolíticas: por la estirpe tumoral, diabetes insípida en tumores germinales, o como resultado de la cirugía, diabetes insípida, secreción inadecuada de hormona antidiurética o síndrome perdedor de sal, que están más allá del objetivo de este estudio. La patología endocrina puede ocurrir como consecuencia del tumor propiamente, cuando por su localización (generalmente selar-supraselar) afecta al sector hipotalámico-hipofisario. Sin embargo, también se describe afectación de la función endocrina en tumores del SNC localizados fuera de la región selar, como los tumores del hemisferio cerebral o de la fosa posterior. En este último caso, las manifestaciones endocrinas dependerán de la susceptibilidad a la RT de los diferentes ejes hipotalámico-hipofisarios, de la dosis que alcance la zona hipotalámico-hipofisaria, del intervalo de la fracción de radiación y de la edad del paciente. En el momento del diagnóstico (Tabla 1) pueden detectarse alteraciones endocrinas asociadas a los tumores selares/supraselares, ya sea por afectación del área hipotalámico-hipofisaria o por la producción de sustancias biológicas/hormonales inherentes a la estirpe (gonadotropina coriónica humana beta y alfafetoproteína en tumores germinales, e hiperfunción hormonal en adenomas hipofisarios).

Tabla 1. Manifestaciones endocrinas frecuentes al diagnóstico de tumores selares y supraselares.

Tipo de tumor	Manifestación endocrina
Craneofaringioma	DGH, hipogonadismo, hipotiroidismo central
Glioma del quiasma óptico	Pubertad precoz central
Adenoma hipofisario	Hiperprolactinemia
Germinoma supraselar	Pseudo pubertad precoz (BHCG) Diabetes insípida
Hamartoma hipotalámico	Pubertad precoz
Histiocitosis	Diabetes insípida

DGH: deficiencia de hormona de crecimiento.

Los tipos de RT que se utilizan actualmente son: a) haz externo de fotones en sus distintas modalidades: RT de intensidad modulada y terapia de arco volumétrico, que aumentan la cantidad de ángulos de radiación y reducen la radiación a los tejidos sanos; y b) haz externo de protones, que produciría menos daño al tejido sano, dado que sus efectos son más confinados a la lesión, sin embargo, no ha demostrado ser más efectiva que la RT convencional, y se requiere mayor seguimiento para evaluar y comparar los riesgos y efectos a largo plazo[9]. La deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) es la más frecuentemente descrita, con dosis de RT a partir de 12 Gy, mientras que las deficiencias de tirotropina, corticotropina y gonadotropina aparecen con dosis superiores a 30 Gy[10-11]. El exceso de prolactina aparece con dosis mayores de 40 Gy.

Deficiencia de hormona de crecimiento

La DGH es la alteración endocrina más frecuente, asociada a dosis de radiación superiores a 12 Gy en esquemas fraccionados o 10 Gy en dosis única. Además, cuanto mayor es la dosis administrada, más temprana es la aparición del déficit[12]. En sobrevivientes de cáncer, el diagnóstico de DGH puede resultar desafiante. La prueba de estímulo con insulina se considera la más sensible en niños expuestos a RT, aunque su uso está limitado por el riesgo de hipoglucemias. Las pruebas de estímulo con arginina y los valores séricos basales de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) y proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) pueden arrojar resultados normales, falsos negativos. La sensibilidad diagnóstica de un valor sérico basal de IGF-1 < –2 puntuaciones de desviación estándar (SDS) se ha notificado en un 31,9%, mientras que para la IGFBP-3 < –2 SDS alcanza apenas un 7,37%[13,14]. Estos datos resaltan la relevancia del criterio clínico, basado en la auxología y los antecedentes de daño hipotalámico-hipofisario para establecer la DGH en estos pacientes. Según la Guía de Práctica Clínica de Trastornos

Hipotálamo-Hipofisarios y de Crecimiento en Sobrevivientes de Cáncer Infantil[15], no es necesario realizar pruebas de estímulo de secreción de hormona de crecimiento en pacientes con tres o más deficiencias anterohipofisarias. En un estudio reciente realizado en Argentina, Clement et al[16] desarrollaron un modelo de predicción basado en 770 niños con DGH, validado posteriormente en una cohorte de 161 pacientes. Los datos de este estudio concluyen que, ante la presencia de criterios auxológicos de DGH junto con una deficiencia anterohipofisaria acompañada de tumor y/o irradiación en la región hipotalámico-hipofisaria, no es necesario realizar pruebas de estímulo de la hormona de crecimiento. Este enfoque es especialmente valioso en sobrevivientes de cáncer que han recibido tratamientos agresivos.

Existen situaciones en las cuales los pacientes pueden presentar una velocidad de crecimiento adecuada a pesar de presentar DGH. Esto puede observarse cuando coexiste una pubertad precoz central o temprana en gliomas, en los que el crecimiento puede ser estimulado por los esteroides sexuales. También, los pacientes pueden mantener un crecimiento linear normal debido a hiperinsulinismo, como se observa en los tumores supraselares, con importante aumento de peso. Esto se conoce como 'crecimiento sin hormona de crecimiento'[17]; en ambos casos es de capital importancia confirmar y tratar la DGH para preservar el potencial de talla adulta y optimizar la proporción de masa magra.

Recientemente, se publicó un análisis que evaluó las secuelas tempranas en pacientes pediátricos con tumores del SNC[18]. Este estudio incluyó una cohorte de 221 pacientes con un seguimiento de entre 3,5 y 30,9 años (mediana, 15,6 años). Los pacientes con tumores supraselares fueron evaluados tempranamente, con una mediana de 0,2 años tras el diagnóstico (rango: –1 a 6,7 años), mientras que los que tenían tumores de otras localizaciones tuvieron su primer control más tardíamente, con una mediana de 1,6 años (rango: 0,1 a 10,1 años). La DGH fue similar en frecuencia en ambos grupos (el 83% en tumores supraselares frente al 76,5% en no supraselares), pero el diagnóstico fue más temprano en pacientes con tumores supraselares. En los pacientes tratados con RT, la DGH se presentó antes y con mayor frecuencia con dosis más altas, como se ha descrito previamente[12].

Nuestro grupo describió, en una cohorte de pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con DGH[19], que los tratados con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) alcanzaron una talla adulta significativamente mayor (SDS –1,93 ± 0,54) comparados con los no tratados (SDS –3,34 ± 0,89). Si bien no se evidenció ganancia de talla en los pacientes tratados, se observó una significativa pérdida de SDS en el grupo no tratado, lo que sugiere que el tratamiento con rhGH puede favorecer el crecimiento incluso en pacientes que han recibido RT craneoespinal. La ganancia de talla se atribuyó al crecimiento de los miembros, pero no de la columna vertebral (Fig. 1). Los parámetros asociados con una mejor respuesta al tratamiento con rhGH, identificados mediante un análisis de regresión múltiple, fueron: edad ósea al inicio del tratamiento, talla diana y edad cronológica en el momento de la cirugía. Estos hallazgos destacan la importancia de no retrasar el inicio del tratamiento con rhGH, siempre bajo el consenso del oncólogo y la familia.

En otro estudio[20] comparamos la respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con DGH secundaria a meduloblastoma frente a craneofaringioma, y observamos que estos últimos presentaban una talla adulta (SDS –0,85 ± 0,88) significativamente más alta, alcanzando su potencial de talla. Dado que ambos grupos de pacientes tenían DGH, la diferente respuesta al tratamiento se debe al efecto deletéreo de la RT craneoespinal sobre el crecimiento de la columna en los pacientes con meduloblastoma[21]. La afectación de la columna es dependiente de la dosis y de la edad[22]. Además, incrementa la incidencia de escoliosis y cifosis, lo que agrega afectación de la talla adulta[23].

Si bien el tratamiento con rhGH y su seguridad trascienden esta revisión, la sobrevida libre de eventos a los 5 y 10 años analizada en nuestra cohorte de pacientes con meduloblastoma no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados y no tratados con rhGH[20]. Estos resultados están en concordancia

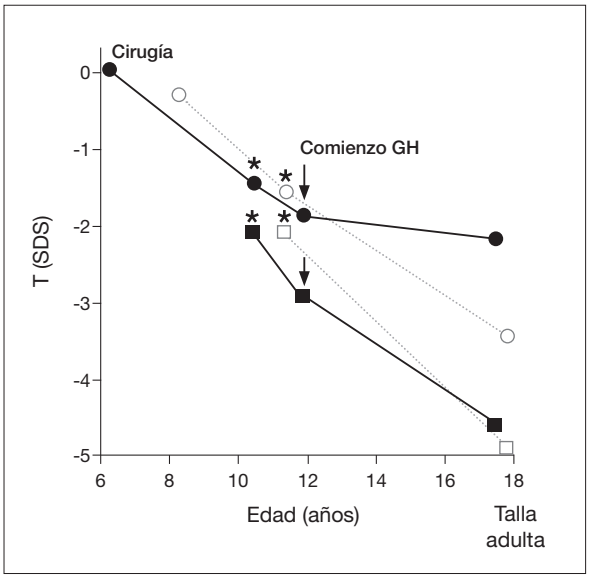


Figura 1. Altura de pie expresada en SDS en el grupo de pacientes con meduloblatomas tratados con GH (MGH Gr) (línea continua, circulo lleno) y sin tratamiento con GH (MCGr) (línea punteada, circulo blanco) así como la altura sentada, expresada en SDS (cuadrados llenos y línea continua) en MGHGr y (línea punteada y cuadrados blancos) en MCGr, en edades medias críticas durante el seguimiento: cirugía, diagnóstico de GHD (*), inicio del tratamiento con rhGH y AH[15].

con los datos más recientes de estudios multicéntricos, que sugieren que el uso de rhGH en pacientes sobrevivientes de cáncer es seguro y no debe retrasarse más allá del año de completar el tratamiento oncológico[15,24].

En el simposio se presentarán los resultados de una nueva cohorte que incluye a 264 pacientes diagnosticados con meduloblastoma entre 2010 y 2023, con un promedio anual de 19 nuevos casos. Tras excluir a los pacientes que no continuaron el seguimiento en el hospital, se incluyó en el análisis final a 171 pacientes. De este grupo, 69 fallecieron y 102 continuaron en seguimiento. No se observaron diferencias significativas en las secuelas endocrinas en comparación con la cohorte previa notificada[19], predominando la DGH y el hipotiroidismo. Además, se expondrán las tasas de supervivencia y la incidencia de segundos tumores en esta cohorte. En un segundo análisis, realizado sobre un total de 524 pacientes en el período 1990-2023, se presentarán datos comparativos de talla adulta y estatura sentada en pacientes con DGH, tratados frente a no tratados. Estos resultados confirman los hallazgos previos[19] y refuerzan que los pacientes con meduloblastoma se benefician de un tratamiento temprano con rhGH.

El consorcio Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC)[25] ha desarrollado modelos de probabilidad de complicaciones post-RT en tejidos normales para endocrinopatías de origen central. Estos mostraron que, para la DGH, la dosis que produce un 50% de daño (D_{50}) para todas las cohortes (540 pacientes) fue de 24,9 Gy, y para los mayores de 5 años, de 27,2 Gy. Esto concuerda con informes previos que indicaban la menor edad como factor de riesgo para una mayor sensibilidad a la RT. Este modelo sugiere un riesgo del 20% para DGH en niños que reciben 21 Gy en fracciones de 2 Gy, que llega al 94,6% de DGH con una dosis de 36 Gy. Para el hipotiroidismo central, la D_{50} fue de 39 Gy, con un 20% de riesgo con dosis de 22 Gy. Para la deficiencia de corticotropina, la D_{50} fue de 61 Gy, con un 20% de riesgo con dosis de 34 Gy.

Alteraciones del eje gonadotropo

Las alteraciones del eje gonadotropo abarcan la pubertad precoz central o temprana y el déficit parcial o total de función gonadotropa sin inicio y/o progresión puberal.

La pubertad precoz central puede presentarse en el diagnóstico (Tabla 1) en hamartomas y gliomas, y aumenta su frecuencia de aparición después de la radiación con dosis entre 18 y 50 Gy. Como señalamos previamente, ante la presencia de pubertad precoz central se debe descartar DGH y, de coexistir, instituir el tratamiento adecuado, análogo de gonadoliberina y rhGH. Al suspender el tratamiento con análogo de gonadoliberina, los controles de la función gonadótropa son obligatorios, ya que el efecto a largo plazo de la RT puede continuar con hipogonadismo hipogonadótropo, mixto o hipergonadótropo. Estos últimos pueden aparecer si se realizó también tratamiento quimioterápico, en especial con agentes alquilantes. González Briceño et al[18] demostraron la presencia de pubertad precoz central o temprana en el 16% de los pacientes con tumores supraselares y en el 12,2% con tumores no supraselares después de la RT.

Nuestro grupo[26] analizó la prevalencia de pubertad precoz en 115 niños menores de 8/9 años (mujeres/varones) portadores de tumores de las zonas supraselar o pineal. En el diagnóstico, 30 pacientes (26%) presentaron pubertad precoz. De ellos, el 18,7% en gliomas, el 66,6% en tumores derivados de células germinales (pubertad precoz periférica mediada por gonadotropina coriónica humana beta) y el 100% en hamartomas. Ninguno de los 36 pacientes con craneofaringioma presentó pubertad precoz. El análisis de la edad de presentación de la pubertad precoz mostró que los niños menores de 4 años presentaban hamartomas y los mayores de esa edad, el resto de las etiologías tumorales, por lo que la edad de presentación de la pubertad precoz es un orientador etiológico de la estirpe tumoral (Fig. 2).

En una evaluación preliminar se analizaron los datos de 122 pacientes portadores de gliomas hipotálamo-quiasmáticos seguidos y tratados en nuestra institución, en los cuales se observó una incidencia de pubertad precoz central de alrededor del 15%, acompañada frecuentemente de signos neurooftalmológicos (en prensa). Estos hallazgos son relevantes, ya que permiten alertar sobre una posible causa orgánica, sobre todo en niñas mayores de 6 años de edad

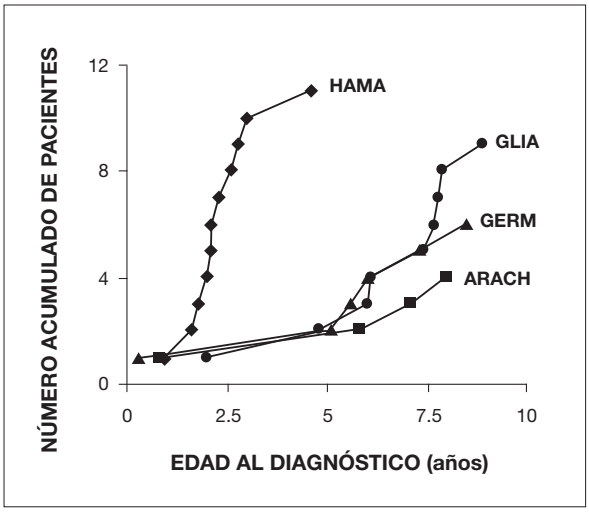


Figura 2. Número acumulado de pacientes organizado en función de la edad al momento del diagnóstico en pacientes con tumores de la glia (GLIA), tumores germinales (GERM), hamartomas (HAMA) y quistes aracnoides (ARAC)[21].

con pubertad precoz central, en las cuales se discute la realización de estudios por imagen[27].

El hipogonadismo hipogonadótropo puede producirse por la localización del tumor, los tratamientos indicados y/o la RT aplicada aun en tumores fuera de la región hipotalámico-hipofisaria. Este eje es relativamente resistente a la RT, y se afecta con dosis altas ≥ 30 Gy. González Briceño et al[18] mostraron que el hipogonadismo hipogonadótropo fue muy frecuente en pacientes con tumores supraselares (el 63,1% frente al 1,3% en los tumores no supraselares) y que la toxicidad gonadal fue del 2,8% frente al 29,6%, respectivamente. Todos los pacientes con toxicidad gonadal habían recibido quimioterapia de moderado o alto riesgo.

La quimioterapia con agentes alquilantes y metales pesados se asocia con un alto riesgo de falla ovárica prematura y daño a las células germinales testiculares, lo cual impacta directamente en el pronóstico de fertilidad. Es fundamental considerar medidas de preservación de la fertilidad adaptadas a la disponibilidad de recursos y al deseo de los pacientes y sus familias. Todos los casos deben ser abordados mediante asesoramiento integral proporcionado por un equipo multidisciplinario especializado en el tema[28].

Hipotiroidismo

El eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo es relativamente resistente a la RT, y son necesarias dosis ≥ 30 Gy para inducir hipotiroidismo central. En casos de RT craneoespinal, algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo primario o mixto. El diagnóstico de hipotiroidismo central se basa en niveles séricos persistentemente bajos de tiroxina libre, acompañados de valores de tirotropina por debajo del rango de referencia para la edad o inapropiadamente normal. En una cohorte de pacientes franceses[18], el hipotiroidismo central fue significativamente más frecuente en pacientes con tumores supraselares (el 76,4% frente al 33%) en pacientes con tumores no supraselares. La mediana del tiempo de aparición fue de 0,1 años tras el diagnóstico (rango: –0,4 a 12,5 años) en tumores supraselares frente a 2,3 años (rango: 0,5 a 9,4 años) en tumores no supraselares, con proporciones similares en estos últimos de formas centrales y periféricas.

El hipotiroidismo primario puede manifestarse años después de la RT craneoespinal, lo que subraya la importancia de realizar controles anuales de la función tiroidea[29]. Esto permite, de ser necesario, instaurar tratamientos tempranos y evitar valores séricos elevados de tirotropina, algo especialmente importante en pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar nódulos tiroideos y/o cáncer tiroideo por haber recibido RT. La incidencia de cáncer de tiroides aumenta a partir de los cinco años posteriores a la RT que afecta la zona del cuello.

El consorcio PENTEC[30] describe una relación entre la dosis recibida de RT craneoespinal por la glándula tiroides y el desarrollo del hipotiroidismo primario. Dosis de 10, 20 y 30 Gy generan un 4, un 7 y un 13% de hipotiroidismo primario grave con repercusión clínica, respectivamente, mientras que las mismas dosis pueden generar hipotiroidismo subclínico en el un 12, un 25 y un 44% de los pacientes. González Briceño et al[18] notificaron, en 45 pacientes con tumores no supraselares evaluados con ecografía tiroidea, una prevalencia del 30% de nódulos tiroideos. El 10% de todos los pacientes evaluados desarrolló carcinoma diferenciado de tiroides después de una mediana de 8 años (rango: 4,1-12,8) de RT cervical. De acuerdo con las guías de seguimiento, es obligatorio hacer una evaluación clínica anual desde el diagnóstico y ecografías anuales desde los 4-5 años posteriores a la RT o antes en caso de nódulos palpables. En la casuística del Hospital Garrahan, aproximadamente el 10% de todos los carcinomas diferenciados de tiroides tuvo antecedentes oncológicos.

Deficiencia de corticotropina

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es el más resistente al daño por RT. La afectación notificada es aproximadamente del 3% en pacientes que reciben dosis ≥ 30 Gy[19]. La deficiencia de corticotropina puede manifestarse en cualquier momento tras la exposición a la RT. La evaluación inicial debe incluir la medición de cortisol y corticotropina basal, y, en presencia de resultados dudosos, se recomienda realizar el test de Synacthen de dosis baja, que ha demostrado una alta sensibilidad. Este análisis puede complementarse con la evaluación de cortisol salival para obtener una mejor precisión diagnóstica, como describió recientemente nuestro grupo (Vaiani et al)[31]. La deficiencia de corticotropina se comunicó como muy frecuente en tumores supraselares (69,8%), pero rara en los tumores no supraselares (6,1%), asociándose esta última a dosis muy altas de RT[18].

Conclusión

Las secuelas endocrinas, tanto tempranas como tardías, derivadas de los tumores del SNC en la niñez son frecuentes y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los sobrevivientes. Su manejo exige un conocimiento detallado de los tratamientos oncológicos previos y un seguimiento multidisciplinario a lo largo de toda la vida, dado que las endocrinopatías pueden manifestarse incluso más allá de 20 años después del tratamiento inicial.

La planificación de procesos de transición adecuados entre la atención pediátrica y la de adultos es crucial

para garantizar la continuidad en el cuidado de estos pacientes.

Los avances en los tratamientos oncológicos, como el uso creciente de terapias *target,* hacen indispensable investigar los resultados en términos de secuelas endocrinas.

La implementación de protocolos de seguimiento estandarizados y la administración de terapias oportunas tienen el potencial de mejorar la calidad de vida como los desenlaces clínicos en esta población.

Bibliografía

1. Quinn T Ostrom, Mackenzie Price, Katherine Ryan, Jacob Edelson, Corey Neff, Gino Cioffi, Kristin A Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018, *Neuro-Oncology*, Volume 24, Issue Supplement_3, September 2022, Pages iii1–iii38, https://doi.org/10.1093/neuonc/noac161.

2. http://datos.salud.gob.ar/dataset/roha-registro-oncopediatrico-hospitalario-de-argentina-de-personas-entre-0-a-14-anos-2000-2019.

3. Warman DM, Guercio G, Ciaccio M, Costanzo M, Di Palma MI, Gil S, et al. Tumores del sistema nervioso central de localización selar y supraselar. Alteraciones neurooftalmológicas y de la función endocrina al diagnóstico. Medicina Infantil 2010; XVII: 143-50.

4. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro-Oncology 2019; 21: v1-100.

5. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor study. J Clin Oncol. 2016; 34: 3240-7.

6. Lawson S, Horne V, Golekoh M, Hornung L, Burns KC, Fouladi M, et al Hypothalamic–pituitary function following childhood brain tumors: analysis of prospective annual endocrine screening. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27631.

7. van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. Endocr Rev 2022; 43: 794-823.

8. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. J Clin Oncol 2015; 33: 492-500.

9. Wilson JS, Main C, Thorp N, Taylor RE, Majothi S, Kearns PR, et al. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children and young adults with Central Nervous System (CNS) tumours: a systematic review. J Neurooncol 2024; 167: 1-34.

10. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. J Clin Oncol 2018; 36: 2854-62.

11. Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1113-21.

12. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. J Pediatr 1991; 118: 226-8.

13. Lissett CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BMD, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotropic axis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 663-8.

14. Cattoni A, Clarke E, Albanese A. The predictive value of insulin-like growth factor 1 in irradiation-dependent growth hormone deficiency in childhood cancer survivors. Horm Res Paediatr 2018; 90: 314-25.

15. Sklar C, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen L, Follin C, Meacham L, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of hildhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2761-84.

16. Clement F, Grinspon RP, Yankelevich D, Martin Benitez S, De La Ossa Salgado M, Ropelato M, et al. Development and validation of a prediction rule for growth hormone deficiency without need for pharmacological stimulation tests in children with risk factors. Front Endocrinol 2021; 11: 624684.

17. Geffner ME. The growth without growth hormone. Endocrinol Metab Clin 1996; 25: 649-63.

18. González Briceño L, Kariyawasam D, Samara-Boustani D, Giani E, Beltrand J, Bolle S, et al. High prevalence of early endocrine disorders after childhood brain tumors in a large cohort. J Clin Endocrinol Metabol 2022; 107: e2156-66.

19. Ciaccio M, Gil S, Guercio G, Vaiani E, Alderete D, Palladino M, et al. Effectiveness of rhGH treatment on

adult height in gh-deficient childhood survivors of medulloblastoma. Horm Res Paediatr 2010; 73: 281-6.

20. Ciaccio M, Gil S, Guercio G, Vaiani E, Alderete D, Palladino M, et al. Evaluación de la talla final y sobrevida libre de eventos en pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con deficiencia de hormona de crecimiento, tratados o no con hormona de crecimiento biosintética recombinante humana en la niñez. Comparación con pacientes con craneofaringioma tratados con RhGH. Medicina Infantil 2010; XVII: 121-8.

21. Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management. Pediatr Endocrinol Rev 2010; 8: 6-17.

22. Clayton PE, Shalet SM. The evolution of spinal growth after irradiation. Clin Oncol 1991; 3: 220-2.

23. Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal morbidity in children and adolescents during and following cancer therapy. Horm Res Paediatr 2019; 91: 137-51

24. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol 2022; 186: P35-52.

25. Wheeler G, Grassberger C, Samers J, Dwyer M, Wiltshire K, Daly P, et al. Central endocrine complications among childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024; 119: 457-66.

26. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharzu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. Acta Pediatr 2001; 90: 751-6.

27. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4455-61.

28. van Santen HM, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, Wallace WH. Hypogonadism in children with a previous history of cancer: endocrine management and follow-up. Horm Res Paediatr 2019; 91: 93-103.

29. Waguespack SG. Thyroid sequelae of pediatric cancer therapy. Horm Res Paediatr 2019; 91: 104-117.

30. Milano MT, Vargo JA, Yorke ED, Ronckers CM, Kremer LC, Chafe SMJ, et al. Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024; 119: 482-93.

31. Vaiani E, Lazzati JM, Ramirez P, Costanzo M, Gil S, Dratler G, et al. The low-dose ACTH test: usefulness of combined analysis of serum and salivary maximum cortisol response in pediatrics. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 4323-30.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.978

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cirugía endoscópica endonasal en adenomas hipofisarios en la infancia

Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas in childhood

José Hinojosa, Victoria Becerra

Servicio de Neurocirugía. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Los abordajes endoscópicos endonasales de la base del cráneo se han convertido en una alternativa viable y segura para el tratamiento de la patología de la base del cráneo, incluyendo lesiones que se extienden dentro y alrededor de las regiones selar y paraselar. Estas técnicas han demostrado claras ventajas en comparación con los procedimientos abiertos, incluyendo la rentabilidad, la menor pérdida de sangre y, lo más importante, una mejor visualización, que permite un mejor plano de disección y la limpieza de las referencias anatómicas. Tumores como craneofaringiomas, adenomas hipofisarios, cordomas, condrosarcomas o angiofibromas nasofaríngeos juveniles se abordan rutinariamente con técnicas endoscópicas en muchos departamentos de neurocirugía.

Los abordajes endoscópicos endonasales proporcionan una visualización superior y acceso directo a las estructuras profundas de la línea media (regiones selar y paraselar), así como a la unión craneocervical ventral. Sin embargo, en pacientes más jóvenes, este abordaje podría verse limitado debido a su anatomía en desarrollo, corredores anatómicos pequeños o peculiaridades de lesiones específicas que podrían no ser susceptibles a un abordaje simple. La anchura de la apertura piriforme, la neumatización del hueso esfenoides y las distancias intercarotídeas en diferentes planos coronales deben considerarse durante la evaluación preoperatoria de pacientes pediátricos para para indicar una cirugía EEA.

La anchura de la apertura piriforme probablemente no sea una contraindicación para los abordajes de EEA, excepto en los pacientes pediátricos más jóvenes (<2-3 años). Una distancia intercarotídea estrecha se ha considerado una contraindicación relativa para los abordajes transesfenoidales. Las EEA menores de dos años en la arteria carótida interna paraselar y menores de cuatro años en la arteria carótida interna paraclinoidea merecen especial atención. Sin embargo, estudios anatómicos han demostrado que la distancia intercarotídea se mantiene estable en las primeras etapas del desarrollo y que la distancia intercarotídea no cambia significativamente durante el desarrollo de la base del cráneo. En pacientes mayores de 5 años, la distancia intercarotídea no mostró diferencias significativas en comparación con los adultos.

Por lo tanto, se acepta que los factores anatómicos esfenoidales no limitan un abordaje transesfenoidal endoscópico en niños mayores de 5 años. En cualquier caso, es muy recomendable que en todos los pacientes pediátricos se realicen estudios de imagen preoperatorios (resonancia magnética y/o angiotomografía computarizada) para evaluar la disección de la arteria carótida interna o la anatomía carotídea aberrante.

En general, los principales parámetros anatómicos que rigen el acceso a la base media del cráneo no limitan el uso de la EEA en pacientes pediátricos.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.979

Inmunoterapia y preservación de las células beta del páncreas en la diabetes de tipo 1

Inmunotherapy to preserve pancreatic beta cells in type 1 diabetes

Roque Cardona Hernández

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción

La diabetes de tipo 1 es una enfermedad crónica autoinmunitaria caracterizada por la destrucción selectiva de las células beta del páncreas, responsables de la producción de insulina. Esta destrucción está mediada por el sistema inmunológico, específicamente por linfocitos T autorreactivos que atacan las células beta debido a un defecto en la regulación de la tolerancia inmunológica[1]. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1, con genes específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6 que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad[2-4], aunque también está descrito el efecto de genes no del complejo mayor de histocompatibilidad[5]. Además, factores ambientales –como infecciones virales y otros determinantes biológicos– pueden desencadenar la respuesta autoinmunitaria en individuos genéticamente predispuestos[6,7]. La combinación de estos factores culmina en la destrucción de las células beta y, progresivamente, en una deficiencia absoluta de insulina, lo que requiere un manejo continuo con insulina exógena para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango saludable. En la actualidad, distintos estudios basados en registro han puesto de manifiesto que, aunque en los últimos años, con la irrupción de la tecnología aplicada a la diabetes, la consecución de objetivos de manejo de la diabetes ha mejorado drásticamente, la normalización absoluta de las cifras de glucosa dista mucho de ser real[8,9].

Se han investigado diversas estrategias de inmunoterapia para prevenir o retrasar este deterioro celular. Estas intervenciones buscan modular la respuesta inmunitaria para preservar la función de las células beta y, en última instancia, prevenir la progresión de la enfermedad. Entre las estrategias más estudiadas se encuentran las terapias basadas en insulina, anticuerpos monoclonales y otros agentes inmunomoduladores.

Estadios preclínicos de la diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 se caracteriza por cuatro estadios basados en el estado de los anticuerpos y las características clínicas[10]. El estadio 1 incluye múltiples autoanticuerpos de islotes confirmados al menos en dos muestras. Los individuos en el estadio 1 presentan valores de glucosa normales y son asintomáticos. El estadio 2 incluye múltiples autoanticuerpos de islotes confirmados al menos en dos muestras con glucosa en ayunas elevada (100-125 mg/dL) o tolerancia a la glucosa alterada (140-199 mg/dL) tras una prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o hemoglobina glicada del 5,7-6,5%. El estadio 3 incluye hiperglucemia, cumpliendo con los criterios glucémicos y clínicos de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes. Las personas en estadio 3 pueden ser asintomáticas (estadio 3a) o sintomáticas (estadio 3b). El estadio 4 se caracteriza por ser una diabetes de larga evolución y dependencia absoluta de insulina.

Los estadios de la diabetes de tipo 1 informan sobre su progresión. Las personas con un solo autoanticuerpo de islotes no tienen diabetes de tipo 1, pero se consideran en riesgo, ya que tienen aproximadamente un 15% de riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1, estadio 3, en un período de 15 años[11]. En contraste, de las personas en estadio 1, el 44% progresará a estadio 3 en cinco años y el 80-90% progresará en los siguientes 15 años. A su vez, de las personas en estadio 2, el 75% progresará a estadio 3 en cinco años y casi el 100% durante su vida[11-13].

Intervenciones en estadio 1 y 2

Para prevenir la progresión de la diabetes de tipo 1 desde los estadios 1 y 2 hasta el estadio 3 se han investigado diversas intervenciones. El uso de teplizumab, un anticuerpo anti-CD3, ha demostrado mejorar y estabilizar la función de las células beta en individuos con alto riesgo y positivos para anticuerpos[14,15]. El fármaco está aprobado actualmente por la Food and Drug Administration para la prevención de la progresión de diabetes de tipo 1 desde estadio 2 a estadio 3 en personas mayores de 8 años, y en el momento actual es el único fármaco aprobado para la prevención de la progresión de estadio 2 a estadio 3 de diabetes de tipo 1. La inmunoterapia con insulina también ha mostrado ser prometedora en la prevención de la diabetes de tipo 1 en individuos con autoanticuerpos[16]. Además, la terapia específica con autoantígenos, como la decarboxilasa del glutamato formulada con aluminio[17], se ha evaluado en términos de seguridad y eficacia en niños con múltiples autoanticuerpos de islotes. Otros enfoques incluyen el uso de hidroxicloroquina[18] y abatacept[19] para prevenir la tolerancia anormal a la glucosa y la progresión a estadio 3 en individuos en riesgo. La depleción de linfocitos B con rituximab[20] también ha mostrado resultados positivos en la preservación de la función de las células beta.

Intervenciones en estadio 3

En el estadio 3, en el que los pacientes ya han sido diagnosticados con diabetes de tipo 1 clínica, las intervenciones se centran en preservar la función residual de las células beta. El teplizumab se ha evaluado en varios ensayos clínicos, demostrando su capacidad para preservar la secreción de C-péptido en pacientes con diabetes de reciente inicio[21]. Otros agentes inmunomoduladores, como el abatacept y el rituximab, también se han investigado. El abatacept ha mostrado retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con diabetes de reciente inicio[22,23], mientras que el rituximab ha demostrado preservar la función de las células beta en estudios a largo plazo[20,24]. Además, se han explorado terapias basadas en la administración de antígenos específicos, como la vacuna de ácido glutámico decarboxilasa (GAD), que ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos[25,26].

Conclusiones

Durante más de un siglo, el tratamiento de la diabetes de tipo 1 se ha enfocado en la sustitución de la insulina que ha dejado de producir la célula beta. Con la aprobación del teplizumab por la Food and Drug Administration en noviembre de 2022 se inaugura un nuevo paradigma para su tratamiento, basado en un enfoque etiológico y preventivo, destinado a evitar que se desarrolle la enfermedad clínica o a mantener la reserva pancreática una vez que se ha desarrollado. Es esperable que a lo largo de los próximos años aparezcan nuevos fármacos destinados a evitar la progresión a estadio clínico de la diabetes o preservar la reserva pancreática. Estas estrategias preventivas requerirán necesariamente el desarrollo de programas de salud pública para cribar a los individuos en riesgo, para que así puedan beneficiarse del uso de las terapias modificadoras del curso de la enfermedad.

Bibliografía

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018 16;391(10138):2449-2462.

2. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EAM, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4037-43.

3. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. Diabetes 2013; 62: 2135-40.

4. Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Santa Cruz DF, Yang H, et al. Fine-mapping, transancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. Nat Genet 2021; 53: 962-71.

5. Laine AP, Valta M, Toppari J, Knip M, Veijola R, Ilonen J, et al. Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: phase and endotype specific effects. Front Immunol 2022; 13: 909020.

6. Penno MA, Couper JJ, Craig ME, Colman PG, Rawlinson WD, Cotterill AM, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes. BMC Pediatr 2013; 13: 124.

7. Kim KW, Allen DW, Briese T, Couper JJ, Barry SC, Colman PG, et al. Higher frequency of vertebrate-infecting viruses in the gut of infants born to mothers with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2020; 21: 271-9.

8. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al. Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data from the International Pediatric Registry SWEET. Diabetes Care 2021; 44: 1176-84.

9. Zimmermann AT, Lanzinger S, Kummernes SJ, Lund-Blix NA, Holl RW, Fröhlich-Reiterer E, et al. Treatment regimens and glycaemic outcomes in more than 100 000 children with type 1 diabetes (2013-22): a longitudinal analysis of data from pae-

diatric diabetes registries. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025; 13: 47-56.

10. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr 2024; 97: 529-545.

11. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA 2013; 309: 2473-9.

12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia 2015; 58: 980-7.

13. Anand V, Li Y, Liu B, Ghalwash M, Koski E, Ng K, et al. Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes: joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden and the U.S. Diabetes Care 2021; 44: 2269-76.

14. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med 2021; 13: eabc8980.

15. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 603-13.

16. Vandemeulebroucke E, Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw IH, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2009; 35: 319-27.

17. Elding Larsson H, Lundgren M, Neider M, Bundy BN, Stier K, Lim N, et al. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Pediatr Diabetes 2018; 19: 410-9.

18. Hydroxychloroquine for prevention of abnormal glucose tolerance and diabetes in individuals at-risk for type 1 diabetes mellitus (T1D). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. URL: https: //www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record /NCT03428945. 2018. Accessed February 4, 2025.

19. Russell WE, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, Bluestone JA, et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. Diabetes Care 2023; 46: 1005-13.

20. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med 2009; 361: 2143-52.

21. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. N Engl J Med 2023; 389: 2151-61.

22. Orban T, Bundy BN, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. Diabetes Care 2014; 37: 1069-75.

23. Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN, Schatz DA, Atkinson MA, Brusko TM et al. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2020;22(12):948-953.

24. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β-cell function: two-year results. Diabetes Care 2014; 37: 453-9.

25. Wherrett DK, Bundy BN, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. Lancet 2011; 378: 319-27.

26. Ludvigsson J, Hjorth M, Chéramy M, Axelsson S, Pihl M, Forsander et al. Extended evaluation of the safety and efficacy of GAD treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54(3):634-40. doi: 10.1007/s00125-010-1988-1. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21116604.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.980

Diagnóstico, nuevos conocimientos genéticos y manejo de la hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia

Diagnosis, new genetic knowledge and management of hypercholesterolemia in childhood and adolescence

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Definición

Se puede definir la hipercolesterolemia como la presencia en sangre de niveles elevados de colesterol. Se consideran niveles patológicos los superiores al percentil 95 para la población, sexo y edad cuando nos referimos a colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) o triglicéridos (TG); o inferiores al percentil 10 cuando nos referimos a apoproteína A o lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se han propuesto unos valores de referencia (Tabla 1), por encima o por debajo de los cuales se ha establecido aumento del riesgo cardiovascular, según estudios poblacionales y epidemiológicos[1] que se resumen en el Panel de Expertos en Niveles de Colesterol en Niños y Adolescentes del Programa de Reducción de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes en Estados Unidos.

Desde que se conoce la relación entre la formación de placa de ateroma y la elevación de colesterol, la investigación se ha centrado en los mecanismos implicados en su desarrollo, y se publican estrategias para su diagnóstico, control y tratamiento. Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han confirmado la asociación positiva entre colesterol total y colesterol transportado en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), y el riesgo de desarrollar arterioesclerosis y enfermedad cardíaca coronaria, así como la asociación negativa con el colesterol de HDL (C-HDL)[2]. Además, se ha demostrado su papel en el aumento de la mortalidad[3].

La cuestión siguiente es si el diagnóstico y, sobre todo, el tratamiento pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en el adulto.

Tabla 1. Valores de referencia de lípidos en sangre.

	Aceptable mg/dL	Borderline* mg/dL	Patológico mg/dL
Colesterol total	<170 <190	170-199 190-244	>200 >225
LDL-C	<110	110-129	>130
No HDL-C	<120	120-144	>145
Apo B	<90	90-109	>110
Triglicéridos **0-9 años** **10-19 años**	<75 <90	75-99 90-129	>100 >130
C-HDL	>45	40-45	<40
ApoA-1	>120	115-120	<115
Para Jóvenes de 20-24 años de edad:			
Colesterol total	<190	190-244	>225
LDL-C	<120	120-159	>160
No HDL-C	<150	150-189	>190
Triglicéridos	<115	115-149	> 150
C-HDL	>45	40-45	<40

*Aproximadamente percentiles 75 y 95.

El primer gran estudio clínico de prevención cardiovascular realizado con un fármaco que disminuye el colesterol plasmático (colestiramina) en hombres (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*) confirmó la reducción de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria al disminuir las cifras de colesterol[4]. Desde que se conoce que el proceso

ateroescleroso se inicia en la infancia[5], crece el interés por el diagnóstico de la hipercolesterolemia en la edad pediátrica.

La mejora de los métodos de diagnóstico bioquímico y los avances en medicina molecular permiten identificar a la población pediátrica con dislipemia. Este hecho constituye un gran reto de salud pública y la implementación de programas de cribado poblacional permitirán el tratamiento precoz y eventualmente la mejora de la salud cardiovascular del adulto. A este hecho se añaden los avances en el conocimiento de la homeostasis del colesterol lo que se ha traducido en un aumento considerable del arsenal terapeútico disponible para el tratamiento de estos pacientes[6].

Diagnosticar a los niños afectos de este grupo de patologías y tratarlos adecuadamente mejorará la salud cardiovascular en el adulto.

Fisiopatología

Para poder entender bien este grupo de patologías y sus tratamientos conviene repasar la fisiopatología y la homeostasis del colesterol y los TG. El colesterol es un componente de vital importancia para el organismo. A nivel celular, forma parte de la estructura y la función de la membrana celular. A nivel bioquímico, es esencial para la síntesis de las hormonas esteroideas, la vitamina D o las sales biliares[7].

El colesterol y los TG son insolubles en agua, por lo que para su transporte deben unirse a proteínas (apoproteínas), conformando estructuras complejas (lipoproteínas) formadas por colesterol esterificado y TG en su interior; y por colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas en la periferia.

Vía exógena

Es el trasporte del colesterol procedente de la dieta y los ácidos biliares desde el aparato digestivo hacia el organismo. Su lipoproteína característica es el quilomicrón (QM).

Las micelas resultantes de la emulsión de los TG de la dieta por los ácidos biliares son captadas desde la luz intestinal por el receptor FAT/CD36.

El colesterol de la dieta es captado por la proteína Niemann-Pick C1-like1 (NPC1 L1) del borde en cepillo de los enterocitos.

A nivel intracelular del enterocito, el colesterol sufre esterificación por la enzima acil-CoA colesterolaciltransferasa (ACAT), y a través de la proteína de transferencia microsómica (MTP) aglutina este colesterol esterificado con TG y apoproteína B48, formando los QM. El colesterol sobrante es enviado de nuevo al lumen intestinal a través de dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG830, que actúan conjuntamente como un heterodímero, «bombeando» colesterol y esteroles fuera de los enterocitos (devuelven esteroles absorbidos al lumen intestinal). A nivel del hepatocito, estos dos transportadores están implicados en la secreción biliar de colesterol.

Los QM recién formados son transformados mediante las proteínas de tipo COP II: SAR 1a y SAR 1b. Posteriormente, son secretados a la linfa a través de la membrana basocelular del enterocito y llegan finalmente a la circulación general.

El QM queda constituido por TG en más de un 90%, colesterol esterificado y apoproteína B48 (extremo terminal de la ApoB100), y otras como ApoAI, II, IV y V.

En el endotelio vascular del tejido adiposo, el músculo cardíaco, el estriado y los macrófagos, la enzima lipoproteinlipasa (LPL) irá hidrolizando los QM extrayendo ácidos grasos libres, por lo que va disminuyendo su contenido en TG. Además, a través del intercambio con las partículas de HDL, se enriquecen de colesterol –proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)–, fosfolípidos –proteína trasferidora de fosfolípidos (FLTP)– y proteína ApoE. El hepatocito, a través de receptores para la apoE, las retira rápidamente de la circulación. El resto lo retirarán los proteoglucanos en el espacio DISE, receptores de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de las LDL (R-LDL), LRP1, LRP5 y sindecano 1.

Tras 4-6 horas de la ingesta, los QM disminuyen rápidamente en la sangre y son indetectables a las 10 horas de la ingesta.

El balance global de esta vía depende de que las entradas (dieta y ácidos biliares) se equilibren con el excretado por las heces, lo que, a su vez, depende de la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol biliar y dietético.

Fármacos hipolipemiantes relacionados con esta vía metabólica

Ezetimiba

Este fármaco, al inhibir la absorción intestinal de colesterol, lleva menos colesterol exógeno al hígado con los remanentes de QM, baja su concentración intracelular y esto induce la expresión de receptores para las c-LDL, disminuyendo su concentración plasmática. Sin embargo, el efecto de reducción del c-LDL se atempera por un aumento compensatorio de la síntesis hepática. Por este motivo, se administra generalmente asociado a estatinas, frenando este mecanismo compensador.

La inhibición de la absorción es selectiva para el colesterol y los fitosteroles, de modo que no afecta a la

absorción de ácidos grasos, ácidos biliares, vitaminas liposolubles u otras moléculas esteroides, como los estrógenos y la progesterona.

La ezetimiba actúa a través de NPC1L1[8]. NPC1L1 es crítico en la regulación de la absorción de colesterol a nivel del enterocito. Es un homólogo de la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1), cuyas mutaciones causan la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C1, un trastorno genético caracterizado por la acumulación lisosómica de colesterol y otros lípidos. Los ratones *knock out* para NPC1L1 muestran una absorción intestinal de colesterol reducida, con niveles en sangre muy disminuidos. Es, por tanto, un modulador clave en la homeostasis del colesterol. Determinadas variantes genéticas en este receptor se asocian con los niveles plasmáticos de colesterol total y C-LDL más bajos y, por tanto, menor riesgo de enfermedad coronaria: en una cohorte de sujetos con o sin enfermedad coronaria, los investigadores del Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators[9] identificaron una mutación inactivante (R406X) en el gen *NPC1L1*. La variante, que se encontró solo en individuos de ascendencia europea, se asoció con niveles bajos de colesterol LDL y protección contra la enfermedad coronaria.

Además de regular el colesterol, NPC1L1 también es esencial para la absorción intestinal de los esteroles vegetales. Los dos principales esteroles vegetales son el sitosterol y el campesterol. Solamente un 5% de los esteroles vegetales se absorben en humanos sanos[10]. Sin embargo, en la sitosterolemia, una entidad muy rara autosómica recesiva, se produce acúmulo de esteroles en sangre, lo que causa riesgo cardiovascular similar a otras causas de hipercolesterolemia. La ezetimiba ha demostrado mejoría de los niveles de esteroles en sangre en estos pacientes[11].

Los estudios en animales muestran que la inactivación genética de NPC1L1 o el tratamiento con ezetimiba atenúan la ateroesclerosis, la enfermedad de hígado graso no alcohólica, la resistencia a la insulina y, en determinadas circunstancias, la obesidad inducida por la dieta, lo que abre una vía muy interesante para la investigación[12].

Esteroles vegetales

El consumo de esteroles vegetales se ha relacionado con la disminución de la colesterolemia, en especial LDL. Al desplazar al colesterol de las micelas de absorción que se forman en la luz intestinal, se produce una disminución, de tipo competitivo, de la incorporación del colesterol en las micelas, y, en consecuencia, se reduce su absorción intestinal y se elimina más colesterol por vía fecal. Un segundo mecanismo es el bloqueo de ACAT-2, que interfiere en la esterificación del colesterol y, por tanto, la formación de QM. El tercer mecanismo es a través de la eliminación del colesterol libre desde el enterocito hacia la luz intestinal a través de ABCA1, ABCG5 y ABCG8[13].

Los metaanálisis acerca de su eficacia en la reducción de colesterol hablan de una reducción del 8-9,5% de los niveles en sangre[14].

En 2009, la Unión Europea autorizó la alegación de salud sobre la posible reducción del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria: 'Se ha demostrado que los fitoesteroles disminuyen/reducen de manera significativa la colesterolemia. Se ha demostrado que el descenso de la colesterolemia reduce el riesgo de cardiopatía coronaria'[15].

Por todo ello, y dado que no se conocen efectos adversos, se puede considerar el uso de alimentos funcionales con vegetales que contengan esteroles/estanoles (al menos 2 g/día en la comida principal): a) para personas con altas concentraciones de colesterol y riesgo cardiovascular total intermedio o bajo que no sean candidatas a recibir farmacoterapia; b) como coadyuvante al tratamiento farmacológico de pacientes en riesgo alto y muy alto que no alcancen los objetivos de c-LDL con el tratamiento con estatinas o que no las toleren; y c) para adultos y niños (>6 años) con HF.

Otros suplementos como la levadura de arroz rojo, fibra o soja no han demostrado un efecto clínicamente significativo y no se cuenta con preparados purificados[16].

Resinas de intercambio iónico

Actúan formando complejos iónicos no absorbibles con los ácidos biliares, que son excretados con las heces. De este modo reducen los niveles de colesterol (15-30%), así como los de LDL. Por el contrario, no afectan o incluso pueden incrementar los niveles de TG. Los efectos sobre HDL son mínimos.

Mecanismo de acción: a medida que se agota la reserva de ácidos biliares, se produce una regulación por incremento de la enzima hepática, colesterol 7-alfa-hidroxilasa, y aumenta la síntesis hepática de ácidos biliares. Esto produce un aumento de las exigencias de colesterol en el hepatocito, dando lugar al doble efecto de aumento de la transcripción y actividad de la enzima responsable de la biosíntesis del colesterol, la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, y aumenta el número de receptores hepáticos de LDL. Estos efectos dan lugar a un mayor aclaramiento del C-LDL de la sangre, y a su vez a una reducción de colesterol en suero.

En España se comercializan colestiramina, colestipol y colesevelam.

La seguridad y la eficacia del colesevelam en dosis de 1,9 o 3,8 g/día se evaluaron en un estudio multicén-

trico, aleatorizado, ciego y controlado con placebo en niños y niñas posmenárquicas entre 10 y 17 años con HF heterocigótica. Para todos los pacientes se encontró reducción del C-LDL del 11% a 3,8 g/día y del 4% a 1,9 g/día, frente a un incremento del 3% en el grupo placebo. No se han dado efectos significativos en el crecimiento, la maduración sexual, los niveles de vitaminas liposolubles o factores de coagulación, y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con placebo[17].

Vía endógena

Representa la circulación del colesterol y TG entre los diferentes órganos[18].

Esta vía está representada por varias lipoproteínas en la que se transporta el colesterol fabricado a nivel celular, en el hepatocito, a partir de acetil-CoA bajo el control de la HMG-CoA reductasa a través de una vía metabólica compleja. El órgano fundamental de esta vía es el hígado.

- *Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)*: están constituidas en un 50-65% por TG, un 10% por colesterol esterificado y un 5% por colesterol libre. Los TG, procedentes de la esterificación de ácidos grasos de cadena larga, el colesterol libre y fosfolípidos, son empaquetados con apoproteína B 100 y, en menor proporción, ApoE y C, mediante la MTP a nivel del hepatocito. Las VLDL liberadas al plasma son hidrolizadas por la LPL, la lipasa endotelial y la lipasa hepática (reguladas entre otras proteínas por la angiopoyetina 3 (ANGPL3) y se van enriqueciendo con colesterol y Apo E convirtiéndose en remanentes de VLDL (VLDLR) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que contienen menos TG y mayor proporción de colesterol esterificado y fosfolípidos. La apoproteína principal es B 100, y las CII, CIII y E. Más del 50% de ellas son captadas a nivel hepático por el receptor de LDL.

- *Lipoproteínas de baja densidad (LDL)*: se obtienen por la acción de la LPL y la lipasa hepática. Son las partículas más ricas en colesterol y representan el 70% del colesterol plasmático en un sujeto con metabolismo normal. Están constituidas en un 35% por colesterol esterificado, un 10% por colesterol libre y en torno al 25% por fosfolípidos. La apoproteína que la constituye es la Apo B100.

Para eliminar las LDL del plasma, el receptor de LDL (identificado en 1982 por Goldstein y Brown) es imprescindible para retirar de la circulación estas partículas a nivel hepático (70%) y a nivel de los tejidos periféricos. El mecanismo es saturable y la expresión a nivel de membrana disminuye si el interior celular está saturado de LDL. El proceso está regulado por las proteínas de transcripción reguladas por esteroles (SREBP): SREBP-1c y SREBP-2.

El receptor de LDL, una vez unido a su sustrato (c-LDL), sufre un proceso de endocitosis, en el que interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen *LDLRAP1*. Tras la endocitosis, el receptor de LDL puede ser reciclado y reutilizado. Si el receptor se une a la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), es destruido a nivel de lisosomas a través de la actividad de la lipasa ácida lisosómica (LAL), codificada por LIPA (OMIM: 613497).

El exceso de c-LDL no captada por su receptor específico, junto con VLDLR e IDL, que permanecen en el plasma, puede atravesar la pared endotelial y ser retenido por los proteoglucanos del espacio subendotelial y por los macrófagos (receptor *scavenger* o basurero), iniciando así el proceso ateroesclerososo.

Fármacos relacionados con esta vía metabólica

Estatinas

Son fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de colesterol endógeno a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Al disminuir la síntesis hepática de colesterol se produce un mecanismo compensador de aumento de la expresión de receptores hepáticos de LDL, contribuyendo al incremento de la absorción y catabolismo de las LDL. Constituyen la primera línea de tratamiento de la hipercolesterolemia en la infancia.

En España disponemos de rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina y atorvastatina (Tabla 2).

Ácido bempedoico

Es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL), que es una enzima secuencia arriba de la HMG-CoA reductasa en la vía de biosíntesis del colesterol. El ácido bempedoico requiere la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA. Ello produce una reducción de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los receptores de las LDL. Además, la inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce la supresión concomitante de la biosíntesis de los ácidos grasos hepáticos[17].

Inhibidores de la PCSK9

El R-LDL es el principal receptor que elimina las LDL circulantes; por tanto, la disminución en los niveles de R-LDL por medio de PCSK9 tiene como resultado mayores niveles sanguíneos de C-LDL. Este grupo de fármacos son anticuerpos con alta afinidad y especificidad frente a PCSK9. Al inhibir a esta proteína aumenta el reciclado de los R-LDL, lo que aumenta su disponi-

Tabla 2. Estatinas disponibles en población pediátrica.

Fármaco	Edad de inicio	Dosis/presentaciones	Particularidades administración
Rosuvastatina	6 años	<10 años: 5 - 10 mg >10 años: 5 - 20 mg	- Precaución en Raza asiática - A cualquier hora
Pravastatina	8 años	8-13 años: 10 - 20 mg 14-18 años: 10 - 20 - 40 mg	Administrar por la noche
Fluvastatina	9 años	20 - 40 mg por la noche	Por la noche. Dosis máxima: 40 mg/12 horas
Atorvastatina	10 años	10 - 20 mg	A cualquier hora
Simvastatina	10 años	10 – 20 - 40 mg	Por la noche - Varones estadio II Tanner. - Mujeres: un año tras menarquia

bilidad para eliminar LDL, reduciendo así sus niveles en sangre. El R-LDL también se une a las VLDL residuales ricas en TG y a la IDL. Por consiguiente, el tratamiento puede reducir también los niveles de estas lipoproteínas residuales, como lo demuestra la reducción de los niveles de ApoB, de lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de TG (TG).

Evolocumab: estaría indicado en la HF homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años. Se ha estudiado la eficacia en pacientes pediátricos entre 10 y 18 años con hipercolesterolemia heterocigota (ensayo HAUSER-RCT, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con doble ciego y con grupos paralelos de 24 semanas de duración realizado con 158 pacientes). La diferencia entre el evolocumab y el placebo en el porcentaje medio de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 38% (intervalo de confianza al 95%, 45%, 31%; $p < 0{,}0001$). La media absoluta de valores de C-LDL en la semana 24 fue de 104 mg/dL en el grupo de evolocumab y de 172 mg/dL en el grupo de placebo. Se observaron reducciones del C-LDL desde la primera evaluación tras el nivel basal, que se mantuvieron durante todo el ensayo[17].

Alirocumab: está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos de 8 años y mayores con HF heterocigótica, como tratamiento complementario a la dieta, en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina.

La experiencia del alirocumab en pacientes pediátricos con HF homocigótica está limitada a 18 pacientes de edades comprendidas entre los 8 y los 17 años[19].

Inclisirán

Es un fármaco de administración subcutánea de acción lenta que reduce la síntesis de PCSK9 utilizando un mecanismo de interferencia del ARN. Al disminuir PCSK9, se incrementan el reciclado y la expresión del receptor del C-LDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de C-LDL y reduciendo los niveles circulantes de C-LDL. No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños[17].

Lomitapida

Es un inhibidor selectivo de la MTP: inhibe la formación de LDL al impedir la unión a la ApoB. Se utiliza también principalmente en pacientes con HF homocigota o en formas heterocigotas graves. Se administra por vía oral, pero presenta un elevado riesgo de hepatotoxicidad. No está aprobada en niños. Es de especial vigilancia farmacológica[17].

Evinacumab

Es un anticuerpo monoclonal, inhibidor de la ANGPL (angiopoyetina 3).

Aprobado en hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) a partir de los 12 años de edad y como uso fuera de ficha técnica (uso compasivo) en niños más pequeños.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos una vez al mes (cada 4 semanas).

Reduce el c-LDL independientemente de la presencia del receptor de LDL al promover el procesamiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los remanentes de VLDL antes de la formación de LDL a través de un mecanismo dependiente de la Lipasa Endotelial[20].

Vía reversa

Vehiculiza el colesterol desde los tejidos hasta el hígado.

La lipoproteína que define esta vía es la Lipoproteína de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés).

Son las liproteinas de menor menor tamaño. Están Constituidas por fosfolípidos (55%). Apoproteína principal: Apo AI y otras (AII, CIII, E y M). Proceden de la síntesis a nivel intestinal, hepático y desde los QM en el plasma y vehiculizan el colesterol desde los tejidos hasta el hígado. Contienen Apo A1 y fosfolípidos. El colesterol lo obtienen a través de la unión a *ATP-binding casette protein* AI, (*ABCA1*) y G1 (*ABCG1*) situadas en la membrana celular; también interviene el receptor de membrana *scanveger* tipo BI (SR-BI). El colesterol que los constituye es esterificado por medio de la LCAT (lecitin-colestrol aciltransferasa). Las HDL son cada vez más ricas en colesterol y otras apoproteínas (A, C, E) a través del intercambio con VLDL y QM.

Los hepatocitos captan las partículas HDL a través del receptor de membrana SR-B120 y el receptor CD36. El colesterol será reutilizado para la síntesis de VLDL mientras que el resto será excretado por la bilis.

Se han considerado estas partículas como "*colesterol bueno*". Se les ha asignado actividad antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica, aportan colesterol para la síntesis hormonal, mantenimiento del endotelio… Sin embargo, en circunstancias especiales podrían ser lesivas para la pared arterial.

Lipoproteína (a)

Similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) unida mediante un enlace covalente. Puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arteriosclerosis. Los niveles elevados se han relacionado con riesgo elevado de trombosis y estenosis aórtica, al poseer carácter proinflamatorio.

Se considera que niveles de lipoproteina superiores a 50 mg/dL constituyen un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. y niveles superiores a 180 mg/dL se consideran de riesgo moderado de enfermedad cardiovascuar al mismo nivel que la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

En los últimos años se han desarrollado fármacos basados en la tecnología de interferencia de ARN para intentar disminuir los niveles de lipoproteína a y el riesgo cardiovascular asociado a ellos. Los más destacados son Pelacarsen, Olpasiran, Zerlasiran y Lepodisiran de administración subcutánea, con resultados prometedores en los ensayos clínicos en adultos [21-23].

La Muvalaplina vía oral, actúa rompiendo la interacción entre Apo B100 y Apo A. No se asoció con problemas de tolerabilidad. Redujo los niveles de Lp(a) hasta en un 65 % tras su administración diaria durante 14 días. Aunque los resultados preliminares son prometedores, se requerirán ensayos más extensos y de mayor duración para evaluar con mayor profundidad la seguridad, la tolerabilidad y el efecto de muvalaplina sobre los niveles de Lp(a) y los resultados cardiovasculares[24].

Fármacos relacionados con esta vía

En los últimos años se han desarrollado fármacos basados en la tecnología de interferencia de ARN para intentar disminuir los niveles de lipoproteína a y el riesgo cardiovascular asociado a ellos. Los más destacados son Pelacarsen, Olpasiran, Zerlasiran y Lepodisiran de administración subcutánea, con resultados prometedores en los ensayos clínicos en adultos[20].

Otro fármaco, la Muvalaplina, vía oral, actúa rompiendo la interacción entre Apo B100 y Apo A. No se asoció con problemas de tolerabilidad. Redujo los niveles de Lp(a) hasta en un 65 % tras su administración diaria durante 14 días. Aunque los resultados preliminares son prometedores, se requerirán ensayos más extensos y de mayor duración para evaluar con mayor profundidad la seguridad, la tolerabilidad y el efecto de muvalaplina sobre los niveles de Lp(a) y los resultados cardiovasculares[20].

Diagnóstico de hipercolesterolemia

El hallazgo de niveles anormales de lípidos en sangre puede ser incidental en una analítica por otro motivo. Se han establecido unos criterios para el cribado poblacional[25] según la edad del niño y factores de riesgo subyacentes: en los lactantes no parece recomendado realizar cribado. En los niños con familiares de primer o segundo grado con trastornos lipídicos monogénicos conocidos se recomienda realizar pruebas en cascada, ya sea con pruebas de lípidos o pruebas para la variante genética identificada. Se realizan en cuanto se diagnostica la familia. En los niños con factores de riesgo familiar de enfermedad cardiovascular prematura, definida como padres, abuelos o familiares de primer grado con eventos cardiovasculares precoces (infarto de miocardio, angina, ictus, enfermedad vascular, muerte súbita o necesidad de *bypass* coronario/angioplastia en varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años o padres con dislipemia) se recomendaría cribado entre los 2 y los 8 años. En el caso de los niños con diabetes mellitus, las pruebas de detección deben realizarse cerca del momento del diagnóstico, después de que el control de la glucemia esté bien establecido.

Por último, en los niños sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, se sugiere realizar dos pruebas de detección de rutina: la primera prueba entre los 9 y los 11 años; y la segunda, entre los 17 y los 21 años. Entre los 12 y los 16 años no se recomienda realizar pruebas de detección a niños sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular,

porque los cambios en los niveles de lípidos que normalmente ocurren durante la pubertad disminuyen la sensibilidad y la especificidad para predecir los niveles de C-LDL en adultos y aumentan los resultados falsos negativos en este grupo de edad.

Elección de la prueba de detección

Los niveles de lípidos se pueden medir sin ayunas, pero, si la detección inicial se realiza con una prueba sin ayunas y el resultado es anormal, se debe obtener un perfil de lípidos en ayunas. Para el diagnóstico de dislipidemia y guiar la toma de decisiones clínicas, incluida la terapia farmacológica, se deben obtener dos perfiles en ayunas separados entre dos semanas y tres meses.

El perfil lipídico completo incluye: colesterol total (CT), TG y (C-HDL), medidos directamente.

El C-LDL se calcula de manera indirecta utilizando la fórmula de Friedewald (C-LDL = CT – (TG/5) – C-HDL), válida solo si el nivel de TG es <400 mg/dL (<4,5 mmol/L); o el método de Martin-Hopkins o la fórmula de Sampson (C-LDL = CT/0,948 – C-HDL/0,971 – [TG/0,56 + (TG × no C-HDL)/2,140 – (TG^2/16,100) – 9,44])[21,22], válida para pacientes con niveles de TG hasta de 800 mg/dL. En pacientes con hipertrigliceridemia más pronunciada, los niveles de C-LDL se pueden medir directamente (C-LDL directo). No utilizamos rutinariamente LDL directo como prueba de detección, porque el colesterol no HDL es fácilmente disponible y es menos costoso.

El colesterol no HDL (CT – C-HDL) representa el colesterol de las lipoproteínas aterógenas y correlaciona con los niveles de Apo B.

Para caracterizar mejor el perfil lipídico solicitaremos también: apoproteína a, apoproteína b y lipoproteína a (esta última es suficiente una vez en la vida).

En el estudio de determinantes patobiológicos de la ateroesclerosis en jóvenes (estudio PDAY), los niveles de colesterol no HDL y de C-HDL fueron los mejores predictores lipídicos de lesiones ateroescleróticas patológicas en autopsias de niños que habían muerto por causas no cardíacas[28].

Seguimiento después de la evaluación

En el segundo control debe incluirse la alanina aminotransferasa, la albúmina, el nivel de glucosa, las pruebas de función renal, la hormona estimulante de la tiroides y el análisis de orina para gonadotropina coriónica humana, si está clínicamente indicado.

Deben valorarse en la historia clínica y examen físico, además, patologías asociadas:

- Niveles aceptables/bajo riesgo: nivel de Colesterol LDL < 110 mg/dL/colesterol no HDL > 120 mg/dL: no requiere nuevas determinaciones.

- Niveles *borderline*: nivel de Colesterol LDL > 110 < 130 mg/dL/colesterol no HDL > 120 mg/dL< 144 mg/dL: reforzar las recomendaciones de estilo de vida saludable, como en el caso de todos los niños y adolescentes.

En la mayoría de los casos, es razonable repetir las pruebas al año. Se debe considerar terapia farmacológica si están presentes factores de riesgo cardiovascular concomitantes[29] (Tabla 3).

Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular.

Alto riesgo	Riesgo moderado	Riesgo menor
- HF homocigota - Diabetes mellitus (tipo1 y 2) - Insuficiencia renal crónica - Enfermedad de Kawasaki con aneurismas persistentes - Post transplante órgano sólido - Supervivientes cáncer/post transplante médula ósea	- HF heterocigota - Obesidad grave - Hipertensión arterial > 95 percentil - IRC prediálisis - Estenosis o coartación aorta - Superviviente cáncer con Rt torácica. - Obesidad (IMC > percentil 99 o IMC > 35 Kg/m^2) - Elevación Lipoproteina (a)	- Obesidad moderada - Resistencia a insulina (+ esteatosis hepatica o síndrome de ovario poliquístico) - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematuro - Padres con dislipemia (HF o colesterol total >240 mg/dL) - Hipertensión pulmonar - Fumador o exposición a tabaco - HTA de bata blanca - Enfermedad inflamatoria crónica (LES; AIJ) - Infección por HIV - Enfermedad de Kawasaki sin aneurismas activos - Miocardiopatía - Enfermedad cardiaca congénita intervenida: por ejemplo TGV - Superviviente de Cáncer tratado con cardiotóxicos - Adolescente con desorden depresivo o bipolar

AIJ: artritis juvenil idiopática; HF: hipercolesterolemia familiar; HIV: virus inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica; LES: lupus eritematoso sistémico; Rt: radioterapia; TGV: transposición grandes vasos.

Ante la hipercolesterolemia, hay tres preguntas fundamentales

¿Es una dislipemia secundaria?

Principales causas:

- Endocrino/metabólicas: diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, panhipopituitarismo, síndrome de ovarios poliquísticos…
- Reumatológicas/inflamatorias: artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso diseminado.
- Nefropatías: síndrome nefrótico y hemolítico-urémico, y enfermedad renal crónica.
- Enfermedades de depósito: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick…
- Fármacos: corticoides, alcohol, anticonceptivos orales, antipsicóticos, isotretinoína, algunos antirretrovirales...
- Otras: obesidad, enfermedad de Kawasaki, pancreatitis y hepatopatías con colestasis.

¿Hay antecedentes familiares presentes?

Tras analizar los resultados del perfil lipídico y la historia familiar, tendremos que establecer el fenotipo de la alteración para decidir los siguientes pasos (Tabla 4).

Actualmente contamos con paneles genéticos que permiten el cribado genético para poder establecer el diagnóstico:

Tabla 4. Características de los diferentes fenotipos de hipercolesterolemia.

Enfermedad	Prevalencia estimada	Perfil lípidos	Clínica	
			adultos	niños
Hipercolesterolemia familiar heterocigota *	1/200 a 1/300	↑ CT y C-LDL LDL: 190-450 mg/dL TG normal	Xantomas Xantelasmas Arco corneal Ateromatosis prematura	Ateromatosis subclínica
Hipercolesterolemia familiar homocigota *	1/1.000.000	CT y C-LDL muy elevados C-LDL > 500 mg/dL	Xantomas extensos Ateroesclerosis progresiva grave	Xantomas cutáneos desde edad lactante Enfermedad coronaria en la infancia
Hiperlipemia familiar combinada	1 - 2%	Fenotipo heterogéneo Aumento CT y/o TG C-LDL/ApoB ratio<1.2	Xantelasmas Arco corneal Enfermedad coronaria prematura	No manifestaciones en infancia Perfil lipídico similar en familiares de primer/ segundo grado
Hiperapobetalipoproteinemia familiar *	<1%	Apo B > 135 mg/dL C-LDL<160 mg/dL C-LDL/ApoB ratio<1.2	Xantelasmas Enfermedad coronaria prematura Obesidad	Obesidad (no suele haber otras manifestaciones) Perfil lipídico similar en familiares de primer/ segundo grado
Disbetalipoproteinemia Familiar*	1/5000	CT y TG	Xantomas tuberoeruptivos Xantomas palmares Enfermedad coronaria prematura	Sin manifestaciones en la infancia
Hipoalfalipoproteinemia	1/1000000	HDL muy Bajo Apo A muy baja o inddetectable	Opacidades corneales. Ateromatosis precoz. Xantomas	A veces es adolescentes hay manifestaciones
Sitosterolemia	Muy infrecuente	C-LDL elevado CT elevado Esteroles vegetales elevados	Ateroesclerosis precoz	No manifestaciones en la infancia
Hipercolesterolemia poligénica	>25%	CT y C-LDL elevado TG usualmente normales C-LDL130-250 mg/dL	Enfermedad coronaria prematura	No manifestaciones en la infancia

*Indicado Estudio genético. Abreviaturas: CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Hipercolesterolemias familiares monogénicas

La forma más frecuente es la HF heterocigota por defecto del receptor de LDL (OMIM 606945), cuya frecuencia es de 1/200 a 1/500. Es de herencia autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular.

Se debe sospechar si el C-LDL del paciente y el de uno de los progenitores son mayores del percentil 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dL, respectivamente), y otro familiar (tíos o abuelos) tiene CT > 300 mg/dL y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular. La HF homocigota (más rara, 1 de cada 300.000-500.000) se caracteriza por niveles mucho más elevados de C-LDL (por encima de 500 mg/dL), la presencia de xantomas en edad infantil y la resistencia al tratamiento farmacológico.

Otras hipercolesterolemias monogénicas con herencia autosómica dominante se deben a variantes patógenas en el gen de la ApoB (OMIM107730): La ApoB100 es producida por el hígado y es un componente esencial de las VLDL y las LDL. El mismo gen codifica la ApoB48, componente de los quilomicrones y que contiene la misma secuencia N-terminal que la ApoB100 necesaria para la secreción, pero carece del dominio de unión al receptor de LDL. Las variantes patógenas que afectan al dominio de unión al receptor de LDL de la ApoB100 pueden causar hipercolesterolemia al perjudicar la unión al receptor de LDL. El más común de ellos ocurre en el codón 3500. Sin embargo, las variantes patógenas que causan el truncamiento de la ApoB100 se asocian a hipobetalipoproteinemia caracterizada por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia, y pueden causar esteatosis hepática.

Las variantes con ganancia de función en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, OMIM607786) son poco frecuentes y pueden causar un fenotipo de HF grave que comprende <1% de los casos de HF identificados genéticamente.

Una forma autosómica recesiva (por tanto, sin antecedentes familiares) es la hipercolesterolemia autosómica recesiva (OMIM: 605747), causada por variantes en el gen *ARH* que codifica una proteína adaptadora que interactúa con la cola citoplásmica del receptor de LDL e interviene en la maquinaria de eliminación del receptor de LDL. Este trastorno recesivo, caracterizado por hipercolesterolemia grave, xantomatosis y enfermedad coronaria prematura, es poco frecuente, excepto en la isla de Cerdeña, Italia[25]. Se han publicado algunos casos en España, pero la incidencia es muy baja (1 caso por cada 6,5 millones de personas)[31].

La disbetalipoproteinemia es una hiperlipemia mixta debida a la acumulación de lipoproteínas remanentes, VLDL y QM, y se caracteriza por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se denomina así porque en la electroforesis da lugar a una banda β ancha. En situación normal, los QM y las VLDL remanentes se retiran rápidamente de la circulación plasmática por endocitosis mediante la unión de la ApoE presente en estas lipoproteínas al receptor de las LDL. El genotipado de ApoE es diagnóstico[32].

La hipoalfalipoproteinemia-2 primaria es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una producción disfuncional de ApoA-I, que da lugar a niveles indetectables de ApoA-I en el suero y niveles marcadamente bajos de C-HDL. El trastorno se asocia con ateroesclerosis extensa, xantomas y opacidades corneales (OMIM: 618463, 604091). Algunos pacientes son asintomáticos hasta una edad adulta avanzada, pero otros pueden presentar ya en la adolescencia una combinación de visión borrosa debida a opacidad corneal o cataratas, xantomas tuberoeruptivos, tendinosos, palmares o plantares, xantelasmas y enfermedad coronaria prematura (como infarto de miocardio o ateroesclerosis carotídea). Con menor frecuencia, la deficiencia en ApoA1 se puede manifestar con signos neurosensoriales (por ejemplo, ataxia cerebelosa, pérdida de audición neurosensorial o retinopatía proliferativa) u otras manifestaciones multiorgánicas de amiloidosis sistémica (como hepatomegalia, nefropatía o cardiomiopatía), todas ellas con potencial de progresar hacia insuficiencia orgánica en fase terminal (fallo hepático, renal o cardíaco). El cuadro clínico depende del tipo de mutación: las mutaciones que afectan gravemente la expresión de ApoA-1 (como las mutaciones puntuales de parada o de desplazamiento de pauta de lectura o las reordenaciones genómicas) provocan enfermedad coronaria prematura. Las mutaciones de cambio de sentido asociadas a ApoA-1 detectable en el plasma y niveles extremadamente bajos de C-HDL provocan síntomas cardiovasculares más leves y, ocasionalmente, amiloidosis sistémica o neurológica, o están asociadas a pacientes sanos sin signos de ateroesclerosis.

El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Tangier, la deficiencia de LCAT (lecitin-colesterol -aciltransferasa) y causas secundarias de niveles extremadamente bajos de C-HDL, que incluyen fármacos (esteroides androgénicos y respuesta paradójica a fibratos) y tumores malignos[28].

La sitosterolemia se debe a variantes patógenas en el gen del transportador *ABCG5/ABCG8*. Se caracteriza por elevación del CT, el C-LDL y los esteroles vegetales. Tiene un riesgo cardiovascular elevado. Es autosómica recesiva.

Las pruebas genéticas negativas no excluyen el diagnóstico de HF si el individuo cumple los criterios. Estos individuos pueden tener una variante que no se incluyó en el panel de pruebas genéticas o variantes en genes aún no descritos, u otra forma de hipercolesterolemia, como la HF poligénica.

En todas las personas con HF, el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica aumenta con la edad, lo que se correlaciona con una mayor exposición a lo largo de la vida a C-LDL alto. El riesgo también depende de cómo la variante afecta a la función de la proteína (receptor defectuoso frente a receptor nulo), otros factores genéticos, otras comorbilidades, como la diabetes y la obesidad, y contribuyentes ambientales, como el tabaco y la dieta.

¿Cómo la trato?

Ante un niño con hipercolesterolemia se debe valorar su riesgo cardiovascular individual. Se han establecido categorías de riesgo cardiovascular en función de comorbilidades, antecedentes familiares, estudio genético y perfil del paciente (Tabla 3).

En todas las edades, el primer pilar del tratamiento es fomentar un estilo de vida cardiosaludable, modificaciones dietéticas, actividad física, pérdida de peso y evitar factores de riesgo como el humo de tabaco. Se recomienda una dieta baja en grasas saturadas, por debajo del 10% en grasas *trans*, aumento de la ingesta de grasa monoinsaturada y poliinsaturada, y mayor ingesta de fibra dietética a través de frutas, verduras y cereales integrales. Se puede recomendar suplementación con estanoles y esteroles vegetales (2 g al día).

Esta medida será posiblemente insuficiente y, según su categoría de riesgo cardiovascular, se pueden establecer los siguientes objetivos del tratamiento:

- Categoría de alto riesgo: el objetivo es un C-LDL < 100 mg/dL (2,6 mmol/L).
- Categorías de riesgo moderado y de riesgo bajo (incluidos aquellos sin factores de riesgo o comorbilidades adicionales): el objetivo es un C-LDL < 130 mg/dL (3,4 mmol/L).

Terapia farmacológica

Estatinas

Las estatinas constituyen la terapia de primera línea (Tabla 2). Deben iniciarse en la dosis más baja, una vez al día y teniendo en cuenta la edad del paciente para la elección de la más adecuada. De media reducen los niveles de C-LDL 25-40 mg/dL y la progresión de ateroesclerosis subclínica (el grosor de la íntima-media carotídea y la dilatación mediada por flujo). Además, cuanto más precoz sea el tratamiento, los beneficios parecen mantenerse con el tiempo, reduciendo los posibles eventos futuros.

Efectos secundarios son raros e incluyen cefalea, miopatía, elevación de las enzimas hepáticas e hiperglucemia. Son más frecuentes con altas dosis y en combinación con otras medicaciones (particularmente ciclosporina, antifúngicos azólicos, y otras medicaciones y alimentos, como el pomelo, que actúan a través del citocromo P450).

Deben suspenderse/reducir la dosis ante la elevación de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el límite alto de la normalidad, la elevación de creatinfosfocinasa ≥ 10 veces el límite alto de la normalidad o cifras de glucemia compatibles con diabetes.

Titulación del tratamiento: se usará la mínima dosis eficaz. Si no se cumple el objetivo de C-LDL, se aumenta la dosis en cuatro semanas. Si no se cumplen los objetivos después de aumentar la dosis o si no son bien toleradas, se sigue una de las siguientes opciones.

Agentes farmacológicos de segunda línea

Ezetimiba

Es el más utilizado, debido a su perfil de seguridad y sus escasos efectos secundarios. En monoterapia en niños (que no toleran estatinas) es capaz de reducir los niveles de C-LDL hasta un 28% y el colesterol total hasta un 21%, según los estudios. La dosis es de 10 mg/día.

Secuestrantes de ácidos biliares

Presentan efectos secundarios (estreñimiento, flatulencias y malabsorción de otros medicamentos) que provocan una escasa adherencia. Son altamente seguros, ya que no se absorben de forma sistémica. Se han descrito descensos del C-LDL entre el 10 y el 20%. Dosis: colestiramina, 2-4 g o 240 mg/kg/día (dosis máxima: 8 g); colestipol, 2,5-5 g/día (dosis máxima: 12 g); y colesevelam, 1,25 g/día (dosis máxima: 3,75 g).

Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab)

Su uso es subcutáneo. Son seguros y con escasos efectos secundarios, salvo síntomas pseudogripales. Las reducciones de LDL son aproximadamente hasta de un 40%. Estudios en adultos han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares.

La dosis inicial recomendada de evolocumab en la HF homocigota en niños mayores de 10 años es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

El alirocumab puede usarse en niños mayores de 8 años afectos de HF heterocigota o dislipidemia mixta, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con intolerancia a las estatinas o en los que se contraindique su

uso. Dosis: en menos de 50 kg, 150 mg 1 vez cada 4 semanas; y en más de 50 kg: 300 mg.

Evinacumab

Se ha utilizado en adolescentes con HF homocigota.

Inclisirán, ácido bempedoico y lomitapida

Por el momento no está incluido su uso en niños en su ficha técnica.

Alternativa para casos graves refractarios

Lipoaféresis

Para pacientes con riesgo muy elevado de eventos cardiovasculares graves (pacientes con hipercolesterolemia homocigota) en los que los objetivos de C-LDL no se han alcanzado con otros tratamientos.

Trasplante hepático.

Genética de la respuesta a los fármacos

La farmacogenética desempeña un papel fundamental en la medicina personalizada, y tiene como objetivo principal prevenir la aparición de efectos adversos y mejorar la eficacia de los fármacos. En el caso de las estatinas, es bien conocida la presencia de reacciones adversas, sobre todo miopatía, y el fracaso terapéutico puede ser mayor.

Determinadas variantes genéticas se asocian con mayor riesgo de efectos adversos.

De los genes estudiados, los que alcanzaron mayor nivel de evidencia en su asociación con la aparición de las reacciones adversas fueron *SLCO1B1* (variante rs4149056), *ABCG2* (variante rs2231142) y *CYP2C9* (rs1799853 y rs1057910), y se ha establecido una serie de recomendaciones que podrían ayudar a reducir los efectos adversos[29].

Variaciones genéticas en *SLCO1B1* (rs4149056) se han asociado con mayores concentraciones plasmáticas de todas las estatinas, lo que hace que los portadores sean más susceptibles a la toxicidad muscular y deben controlarse de manera cuidadosa.

Por otro lado, *ABCG2* (rs2231142) codifica un transportador implicado en el metabolismo de la rosuvastatina y determinadas variantes se han relacionado con reacciones adversas.

CYP2C9 codifica una enzima metabolizadora de fármacos responsable de la oxidación de algunas estatinas (fluvastatina). Determinadas variantes están asociadas a incremento de reacciones adversas de tipo muscular y, por tanto, a baja adherencia al tratamiento. Además, diversos fármacos inhibidores de estos transportadores y enzimas de biotransformación incrementan la exposición sistémica de las estatinas, lo que favorece la aparición de las reacciones adversas.

Aunque los estudios fueron realizados en adultos, es posible que los datos sean trasladables a la población pediátrica, por lo que la realización de pruebas farmacogenéticas antes del inicio de tratamiento puede ser recomendable en un futuro cercano[34].

Bibliografía

1. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329; PMCID: PMC4536582.Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute.

2. M.T. Cooney, A. Dudina, D. de Bacquer, L. Wilhelmsen, S. Sans, A. Menotti, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis, 206 (2009), pp. 611-616. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.041.

3. Dawber, Thomas Royle. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease, Cambridge, MA and London, England: Harvard University Press, 1980. https://doi.org/10.4159/harvard.9780674492097.

4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA, 251 (1984), pp. 365-374.

5. Gerald S. Berenson, Bogalusa Heart Study: A Long-Term Community Study of a Rural Biracial (Black/White) Population, The American Journal of the Medical Sciences, Volume 322, Issue 5, 2001, Pages 267-274, ISSN 0002-9629, https://doi.org/10.1097/00000441-200111000-00007. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915345596).

6. Vera Bittner, Familial hypercholesterolaemia: how to further improve outcomes, European Heart Journal, 2025, ehae834, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae834.

7. Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. Nature. 2005 Dec

1;438(7068):612-21. doi: 10.1038/nature04399. PMID: 16319881.

8. Altmann SW, Davis HR, Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science. 2004;303:1201–4. doi: 10.1126/science.1093131.

9. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators; Stitziel NO et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2072-82. doi: 10.1056/NEJMoa1405386. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25390462; PMCID: PMC4335708.

10. Salen G, Ahrens EH Jr, Grundy SM. Metabolism of beta-sitosterol in man. J Clin Invest. 1970 May;49(5):952-67. doi: 10.1172/JCI106315. PMID: 5441548; PMCID: PMC535768.

11. Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. Circulation. 2004;109:966-71.

12. Labonté ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc1l1-/- mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Oct;295(4):G776-83. doi: 10.1152/ajpgi.90275.2008. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718999; PMCID: PMC2575916.

13. POLLAK OJ. Reduction of blood cholesterol in man. Circulation. 1953 May;7(5):702-6. doi: 10.1161/01.cir.7.5.702. PMID: 13042924.

14. Gylling H, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols Plant. sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014;232:346–360.

15. Diario Oficial de la Unión Europea L277/3. Reglamento de la Comisión Europea número 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009 sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños [consultado 31 de enero de 2025].

16. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular, Revista Española de Cardiología, Volume 73, Issue 5, 2020, Pages 403.e1-403. e70, ISSN 0300-8932. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031.

17. https //cima.aemps.es/cima/dochtml [consultado en enero 2025].

18. Gofman J.W, Delalla O, Glazier F, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. J Clin Lipidol, 1 (2007), pp. 104-141. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001.

19. Sanofi, Resumen de las características del producto. Disponible en https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231115160914/anx_160914_en.pdf [consultado en enero 2025].

20. Agencia española del medicamento: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-234-Evkeeza-evinacumab.pdf. Consultado en marzo 2025.

21. Saad ALGhasab N, Fogacci F, Avagimyan A, Cicero AFG. Expanding therapeutic options: overview of novel pharmacotherapies for dyslipidemia. Expert Opin Pharmacother. 2024 Sep;25(13):1795-1805. doi: 10.1080/14656566.2024.2406270. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39286934.

22. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2022 Mar 22;79(11):1035-1046. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.032. PMID: 35300814; PMCID: PMC8972555.

23. Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). Authors: StevenE. Nissen, M.D, Wei Ni, Ph.D., Xi Shen, Ph.D., Qiuqing Wang, M.S., Ann Marie Navar, M.D., Ph.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D.,Kathy Wolski, M.P.H., Laura Michael, Ph.D., Axel Haupt, M.D., and John H. Krege, M.D., for the ALPACA Trial Investigators Published March 30, 2025 DOI: 10.1056/NEJMoa2415818.

24. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(11):1042–1053. doi:10.1001/jama.2023.16503.

25. Sarah D de Ferranti. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. En: UpToDate, David R Fulton (Ed), UpToDate (Consultado en febrero, 2025.)

26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative

ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.

27. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol. 2020 May 1;5(5):540-548. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013. Erratum in: JAMA Cardiol. 2020 May 1;5(5):613. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0526. PMID: 32101259; PMCID: PMC7240357.

28. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Roheim PS, McGill HC Jr, Strong JP. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Mar;19(3):753-61. doi: 10.1161/01.atv.19.3.753. PMID: 10073983.

29. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019; 139:e603 https://doi.org/10.1177/21501351241311280.

30. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis Arca, Marcello et al. The Lancet, Volume 359, Issue 9309, 841 - 847.

31. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. Sánchez-Hernández, Rosa María et al. Atherosclerosis, Volume 269, 1 – 5.

32. Disbetalipoproteinemia y otras alteraciones relacionadas con la apolipoproteína Ana Cenarro et al. Clin Invest Arterioscl. 2021;33 Supl 2:50-5 DOI: 10.1016/j.arteri.2021.01.002.

33. Disponible en http://www.orpha.net. Último acceso febrero 2025.

34. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022 May;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35152405; PMCID: PMC9035072.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.981

2022 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Pediatric Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma

Directrices de la Asociación Europea de Tiroides de 2022 para el tratamiento de los nódulos tiroideos pediátricos y el carcinoma diferenciado de tiroides

Sarah Clement

Pediatrician and postdoctoral researcher specialized in pediatric endocrinology at the Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht. Currently in training as a pediatric endocrinologist. Coordinator of the European pediatric DTC registry. Recipient of the Young Investigator Award from the Dutch Cancer Society in 2024

This presentation will provide an overview of the 2022 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma (DTC). The guidelines emphasize the need for a pediatric-specific approach, recognizing that thyroid disease in children and adolescents differs significantly from cases in adults, in terms of the presentation, biology, and long-term prognosis.

Although relatively rare, pediatric thyroid nodules carry a higher risk of malignancy. The guidelines recommend a careful and structured diagnostic process, including a detailed ultrasound evaluation and the selective use of fine-needle aspiration (FNA) guided by a risk stratification system based on clinical and sonographic features. Molecular testing can inform decision-making in some cases.

Treatment strategies focus on balancing effective oncological control with the patient's long-term well-being. Total thyroidectomy is the standard procedure for most cases of pediatric DTC, particularly when there is evidence of multifocality or lymph node involvement. However, the guidelines recommend more conservative surgical options, such as lobectomy, for select low-risk patients. The approach to radioactive iodine (RAI) therapy has also become more conservative, with greater emphasis placed on avoiding unnecessary exposure in low-risk cases.

Lifelong follow-up is recommended due to the potential for recurrence and the subsequent effects of treatment. The guidelines emphasize the importance of a multidisciplinary team, ensuring that surgical, endocrinological, radiological, and psychosocial expertise is integrated into the care of each patient.

By following these recommendations, healthcare providers can aim for optimal outcomes while minimizing long-term harm, ensuring both effective cancer treatment and preservation of quality of life for pediatric patients.

References

1. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. Eur Thyroid J 2022; 11: e220146. https://doi.org/10.1159/000526130.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.982

Tratamiento farmacológico en obesidad de etiología genética en niños y adolescentes

Pharmacological treatment in pediatric genetic obesity

Gabriel Ángel Martos Moreno[1], Jesús Argente[1,2]

[1] *Servicios de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y Universidad Autónoma de Madrid; CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid*
[2] *Instituto IMDEA. Madrid*

Obesidad genética

La existencia de formas graves de obesidad en la etapa infantojuvenil, ya como consecuencia del exceso extremo de tejido adiposo (que necesariamente determina limitaciones al paciente en determinados aspectos funcionales de su vida cotidiana), ya por la presencia de enfermedades relacionadas, ya por la presencia de hiperfagia limitante en múltiples aspectos de la vida del paciente, ha determinado un esfuerzo investigador relevante en este área en los últimos años. Esto ha dado como resultado el reconocimiento de un conjunto de patologías de etiología heterogénea que comparten dicho rasgo fenotípico.

Por consiguiente, en el momento actual, no podemos considerar la obesidad como un diagnóstico *per se*, sino que, ante un niño o adolescente que la presenta, es menester establecer un diagnóstico diferencial entre las causas potenciales subyacentes, siguiendo una secuencia diagnóstica estructurada e individualizada ante la evidencia de la existencia de distintos tipos de 'obesidades'.

Entre ellas destacan entidades con base genética identificable (asociadas o no a estigmas sindrómicos), que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, diagnosticamos con más frecuencia conforme progresan nuestros conocimientos[(1)].

Son muchos los síndromes que cursan con obesidad grave, y presentan una mayor prevalencia los de Down y Turner, y, en menor medida, los de Prader-Willi, Bardet-Biedl y Alström o las alteraciones de la vía de señalización del monofosfato de adenosina cíclico (pseudohipoparatiroidismo y entidades relacionadas). Adicionalmente, los casos de obesidad en el contexto de variantes en genes que intervienen en el proceso de desarrollo del hipotálamo (que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central), como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* o *SH2B1*, suelen acompañarse de alteraciones del desarrollo intelectivo y estigmas malformativos, como ocurre en algunas mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi (fenotipo *Prader-Willi like*).

En los pacientes afectos de estos síndromes, los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben, su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria subyacen de forma común al desarrollo o exacerbación de su obesidad. Algunos de ellos, como los afectos de los síndromes de Prader-Willi, Alström, Schaaf-Yang y, particularmente, Bardet-Biedl, acompañan además alteraciones de la señalización de la vía leptina-melanocortina hipotalámica (principal eje de señalización de saciedad, en cuya disrupción radican la mayor parte de las causas conocidas de obesidad genética no sindrómica)[(2)]. Esto ha permitido el estudio, el desarrollo y la actual indicación de un tratamiento farmacológico específico para la obesidad en estos últimos.

La obesidad genética de etiología no sindrómica es infrecuente y secundaria, fundamentalmente, a mutaciones en los genes implicados en la vía de saciedad leptina-melanocortina, mediante la que las neuronas

productoras de proopiomelanocortina (POMC) localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo reciben la información referente a la energía almacenada en el tejido adiposo por medio de la leptina procedente de los adipocitos y, tras ser fraccionada por la proconvertasa 1 (PCSK1), actúa sobre otros núcleos hipotalámicos (principalmente el núcleo paraventricular) por medio de los receptores de melanocortina (MCR, principalmente MC4R, mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α-MSH)[1,3].

El listado de genes implicados en esta vía de saciedad cuya alteración se asocia al desarrollo de obesidad en el ser humano está en constante crecimiento[4], como es el caso del coactivador del receptor de esteroides número 1 (SRC1, gen *NCOA1*), que modula la actividad de la POMC inducida por leptina[5]; *SH2B1* (implicado en el desarrollo hipotalámico)[6]; *GNAS* (que se ha demostrado que comparte localización en el hipotálamo con los receptores MC4R y parece modular su señalización)[7]; múltiples factores de transcripción, como TBX3[8]; o genes implicados en el desarrollo y la migración de las proyecciones neuronales, como las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*)[9], y el sistema ciliar primario (constituyendo el vínculo entre múltiples 'ciliopatías', como los síndromes de Bardet-Biedl, Alström, Meckel o Joubert y la disrupción funcional de la vía leptina-melanocortina)[2].

El progreso en el conocimiento de la señalización de la vía de saciedad leptina-melanocortina y la investigación subsiguiente han permitido el desarrollo de tratamientos específicos aplicables a pacientes con deficiencia de leptina y, posteriormente, POMC, PCSK1 y receptor de la leptina.

Tratamientos farmacológicos en obesidad genética

Entre los agentes farmacológicos disponibles pueden diferenciarse dos tipos: específicos (basados en diagnósticos confirmados y, por lo tanto, cuya aplicación está restringida a un número limitado de pacientes afectos de obesidad en el contexto de dichas enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la alteración de la señalización de la vía leptina-melanocortina y alguna entidad sindrómica); y no específicos (aplicables a cualquier paciente con obesidad sin necesidad de un diagnóstico etiológico).

Tratamiento farmacológico específico en obesidad genética

Entre estos tratamientos específicos se cuentan:

- Leptina recombinante humana (metreleptina), empleada en casos de deficiencia congénita de leptina[10], si bien son los síndromes afectos de síndromes lipodistróficos y no la deficiencia de leptina la indicación aceptada por las agencias reguladoras para su empleo, incluyendo la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).

- Setmelanotida (fármaco agonista del receptor MC4R), indicada en la deficiencia de receptor de leptina, POMC o PCSK1 por mutaciones bialélicas en sus genes codificantes que ocasionen pérdida de función (en estos casos, además de específicos, estos tratamientos se podrían considerar etiológicos, pues restablecen un defecto subyacente), así como en pacientes afectos del síndrome de Bardet-Biedl[11].

Los estudios en deficiencia de receptor de leptina, POMC y PCSK1, demostraron que la administración diaria de setmelanotida por vía subcutánea determinaba una reducción ponderal significativa (superior en los casos de deficiencia de POMC) y una disminución de la sensación de hambre (más evidente en los pacientes con deficiencia de receptor de leptina[12]. Ambos hallazgos se reprodujeron en los ensayos de tratamiento de pacientes afectos de síndrome de Bardet-Biedl, si bien la respuesta terapéutica en este grupo mostró mayor heterogeneidad[11].

La indicación inicial aceptada por la EMA contemplaba su empleo en pacientes con una edad superior a 6 años, si bien la demostración de su eficacia y seguridad en pacientes entre 2 y 5 años[13] ha determinado la extensión de su indicación, y se puede prescribir a partir de los 2 años de edad. Asimismo, sobre la base del conocimiento de los mecanismos hipotalámicos del control del peso corporal y su relación con el desarrollo de obesidad[14], se ha propuesto la potencial eficacia de este fármaco en pacientes con obesidad hipotalámica adquirida y se han desarrollado ensayos clínicos empleándola en pacientes afectos de obesidad e hiperfagia secundarias a patología o intervenciones en el área hipotalámica con resultados alentadores[15,16], si bien en el momento de redacción de este manuscrito (enero de 2025) esta no constituye una indicación terapéutica de la setmelanotida aceptada por la EMA.

Igualmente, se están desarrollado ensayos clínicos terapéuticos con setmelanotida en niños y adolescentes afectos de obesidad y portadores de variantes de secuencia en otros genes implicados en la vía leptina-melanocortina, como *NCOA1*, *SH2B1*, *TBX3* o las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*). Los resultados de dichos ensayos no se han publicado hasta la fecha, aunque su comunicación parcial en reuniones científicas sugiere la potencial eficacia de este fármaco en algunos de estos pacientes.

Otros tratamientos farmacológicos en obesidad genética

El empleo de los fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón número 1 (GLP1), únicos aprobados por la EMA para el tratamiento de la obe-

sidad en pacientes mayores de 12 años (liraglutida y semaglutida), también se han evaluado en pacientes afectos de obesidad de etiología genética tanto sindrómica (particularmente en el síndrome de Prader-Willi, debido a la intensa hiperfagia que habitualmente conlleva) como no sindrómica (principalmente en pacientes con mutaciones en la vía leptina-melanocortina).

Los resultados del tratamiento con liraglutida en adolescentes con síndrome de Prader-Willi sugieren un efecto potencialmente beneficioso en reducción ponderal y control glucémico, si bien se destaca la falta de ensayos clínicos adecuadamente diseñados para su evaluación[17,18]. La información disponible referente al tratamiento con semaglutida o con topiramato (solo o en combinación con fentermina) en el síndrome de Prader-Willi es aún más escasa, limitada a series de pocos pacientes y fundamentalmente en edad adulta, y muestra resultados terapéuticos heterogéneos[19,20]. De forma similar, el empleo de fármacos análogos de GLP1 en pacientes con variantes genéticas en la vía leptina-melanocortina (particularmente en *MC4R*, no tributarios de tratamiento con setmelanotida) ha mostrado resultados limitados, con aparente beneficio inicial, pero heterogeneidad en la respuesta a largo plazo[21,22], análogamente a lo observado en otras intervenciones terapéuticas, como la cirugía bariátrica, en este subgrupo de pacientes[23,24].

Actualmente se encuentran en fase de ensayo y desarrollo múltiples tratamientos en pacientes afectos de obesidad con etiología genética identificada, mayoritariamente basados en las señales aferentes de saciedad del aparato digestivo debido a la hiperfagia que frecuentemente presentan (como las moléculas orales análogas de tastanos en el síndrome de Prader-Willi), así como optimización de las vías de administración y posología de los principios disponibles.

En resumen, el progreso en los tratamientos farmacológicos en los pacientes afectos de obesidad genética, sindrómica o no, aunque aún limitado, permite la disponibilidad actual de agentes terapéuticos aplicables y sugiere la perspectiva del desarrollo de nuevos medicamentos que, previsiblemente, transformarán en un período breve de tiempo la asistencia y el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las obesidades infantiles. An RANM 2024; 141: 155-63.

2. Brewer KM, Brewer KK, Richardson NC, Berbari NF. Neuronal cilia in energy homeostasis. Front Cell Dev Biol 2022; 10: 1082141.

3. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. Cell 2007; 129: 251-62.

4. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. Nat Genet 2009; 41: 139-40.

5. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. Nat Commun 2019; 10: 1718.

6. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. Nature 2010; 463: 666-70.

7. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. N Engl J Med 2021; 385: 1581-92.

8. Croizier S, Bouret SG. Molecular control of the development of hypothalamic neurons involved in metabolic regulation. J Chem Neuroanat 2022; 123: 102117.

9. van der Klaauw AA, Croizier S, Mendes de Oliveira E, Stadler LKJ, Park S, Kong Y, et al. Human semaphorin 3 variants link melanocortin circuit development and energy balance. Cell 2019; 176: 729-42.e18.

10. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999; 341: 879-84.

11. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 859-68.

12. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 960-70.

13. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 202; 13: 29-37.

14. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, et al. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol 2025 ; 13: 57-68

15. Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, et al. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12: 380-9.

16. Roth CL. Setmelanotide for the treatment of severe early-childhood genetic obesity. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 3-4.

17. Ng NBH, Low YW, Rajgor DD, Low JM, Lim YY, Loke KY, et al. The effects of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists on weight and glycaemic control in Prader-Willi syndrome: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2022; 96: 144-54.

18. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2022; 108: 4-12.

19. Giménez-Palop O, Romero A, Casamitjana L, Pareja R, Rigla M, Caixàs A. Effect of semaglutide on weight loss and glycaemic control in patients with Prader-Willi syndrome and type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2024; 71: 83-7.

20. Nolan BJ, Proietto J, Sumithran P. Intensive management of obesity in people with Prader-Willi syndrome. Endocrine 2022; 77: 57-62.

21. Fodra Fojas EG, Radha SK, Ali T, Nadler EP, Lessan N. Weight and glycemic control outcomes of bariatric surgery and pharmacotherapy in patients with melanocortin-4 receptor deficiency. Front Endocrinol (Lausanne) 2022: 12: 792354.

22. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Cell Metab 2018; 28: 23-32. e3.

23. Cooiman MI, Alsters SIM, Duquesnoy M, Hazebroek EJ, Meijers-Heijboer HJ, Chahal H, et al. Long-term weight outcome after bariatric surgery in patients with melanocortin-4 receptor gene variants: a case-control study of 105 patients. Obes Surg 2022; 32: 837-44.

24. Campos A, Cifuentes L, Hashem A, Busebee B, Hurtado-Andrade MD, Ricardo-Silgado ML, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-control study. Obes Surg 2022; 32: 2632-40.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.983

Tratamiento farmacológico de la obesidad de causa no genética en niños y adolescentes

Pharmacological treatment of non-genetic obesity in children and adolescents

Irene Bretón[1], Henar Casal[2], Cynthia González-Antigüedad[1], Laura Oliva[3], Amparo Rodríguez[3]

[1] *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*
[2] *Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*
[3] *Sección de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

La obesidad en la infancia y la adolescencia

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica, de prevalencia elevada y creciente, que se asocia a importantes complicaciones, clínicas, psicosociales y económicas. Según la información de la OMS, desde 1990, la obesidad se ha duplicado entre los adultos de todo el mundo y se ha cuatriplicado entre los adolescentes. En el año 2022, 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso y más de 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso, de los cuales 160 millones tenían obesidad[1]. El World Obesity Atlas de 2024 estima una prevalencia de obesidad a nivel mundial en el año 2035 en niños y adolescentes (6-19 años) del 20% en varones y del 18% en mujeres[2]. En España, los datos del estudio ENE-COVID en la población infantil y adolescente muestran una prevalencia de sobrepeso del 30%, con un 10,7% de obesidad[3]. Los últimos datos del estudio Aladino muestran una prevalencia de obesidad entre los 6 y 9 años del 15,9/17,3% en niños y del 14,3% en niñas[4].

La obesidad se caracteriza por una alteración de los mecanismos que regulan el equilibrio energético, lo que da lugar a un aumento del tejido adiposo, asociado con frecuencia a disfunción adipocitaria, origen de la mayor parte de las complicaciones clínicas de esta enfermedad[5]. La Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad reconoce la obesidad infantojuvenil como una enfermedad crónica[6].

Son muchos los factores que favorecen la obesidad[7]. En un pequeño porcentaje de pacientes se pueden identificar causas concretas o predominantes. Es el caso de la obesidad sindrómica o la de causa monogénica. En la mayor parte, por el contrario, son muchos los factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad, que se resumen en la figura 1. Se supone que los factores genéticos son responsables del 40-70% del riesgo de presentar obesidad[8].

La obesidad da lugar a múltiples complicaciones médicas, se han descrito más de 200[9]. En la tabla 1 se incluyen las más relevantes en la etapa infantojuvenil, que incluyen alteraciones metabólicas, la enfermedad metabólica hepática, alteraciones digestivas, articulares y respiratorias, entre otras[10,11]. A esto se añaden los problemas psicológicos, la falta de autoestima, la ansiedad, etc. Por último, es necesario destacar el estigma que sufren las personas con obesidad, que puede tener consecuencias graves en la edad infantojuvenil. La causa principal del estigma es el desconocimiento.

Tratamiento de la obesidad en la etapa infantojuvenil. Consideraciones generales

El tratamiento de la obesidad en los niños y adolescentes debe seguir un enfoque global, que tendrá en cuenta los factores que inciden en su desarrollo, en cada caso, las características personales, familiares y sociales[12]. Su objetivo fundamental es conseguir un crecimiento y un desarrollo adecuados, con cambios favorables en la composición corporal, que permita revertir, mejorar o prevenir las complicaciones secundarias a la obesidad. La base del tratamiento será el seguimiento de una pauta de alimentación y de activi-

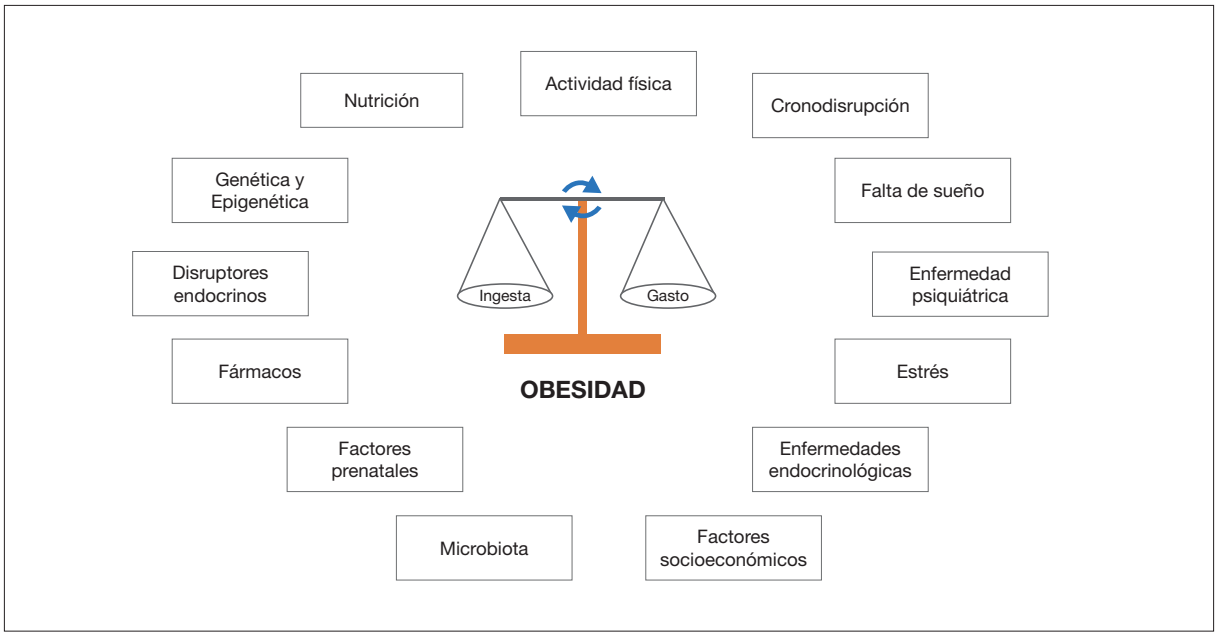


Figura 1. Factores etiológicos en la obesidad.

Tabla 1. Complicaciones de la obesidad en niños y adolescentes organizadas según sistemas afectados.

Sistema afectado	Complicaciones	Prevalencia (%)
Cardiovascular	Hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, ateroesclerosis	Hasta el 25%
Metabólico	Resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico	Hasta el 30%
Gastrointestinal	Enfermedad hepática grasa no alcohólica, reflujo gastroesofágico	Hasta el 40%
Pulmonar	Apnea obstructiva del sueño, asma	Hasta el 33%
Musculoesquelético	Blount (tibia vara), epifisiólisis femoral, osteoartritis temprana	No especificado
Endocrino	Síndrome del ovario poliquístico, pubertad temprana o retrasada	No especificado
Neurológico	*Pseudotumor cerebri* (hipertensión intracraneal benigna)	No especificado
Psicológico	Depresión, ansiedad, baja calidad de vida, estigma social	No especificado

dad física adecuadas, siguiendo un programa integral. Teniendo en cuenta la magnitud del problema de la obesidad en nuestra época, las medidas preventivas deben ocupar un lugar primordial. La identificación precoz y el tratamiento podrán prevenir el desarrollo de complicaciones[7].

El tratamiento farmacológico de la obesidad y su aplicación en la etapa infantojuvenil

El tratamiento farmacológico de la obesidad ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años, también en su posible aplicación en la etapa infantojuvenil. A continuación, se describen los fármacos disponibles en España para el tratamiento de la obesidad.

El orlistat es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal que disminuye la digestión de la grasa ingerida aproximadamente en un 30% y da lugar a una pérdida significativa de peso y a una mejoría de las complicaciones de la obesidad[13]. La efectividad de este fármaco es limitada. Un metaanálisis que incluye 33 estudios, con casi 10.000 pacientes, observa un descenso moderado del peso corporal (diferencia media: –2,12 kg; $p < 0,001$), colesterol total (–0,3 mmol/L; $p < 0,001$), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (–0,27 mmol/L; $p < 0,001$) y triglicéridos (–0,09 mmol/L; $p < 0,001$)[14]. El efecto adverso más frecuente es la diarrea, con características de esteatorrea. Puede existir también disminución en la absorción de calcio y de vitaminas liposolubles.

En los últimos años, el tratamiento farmacológico ha incorporado medicamentos con acción incretínica, como los análogos del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) (arGLP-1) y los biagonistas GLP-1/polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Estos fármacos, utilizados inicialmente para el tratamiento de la diabetes, han demostrado su utilidad en el tratamiento de la obesidad y en la mejoría de las complicaciones asociadas[15]. Ejercen su acción terapéutica a múltiples niveles (Fig. 2). En general, la dosis que se utiliza para el tratamiento de la obesidad es mayor que la que se

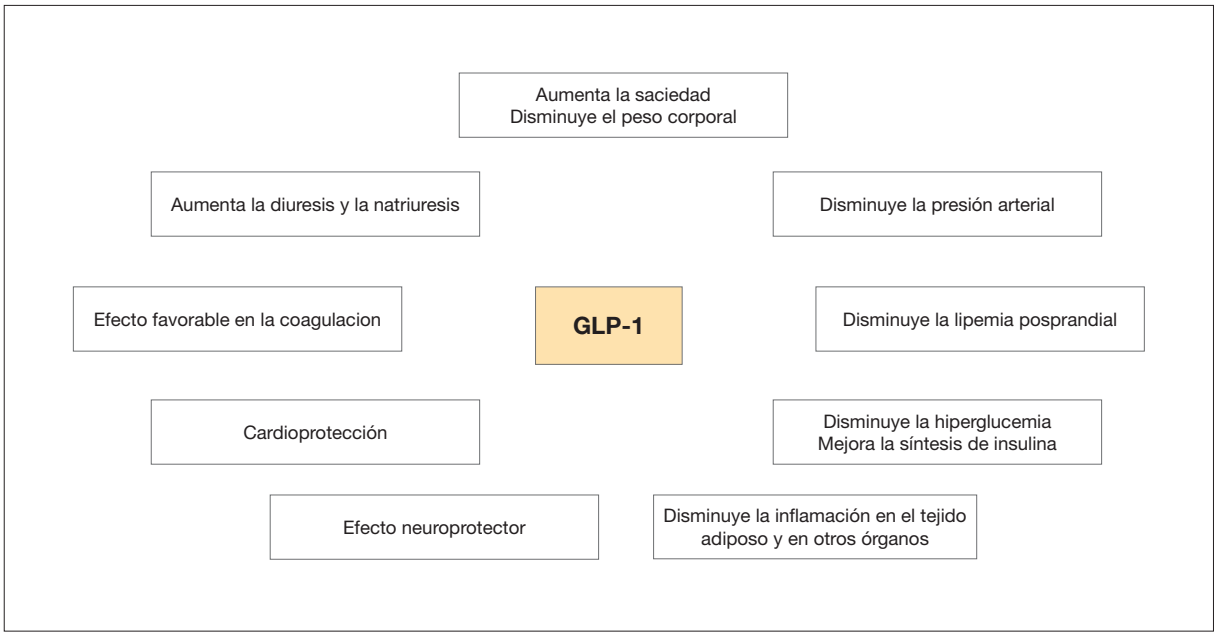


Figura 2. Efectos de los análogos del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1.

emplea en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Actualmente están en fase de evaluación y desarrollo clínico varias moléculas que actúan sobre estos y otros receptores, como amilina, glucagón o péptido YY. Ninguno de estos fármacos, de elevado precio, cuenta con financiación por el sistema nacional de salud.

La liraglutida es un arGLP-1 que se emplea en inyección subcutánea diaria, comenzando por 0,6 mg al día y aumentando semanalmente la dosis (1,2 mg/día, 1,8 mg/día, 2,4 mg/día, hasta alcanzar 3 mg al día). La liraglutida consigue disminuir el peso corporal en comparación con placebo, así como una mejoría de las complicaciones metabólicas. En un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) realizado en 3.731 pacientes con obesidad sin diabetes –índice de masa corporal (IMC) 38,3 ± 6,4– durante 56 semanas, se observó una pérdida de peso de 8,4 ± 7,3 kg frente a 2,8 ± 6,5 kg en el grupo placebo –diferencia de –5,6 kg; intervalo de confianza al 95% (IC 95%), –6 a –5,1; $p < 0,001$–[16]. El tratamiento con liraglutida mejora muchas de las complicaciones de la obesidad. Sin embargo, su menor eficacia en relación con la semaglutida, comercializada en España en mayo de 2024, está limitando su utilización.

La semaglutida, más reciente y con un mayor efecto sobre el peso corporal y las complicaciones, es un arGLP-1 de administración semanal, en una dosis creciente con incremento mensual, comenzando por 0,25 mg/semana, que se sigue de 0,5 mg/semana, 1 mg/semana, 1,7 mg/semana y, finalmente, 2,4 mg/semana. Un ECA realizado en 1.961 adultos durante 68 semanas observó un descenso del peso corporal del –14,9% en el grupo de semaglutida frente al –2,4% con placebo (diferencia estimada del –12,4%; IC 95% –13,4 a –11,5; $p < 0,001$)[17]. Además de efecto sobre el peso, la semaglutida mejora los eventos cardiovasculares y la insuficiencia cardíaca, y disminuye el riesgo de daño renal, entre otros[15].

La tircepatida es un análogo de GLP-1 y de GIP actualmente aprobado y comercializado en España para el tratamiento de la obesidad desde julio de 2024, en dosis de 2,5, 5, 7,5 y 10 mg semanales, con incremento mensual de la dosis. En un ECA realizado en 2.539 adultos durante 72 semanas, con un IMC medio de 38 kg/m^2, se alcanza una pérdida de peso del –19,5% (IC 95%, –20,4 a –18,5) con 19 mg a la semana[18]. LA tircepatida ha demostrado, además, beneficio clínico en la apnea del sueño, la enfermedad metabólica hepática o la insuficiencia cardiaca[15].

Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos ocurren a nivel digestivo y son consecuencia del efecto de estas moléculas sobre la motilidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal. No suelen dar lugar a la suspensión del tratamiento y mejoran a las pocas semanas. Se ha descrito además cefalea, reacciones de hipersensibilidad en el punto de inyección y otros efectos secundarios menos frecuentes. Estos medicamentos no se deben utilizar en los pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides. No se ha confirmado que estos fármacos aumenten el riesgo de pancreatitis aguda, si bien la propia obesidad y la pérdida de peso pueden favorecer esta complicación. Se está evaluando su posible utilidad en patología neurológica, adicciones y enfermedades inflamatorias, como la psoriasis[15].

La experiencia en la utilización de estos medicamentos en la infancia y adolescencia es limitada. En el año 2003, la Food and Drug Administration estadouniden-

se aprobó la utilización de orlistat para el tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes mayores de 12 años. A partir de 2020 se han aprobado además la liraglutida, la semaglutida y el topiramato-fentermina, este último no comercializado en Europa[19]. En la tabla 2 se exponen las características del tratamiento farmacológico en la etapa infantojuvenil.

El orlistat, el primer medicamento aprobado para el tratamiento de la obesidad en adolescentes, ha mostrado resultados modestos en comparación con las opciones más recientes. Un ensayo clínico de 54 semanas con 539 adolescentes, incluido en la ficha técnica, observó una disminución del IMC de 0,55 puntos, con un aumento de 0,31 puntos en el grupo placebo (p = 0,001)[20]. La pérdida de peso promedio fue de 0,53 kg en el grupo de orlistat frente a un aumento de 3,14 kg con placebo. Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes, como esteatorrea y urgencia. Un ensayo aleatorizado de seis meses de duración, por el contrario, no mostró diferencias significativas en la reducción del IMC[21]. Un ECA más reciente evaluó el impacto del orlistat en la enfermedad hepática grasa no alcohólica en adolescentes con sobrepeso y obesidad durante 12 meses[22], y observó una mejoría significativa de los niveles de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, y del perfil metabólico.

La liraglutida, un análogo del GLP-1 aprobado para adolescentes de 12 años en adelante, ha demostrado ser eficaz en la reducción del IMC en combinación con cambios en el estilo de vida. Un ensayo clínico controlado evaluó el efecto de la liraglutida durante 56 semanas en 251 adolescentes (12-18 años) con obesidad y una respuesta inadecuada a la terapia de estilo de vida[23]. El IMC basal era de 35,8 ± 5,7 kg/m^2, el 31,7% presentaba un estadio 4 de Tanner, y el 51,6%, un estadio 5. El estudio mostró que la liraglutida fue significativamente superior al placebo en la reducción de la puntuación Z de IMC, con una diferencia estimada de –0,22 (IC 95%, –0,37 a –0,08; p = 0.002). Además, el 43,3% de los participantes tratados logró una reducción al menos del 5% de su IMC en comparación con el 18,7% del grupo placebo. Los eventos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en

Tabla 2. Tratamientos farmacológicos para la obesidad en niños y adolescentes.

Fármaco	Tipo de mecanismo de acción	Dosis efectiva	Escalada de dosis	Eficacia en adolescentes (reducción de peso frente a placebo)	Evidencia en comorbilidades pediátricas	Otros beneficios	Efectos adversos	Contraindicaciones	Aprobado en población pediátrica
Liraglutida (Saxenda®)	Análogo de GLP-1	3 mg s.c. diario	Aumentar semanalmente 0,6 → 1,2 → 1,8 → 2,4 → hasta alcanzar 3 mg/día	–5,4% del peso corporal en adolescentes (–4,5 kg más que placebo)	Mejoría en resistencia a la insulina, perfil lipídico y reducción de inflamación	Disminución del apetito, control del peso a largo plazo	Perfil gastrointestinal (leves): náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis	Embarazo, lactancia, antecedentes de cáncer medular de tiroides (MEN2), pancreatitis	Aprobado en ≥ 12 años desde 2020
Semaglutida (Wegovy®)	Análogo de GLP-1	2,4 mg s.c. semanal	Aumentar cada 4 semanas en: 0,25 → 0,5 → 1 → 1,7 mg/semana hasta 2,4 mg/semana	–14,5% a –15,8% del peso corporal en adolescentes	Reducción de IMC, mejoría en la tensión arterial, perfil lipídico y resistencia a la insulina	Control sostenido del peso, mejoras metabólicas			Aprobado en ≥ 12 años desde 2022
Tirzepatida (Mounjaro®)	Agonista dual de GLP-1 y GIP	No aprobada en niños	No aplicable	No hay estudios pediátricos publicados	Datos solo en adultos	No aplicable			No aprobada en niños/adolescentes
Orlistat (Xenical®/Alli®)	Inhibidor de la lipasa gastrointestinal	120 mg oral tres veces/día	No requiere escalada	–4,1% del peso corporal en adolescentes	Reducción leve del riesgo de diabetes de tipo 2	Disminución de la absorción de grasas, leve reducción de peso	Heces grasosas, flatulencia, diarrea, déficit de vitaminas liposolubles	Embarazo, lactancia, malabsorción intestinal, nefrolitiasis por oxalatos	Aprobado en ≥ 12 años

GLP-1: péptido similar al glucagón de tipo 1; IMC: índice de masa corporal; s.c.: subcutáneo.

el grupo de la liraglutida (el 64,8% frente al 36,5%), fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea. Un aspecto importante señalado por los autores fue el aumento del IMC tras la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que la medicación debe ser parte de una estrategia de control a largo plazo. La liraglutida se ha evaluado también en niños más pequeños. En un estudio de 12 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la liraglutida en niños de 7 a 11 años en comparación con placebo, y se observó una reducción significativa en la puntuación Z del IMC de –0,28 (p = 0,0062), con un perfil de seguridad similar al observado en adultos y adolescentes[24]. La mayoría de los eventos adversos fueron gastrointestinales, leves a moderados, sin eventos graves reportados. En un ECA en fase 3a se evaluó el efecto de la liraglutida 3.0 durante 56 semanas en un grupo de 82 niños de 6 a 12 años (SCALE-KIDS), 56 niños con liraglutida y 26 con placebo[25]. Basalmente, presentaban un IMC de 31 ± 5,5 kg/m^2 con 3,72 ± 0,01 desviaciones estándar de IMC y un 136,5 ± 21,7% del P-95. El 45% no tenía complicaciones relacionadas con la obesidad. A las 56 semanas se observó un descenso del IMC del –5,8% con liraglutida y del 1,6% con placebo (diferencia estimada –7,4%; IC 95%, –11,6 a –3,2; p < 0,001). Un ECA evaluó la eficacia de la liraglutida en 55 niños y adolescentes con síndrome de Prader-Willi durante 52 semanas y no observó diferencias en la reducción del IMC en comparación con placebo, si bien se observó un descenso de la hiperfagia[26,27].

La semaglutida, otro análogo del GLP-1 aprobado recientemente para adolescentes con obesidad, ha mostrado una eficacia superior al placebo en la pérdida de peso. Un ECA de 68 semanas con 201 pacientes (12-18 años) observó una reducción significativa del IMC del 16,1% en el grupo tratado con semaglutida en comparación con un aumento del 0,6% en el grupo placebo[28]. El 73% de los participantes tratados logró una reducción de peso al menos de un 5%. Se observaron efectos adversos gastrointestinales en el 62% del grupo de semaglutida en comparación con el 42% del grupo de placebo, además de cinco casos de colelitiasis. Un estudio observacional en el Reino Unido con 50 adolescentes tratados con semaglutida en un entorno clínico real mostró una reducción significativa del IMC Z de –0,32 tras 6 meses de tratamiento y de –0,54 tras 12 meses (p < 0,001)[29]. La pérdida de peso promedio fue de 7,03 kg a los 6 meses y de 9,7 kg a los 12 meses. Los efectos adversos fueron principalmente gastrointestinales. En el momento actual se está llevando a cabo un ensayo clínico de larga duración de semaglutida en niños y adolescentes (NCT05726227), un ensayo con tircepatida, un biagonista de GLP-1 y GIP en adolescentes con y sin diabetes mellitus de tipo 2 (SURMOUNT ADOLESCENTES NCT06075667), y un ensayo en adolescentes sin diabetes mellitus de tipo 2 (NCT06439277). También se está evaluando orfogliprom en población adolescente (NCT06672939).

¿Cuándo utilizar tratamiento farmacológico en la infancia y adolescencia de acuerdo con las guías clínicas?

El tratamiento farmacológico está indicado para su utilización en adultos, de acuerdo con la ficha técnica de los medicamentos, en personas con IMC > 30 o > 27 kg/m^2 si existen complicaciones relacionadas con la obesidad.

Las indicaciones del tratamiento farmacológico en niños y adolescentes, y su papel en el tratamiento de la obesidad están peor definidos en las guías clínicas. Se reconoce que el tratamiento intensivo sobre el estilo de vida es la base del tratamiento[30-32] y que el tratamiento farmacológico puede estar indicado en casos concretos como parte del tratamiento global e integrado[33].

La American Academy of Pediatrics ha publicado recientemente una guía clínica sobre el tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes[34,35]. Recomienda que se puede ofrecer tratamiento farmacológico a los niños y niñas de 8 a 11 años, de acuerdo con las indicaciones, los riesgos y los beneficios, como complemento del tratamiento de la conducta y el estilo de vida saludable (recomendación de grado B). Estaría especialmente indicado en niños más mayores, en obesidad grave o con complicaciones clínicamente relevantes. En los niños menores de 12 años no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento farmacológico con la indicación exclusiva de la obesidad. En esta revisión se incluyen fármacos que no están comercializados en España, como el topiramato-fentermina o la metformina, que no tiene indicación reconocida para el tratamiento de la obesidad[36].

Las Guías de Práctica Clínica Canadiense en la edad pediátrica están actualmente en revisión, con un protocolo específico[37]. Como parte de esta actualización se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía sobre el papel del tratamiento farmacológico[38]. Se evaluó la calidad de vida (PedsQL, IWQoL-Kids), la antropometría (peso, IMC, IMC Z), los parámetros metabólicos (glucemia, insulinemia, HOMA), el patrón lipídico (colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos), la alanina aminotransferasa y la presión arterial. Esta revisión incluye 35 ECA que evalúan el efecto de la metformina (n = 26), orlistat (n = 2) y arGLP-1 (n = 7, tres con exenatida, tres con liraglutida y uno con semaglutida). Los análogos de GLP1 produjeron un descenso de la puntuación Z del IMC (diferencia media 0,25; 95% IC 0,51-0,00; I^2 = 85,4). La semaglutida indujo un mayor beneficio sobre la puntuación Z del IMC, el peso corporal y la calidad de vida.

Se ha publicado recientemente una actualización de la Guía del National Institute for Health and Care Ex-

cellence (NICE) sobre obesidad[39], que incluye recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en niños y adolescentes:

- El tratamiento farmacológico de la obesidad no se recomienda, en general, en menores de 12 años. Se podrá utilizar el orlistat en casos excepcionales, con comorbilidades graves y en entornos pediátricos especializados.

- En niños de 12 o más años de edad, el tratamiento con orlistat se recomienda únicamente si existen comorbilidades físicas o problemas psicológicos graves y en un entorno pediátrico especializado.

- El tratamiento farmacológico se puede continuar en el entorno de atención primaria con un protocolo de atención clínica compartida.

- Si el orlistat se prescribe para niños y adolescentes, se recomienda hacer un ensayo terapéutico de 6-12 meses, con revisiones regulares para evaluar la eficacia, los efectos adversos y la adherencia.

La guía NICE de 2025 no hace referencia a otros medicamentos, como los arGLP-1, en la edad infantojuvenil.

Tratamiento farmacológico de la obesidad en la etapa infantojuvenil. Consideraciones prácticas y líneas de futuro

El tratamiento farmacológico en la etapa infantojuvenil se debe llevar a cabo únicamente en casos adecuadamente seleccionados, en el contexto de un tratamiento integral que se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar, con unos objetivos bien definidos, acordados con el paciente y su familia. El tratamiento se debe acompañar de un programa de adaptación de la dieta oral, fomento de la actividad física y apoyo psicológico.

Se debe definir una respuesta adecuada al tratamiento farmacológico de la obesidad no solo por la pérdida de peso, sino por conseguir unos cambios adecuados en la composición corporal, mejorar o revertir las complicaciones de la obesidad, manteniendo una actividad física y una pauta dietética que prime la elección de alimentos más saludables en un entorno personal, social y familiar favorable. Se han identificado los siguientes retos para el futuro[39]:

- Consideraciones para futuros ensayos clínicos:
  - Eficacia y seguridad a largo plazo.
  - Representatividad de la muestra, teniendo en cuenta la diversidad.
- Guías para el uso clínico del tratamiento farmacológico de la obesidad en niños y adolescentes:
  - Individualización del tratamiento: fármaco, inicio, dosis y duración.
  - Identificar la pauta dietética y de actividad física más adecuada y el seguimiento psicológico.
  - Llevar a cabo un tratamiento coordinado con otras medidas terapéuticas, incluyendo la cirugía bariátrica.
  - Evaluar los condicionamientos sociales que incluyen en la respuesta terapéutica, el acceso al tratamiento y la adherencia.
  - Definir los objetivos terapéuticos, más allá del peso corporal:
    - » Crecimiento, desarrollo puberal, composición corporal y masa ósea.
    - » Complicaciones relacionadas con la obesidad.
    - » Calidad de vida, conducta alimentaria, aspectos psicológicos, autoestima y estigma.
  - Identificar los factores predictores de respuesta y de efectos adversos.

El impacto del tratamiento de la obesidad en general, y del tratamiento farmacológico en particular, sobre los trastornos de la conducta alimentaria es un aspecto que merece ser evaluado con cuidado, especialmente en los niños y adolescentes. Las personas con anorexia nerviosa utilizan en ocasiones distintos métodos, con la finalidad de perder peso, incluido el tratamiento farmacológico para la obesidad[40,41]. Sin embargo, los arGLP-1 pueden mejorar los trastornos de la conducta alimentaria, especialmente el trastorno por atracón, tal como se ha observado en varios estudios[42-44].

Tratamiento farmacológico de la obesidad en niños y adolescentes, ¿será para siempre?

Uno de los aspectos que más preocupan a pacientes, médicos y gestores sanitarios es la necesidad o no de mantener el tratamiento farmacológico a largo plazo. Obviamente, en el caso de los niños y los adolescentes esto adquiere una relevancia especial.

Los estudios muestran que, si se retira el tratamiento farmacológico, se produce una recuperación, al menos parcial, del peso perdido, también en la etapa infantojuvenil, Por este motivo, se propone que este tratamiento se debe mantener de manera crónica.

La respuesta al tratamiento farmacológico, en cuanto a pérdida de peso y a cambios en la composición cor-

poral, es variable. Es posible que pueda ocurrir lo mismo tras suspenderlo. Planteamos algunas preguntas que deberán ser evaluadas en futuros estudios. ¿Existe variabilidad en la posibilidad de recuperación ponderal tras la suspensión del tratamiento farmacológico? ¿De qué depende? ¿De la pauta dietética, del ejercicio? ¿De los cambios en la composición corporal y en la funcionalidad? ¿Hay diferencia en función del género? ¿Será mayor en las personas con diabetes mellitus de tipo 2/resistencia insulínica? ¿Cómo influye la conducta alimentaria? ¿Cómo influye el entorno familiar y social? ¿Qué aspectos diferenciales podemos definir en niños y en adolescentes? ¿Cómo influyen los factores genéticos y epigenéticos derivados de la microbiota?

Las personas con obesidad son heterogéneas, también los niños y los adolescentes. La posibilidad de, eventualmente, ajustar la dosis o suspender el tratamiento dependerá probablemente de que se hayan alcanzado los objetivos, del 'peso' de los factores genéticos y epigenéticos, y de la presencia de otros agentes etiológicos.

Por último, se plantea la necesidad de evaluar si el tratamiento de la obesidad, y concretamente el tratamiento farmacológico, será capaz de revertir las alteraciones presentes en la obesidad, que hacen tan difícil el control de la enfermedad exclusivamente con cambios en el estilo de vida. La información sobre este aspecto es muy limitada, si bien algunos estudios en animales han observado que los cambios epigenéticos de la obesidad pueden, efectivamente, ser reversibles[45]. Todavía tenemos menos datos sobre el impacto de los fármacos incretínicos. La liraglutida puede disminuir la inflamación en el núcleo arcuato del hipotálamo en ratones con obesidad[46]. A igualdad de ingesta energética y de pérdida de peso, la liraglutida redujo la microgliosis hipotalámica y la activación de la microglía, y disminuyó el *set-point* de peso corporal[47]. Estos datos sugieren que el tratamiento de la obesidad podría cambiar la historia natural de la enfermedad, especialmente si se inicia precozmente.

Conclusión

En conclusión, la evolución de los tratamientos farmacológicos para la obesidad en niños y adolescentes ha pasado de opciones limitadas y con efectos secundarios significativos, como el orlistat, a opciones más efectivas y mejor toleradas, como los arGLP-1. La liraglutida y, especialmente, la semaglutida han demostrado ser las opciones más eficaces hasta la fecha, con una reducción significativa del IMC y mejoras en parámetros metabólicos clave.

Bibliografía

1. WHO European Regional Obesity Report 2022. URL: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738. Fecha última consulta: 7 de mayo de 2025.

2. Lobstein T, Powis J, Jackson-Leach R. World Obesity Atlas 2024. URL: https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf. Fecha última consulta: 7 de mayo de 2025.

3. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, et al; ENE-COVID Study Group. Socio-geographical disparities of obesity and excess weight in adults in Spain: insights from the ENE-COVID study. Front Public Health 2023; 11: 1195249.

4. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estudio ALADINO 2023: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2023. Madrid: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030; 2024.

5. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Frühbeck G. The evolution of the understanding of obesity over the last 100 years. Int J Obes (Lond) 2025; 49: 168-76.

6. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G, et al. Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care--a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). Obes Facts 2015; 8: 342-9.

7. Kelly AS, Armstrong SC, Michalsky MP, Fox CK. Obesity in adolescents: a review. JAMA 2024; 332: 738-48.

8. Arora P. Obesity genetics and epigenetics: dissecting causality. Circ Cardiovasc Genet 2014; 7: 395-6.

9. Yuen MMA. Health complications of obesity: 224 obesity-associated comorbidities from a mechanistic perspective. Gastroenterol Clin North Am 2023; 52: 363-80.

10. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. Int J Obes (Lond) 2009; 33 (Suppl 1): S60-5.

11. Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric obesity: complications and current day management. Life (Basel) 2023; 13: 1591.

12. Yeste D, Carrascosa A. El manejo de la obesidad en la infancia y adolescencia: de la dieta a la cirugía [Management of obesity in childhood and adolescence: from diet to surgery]. An Pediatr (Barc) 2012; 77: 71-4.

13. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Kovanen PT, Pedone C, Simental-Mendía M, Cicero AFG. Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials. J Am Soc Hypertens 2018; 12: 80-96.

14. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. Pharmacol Res 2017; 122: 53-65.

15. Drucker DJ. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. Diabetes Care 2024; 47: 1873-88.

16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015; 373: 11-22.

17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021; 384: 989-1002.

18. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022; 387: 205-16.

19. O'Connor EA, Evans CV, Henninger M, Redmond N, Senger CA. Interventions for weight management in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2024; 332: 233-48.

20. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 2873-83. Erratum in: JAMA 2005; 294: 1491.

21. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. Endocr Pract 2006; 12: 18-28.

22. Zahmatkesh A, Sohouli MH, Shojaie S, Rohani P. The effect of orlistat in the treatment of non-alcoholic fatty liver in adolescents with overweight and obese. Eur J Pediatr 2024; 183: 1173-82.

23. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020; 382: 2117-28.

24. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberg RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes 2019; 14: e12495.

25. Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, Dcruz J, Gies I, Harder-Lauridsen NM, et al; SCALE Kids Trial Group. Liraglutide for children 6 to <12 years of age with obesity - a randomized trial. N Engl J Med 2025; 392: 555-565.

26. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2022; 108: 4-12.

27. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al; STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med 2022; 387: 2245-57.

28. van Boxel EJ, Rahman S, Lai K, Boulos N, Davis N. Semaglutide treatment for children with obesity: an observational study. Arch Dis Child 2024; 109: 822-5.

29. Lister NB, Baur LA, Felix JF, Hill AJ, Marcus C, Reinehr T, et al. Child and adolescent obesity. Nat Rev Dis Primers 2023; 9: 24.

30. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 351-65.

31. Hassapidou M, Duncanson K, Shrewsbury V, Ells L, Mulrooney H, Androutsos O, et al. EASO and EFAD position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in children and adolescents. Obes Facts 2023; 16: 29-52.

32. Tully L, Arthurs N, Wyse C, Browne S, Case L, McCrea L, et al. Guidelines for treating child and adolescent obesity: a systematic review. Front Nutr 2022; 9: 902865.

33. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics 2023; 151: e2022060640. Erratum in: Pediatrics 2024; 153: e2023064612.

34. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the evaluation and

treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics 2023; 151: e2022060641.

35. Skinner AC, Staiano AE, Armstrong SC, Barkin SL, Hassink SG, Moore JE, et al. Appraisal of clinical care practices for child obesity treatment. Part I: interventions. Pediatrics 2023; 151: e2022060642.

36. Johnston BC, Merdad R, Sherifali D, Kebbe M, Birken CS, Buchholz A, et al. Updating the Canadian clinical practice guideline for managing pediatric obesity: a protocol. CMAJ Open 2022; 10: E155-64.

37. Wahi G, St-Pierre J, Johnston BC, Fitzpatrick-Lewis D, Usman A, Sherifali D, et al; Steering Committee for Updating Canada's Clinical Practice Guideline for Managing Pediatric Obesity. Effectiveness of pharmacological interventions for managing obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis framed using minimal important difference estimates based on GRADE guidance to inform a clinical practice guideline. Pediatr Obes 2024; 19: e13169.

38. Overweight and obesity management NICE guideline. 2025. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng246. Fecha última consulta: 7 de mayo de 2025.

39. Armstrong SC, Eneli I, Osganian SK, Wagner BE, Waldrop SW, Kelly AS. Pediatric obesity pharmacotherapy: state of the science, research gaps, and opportunities. Pediatrics 2024; 154: e2024067858.

40. Steffen KJ, Mitchell JE, le Grange D, Crow SJ, Attia E, Bulik CM, et al. A prevalence study and description of alli use by patients with eating disorders. Int J Eat Disord 2010; 43: 472-9.

41. Guerdjikova AI, Ward A, Ontiveros M, McElroy SL. Semaglutide misuse in atypical anorexia nervosa-a case report. J Clin Psychopharmacol 2024; 44: 179-80.

42. Balantekin KN, Kretz MJ, Mietlicki-Baase EG. The emerging role of glucagon-like peptide 1 in binge eating. J Endocrinol 2024; 262: e230405.

43. Richards J, Bang N, Ratliff EL, Paszkowiak MA, Khorgami Z, Khalsa SS, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: a retrospective cohort study. Obes Pillars 2023; 7: 100080.

44. Aoun L, Almardini S, Saliba F, Haddadin F, Mourad O, Jdaidani J, et al. GLP-1 receptor agonists: a novel pharmacotherapy for binge eating (Binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review. J Clin Transl Endocrinol 2024; 35: 100333.

45. Rapps K, Kisliouk T, Marco A, Weller A, Meiri N. Dieting reverses histone methylation and hypothalamic AgRP regulation in obese rats. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1121829.

46. Barreto-Vianna AR, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. Obesity (Silver Spring) 2016; 24: 626-33.

47. Liao T, Zhang SL, Yuan X, Mo WQ, Wei F, Zhao SN, et al. Liraglutide lowers body weight set point in DIO rats and its relationship with hypothalamic microglia activation. Obesity (Silver Spring) 2020; 28: 122-31.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.984

COMUNICACIONES ORALES. PREMIOS FSEEP

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025 - Madrid

O1/d1-001 *Crecimiento*

ESTUDIO DE LAS BASES CLÍNICAS Y MOLECULARES DE LA TALLA BAJA EN LA ANEMIA DE FANCONI: IMPACTO DE LAS PAPALISINAS Y LAS ESTANIOCALCINAS EN LA BIODISPONIBILIDAD DE IGF-I

Corredor, Beatriz[1]; Martín, Álvaro[2]; Zubicaray, Josune[3]; Sevilla, Julián[3]; Barrios, Vicente[3]; Argente, Jesús[3].

[1]Hospital Universitario de Toledo, Madrid, España; [2]Hospital Universitario de Canarias: Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción

Las estaniocalcinas son los primeros factores identificados que inhiben los efectos promotores del crecimiento de los IGF inactivando las proteasas denominadas papalisinas que liberan las formas bioactivas de los IGF. La estaniocalcina 1 (STC1) puede estar implicada en la respuesta celular al estrés y desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular. Los pacientes con Anemia de Fanconi (AF) son más sensibles al estrés oxidativo. Esto podría alterar la expresión de STC1.

Objetivo

El objetivo es evaluar si las papalisinas y las estaniocalcinas influyen en la biodisponibilidad de IGF-I en estos pacientes.

Material y método

Estudio de casos y controles realizado en un centro pediátrico de referencia. Se incluyeron 30 niños con AF y 60 controles emparejados por edad, sexo y estadio puberal. Se tomaron muestras de sangre para estudiar el sistema GH-IGF. Las diferencias en los parámetros séricos entre controles y pacientes se determinaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados

El grupo con AF tenía una talla inferior -1,88 DE (RIC: -2,25; -1,08) vs control 0,33 DE (RIC: -0,24-0,81) p < 0,001 y un IMC inferior -0,31 DE (RIC: -0,67-0,43) vs control 0,84 DE (RIC: -0,29; 0,97) p = 0,005. Las anomalías físicas más frecuentes fueron las renales (43,3%) y la talla baja (43,3%). Cuatro pacientes tenían enfermedad renal crónica (ERC), presentando una talla < -2 DE, siendo esta asociación significativa p = 0,018. Al comparar los valores del eje GH-IGF entre los pacientes AF con y sin ERC, se obtienen los mismos resultados que los publicados en la literatura, presentando un cociente inferior de IGF libre/total respecto a los sujetos con AF sin ERC.

Respecto a las alteraciones endocrinológicas, un único paciente se diagnosticó de déficit de GH presentando hipoplasia hipofisaria y neurohipófisis ectópica. Nueve de los diez pacientes en estadio puberal de Tanner V, presentaron fallo gonadal parcial. Tres pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico. No hubo diferencias en la talla en función de presentar o no alteraciones endocrinológicas, exceptuando el paciente con déficit de GH, presentando la talla más patológica (-3,43 DE).

La tabla 1 adjunta muestra la comparación de los parámetros GH-IGF entre controles y pacientes con AF. Los pacientes con AF presentaban niveles inferiores de STC1, cociente IGFBP-3 e IGFBP-4 intacta/total inferiores y *ratio* IGF-I libre/total superior respecto a los controles. Estas diferencias no se modificaron al eliminar los pacientes con ERC ni el paciente con déficit de GH. No hubo diferencias por sexo, ni por tratamiento hematológico ni por la presencia de alteraciones endocrinológicas.

Otro aspecto importante son los cambios en los componentes del eje GH-IGF en los distintos momentos puberales. Cabe destacar que no se observó un aumento de la relación IGF-I libre/total ni de insulina en sujetos puberales respecto a los prepuberales en los pacientes con AF. Tampoco, se observaron modificaciones en los cocientes IGFBP-3 e IGFBP-4 intacta/total. Estos cambios sí se observan en la población sana.

Tabla 1.

Variable	Control Mediana (RIC)	AF Mediana (RIC)	p
IGF-I (ng/mL)	370,72 (271,01-600,19)	317,35 (198,29-471,74)	0,1903
IGF-I libre (ng/mL)	3,54 (2,23-5,13)	5,71 (2,95-8,60)	0,0097*
IGF-II (ng/mL)	147,69 (113,59-194,27)	162,52 (138,78-262,56)	0,0696
IGFBP-2 (ng/mL)	57,7 (40,64-80,4)	31,23 (15,17-57,32)	0,0020*
IGFBP-3 total (ng/mL)	3682,25 (2946,35-4552,6)	4076,85 (3312,5-5759,1)	<0,0001*
IGFBP-3 intacta (ng/mL)	836,97 (608,72-1220)	514,26 (355,08-657,9)	0,0127*
IGFBP-4 total (ng/mL)	23,78 (14,74-40,60)	34,74 (24,23-54,69)	0,0709
IGFBP-4 intacta (ng/mL)	22,54 (19,93-27,75)	18,48 (14,90-27,45)	0,1109
IGFBP-5 (ng/mL)	384,89 (286,07-494,65)	501,25 (374,16-734,41)	0,1329
Insulina µU/ml	8,84 (3,65-13,58)	9,43 (5,63-14,21)	0,4935
ALS (ng/mL)	8839,55 (7612,2-10671,5)	8738,1 (6647,1-10889)	0,4113
STC1 (pg/mL)	517,4 (363,10-707,40)	271,00 (154,16-540,49)	0,0004*
STC2 (pg/mL)	26,17 (22,29-30,08)	25,90 (20,67-28,19)	0,2182
PAPP-A (ng/mL)	0,56 (0,33-0,76)	0,78 (0,53-1,11)	0,1170
PAPP-A2 (ng/mL)	4,83 (3,27-6,37)	3,81 (2,68-5,03)	0,0368*
IGF-I (Libre/total)	0,86 (0,54-1,59)	1,54 (1,04-2,91)	0,0006*
IGFBP-3 (Intacta/total)	23,60 (16,12-34,78)	12,01 (6,68-18,53)	<0,0001*
IGFBP-4 (Intacta/total)	84,49 (54,91-152,38)	60,82 (35,13-90,36)	0,0028*

Conclusiones

- Estos resultados revelan cambios en los niveles circulantes de papalisinas y estaniocalcinas en la AF.
- Los hallazgos más relevantes son los menores niveles de las fracciones IGFBP-3 e IGFBP-4 intactas, así como los mayores niveles de IGF-I libre.
- La reducción de STC-1 puede estar implicada en un aumento de la proteólisis de IGFBP, favoreciendo la biodisponibilidad de IGF-I. Esto podría actuar como un "feedback" negativo en el eje GH-IGF-I, conduciendo a un estado de relativa insuficiencia de GH.

O1/d1-002 *Displasias óseas*
REGISTRO NACIONAL DE PACIENTES CON DISPLASIAS ESQUELÉTICAS CON AFECTACIÓN LEVE: DESARROLLO DEL PROYECTO PILOTO DE PACIENTES CON VARIANTES EN ACAN E *IHH* DURANTE EL PRIMER AÑO

Sentchordi Montané, Lucía[1]; Modamio Høybjør, Silvia[2]; Díaz González, Francisca[2]; Domínguez Riscart, Jesús[3]; Barreda Bonis, Ana Coral[2]; Carcavilla Urquí, Atilano[2]; Ariza Jiménez, Ana Belén[4]; Casano Sancho, Paula[5]; Amat Bou, Montserrat[5]; Suárez Ortega, Larisa[5]; Molina Giraldo, Paula Ximena[5]; Bezanilla López, Carolina[6]; Prieto Matos, Pablo[7]; Alcón Sáez, José Juan[8]; Rey Cordo, Lourdes[9]; Pérez Iáñez, Ricardo[10]; Bahíllo Curieses, Pilar[11]; Santos Mata, María Ángeles[12]; González Jimeno, Alicia[13]; Escudero, Verónica[14]; Buero Fernández, Nuria[15]; Mulero Collantes, Inés[16]; Riaño Galán, Isolina[17]; Barcia Ramírez, Ana[18]; Navarro Moreno, Constanza[19]; Sánchez Garre, Consuelo[20]; Murillo Vallés, Marta[21]; Berrade, Sara[22]; Martínez Bugallo, Francisco[23]; Hontoria Betancort, María Cristina[24]; Lázaro, Irene[25]; Garzón, Lucía[26]; Cruz Rojo, Jaime[26]; González Casado, Isabel[2]; Heath, Karen E.[2].

[1]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [4]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [5]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [6]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [7]Hospital Clínico Universitario Salamanca, salamanca, España; [8]Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España; [9]Complejo Universitario Hospitalario Vigo, Vigo, España; [10]Hospital Clínico Granada, Granada, España; [11]Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España; [12]Hospital de Jerez, Jerez, España; [13]Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; [14]Hospital Severo Ochoa, Leganés, España; [15]Hospital Puerto Real, Puerto Real, España; [16]Hospital Río Hortega, Valladolid, España; [17]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [18]Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España; [19]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; [20]Hospital de Terrassa, Terrassa, España; [21]Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [22]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; [23]Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [24]Hospital Virgen de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [25]Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España.

Introducción

La secuenciación masiva ha supuesto una revolución en el estudio de la talla baja. En la última década se diagnostican multitud de pacientes con talla baja en relación con variantes en genes implicados en la condrogenia. Entre ellos, *ACAN* e *IHH*, ocupan un lugar relevante. La experiencia acumulada en registros de pacientes con determinadas enfermedades ha demostrado enormes beneficios en investigación, por lo que en 2023 se planteó la creación dentro de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de un registro nacional de pacientes con displasias esqueléticas y afectación leve. Para ello se diseñó un proyecto piloto incluyendo aquellos con variantes en heterocigosis en *ACAN* e *IHH.*

Objetivos

1. Describir el desarrollo del proyecto y la participación de los colaboradores durante su primer año de andadura.
2. Presentar datos clínicos, radiológicos y moleculares de la cohorte global de pacientes.
3. Presentar planes de futuro.

Material y métodos

El proyecto fue aprobado por el comité ético del Hospital la Paz. Se elaboró un formulario de recogida de datos moleculares, clínicos y radiológicos a través de

RedCap de la SEEP. Se publicitó la misma a través de la web de la sociedad así como en las *newsletters* periódicas. Los socios interesados solicitaron el acceso y firmaron el acuerdo de colaboración. Los pacientes firmaron el consentimiento informado. Cada facultativo introdujo los registros de sus pacientes a partir de enero de 2023. Se contó asimismo con especialistas en Genética Molecular para la revisión de las variantes informadas. Se realizó un corte transversal en diciembre de 2024. Para el análisis de datos se utilizó Excel y el paquete estadístico SPSS v.23.

Resultados

A lo largo del primer año fueron registrados 109 probandos de 24 centros. Los estudios genéticos fueron realizados en 8 laboratorios del territorio nacional. Se procedió a la revisión de las variantes registradas utilizando los criterios de clasificación de la ACMG. Siete de las variantes reportadas fueron reclasificadas como benignas y excluidas del análisis (5 *ACAN*, 2 *IHH*). La cohorte definitiva cuenta con 102 registros (44% varones y 56% mujeres). De ellos 32 corresponden a variantes en heterocigosis en *IHH* y 70 a variantes en heterocigosis en *ACAN*. Las variantes han sido clasificadas como patógenas (9), probablemente patógenas (48) y variantes de significado incierto (45), lo que supone 9%, 47% y 44% respectivamente. En la tabla 1 se muestran las principales características clínicas y radiológicas de la cohorte. Se registraron datos familiares en 62 casos. Se obtuvieron datos retrospectivos de evolución del crecimiento en 92 pacientes (entre 1 y 15 años); 10 pacientes recibieron tratamiento con análogos de GnRH y 24 tratamiento con GH.

Tabla 1.

Rasgos clínicos y radiológicos analizados	**Media ± DE** ***Mediana*** **Rango**
Longitud RN	-1,66 ± 1,13 *-1,70* (-3,98-1,98)
Talla padre (DE)	-1,67 ± 1,47 *-1,79* (-5,62-1,6)
Talla madre (DE)	-1,7± 1,44 *-1,86* (-5,38-1,78)
Talla genética (DE)	-1,72 ± 0,90 *-1,78* (-3,7-1,07)
Edad	6,38 ± 3,8 *6,2* (0,1-15,5)
Talla (DE)	-2,48± 1,04 *-2,6* (-5,94-0,94)
Envergadura/talla	0,975 ± 0,041 *0,976* (0,893-1,076)
Tsentado/Talla	0,558± 0,046 *0,546* (0,484-0,739)
Edad ósea	7,15 ± 3,70 *6,05* (0,8-16)
Diferencia Edad ósea-Edad cronológica	-0,169 ± 1,47 *-0,15* (-5,1-3,4)
Estadío de Tanner	Tanner 1: 83% Tanner 2: 7% Tanner 3: 5% Tanner 4: 2% Tanner 5: 3%

Conclusiones

- El registro nacional de pacientes con displasias esqueléticas con afectación leve se encuentra en funcionamiento. Dado su carácter ambispectivo el proyecto sigue disponible para todos los miembros de la SEEP.
- La participación de los socios ha sido buena en el primer año, si bien se considera que el número de colaboradores podría aumentar. La incorporación de coinvestigadores brindaría la oportunidad de ampliar el registro a otros genes como *NPR2* y *FGFR3*.
- La cohorte de pacientes con variantes en *ACAN* e *IHH* es significativa y gracias a ella se presentan resultados en esta reunión y publicaciones están en preparación.

O1/d1-003 *Diabetes/Páncreas endocrino*

REGISTRO NACIONAL DE PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 1: ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA

Corcuera Tejada, June[1]; Sánchez Morán, Mirian[1]; Cardona Hernández, Roque[2]; Castaño González, Luis Antonio[3]; Chico Ballesteros, Ana Isabel[4]; Merino Torres, Juan Francisco[5]; Gómez Peralta, Fernando[6]; Pérez Sánchez, Jacobo[7]; Grupo Colaborativo del Registro Nacional de Pacientes con Diabetes de Tipo 1[8].

[1]IIS Biobizkaia, Barakaldo, España; [2]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [3]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España; [4]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; [5]Hospital Universitario La Fe, Valencia, España; [6]Hospital General de Segovia, Segovia, España; [7]Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España; [8]España, España, España.

Introducción

El Foro Europeo de Diabetes destaca la disponibilidad de Registros de la enfermedad, junto con la tecnología y el cuidado integral claves para mejorar el cuidado de las personas con diabetes. Asimismo, la disponibilidad de datos a través de registros permite disponer de datos epidemiológicos y facilitar estrategias de investigación. Son pocos los países que disponen de registros nacionales de Diabetes (Suecia, Finlandia, Dinamarca, etc.). España, según el informe de la OMS de 2021, dispone de algunos datos locales de diabetes, pero no de un Registro nacional. Estos datos, recogidos de forma diferente, y fundamen-

talmente de origen pediátrico (salvo alguna excepción como los recogidos en Navarra), muestran gran heterogeneidad en la incidencia (11-12 casos/100.000 hab. en menores de 15 años en regiones del Norte, frente a más de 25 casos en Andalucía o Canarias).

Objetivo
Para disponer de datos de pacientes con diabetes tipo 1, a nivel nacional, recogidos con la misma metodología la Sociedad española de Diabetes (SED), Sociedad española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y Sociedad española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) ponen en marcha el Registro nacional de Diabetes tipo 1 en España (RNDM1Spain).

Pacientes y métodos
El registro incorpora personas al diagnóstico de diabetes tipo 1 (DT1) y < 40 años. El registro es prospectivo, de casos incidentes y electrónico (*RedCap*). Incorpora datos clínicos y muestra biológica (suero y sangre total con EDTA). Se incorporan datos periódicamente (diagnóstico, a los dos años, a los 5 años y cada 5 años desde diagnóstico). La incorporación de centros se está haciendo en tres fases: en la fase 1 se incorporaron Asturias, Cantabria, País Vasco, La Rioja, Navarra y Andalucía; en la Fase 2, los centros del resto de Comunidades Autónomas (CCAA) excepto Madrid y Barcelona, que se incorporaran en la fase 3.

Resultados
La incorporación de centros se inicia en 2024 y hasta el momento, participan centros sanitarios de 9 CCAA (Asturias, Cantabria, País Vasco, La Rioja, Navarra, Andalucía, Comunidad Valenciana, Murcia y Extremadura). A finales de enero 2025 se han incorporado 281 pacientes, siendo el 53% < 16 años; el 56,4% son varones. El 86% son de origen europeo caucásico. En cuanto a los parámetros analíticos, los pacientes incorporados presentaron una media de glucosa al diagnóstico de 400 mg/dL (+/-149,2), y una HbA1c de 11,7% (+/-2,4). Cetoacidosis al diagnóstico se presentó en el 42% y el 12% precisó ingreso en UCI (17% en <16 años, frente a 5% a los mayores).

Conclusiones
En resumen, se ha iniciado el Registro de diabetes tipo 1 en España (RNDM1Spain) y estamos en la 2 fase de instauración. La estrategia permitirá disponer de datos de pacientes con DT1 a nivel estatal, y analizar las características clínico-analíticas de la DT1 entre regiones o áreas, evaluar los cambios epidemiológicos a lo largo de los años, y realizar análisis comparativos con los datos de otros Países.

O1/d1-004 *Genética*
MÁS ALLÁ DE LA DIABETES: EXPLORANDO LOS SÍNDROMES GENÉTICOS QUE LA ACOMPAÑAN

Gomes Porras, Mariana Jesús[1]; Salamanca Fresno, Luis[2]; Barreda Bonis, Ana Coral[2]; Ruiz de Adana Navas, María Soledad[1]; González Casado, Isabel[2]; Campos Barros, Ángel[3].

[1]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, Madrid y CIBER de Enfermedades Raras (U[753]), ISCIII, Madrid, España.

Introducción
La diabetes monogénica (DMo) se clasifica en diabetes neonatal transitoria (DMNt) o permanente (DMNp), diabetes MODY y síndromes asociados a diabetes.

Objetivos
Determinar la prevalencia y caracterizar clínica y molecularmente a pacientes con síndromes asociados a diabetes en seguimiento endocrinológico en hospitales españoles en el periodo 2009-2024.

Materiales y métodos
Estudio observacional multicéntrico y retrospectivo de 716 pacientes con sospecha clínica de DMo, analizados mediante panel de NGS (473 genes asociados a disglucemias). El filtrado, clasificación y priorización de variantes se realizó, utilizando criterios de confianza y calidad, (profundidad >100x;% pb 20x >95%) frecuencia alélica en controles <1% (gnomAD V2.1.1 controls), impacto ("missense", "frameshift", "nonsense") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1.6 score > 20).

Resultados
De los 716 pacientes con DMo, 61 (8,5%) presentaron síndromes asociados a diabetes: 24/61 con Síndrome de Deleción Recurrente 17q12, que incluye la secuencia completa de *HNF1B* (herencia AD), en los que predominó la prediabetes (1 caso desarrolló DMNt) sobre la DM (debut 12-33 años), todos insulinodependientes (DMID); 100% asoció anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT), 66,6% hipomagnesemia, 62,5% hepatopatía, 37,5% alteración neuropsiquiátrica, 25% hiperuricemia/gota, 20,8% malformaciones genitales, 18,2% hiperparatiroidismo y 12,5% agenesia/atrofia pancreática.

17/61 con diabetes mitocondrial por variante patógena en *MT-TL1*, (herencia mitocondrial), debut diabético 27-65 años, 10/17 con MIDD (diabetes de herencia materna y sordera), 2/17 con MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y pseudoictus) y 5/10 con ambos fenotipos. Además, 70,6% presentaron nefropatía (1 trasplante renal), 53% miocardiopatía hipertrófica (1 trasplante cardíaco) y 29,4% neuropatía.

6/61 con síndrome de Wolfram (SWF) por variantes patógenas en *WFS1* (herencia AR). Todos con DMID (debut 4-23 años) y atrofia óptica (AO), 5/6 disfunción

urológica, 3/6 sordera (S), 2/6 alteraciones neuropsiquiátricas y 1/6 diabetes insípida. 4/61 con SFW-like (SWF-L), por variantes deletéreas en *WFS1* en heterocigosis, todos con DM con debut 14-43 años, ID en la mitad de los casos; 3/4 con S y 1/4 con AO.

4/61 con síndrome de Martínez-Frías (SMF) por variantes patógenas en *RFX6*, (herencia AR); 3/4 en homocigosis con DMNp y anomalías en el tracto digestivo (atresia duodenal, hipoplasia pancreática, agenesia vesicular y colestasis). La única sobreviviente recibió un trasplante multivisceral; 1/4 en heterocigosis compuesta con DMID (debut 10 años) y páncreas anular. 1x SMF-*like,* por variante patógena en *RFX6* en heterocigosis con DMID (debut 15 años), atresia duodenal, colestasis e insuficiencia pancreática exocrina.

2x lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (*LMNA*, herencia AD) con lipodistrofia e insulinorresistencia controlada con metformina. 1x SHORT (*PIK3R1,* herencia AD), con facies sindrómica, talla baja, retraso de la dentición, lipodistrofia y DM (debut 15 años) con insulinorresistencia controlada con metformina. 1x DEND (*KCNJ11,* herencia AD), con DMNp, alteración del neurodesarrollo y epilepsia. 1x agenesia del páncreas dorsal y DMID (debut 39 años) por variante patógena en *PTF1A* (herencia AD).

Conclusiones
- Un porcentaje significativo de pacientes con sospecha de DMo tiene una presentación sindrómica asociada a diversas comorbilidades.
- La asociación de DM y neurodegeneración debe hacer sospechar de diabetes mitocondrial o SWF/SWF-L, siendo el debut diabético más precoz en este último.
- En presencia de anomalías del tracto digestivo y de CAKUT, deben evaluarse los genes *RFX6* y *HNF1B*, respectivamente.
- La identificación de variantes en heterocigosis en *WFS1*, *RFX6* y *PTF1A*, genes relacionados con diabetes sindrómicas severas con herencia AR, sugiere que la haploinsuficiencia se puede asociar con fenotipos más leves de la enfermedad.

O1/d1-005 *Suprarrenales*

ESTRATEGIA DE CRIBADO NEONATAL DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA USANDO CROMATOGRAFÍA LIQUIDA-ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM (LC-MS/MS)

Grau Bolado, Gema[1]; Ferrero, Nerea[2]; Unceta, María[3]; Vela, Amaya[4]; Pérez, Aitziber[5]; Portillo, Nancy[1]; Rica, Itxaso[1]; Estévez, María[6]; Sarasua, Ainhoa[7]; Cancela, Vanesa[7]; Artola, Elena[7]; Aguirre, Ana[8]; Fernández, María Concepción[9]; Martínez, Idoya[10]; López, Ignacio[11]; Maeso, Sandra[11]; Espada, Mercedes[12].

[1]Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Biobizkaia, Barakaldo. Bizkaia, España; [2]Responsable técnico del Laboratorio de Salud Pública de Euskadi, Zamudio. Bizkaia, España; [3]Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Cruces. Biobizkaia, Barakaldo. Bizkaia, España; [4]Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Biobizkaia, Barakaldo. Bizkaia, España; [5]Coordinadora de área cribado neonatal. Hospital Universitario Cruces. Biobizkaia, Barakaldo. Bizkaia, España; [6]Coordinadora de área cribado neonatal. Hospital Universitario Donostia, Donostia, España; [7]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia, Donostia, España; [8]Coordinadora de área cribado neonatal. Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; [9]Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; [10]Coordinadora de área cribado neonatal. Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; [11]Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; [12]Asesora. Consejo de asesor de cribado neonatal Euskadi, Zamudio. Bizkaia, España.

Introducción

El cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa reduce morbimortalidad en los neonatos diagnosticados y tratados precozmente. La cuantificación de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) por fluoroinmunoensayo a tiempo retardado (FIA) en muestra de sangre en papel de filtro es la estrategia de screening habitual si bien conlleva un alto número de falsos positivos (FP) en especial en prematuros o ante situaciones de estrés intercurrentes. Buscando optimizar el valor predictivo positivo (VPP) la mayoría de programas de cribado establecen puntos de corte de 17-OHP referidos a edad gestacional (EG). Sin embargo, en la actualidad se considera una estrategia más eficiente determinar 17-OHP y otros analitos adrenales por LC-MS/MS lo que además puede permitir realizar el diagnostico hormonal de otros tipos de HSC. En junio de 2023 se implantó en nuestra comunidad el cribado de HSC incluyendo la espectrometría de masas.

Objetivos

Valorar la eficacia de la estrategia de cribado establecida en nuestra comunidad para el diagnóstico de las formas clásicas de HSC. Considerar la prevalencia de falsos positivos y determinar su repercusión al incluir en dicha estrategia la determinación de 17-OHP por LC-MS/MS.

Metodología

A las 48 horas de vida aquellas muestras en papel de filtro con valores de 17-OHP por FIA superiores al p99,95 se consideran positivas. Se diferencian tres grupos según EG: <33 semanas (p99,95 ponderado), 33–37 semanas (p99,95 correspondiente al grupo de mayor edad gestacional) y >37 semanas (p99,95). Todos los positivos se retestan usando simultáneamente FIA y LC-MS/MS. Los puntos de corte establecidos para los distintos analitos adrenales y *ratios* diagnósticas de HSC por espectrometría de

masas son: 17-OHP > 15,1 nmol/L+ 21-desoxicortisol > 2,9 nmol/L o 17-OHP > 15,1 nmol/L + *ratio* de [17-OHP+Androstenodiona]/cortisol >2 + *ratio* 17-OHP/11-desoxicortisol >10.

En nuestra CCAA, a los neonatos < 33 semanas (y/o < 1500 gramos) dentro del cribado de hipotiroidismo congénito se les realiza una segunda determinación en papel de filtro a los 15 días de vida con independencia del resultado previo. Se ha mantenido esta misma estrategia para el cribado de HSC lo que permite tener un único punto de corte por FIA en esta población. En los casos con administración de corticoide a la madre o al neonato se repite la determinación de 17-OHP por FIA pasados 15 días.

Analizamos los casos positivos del screening de HSC (1/6/2023-31/12/ 2024). Se obtuvieron datos del programa de cribado neonatal y de las historias clínicas.

Resultados
De 21.411 cribados realizados, 40 fueron positivos por FIA (55% varones). 3/40 neonatos fallecieron precozmente (una gran prematura, un cardiópata y una afecta de displasia torácica asfixiante) por tanto se retestaron 37 casos por FIA y LC-MS/MS confirmándose por ambos métodos un verdadero positivo. Se trataba de un varón a término de 5 días de vida en el que se pudo iniciar tratamiento ambulatorio a los 7 días de vida. Los restantes 36 casos (75% del grupo con EG 33-37 y 58% varones) fueron considerados inicialmente FP (0,17%) pero el retest mediante LC-MS/MS permitió excluir el diagnóstico de HSC clásica (tabla 1).

Tabla 1.

	Sexo	Edad gestacional (semanas)	17OHP FIA screening (nmol/L)	17OHP FIA retest (nmol/L)	17OHP LC-MS/MS (nmol/L)	21DF (nmol/L)	17OHP/11DF	17OHP+ADE/cortisol
1	M	24	250	110	24,54	2,19	2,3	0,43
2	M	24	147	126	23,75	2,62	2,99	0,28
3	H	26	405	100	13,93	2,74	1,3	0,14
4	M	28	180	21	8,17	1,64	2,19	0,58
5	H	33	66	36	14,7	0	6,36	3,9
6	H	33	35	7	2,72	0	1,18	0,9
7	M	33	82	47	9,99	1,01	1,24	0,09
8	H	33	59	14	2,17	2,48	4,18	0,36
9	M	33	37	17	6,81	0	1,79	0,33
10	H	33	45	10	7,57	0	2,02	1
11	H	34	35	14	6,66	1,73	1,65	0,55
12	M	34	35	12	2,72	0,66	0,94	0,03
13	M	34	35	22	5,6	0	1,18	0,45
14	M	34	45	29	7,2	0	1,49	1,62
15	H	34	53	29	3,03	2,83	1,42	0,42
16	H	34	53	21	3,03	1,27	0,43	0,03
17	H	34	11	40	6,12	0,43	2	0,11
18	H	34	41	20	5,24	1,44	1,21	0,09
19	H	34	64	33	6,3	0	1,09	0,34
20	H	34	46	8	7,02	3,17	3,47	0,4
21	M	34	55	15	6,9	0,86	2,99	0,27
22	M	34	51	7	Muestra insuficiente. Cardiópata			
23	H	35	37	7	3,939	1,15	0,68	0,23
24	M	35	67	35	10,99	2,02	3,17	0,82
25	M	35	39	10	6,96	6,35	4,02	0,36
26	M	35	63	10	7,93	2,19	4,58	0,2
27	H	35	35	13	6,36	1,32	3,15	0,92
28	H	36	78	15	4,24	0,86	1,83	0,03
29	H	37	41	17	2,72	2,77	0,57	0,02
30	H	37	47	-	4,84	0,86	3,36	0,28
31	M	37	36	18	3,66	0,52	2,76	0,3
32	M	37	47	21	9,69	0,28	6,1	1,67
33	H	39	39	25	2,72	0	1,18	1,1
34	H	39	>400	400	292,78	40,37	39,89	48,07
35	H	39	25	9	0,87	1,44	0,31	0,78
36	H	39	29	17	3,93	0,28	0,68	0,03
37	H	41	62	13	2,72	0,63	0,45	0,05

21DF (21-deoxicortisol); 11DF (11-deoxicortisol); ADE (androstenodiona)

Comentarios
En el corto recorrido del screening de HSC se ha diagnosticado un varón afecto antes de la semana de vida. La inclusión de LC-MS/MS en esta estrategia de cribado eleva el VPP hasta un 100% lo que evita intervenciones innecesarias en los escasos FP por FIA.

O1/d1-006 *Misceláneas*
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE 119 PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI DEL REGISTRO ESPAÑOL

Corripio, Raquel; Moreno-Armengol, Álex; Couto, Yolanda; Ribes-Cajas, Paula; Hernández-Lázaro, Alba; Caixàs, Assumpta.

Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad minoritaria (1:15000) multisistémica causada por la pérdida de expresión paterna de la región cromosómica 15q11.3-q13. Cursa con hipotonía neonatal y dificultad de succión en etapas tempranas, seguidas de aumento ponderal y desarrollo de hiperfagia que pueden acabar en obesidad mórbida, principal causa de morbimortalidad. Además, la afectación hipotalámica cursa con déficit de hormona del crecimiento (GH) y de gonadotrofinas. También es frecuente la escoliosis, trastornos respiratorios, que pueden requerir adenoamigdalectomía y/o soporte ventilatorio, así como trastornos psico-conductuales.

El diagnóstico e inicio precoz (antes de los 2 años) de la GH ha cambiado la historia natural clásica.

Describimos nuestra cohorte del registro español coordinado desde nuestro centro.

Objetivos
Caracterizar la cohorte infanto-juvenil de pacientes con SPW de nuestro centro, destacando los efectos del inicio precoz del tratamiento con GH.

Materiales y métodos
Los datos se recogieron en REDCap (Research Electronic Data Capture). Se calcularon frecuencias, edades promedio, y se estratificó la muestra en dos grupos, según si iniciaron el tratamiento con GH antes o después de los 2 años de edad. Todos los análisis estadísticos se realizaron con R (versión 4.4.1), excepto

las estimaciones antropométricas, que se hicieron mediante códigos Python en Spyder (versión 5.5.1).

Resultados
Se presentan los datos de 119 pacientes (73 mujeres), de edad media 13,49 años (IC 95%: 11,96-14,61) y rango 0-25 años. La distribución etiológica fue deleción (51,33%), disomía uniparental materna (44,67%), y defecto de impronta (4%). La hiperfagia se reporta de media a los 4,78 (IC 95%: 3,4–6,15) años. Un 70% de los varones mostraron criptorquidia. Se han registrado 7 pubertades precoces. El 45,83% de los pacientes padece escoliosis, de los cuales un 26,67% han requerido cirugía. Un 66,6% de los pacientes tienen SAOS, un 30,77% usan soporte ventilatorio y un 54,05% han sido sometidos a adenoamigdalectomía. Un 12,16% de los pacientes presentan cataplexia. Un 53,13% de los pacientes ha recibido tratamiento con fármacos psicótropos, con una edad media de inicio de 9,54 años (SD = 4,04; IC 95%: 8,04-11,04), principalmente antidepresivos.

La edad media de inicio de GH fue de 4,02 años (IC 95%: 3,02-5,03) antes de 2014 y de 2,69 años (IC 95%: 1,68-3,7) después de 2014 (p = 0,046). Desde 2018 se inicia el tratamiento a los 6-9 meses de edad. El inicio precoz de GH se relaciona con un inicio más temprano de la marcha (22,92 meses (IC 95%: 20,85-25) versus 24,83 meses (IC 95%: 21,92-27,74)) y del habla (22,21 meses (IC 95%: 19-25,41) versus 24,28 meses (IC 95%: 20,03-28,53)). La evolución del índice de masa corporal (IMC) durante los primeros 11 años de vida se mostró menor en los que habían recibido tratamiento precozmente (p < 0,0001).

Conclusiones
- Los pacientes con SPW presentan afectación multisistémica que requieren un seguimiento multidisciplinar continuado.
- El inicio temprano del tratamiento con GH se asocia, entre otras, a mejor evolución del IMC.

O1/d1-007 *Misceláneas*
TENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y RIESGO DE OBESIDAD EN LA DESCENDENCIA

López-Bermejo, Abel[1]; Peñas, Aarón[2]; Cebrià, Helena[1]; Puerto-Carranza, Elsa[1]; Gómez-Vilarrubla, Ariadna[2]; Niubó, María[2]; Ibáñez, Lourdes[3]; Duarte-Salles, Talita[4]; Bassols, Judit[2].

[1]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; [2]IDIBGI, Girona, España; [3]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [4]IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España.

Introducción
Los trastornos hipertensivos de la gestación (hipertensión gestacional y preeclampsia) se asocian no solo con la obesidad gestacional, sino que contribuyen a aumentar el riesgo de obesidad en la descendencia. Se desconoce si dicha asociación se mantiene en madres con tensión arterial (TA) dentro de los rangos de normalidad.

Objetivos
Evaluar, en madres normotensas, las asociaciones entre la TA durante el embarazo y el riesgo de obesidad en sus hijos a los 4, 6 y 8 años de edad.

Material y método
Analizamos los datos poblacionales de 144.000 parejas madre-hijo, incluidas en el registro SIDIAP (Sistema de Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) de Cataluña durante los años 2005-2018. Se excluyeron las madres con trastornos hipertensivos durante el embarazo [TA sistólica (TAS) > 140 mmHg y/o TA diastólica (TAD) >90 mmHg]. Las madres se clasificaron en 3 grupos según terciles de TAS y TAD en cada trimestre de embarazo [TA baja (tercil inferior), TA media (tercil medio), TA alta (tercil superior)]. Los niños se clasificaron en 2 grupos según su IMC-SDS a los 4, 6 y 8 años [normopeso (IMC-SDS<1) y sobrepeso/obesidad (IMC-SDS>1)]. Las asociaciones de la tensión arterial materna con la obesidad en la descendencia se evaluaron mediante regresión logística multivariante. Los análisis se corrigieron por variables de confusión del niño (sexo, peso al nacimiento) y de la madre (edad, incremento de peso gestacional).

Resultados
El riesgo de obesidad en el niño es mayor cuando la TA de la madre durante el embarazo está en el tercil superior (respecto a madres con TA en tercil inferior). Este aumento es progresivo entre los valores de TA del primer trimestre y los del tercer trimestre y es mayor para los valores de TAS, respecto a los de la TAD, de tal manera que el mayor riesgo de obesidad en el niño se observa para los valores de TAS durante el tercer trimestre del embarazo. Finalmente, el riesgo de obesidad asociado a la mayor TA durante el embarazo es progresivo entre los 4 y los 8 años de edad (Fig. 1). Así, las madres con TAS en el tercil superior en el tercer trimestre tienen un riesgo 27%, 44% y 56% mayor de tener niños con sobrepeso/obesidad a los 4, 6 y 8 años, respectivamente [OR 1,27 (IC del 95% 1,21 a 1,33); OR 1,44 (IC del 95% 1,37 a 1,52); OR 1,56 (IC del 95% 1,45 a 1,67)].

Conclusiones
La TAS y la TAD en terciles altos durante el embarazo se asocian con mayor probabilidad de obesidad en la descendencia, independientemente de la obesidad de la madre. Este aumento es progresivo para valores de TA entre el primer y el tercer trimestre del embarazo y entre los 4 y 8 años de edad. El mayor riesgo (incremento del 56%) se observa en niños de 8 años cuyas madres tuvieron la TAS en rango alto de

la normalidad en el tercer trimestre. Las estrategias preventivas para reducir la obesidad infantil deberían tener en cuenta, entre otros, la optimización de los valores de tensión arterial durante el embarazo.

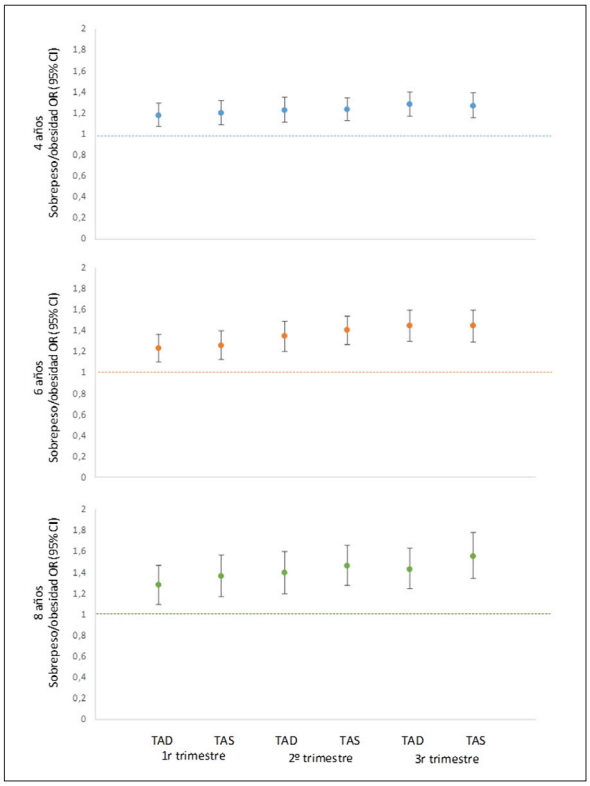


Figura 1.

O1/d1-008 *Misceláneas*

TERAPIA CON TRIPTORELINA Y TESTOSTERONA EN CHICOS TRANSEXUALES: ¿OBTENEMOS BENEFICIOS FISIOLÓGICOS?

Rica Echevarría, Itxaso; Sánchez Arlegui, Amaia; Cifuentes Zamalloa, Claudia; Peña Fuentes, Asier; Portillo Nájera, Nancy; Grau Bolado, Gema.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

Las guías internacionales recomiendan bloqueo puberal con análogos de GnRH y asociación posterior de testosterona en chicos transexuales que soliciten terapia médica. Esta recomendación coexiste con la restricción legal en algunos países del uso de análogos, ante la falta de evidencia científica demostrada de su posible beneficio. Los análogos son una terapia reversible y eficaz. Utilizados en pubertades avanzadas disminuyen la disforia que algunos chicos transexuales sufren por la presencia de menstruaciones. A pesar de su reversibilidad, en la mayoría de las ocasiones esta medicación se sigue de un tratamiento con testosterona, que si causa efectos parcialmente irreversibles. Hay escasa información sobre la repercusión de la doble terapia en la talla final de los chicos transexuales y en la evolución de su densidad mineral ósea (DMO).

Objetivo

Estudiar la repercusión de la doble terapia en talla final y DMO en varones transexuales.

Sujetos y metodología

Se han incluido 24 hombres transexuales de 19,5 ± 1,7 años que iniciaron Triptorelina a los 14,8 ± 0,78 años (Tanner IV-V y presencia de menarquia) y testosterona a los 15,8 ± 0,67. La Triptorelina se suspendió a los 16,7 ± 0,86 años. Se excluyeron chicos con talla diana desconocida Variables estudiadas: talla final, talla diana para mujeres y hombres, peso-SDS, talla-SDS, DMO en g/cm^2 y en SDS (Densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición en L1L4 y cuerpo total excluyendo cabeza, con corrección para peso y talla). Antes de la medicación se calcularon SDS para edad/mujeres y durante el tratamiento con Testosterona hemos empleado SDS para edad/varones.

Protocolo de medicación: *Triptorelina* a dosis media 60 µg/k/28 días. Testosterona i.m.: dosis inicial 50 mg/4 semanas con ascenso gradual cada 6 meses hasta alcanzar 200 mg/3 semanas. La Triptorelina se suspendió 1 año tras el inicio de Testosterona. Análisis estadístico con programa SPSS V 25. Test no paramétrico de Wilcoxon.

Resultados

Datos iniciales (SDS mujeres): Edad 14,8 ± 0,78 años, Peso-SDS 1 ± 1,5, Talla-SDS 0,45 ± 0,97, DMO L1L4 1,16 ± 0,12 g/cm^2 (SDS 0,7 ± 1,1), DMO Cuerpo total 1,01 ± 0,11 g/cm^2 (SDS 0,5 ± 0,8). Talla diana para mujeres 161,05 ± 4,4 cm y para hombres 174,0 ± 4,3 cm.

Talla Final: La talla final alcanzada fue 166,4 ± 6,4 cm, resultado estadísticamente superior a la talla diana para mujeres (Test Wilcoxon, p< 0,01).

Evolución de DMO: La tabla 1 muestra los datos antropométricos y DMO en un subgrupo de 19 pacientes que completaron seguimiento hasta su transición a adultos. Se realizaron 4 DMO: antes de iniciar la terapia, tras 1 año de Triptorelina, 1 año después de asociar Testosterona y en terapia prolongada con Testosterona, antes de su transición a endocrinología de adultos.

Los datos antropométricos iniciales son normales. A los 18 años tienen un peso normal, y una talla media en el P 3 para varones. Los valores de DMO en g/cm^2 y en SDS/varones progresan de forma significativa tras suprimir la Triptorelina, y se encuentran dentro de la normalidad para varones a los 18 años.

Conclusiones

La talla final alcanzada por el grupo supera a la diana para chicas, a pesar de haberse iniciado la terapia

médica con un desarrollo puberal muy avanzado. Los niveles de DMO a los 18 años son adecuados para la población de referencia y se objetiva una clara ganancia durante el tratamiento con testosterona. Ambos resultados son esperanzadores y apoyan el beneficio fisiológico de la doble terapia en chicos transexuales.

Tabla 1.

	INICIAL	TRIPTORELINA	TRIPTORELINA CON TESTOSTERONA	TESTOSTERONA
Edad años	14,5±1,2	15,6±0,8	16,7±1,3	18,0±1,3
Duración tratamiento (meses)	----	15,8±7,3	TRIP: 26,7±6,5 TEST: 15,3±7,2	31,4±9,7
Peso-SDS mujeres	0,4±1,3	-	-	-
Talla-SDS mujeres	0,11±0,9	-	-	-
Peso-SDS varones	-	-	- 0,18±1,4	-0,5±1,4
Talla-SDS varones	-	-	- 1,6±0,9	-1,8±1,1
DMO L1L4 g/cm²	1,09±0,5	1,06±0,5	*1,09±0,12	*1,19±0,13
DMO L1L4-SDS varones	-	- 0,18±0,99	*- 0,64±0,89	* -0,23±0,97
DMO Cuerpo g/cm²	0,96±0,9	0,94±0,1	*0,97±0,10	*1,01±0,11
DMO Cuerpo-SDS varones	-	-0,26±0,9	*-0,39±0,73	*-0,25±0,8

Test no paramétrico de Wilcoxon (comparación medias relacionadas). * Significación estadística p < 0.05.

COMUNICACIONES ORALES

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025 - Madrid

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.985

02/d1-009 *Crecimiento*

TRATAMIENTO DEL HIPOCRECIMIENTO PATOLÓGICO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO Y ANÁLOGOS DE LHRH CON RESULTADOS EN TALLA ADULTA

Gallán Farina, Inés Loreto; De Arriba Muñoz, Antonio; Ferrer Lozano, Marta; Vara Callau, Marta; Moya López, Sara; Labarta Aizpún, José Ignacio.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

El tratamiento del hipocrecimiento patológico (HCP) durante la pubertad es un área de dificultad en la práctica clínica. Una de las estrategias utilizadas ha sido el uso combinado de hormona del crecimiento (rhGH) y análogos de las gonadotropinas (a-LHRH).

Objetivos

Evaluar los resultados finales en pacientes con HCP tratados con rhGH y a-LHRH.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal de 126 pacientes (110 mujeres y 16 varones) con HCP y mal pronóstico de talla adulta (PTA) al inicio de la pubertad tratados con rhGH y a-LHRH. Variables analizadas: auxología completa y ganancia de talla en relación a la talla genética (TG) y al PTA. Los resultados se expresan en SDS (Estudio Transversal Español 2010) y se ha realizado estudio descriptivo e inferencial ($p < 0,05$).

Resultados

Diagnósticos: 83 pacientes con déficit de GH (25 PEG y 58 AEG); 9 disfunción neurosecretora; 5 GH inactiva (1 PEG y 4 AEG), 1 SHOX, 28 normosecreción de GH (20 PEG y 8 AEG). En 66 pacientes se iniciaron ambos tratamientos simultáneamente, en 43 primero rhGH y en 17 primero a-LHRH. Edad gestacional: 37,8 ± 3,3 semanas. Peso RN: -1,26 ± 1,29. Longitud RN: -1,52 ± 1,43. Talla padre: -1,07 ± 0,97. Talla madre: -1,34 ± 3,83. TG: -1,29 ± 0,8. Duración rhGH: 5,15 ± 2,70 años. Duración a-LHRH: 2,33 ± 1,02 años. Duración tratamiento combinado: 2,10 ± 1,1 años. Dosis inicio rhGH: 0,028 ± 0,01 mg/kg/d y a-LHRH: 92,6 ± 44,3 µg/kg/mes. Estadio puberal inicio a-LHRH: 2,41 ± 0,68. Edad cronológica (EC) menarquia: 14 ± 1,24 años. En la *tabla 1* se presentan los datos de EC, edad ósea (EO), IMC, PTA y Talla. El grupo total experimenta una ganancia de talla de +0,62 ± 0,83 DE y una ganancia de talla respecto al PTA de +1,06 ± 0,77 DE. La talla para la TG al inicio del tratamiento es de -0,90 ± 1,05 DE y en edad adulta de -0,20 ± 0,93 DE lo que supone un incremento de +0,65 ± 0,78 DE. La TA es superior significativamente al PTA inicial pero inferior a la TG ($p < 0,001$). El 76,2% alcanzan una TA normal, el 81% superan el PTA y el 51% alcanza su TG. Existe una correlación significativa entre ganancia de talla y EC al inicio ($r = -0,29$), talla al inicio ($r = -0,56$), estadio puberal al inicio ($r = -0,25$), EC menarquia ($r = +0,28$), duración rhGH ($r = +0,45$) y duración tratamiento combinado ($r = +0,26$). La ganancia de talla respecto al PTA es de +0,59 ± 0,8 DE y de +1,05 ± 0,83 DE en varones y mujeres, respectivamente. Las mujeres con déficit de GH (n = 38) presentan una ganancia de talla en relación al PTA de +1,21 ± 0,79 DE, el 89,5% alcanzan una TA normal y el 66% se sitúan dentro del rango genético.

Conclusiones

El tratamiento combinado con rhGH y a-LHRH en el HCP durante la pubertad mejora la TA y produce un aumento significativo del PTA. Los factores de buena respuesta son duración del tratamiento combinado e inicio precoz del mismo, debiéndose realizar una indicación individualizada de cada caso.

Tabla 1. Evolución de la DE de las variables antropométricas en los distintos periodos de seguimiento: al inicio del tratamiento, al inicio y final de los a-LHRH y a edad adulta.

	Inicio del tratamiento*	Inicio a-LHRH	Final a-LHRH	Edad adulta
EC (años)	9,26 ± 2,53 (n=126)	10,6 ± 1,28 (n=126)	12,9 ± 1,17 (n=124)	15,8 ± 1,45 (n=126)
EO (años)	9,19 ± 3,09 (n=121)	11,2 ± 1,17 (n=126)	12,6 ± 0,93 (n=120)	15,0 ± 1,08 (n=126)
PTA (DE)	-2,59 ± 0,75 (n=120)	-2,55 ± 0,68 (n=122)	-1,71 ± 0,81 (n=119)	-1,52 ± 0,80 (n=126)
IMC (DE)	-0,34 ± 0,76 (n=121)	-0,30 ± 0,86 (n=122)	-0,11 ± 0,80 (n=121)	-0,07 ± 0,90 (n=126)
Talla (DE)	-2,14 ± 0,88 (n=122)	-1,63 ± 0,85 (n=122)	-1,65 ± 0,77 (n=121)	-1,52 ± 0,80 (n=126)
TG (n=119) -1,29 ± 0,80 DE				

*Inicio de GH n=109. DE: desviación estándar; GH: hormona de crecimiento; a-LHRH: análogos de la LHRH; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; PTA: pronóstico de talla adulta; IMC: índice de masa corporal; TG: talla genética.

02/d1-010 *Crecimiento*
EXPERIENCIA CON SOMATROGÓN EN PACIENTES CON DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO TRAS 18 MESES DE SU INTRODUCCIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Tirado Capistros, Mireia; Turón Viñas, Anna; Carreras González, Gemma; Franquesa Cervantes, Laura.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción

Somatrogón es la primera hormona del crecimiento de larga acción en el mercado. Está indicada para el tratamiento del déficit de hormona del crecimiento (GHD) y su administración es semanal. Los ensayos clínicos han comprobado su eficacia y seguridad, pero existen pocos datos en la práctica clínica habitual.

Objetivos

Evaluar la respuesta clínico-analítica y la seguridad del somatrogón tras 18 meses de uso en nuestro centro.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo. Revisión a través de historia clínica de los pacientes diagnosticados de GHD tratados en nuestro centro con somatrogón los últimos 18 meses, tratados o no previamente con somatropina. Se recogen datos antropométricos en z-score (talla, velocidad de crecimiento, IMC), analíticos (z-score IGF-1, colesterol), radiológicos (maduración ósea) y de seguridad (efectos adversos). Estadística mediante SPPS-29: t-test para datos apareados o test de Wilcoxon.

Resultados

En nuestro centro han recibido tratamiento con somatrogón un total de 56 pacientes (edad media 10,6 ± 3,6 años, 73% varones, 68% prepuberales). El 62% habían recibido previamente tratamiento con somatropina durante 4,4 ± 3,6 años (0,4-11,4), siendo las dosis previas al cambio de 0,028 ± 0,005 mg/kg/día. La dosis inicial de somatrogón fue 0,66 mg/kg/semana y todos refieren buena adherencia al tratamiento.

Se analizan los datos de los 46 pacientes con tratamiento ≥ 6 meses (tabla 1): 34 (73,9%) varones, edad al inicio de somatrogón de 9,6 ± 3,7 años, 31 (67,4%) prepuberales. 29 (63%) habían recibido somatropina previa.

En el grupo previamente tratado, la velocidad de crecimiento se mantiene estable respecto a la previa, e incluso disminuye entre los 6 y 12 meses, aunque se mantiene >0,5 DE. En los no tratados, se observa velocidad de crecimiento recuperadora, superior a >2 DE durante todo el primer año, pero estable entre los 6 y 12 meses. En ambos grupos se observa un aumento del z-score de talla a los 6 y 12 meses.

En ambos grupos el IMC aumenta tras los primeros 6 meses de tratamiento, aunque los pacientes se mantienen en normopeso. Posteriormente se mantiene estable entre los 6 y los 12 meses. El aumento de IMC no se correlaciona con las dosis de somatrogón.

La IGF-I aumenta a los 3 y 12 meses respecto al valor basal, de manera más marcada en los pacientes *naive* al partir de IGF-1 basal inferior. No se observa una aceleración de la maduración ósea en ninguno de los grupos.

Las dosis tuvieron que reducirse en el 59% de pacientes a los 6 meses, ya sea por incremento excesivo de velocidad de crecimiento o de IGF-I, manteniéndose estables a los 12 meses. No hubo diferencias de dosificación entre pacientes prepuberales y puberales.

Del total de pacientes tratados, 6 (10,7%) abandonaron el tratamiento por dolor intenso con su admi-

Tabla 1. Resultados antropométricos, analíticos, radiológicos y de dosificación registrados.

	VALORES ANTROPOMÉTRICOS			SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA		
n=46	**INICIO**	**6 MESES** *(excepto IGF-1 = 3 meses)*	**12 MESES**	**Inicio vs 6 meses** (IC 95%)	**6 vs 12 meses** (IC 95%)	**Inicio vs 12 meses** (IC 95%)
Talla (DE)						
*Total pacientes	-1,92±1,04 (n=46)	-1,64±0,95 (n=44)	-1,32±0,77 (n=30)	<0,001	<0,001	<0,001
*Pac rGH previa	-1,46±0,94 (n=29)	-1,25±0,91 (n=28)	-0,99±0,68 (n=19)	<0,001	<0,001	<0,001
*Pac no rGH previa	-2,7±0,66 (n=17)	-2,3±0,60 (n=16)	-1,88±0,56 (n=11)	<0,001	<0,001	<0,001
Velocidad de crecimiento (DE)						
*Total	0,02±2,95 (n=46)	1,90±2,46(n=44)	1,27±2,65 (n=30)	<0,01	<0,05	NS
*Pac rGH previa	1,39±2,55 (n=29)	1,35±2,19 (n=28)	0,51±2,81 (n=19)	NS	<0,05	<0,05
*Pac no rGH previa	-2,3±1,96 (n=17)	2,86±2,67 (n=16)	2,59±0,75 (n=11)	<0,001	NS	<0,001
IMC (DE)						
*Total	-0,56±0,74 (n=46)	-0,26±0,79 (n=44)	-0,25±0,91 (n=30)	<0,001	NS	<0,001
*Pac rGH previa	-0,68±0,59 (n=29)	-0,35±0,70 (n=28)	-0,25±0,85 (n=19)	<0,001	NS	<0,001
*Pac no rGH previa	-0,35±0,92 (n=17)	-0,10±0,89 (n=16)	-0,24±1,05 (n=11)	<0,05	NS	<0,01
DETERMINACIONES ANALÍTICAS						
IGF-1 (DE)		*(3 meses)*		*(Inicio vs 3m)*		
*Total pacientes	0,44±1,55 (n=46)	1,61±1,64 (n=45)	1,87±1,50 (n=20)	<0,001	-	<0,001
*Pac rGH previa	1,12±1,34 (n=29)	1,73±1,49 (n=28)	2,37±1,49 (n=13)	<0,01		<0,01
*Pac no rGH previa	-0,68±1,22 (n=17)	1,41±1,90 (n=17)	0,95±1,08 (n=7)	<0,001		<0,01
Colesterol total (mg/dl)	166,47±25,85 (n=41)	-	165,12±24,88 (n=16)	-	-	NS
MADURACIÓN ÓSEA						
ΔEO-EC (años)						
*Total pacientes	-1,39±1,10 (n=46)	-	-1,06±1,28 (n=21)	-	-	NS
*Pac rGH previa	-0,97±1,00 (n=29)		-0,92±0,93 (n=13)			NS
*Pac no rGH previa	-2,06±0,96 (n=17)		-1,27±1,77 (n=8)			NS
DOSIFICACIÓN						
Dosis (mg/kg/semana)	0,66±0 (n=46)	0,61±0,07 (n=44)	0,62±0,07 (n=30)	<0,001	NS	<0,05

nistración tras 4,7 ± 3,5 meses de tratamiento. 5 de ellos eran prepuberales y todos habían recibido previamente somatropina. No se describen otros efectos adversos.

Conclusiones

- Somatrogón es efectivo para el tratamiento del GHD.
- La necesidad de disminuir la dosis en el 59% de pacientes hace pensar que la dosificación inicial propuesta puede ser excesiva.
- En nuestra serie se encuentra como efecto adverso frecuente el abandono por dolor en su administración.
- A pesar de una posible sobredosificación inicial, no observamos de momento una aceleración de la edad ósea.
- Se necesitan más datos dentro de la práctica clínica habitual para conocer la efectividad y seguridad de somatrogón a largo plazo.

02/d1-011 *Crecimiento*
CONTINUAMOS APRENDIENDO DEL CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE NOONAN

Santamaría Barrena, Teresa[1]; Cifuentes Zamalloa, Claudia[2]; Grau Bolado, María Gema[3]; Portillo Nájera, Nancy Elizabeth[3]; Vela Desojo, Amaya[3]; Rica Echevarría, Itxaso[3].

[1]Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; [2]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España; [3]Hospital Universitario Cruces. Biobizkaia, Barakaldo, España.

Introducción

El tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Noonan (SN) se ha demostrado eficaz. Desde 2021 constituye una indicación establecida en todos los comités de España. El sexo femenino, la edad temprana de inicio y la dosis de tratamiento, habitualmente se relacionan con mejores respuestas.

Objetivos

Describir las características de los pacientes con SN tratados con GH y evaluar la respuesta al tratamiento, los condicionantes de la misma y los posibles efectos secundarios.

Metodología

Estudio observacional y retrospectivo de pacientes con SN tratados con GH en un hospital terciario. Se analizaron antecedentes (personales y familiares), datos clínicos (fenotipo, desarrollo puberal y antropometría), analíticos (moleculares, hormonales y estudio de coagulación) y de imagen (edad ósea, radiografía de tórax, ecocardiografía, ecografía abdomino-pélvica), al inicio y durante la terapia. Se estudió la aparición de efectos adversos (ES).

Evaluamos la respuesta a la GH a los 6, 12 y 24 meses, y la talla final alcanzada. Se analizó la evolución de la talla en (DE-talla) y en talla ajustada a edad ósea (DE-talla/EO). Se calculó la diferencia de talla ajustada a diana (DE-talla/TD). Se consideraron posibles diferencias en la repuesta al tratamiento según talla diana (TD), dosis de GH, genotipo, sexo, antropometría neonatal y datos al inicio incluyendo edad cronológica (EC), edad ósea (EO), estadio puberal, DE-talla, DE-talla/EO y DE-talla/TD.

Resultados

Se recogen un total de 18 pacientes (58% varones) con SN (14 PTPN11 incluyendo 2 parejas de hermanos, 2 RAF1, 1 BRAF, 1 SOS1) tratados con GH con una TD -1,2 ± 0,9 DE. En 7/18 casos se inició tratamiento previo a la autorización bajo la "indicación Noonan" (2 deficiencia de GH, 2 GH biológicamente inactiva, 1 PEG y 2 "usos compasivos").

Datos clínicos previos: Longitud media/DE neonatal -1,8 ± 1,1 y un peso medio/DE -1,1 ± 1,5. El 63% fueron recién nacidos a término. El 77% asoció cardiopatía congénita (valvulopatía pulmonar el 92% y miocardiopatía hipertrófica a los 3 portadores de variantes en RAF1 o BRAF). En 7/18 se describe retraso psicomotor siendo todos menos uno portadores de variante en PTPN11.

Al inicio del tratamiento (dosis media GH 33,5 ± 5,6 µg/kg/día): EC 10 ± 3,4 años, EO/EC -1,1 ± 1,3, DE-talla -3,4 ± 0,8, DE-talla/TD -2,2 ± 1,3, DE-talla/EO -1,5 ± 1,9, IGF1 103,6 ± 64 ng/mL. La respuesta al tratamiento a los 6-12 y 24 meses se muestra en la figura 1.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de DE-talla tras GH en relación con el sexo, siendo mayor el beneficio en mu-

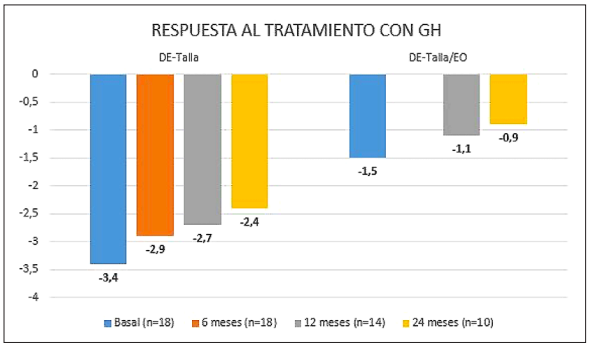


Figura 1.

jeres [0,99 ± 1,0 vs 0,07 ± 0,2 al año, y 1,39 ± 0,8 vs 0,31 ± 0,5 a los 2 años; U de Mann-Whitney, p = 0,007 y p = 0,02)].

Solo 2 pacientes tuvieron ES leves (cefalea y esplenomegalia) con interrupción temporal de la GH en una ocasión.

Subgrupo talla final (n = 5): Datos al inicio del tratamiento con GH: EC 8,6 ± 3,9 años, DE-talla -2,9 ± 0,9, DE-talla/TD -1,9 ± 1,4, DE-talla/EO -1,8 ± 0,9. Al finalizar el tratamiento: DE-talla final -1,4 ± 0,5 y DE-talla/TD -0,1 ± 0,5.

Comentarios
El tratamiento con GH en nuestra serie conlleva una ganancia de talla de +1 DE en los primeros 2 años. Este beneficio es mayor en las niñas tanto al año como a los 2 años de iniciada la terapia. En los pacientes con talla final se alcanzó una talla acorde con su TD. No se han documentado ES graves.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.986

02/d1-012 *Displasias óseas*

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES CON VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN *ACAN* DEL REGISTRO NACIONAL DE PACIENTES CON DISPLASIAS ESQUELÉTICAS CON AFECTACIÓN LEVE

Sentchordi, Lucía[1]; Modamio, Silvia[2]; Díaz, Francisca[2]; Barreda, Ana Coral[2]; Carcavilla, Atilano[2]; Bezanilla, Carolina[3]; Domínguez, Jesús[4]; Ariza, Ana Belén[5]; Alcón, José Juan[6]; Lázaro, Irene[7]; Garzón, Lucía[7]; Cruz, Jaime[7]; Bahíllo, Pilar[8]; Buero, Nuria[9]; Prieto, Pablo[10]; Murillo, Marta[11]; Suárez, Larisa[12]; Casano, Paula[12]; Amat, Monserrat[12]; Molina, Paula Ximena[12]; Barcia, Ana[13]; Galán, Laura[14]; Rey, Lourdes[15]; Chamorro, José Luis[15]; Mulero, Inés[16]; González, Alicia[17]; Cabanas, Paloma[18]; Berrade, Sara[19]; Sánchez, Consuelo[20]; Riaño, Isolina[21]; Navarro, Constanza[22]; Pérez, Ricardo[23]; González, Isabel[2]; Heath, Karen E.[2].

[1]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [4]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [5]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [6]Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España; [7]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; [8]Hospital Universitario Clínico Valladolid, Valladolid, España; [9]Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, España; [10]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [11]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [12]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues, España; [13]Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España; [14]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; [15]Complejo Universitario Hospitalario de Vigo, Vigo, España; [16]Hospital Río Hortega, Valladolid, España; [17]Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; [18]Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [19]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; [20]Hospital de Terrassa, Terrassa, España; [21]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [22]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; [23]Hospital de Granada, Granada, España.

Introducción
ACAN codifica para un proteoglucano esencial en la estructura y función de la matriz extracelular. Las variantes patógenas en heterocigosis causan la displasia espondiloepifisaria tipo Kimberly así como talla baja con/sin edad ósea adelantada y en ocasiones osteocondritis disecante. En la última década se han podido detectar multitud de familias con talla baja y anomalías esqueléticas relacionadas con variantes en heterocigosis en *ACAN* pasando este gen a ocupar el segundo lugar en la etiología de la talla baja monogénica.

Objetivos
1. Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares de la cohorte de pacientes y familiares con variantes en *ACAN* del registro nacional.
2. Exponer la respuesta al tratamiento con análogos de GnRH y hormona del crecimiento (GH).

Material y métodos
Se han revisados los datos clínicos, radiológicos y genéticos, así como los datos de familiares disponibles y datos retrospectivos de crecimiento. Para el análisis se utilizó Excel y el paquete estadístico SPSS v23.

Resultados
75 pacientes fueron registrados. Tras la revisión de las variantes siguiendo los criterios de la ACMG cinco de ellas fueron excluidas del análisis al ser consideradas como probablemente benignas. La cohorte final se compone de 70 pacientes (33 varones, 37 mujeres); de ellos 9 presentan variantes patógenas (P), 27 variantes probablemente patógenas (LP) y 34 variantes de significado incierto (VUS). La tabla 1 resume las características clínicas y radiológicas de la cohorte global y agrupadas según variantes P y LP frente a VUS.

Un total de 19 pacientes han recibido tratamiento con GH, 6 de los cuales recibieron además tratamiento con análogos de GnRH. Limitando el análisis a aque-

Tabla 1.

Media ± DE *Mediana* Rango * p-valor <0,05	COHORTE GLOBAL (70 probandos)	VARIANTES PATOGÉNICAS Y PROBABLEMENTE PATOGÉNICAS (36 probandos: 51.4%)	VARIANTES SIGNIFICADO INCIERTO (34 probandos: 48.6%)
Longitud RN (DE)	-1,82 ± 1,03 *-1,78* (-3,72/0,7)	-2,09 ± 0,81 *-1,94* -3,72/-0,55	-1,52 ± 1,16 *-1,43* -3,62/,70
Talla padre (DE)	-1,74 ± 1,5 *-1,82* -5,62/1,34	-1,84 ± 1,57 -1,98 -5,62/1,34	-1,62 ± 1,46 -1,72 -4,84/ 1,02
Talla madre (DE)	-1,69 ± 1,48 *-1,86* -5,38/1,78	-1,85 ± 1,59 -1,69 -5,38/0,65	-1,52 ± 1,37 *-1,86* -3,72/1,78
Talla diana/genética (DE)	-1,76 ± 0,88 *-1,79* -3,62/1,07	-1,88 ± 0,78 *-1,95* -3,43/0,41	-1,63 ± 0,96 *-1,75* -3,62/1,07
Edad	5,9 ± 4,1 *5,25* 0,4/15	5,4 ± 4,2 *4,2* 0,4/15,1	6,3 ± 3,9 *5,9* 0,8/14,7
Talla (DE)	-2,72 ± 0,95 *-2,73* -5,94/0,94	-2,73 ± 0,96 *-2,87* -4,20/0,94	-2,71 ± 0,94 *-2,64* -5,94/-0,77
Env/Talla	0,982±0,046 *0,986* 0,893-1,076	0,988 ± 0,05 *0,987* 0,905/1,076	0,973 ± 0,042 *0,982* 0,893/1,041
Tsentado/Talla	0,564 ± 0,053 *0,554* 0,484/0,739	0,559 ± 0,039 *0,561* 0,504/0,656	0,570 ± 0,067 *0,541* 0,484/,739
Edad ósea	7,03 ± 4,01 *6* 0,75/16	7,52 ± 4,15 *6* 2/16	6,53 ± 3,88 *6* 0,75/14,25
Diferencia Edad ósea- Edad cronológica *	-0,037 ± 1,4 *-0,025* -5,1-3,4	0,78± 1 *0,5* -0,8/ 3,4	-0,83 ± 1,37 *-0,7* -5,1/1,2
Estadío de Tanner	Tanner 1: 85,7% Tanner 2: 4,3% Tanner 3: 4,3% Tanner 4: 1,4% Tanner 5: 4,3%	Tanner 1: 83% Tanner 2: 8% Tanner 3: 3% Tanner 5: 5%	Tanner 1: 88% Tanner 3: 6% Tanner 4: 3% Tanner 5: 3%
Acortamiento global Primer metacarpiano ancho Cuello femoral corto Anomalías osteocondrales rodillas	40% (24) 3,3% (2) 26,7% (8) 5,7% (2)	41,7% (10) 0% 26,7% (4) 6,3% (1)	53,8% (14) 5,9% (2) 26,7% (4) 5,3% (1)
Frente abombada Hipoplasia malar Raíz nasal plana	41,4% 17,1% 21,4%	50% 11,1% 22,2%	32,4% 23,5% 20,6%
Dolor articular Rodillas Caderas Columna	14,5% (9) 8,6% (6) 2,9% (2) 1,4% (1)	15,2% (5) 11,1% (4) 0% 2,8% (1)	13,8% (4) 5,9% (2) 5,9% (2) 0%

llos que recibieron al menos un año de tratamiento exclusivamente contamos con una cohorte de 9 pacientes. La edad de inicio del tratamiento fue 8,1 años, la talla (DE) media -2,72 y la edad ósea 8,12. La dosis media recibida fue 0,035 mg/kg Al cabo del primer año encontramos talla (DE) media -2,42 DE, edad ósea media 9,3 años y velocidad de crecimiento media 1,54 DE. No se describen efectos adversos salvo un paciente presenta de forma concomitante al tratamiento una enfermedad de Perthes que precisa cirugía.

La cohorte de familiares se compone de 44 individuos con talla (DE) media de -2,98 ± 1, braquidactilia 45% y dolor articular 54%. Dos pacientes refieren antecedente de osteocondritis disecante y el 30% refiere osteoartritis.

Conclusiones

- Los pacientes con variantes en heterocigosis en *ACAN* presentan talla baja leve-moderada y ausencia de desproporción corporal. El acortamiento global de los dedos de las manos y el cuello femoral corto son los rasgos radiológicos más frecuentes.
- Los pacientes con variantes patógenas y probablemente patógenas presentan adelanto de la edad ósea frente a los pacientes con VUS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- Destaca la presencia de dolor articular tanto en la cohorte pediátrica como en la de adultos. Parece interesante profundizar en este rasgo ya que podría ser un predictor tanto del diagnóstico como de la aparición de osteocondritis disecante y/u osteoartritis.
- La respuesta al tratamiento con GH en el subgrupo estudiado es modesta y no incrementa la maduración esquelética.
- No disponemos de datos suficientes para evaluar la eficacia al tratamiento con GH y/o análogos de GnRH.
- La ampliación de la cohorte y la mejora en la calidad de los datos permitiría establecer conclusiones más robustas.

02/d1-013 *Displasias óseas*
ACHONDROCALC®, PLATAFORMA DIGITAL DE USO COMPARTIDO DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE NIÑOS CON ACONDROPLASIA. PRIMEROS PASOS PARA LA ELABORACIÓN DE TABLAS NACIONALES

Muñoz-Cruzado Rosete, Adrián[1]; Leiva Gea, Isabel[2]; Moreno Jabato, Fernando[3]; Leiva Gea, Antonio[4].

[1]Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez, España; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya e Ibima plataforma Biomand, Málaga, España; [3]Ibima plataforma Biomand, Málaga, España; [4]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Introducción

La acondroplasia (ACH) es la displasia esquelética con talla baja desproporcionada más frecuente. Se estima una incidencia de 1/10.000-1/30.000 recién nacidos vivos, sin diferencias por sexo o raza. La talla final media reportada de población con acondroplásica es de 130 cm (rango 120-145 cm) en varones adultos y 125 cm (rango 115-137 cm) en mujeres adultas. En múltiples estudios la antropometría ha sido comparada con tablas de población no afecta de ACH. La utilización de tablas específicas como la de Neumayer han sido un avance en el conocimiento de esta condición pero el reto actual es tener datos locorregionales, así como una mejora en el conocimiento de la velocidad de crecimiento en tramos etarios, en el impacto de la pubertad y otras variables independientes como la antropometría de progenitores.

Objetivo

Evaluación de variables antropométricas ampliadas (peso, talla, perímetro craneal, índice de masa corporal, brazada, talla sentado y velocidad de crecimiento anual) de población española con acondroplasia.

Material y métodos
Estudio descriptivo multicéntrico de carácter ambispectivo. Datos recogidos con plataforma digital de uso compartido AchondrocalcÒ y análisis con programa R.

Criterios de inclusión: Niños afectos de acondroplasia en seguimiento con edades comprendidas entre 1 y 14 años.

Criterios de exclusión: Haber sido sometido a cirugías de alargamiento o haber recibido tratamiento médico con finalidad de modificación de talla.

Resultados
Se han recogido un total de 165 registros de sexo masculino y 97 de sexo femenino entre el año y los 14 años de un total de 118 niños con acondroplasia.

La media y DT de talla en cm en sexo masculino: 1 año 67,61 (+/-2,86 DE); 2 años 73,10 (+/-2,51 DE); 3 años 78,2 (+/-3,87 DE); 4 años 81,25 (+/-3,98 DE); 5 años 87,15(+/-5,35 DE); 6 años 91,16 (+/-5,36 DE); 7 años 95,84 (+/-6,55 DE); 8 años 96,07 (+/-7,09 DE); 9 años 101,63 (+/-7,92 DE); 10 años 106,92 (+/-7,56 DE); 11 años 110,35 (+/-8,19 DE); 12 años 116,33 (+/-8,51 DE);13 años 120,98 (+/-6,97 DE); 14 años 119,63 (+/-1,55 DE).

La media y DT de talla en sexo femenino: 1 año 67,07 (+/-5,03 DE); 2 años 73,39 (+/-3,29 DE); 3 años 80,32 (+/-4,17 DE); 4 años 83,99 (+/-3,85 DE); 5 años 88,63(+/-2,67 DE); 6 años 93,35 (+/-1,89 DE); 7 años 98,20 (+/-3,05 DE); 8 años 101,82 (+/-1,93 DE); 9 años 105,88 (+/-2,87 DE); 10 años 110,78 (+/-2,93 DE); 11 años 114,48 (+/-3,52 DE); 12 años 116,37 (+/-4,34 DE);13 años 117,08 (+/-1,47 DE); 14 años 118,97(+/-0,06 DE).

La media y DT de IMC en sexo masculino: 1 año 18,8 (+/-0,71 DE); 2 años 20,41 (+/-1,40 DE); 3 años 20,8 (+/-1,69 DE); 4 años 20,52(+/-1,40 DE); 5 años 20,52 (+/-2,59 DE); 6 años 19,9 (+/-2,88 DE); 7 años 21,69 (+/-3,57 DE) ; 8 años 20,13 (+/-2,25 DE); 9 años 21,30 (+/-3,39 DE); 10 años 21,36 (+/-4,12 DE); 11 años 23,34 (+/-8,51 DE); 12 años 24,33 (+/-4,45 DE);13 años 23,84(+/-5,84 DE); 14 años 22,47 (+/-5,70 DE).

La media y DT de IMC en sexo femenino: 1 año 17,75 (+/-1,58 DE); 2 años 19,13 (+/-1,45 DE); 3 años 19,21 (+/-1,5 DE); 4 años 19,25(+/-0,75 DE); 5 años 19,64 (+/-1,55 DE); 6 años 20,43 (+/-1,53 DE); 7 años 21,56 (+/-0,60 DE) ; 8 años 21,79 (+/-1,57 DE); 9 años 22,81 (+/-1,30 DE); 10 años 23,52 (+/-3,29 DE); 11 años 25,51 (+/-1,78 DE); 12 años 25,15 (+/-2,84 DE); 13 años 26,24 (+/-1,64 DE); 14 años 26,99 (+/-0,50 DE).

La velocidad de crecimiento anual en cm/año en ambos sexos están expuesto en la tabla 1.

Conclusiones
Se necesita estudios colaborativos que permitan la colaboración multicéntrica para poder llevar desarrollar tablas antropométricas de población española y poder evaluar las diferencias locorregionales de esta población y el impacto en las nuevas terapias emergentes.

Tabla 1.

Sexo femenino

Edad	N	min	max	media	DE*1	SE*2	mediana	p3%	p10%	p25%	p50%	p75%	p90%	p97%
1	9	5,93	9,91	7,85	1,96	0,65	7,79	5,98	6,09	6,32	7,79	9,32	9,67	9,84
2	9	2,61	6,77	4,97	1,49	0,50	5,21	2,81	3,28	4,07	5,21	6,05	6,54	6,70
3	5	3,94	9,20	5,98	2,06	0,92	5,52	4,02	4,21	4,61	5,52	6,62	8,17	8,89
4	7	1,60	7,95	3,76	3,63	1,37	1,74	1,61	1,63	1,67	1,74	4,85	6,71	7,58
5	6	1,93	5,46	4,12	1,46	0,60	4,60	2,11	2,52	3,41	4,60	5,21	5,36	5,43
6	13	2,19	6,26	4,51	1,17	0,32	4,50	2,59	3,51	3,94	4,50	5,09	5,75	6,11
7	11	2,85	7,68	5,13	1,64	0,50	4,66	3,01	3,38	4,51	4,66	5,60	7,63	7,67
8	9	1,08	7,17	4,11	2,05	0,68	4,05	1,36	2,00	2,72	4,05	5,28	6,65	7,01
9	4	3,71	4,43	4,12	0,37	0,19	4,23	3,74	3,81	3,97	4,23	4,33	4,39	4,42
10	4	4,31	4,81	4,56	0,35	0,18	4,56	4,33	4,36	4,44	4,56	4,69	4,76	4,80
11	5	1,54	7,82	5,32	3,33	1,49	6,59	1,84	2,55	4,07	6,59	7,21	7,57	7,75
12	7	3,07	4,51	3,87	0,62	0,23	3,81	3,12	3,25	3,51	3,81	4,47	4,49	4,51
13	5	0,92	5,10	3,45	1,61	0,72	4,03	1,16	1,73	2,94	4,03	4,24	4,76	5,00
14	3	1,86	3,65	2,80	0,90	0,52	2,88	1,92	2,06	2,37	2,88	3,27	3,50	3,60

Sexo masculino

Edad	N	min	max	media	DE	SE	mediana	p3%	p10%	p25%	p50%	p75%	p90%	p97%
1	8	7,21	9,80	8,17	1,19	0,42	7,84	7,22	7,26	7,33	7,84	8,68	9,35	9,67
2	18	1,86	8,38	5,43	2,15	0,51	4,99	2,11	2,63	4,29	4,99	7,02	7,91	8,26
3	17	4,36	7,36	5,72	1,03	0,25	5,57	4,45	4,66	4,95	5,57	6,58	6,93	7,23
4	19	1,90	12,03	4,84	2,79	0,64	4,18	1,93	2,16	3,22	4,18	5,29	8,20	10,98
5	20	3,71	7,58	5,23	1,13	0,25	4,86	3,78	4,00	4,54	4,86	5,89	6,58	7,22
6	13	0,00	21,06	6,00	6,16	1,71	3,68	0,91	3,04	3,19	3,68	5,01	14,48	19,09
7	7	1,80	6,30	3,99	2,09	0,79	3,93	1,88	2,08	2,49	3,93	5,42	5,95	6,19
8	9	-0,10	5,59	3,63	1,98	0,66	4,10	0,42	1,64	3,48	4,10	4,65	5,16	5,46
9	12	1,30	4,79	3,22	1,12	0,32	3,32	1,54	2,12	2,72	3,32	3,84	4,33	4,65
10	13	2,43	7,98	4,42	1,69	0,47	4,27	2,48	2,61	3,10	4,27	5,20	6,24	7,46
11	12	0,75	4,35	3,38	1,18	0,34	3,78	1,02	1,66	3,53	3,78	4,04	4,32	4,34
12	8	2,46	6,02	4,32	1,32	0,47	4,40	2,49	2,57	3,53	4,40	5,27	5,78	5,95
13	6	0,60	5,67	3,83	2,38	0,97	4,53	0,86	1,47	2,77	4,53	5,59	5,64	5,66
14	3	4,35	4,94	4,65	0,42	0,24	4,65	4,37	4,41	4,50	4,65	4,79	4,88	4,92

Tabla 1. Velocidad de crecimiento anual en cm/año separada por sexos
*1 Desviación estandar *2 Error estandar

02/d1-014 *Displasias óseas*
RESPUESTA DEL TRATAMIENTO CON VOSORITIDA EN 33 PACIENTES CON ACONDROPLASIA DURANTE EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

Gallego-Gutiérrez, Silvia[1]; Leiva-Gea, Isabel[1]; Barreda-Bonis, Ana Coral[2]; Riaño-Galán, Isolina[3]; Martínez-Moya, Gabriela[4]; De Toro-Codes, Marta[4]; Ariza-Jiménez, Ana Belén[5]; Jiménez-Crespo, Belén[6]; Peinado-Garrido, Ana María[7]; Domínguez-Riscart, Jesús[8]; Lechuga-Sancho, Alfonso[8]; Moreno-Jabato, Fernando[9]; Leiva-Gea, Antonio[10].

[1]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [4]Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España; [5]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [6]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; [7]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; [8]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [9]Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España; [10]Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Introducción
La acondroplasia (ACH) es la displasia esquelética con talla baja desproporcionada más frecuente. La

aprobación de vosoritida ha supuesto un hito en el abordaje de la ACH al ser el primer tratamiento etiológico de la enfermedad. Esta aprobación se sustentó en los ensayos BMN 101- 202 (fase 2) y BMN 111-301 (fase 3) con 121 niños (5 y 18 años) tratados con una dosis diaria de vosoritida (15 µg/kg/día) donde se objetivó una ganancia de talla de 1,57 cm/año a favor del grupo tratado. Otras comunicaciones de los estudios de extensión muestran una ganancia mantenida de talla de 6 cm tras 4 años de tratamiento (1,5 cm/año) en niños mayores de 2 años y una ganancia de 1 SDS de talla (tablas CDC, no específicas de población con ACH) (+ 0,25 SDS/año).

Objetivo
Evaluar la eficacia en mejoría de talla en una cohorte de pacientes con acondroplasia tras un año de tratamiento con vosoritida.

Material y métodos
Estudio ambispectivo de carácter multicéntrico de 7 centros nacionales, utilizando plataforma digital de evaluación Achondrocalc, que ha permitido el registro de pacientes con acondroplasia. Se recogieron datos demográficos, antecedentes personales y familiares, parámetros de crecimiento, terapias y evolución. Se estandarizan datos auxológicos con tablas específicas para acondroplasia (Neumeyer, 2020), incluyendo peso, talla, IMC, perímetro cefálico, talla sentado y envergadura. Análisis posterior de la eficacia del tratamiento de la cohorte y ajustado a sexo.

Resultados
33 pacientes (20 masculino/13 femenino). Edad media de evaluación 6,92 años (DS 4,01). Edad inicio tratamiento 5,9 años (DS 3,9). La modificación de talla en SDS ajustada por tablas de Neumeyer y diferenciada por sexo puede verse en Tabla 1. En la cohorte global se objetiva al año de tratamiento incremento en SDS de talla es +0,359. Ajustado a sexo se observa ganancia superior en el sexo masculino de SDS en sexo masculino (+0,789 SDS vs 0.225 SDS).

Conclusiones
El uso de la plataforma digital Achondrocalc® de uso compartido en territorio nacional ha permitido el registro multicéntrico de pacientes con acondroplasia y la evaluación de un tratamiento de alto impacto económico recién implantado. El análisis del crecimiento y proporcionalidad ha sido estandarizado con tablas de población específica. Este estudio supone una referencia basal nacional para ver la eficacia en vida real de esta terapia, identificación precoz de pacientes respondedores y no respondedores e identificar la influencia de otras variables independientes en su respuesta, así como posibilitar la farmacovigilancia.

Tabla 1.

COHORTE	media	sd	Mediana
SDS basal cohorte	0.9194	1.776	0.5556
SDS post cohorte	1.3607	2.3172	0.9149
SDS basal masculino	1.2909	2.141	0.5588
SDS post masculino	1.9033	2.7311	1.3478
SDS basal femenino	0.7387	1.5707	0.5349
SDS post femenino	1.1219	2.087	0.7605

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.987

02/d1-015 *ADS*
VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE KLINEFELTER

Hernández Suyo, Andrea Alexandra[1]; Martín Costa, Ana[2]; Martínez García, José Andrés[2]; Ruiz Colodrero, Alejandra[2]; Labarta Aizpún, José Ignacio[2]; De Arriba Muñoz, Antonio[2].

[1]Hospital de Santa Bárbara, Soria, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
El síndrome de Klinefelter suele ser poco diagnosticado debido a su heterogeneidad clínica. Por ello, un diagnóstico temprano mejoraría el seguimiento de estos pacientes.

Objetivos
Describir las características antropométricas y del desarrollo puberal de pacientes con síndrome de Klinefelter durante el seguimiento en la infancia y adolescencia.

Material y métodos
Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con síndrome de Klinefelter controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario entre 1980-2023. De 80 pacientes, se excluyeron 18 (por pérdida en el seguimiento, no datos en la historia clínica); obteniendo una muestra de 62 pacientes. Se registró el motivo del estudio genético, cariotipo y si el diagnóstico fue antenatal o perinatal, o posterior al nacimiento. Las variables antropométricas fueron recogidas de forma anual, desde el momento del diagnóstico hasta los 18 años. Se incluyó el peso, longitud/talla, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC). Se realizó el análisis estadístico mediante SPSS Statistics. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación.

Resultados
El 80% presenta un cariotipo 47,XXY (n = 50), seguido por mosaicismos (n = 8) y variantes (n = 4). De

los pacientes diagnosticados de forma precoz (n = 41), el 66% fue mediante el cribado de recién nacidos varones por el estudio de la cromatina de Barr (n = 27). El 34% fue diagnosticado posterior al nacimiento (media de 5,84 ± 4,57 años). El retraso psicomotor y/o del lenguaje fueron los principales motivos que orientaron al estudio genético. La antropometría perinatal fue similar a la media poblacional (peso: -0,75 ± 1,18 DE; longitud: -0,61 ± 1,29 DE; perímetro cefálico: -0,27 ± 0,93 DE). La media de talla alcanzada a los 18 años fue 178,66 ± 7,44 cm (0,35 ± 1,19 DE; n = 24). El 77% alcanzó su talla genética en la revisión de los 18 años. La edad de inicio del desarrollo puberal en la muestra fue a los 12,87 ± 1,43 años. El volumen testicular máximo que alcanzaron fue 6,58 ± 5,90 cc. El 29% recibió tratamiento con testosterona (n = 18). La edad al inicio del tratamiento fue a los 14,03 ± 3,78 años (diagnóstico prenatal: 14,44 ± 2,40 años; posnatal: 13,61 ± 4,92 años). No hubo diferencias significativas en las variables antropométricas entre el grupo de pacientes tratados o no con testosterona. En las revisiones anuales de los pacientes, la talla fue en aumento progresivo, siendo los de mayor cambio de los 2 a 3 años (-0,47 ± 1,07 DE a -0,09 ± 0,97 DE; p = 0,008), de 3 a 4 años (-0,09 ± 0,97 DE a 0,20 ± 1,17 DE; p = 0,001) y de 4 a 5 años (0,20 ± 1,17 DE a 0,53 ± 1,38 DE; p = 0,001). A partir de los 17 años, hubo un descenso de talla respecto del control a los 16 años (0,69 ± 1,01 DE a 0,58 ± 1,07 DE; p = 0,001), así como de los 18 a los 17 años (0,58 ± 1,07 DE a 0,35 ± 1,19 DE; p = 0,001). Se observó un descenso de VC de la revisión a los 13 años frente a los 12 años (-0,91 ± 2,27 DE vs 0,61 ± 2,59 DE; p = 0,007). Posteriormente, la VC presentó un aumento de 0,96 ± 2,63 DE a los 15 años comparado con los 14 años (-1,06 ± 2,37 DE a -0,10 ± 2,62 DE; p = 0,025), y de 0,93 ± 1,99 DE a los 16 años comparado con los 15 años (-0,10 ± 2,62 DE a 1,03 ± 2,59 DE; p = 0,068).

Conclusiones

La mayoría de pacientes con síndrome de Klinefelter alcanzaron su talla genética a los 18 años. La edad de inicio del desarrollo puberal fue alrededor de los 12 años. A lo largo del seguimiento, la mayor ganancia ponderoestatural se observa durante los primeros 5 años y posteriormente desde los 14 hasta los 16 años.

Tabla 1. Evolución de las variables antropométricas (expresadas en desviación estándar) en la muestra.

Edad	Variables antropométricas (DE)							
	Peso		Talla		IMC		VC	
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	N	Media ± DE	N	Media ± DE
1 año	35	-0,77±0,87	36	-0,49±1,05	35	-0,60±1,08	30	2,49±2,50
2 años	34	-0,47±0,84	34	-0,47±1,07	34	-0,25±0,93	32	1,62±1,32
3 años	30	-0,31±0,66	30	-0,09±0,97	30	-0,34±0,77	29	1,26±1,15
4 años	34	0,12±1,00	34	0,20±1,17	34	0,01±0,76	30	1,09±1,23
5 años	32	0,41±1,06	32	0,53±1,38	32	0,18±0,80	30	1,28±1,30
6 años	34	0,27±1,05	34	0,42±1,16	34	0,06±0,84	33	1,23±1,32
7 años	35	0,13±1,10	35	0,26±1,15	35	-0,01±0,91	30	0,60±1,19
8 años	37	0,27±1,12	37	0,52±1,19	37	0,04±0,94	31	0,83±1,14
9 años	33	0,09±1,03	33	0,48±1,23	33	-0,13±0,96	31	0,78±1,31
10 años	37	0,14±0,92	38	0,58±1,09	37	-0,10±0,79	33	0,69±1,56
11 años	38	0,12±1,05	38	0,62±1,19	38	-0,15±0,91	36	1,14±1,99
12 años	38	0,03±1,10	38	0,43±1,24	38	-0,21±0,86	37	0,61±2,59
13 años	38	0,14±1,23	38	0,41±1,19	38	-0,11±0,94	38	-0.91±2,27
14 años	34	-0,12±0,94	34	0,57±1,09	34	-0,44±0,83	32	-1,06±2,37
15 años	34	0,01±1,13	34	0,57±1,04	34	-0,31±0,98	33	-0,10±2,62
16 años	28	0,01±1,04	28	0,69±1,01	28	-0,39±0,94	28	1,03±2,59
17 años	28	-0,01±1,26	28	0,58±1,07	28	-0,31±1,19	27	0,54±1,92
18 años	24	-0,07±1,12	24	0,35±1,19	24	-0,26±1,00	23	0,07±1,09

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.988

02/d1-016 *Genética*

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA TALLA BAJA MEDIANTE EXOMA COMPLETO: ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS Y RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES

Arroyo Ruiz, Ramón[1]; Sus Usero, José[1]; Urbano Ruiz, Cristina[1]; Valladares, Ana Isabel[2]; Bahíllo Curieses, Pilar[3]; Gil, Teresa[4]; Rupérez, Sara[5]; Blanco Barrio, Amaya[6]; García, José Antonio[7]; Quiroga, Rocío[8]; Arias Consuegra, Miguel Ángel[9]; Regueras, Laura[8]; Martín Armentia, Sara[4]; Bartolomé, María José[3]; Bajo, Ana Fe[1]; Martín, Montserrat[1]; Arteta, Elena[8]; Pérez Carbonero, Lucía[1]; Lorenzo Hernández, Sandra Milagros[1]; Heredero, David Hansoe[1]; García Berrocal, María Belén[1]; García, María Jesús[1]; Marcos Vadillo, Elena[1]; Isidoro García, María[1]; Prieto Matos, Pablo[1].

[1]Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Hospital de Segovia, Segovia, España; [3]Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; [4]Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España; [5]Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España; [6]Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; [7]Hospital de Soria, Soria, España; [8]Hospital Universitario de León, León, España; [9]Hospital de El Bierzo, Ponferrada, España.

Introducción

La talla baja es un motivo de consulta frecuente en pediatría, con una etiología variada que incluye factores endocrinos, genéticos y otros. Las causas genéticas son especialmente heterogéneas e involucran genes relacionados con el crecimiento óseo, la diferenciación celular y la regulación hormonal. El diagnóstico de estas formas genéticas puede abordarse mediante diferentes estrategias, como el estudio de genes candidatos, paneles de genes o la secuenciación del exoma completo (WES).

Objetivos

Evaluar una cohorte de pacientes con talla baja mediante el estudio de WES para identificar variantes genéticas asociadas y analizar el rendimiento diagnóstico de esta técnica.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y observacional en una cohorte de pacientes con talla baja. El WES se llevó a cabo en un único laboratorio y se secuenció

con el NextSeq 500 (Illumina; San Diego, CA). Cada WES fue evaluado por al menos dos genetistas. Se recogieron datos antropométricos, clínicos, sospecha diagnóstica, hallazgos genéticos y diagnóstico final. Los resultados del WES se clasificaron como "totalmente informativo", "parcialmente informativo" si la variante identificada no justificaba por completo la clínica (incluyendo variantes de significado incierto o patógenas en enfermedades recesivas) y "no informativo".

Resultados
Se analizaron datos de 284 pacientes a quienes se les realizó secuenciación de WES. El 50,0% eran mujeres, con una edad de 9,66 ± 4,52 años, una talla diana de -1,29 ± 0,85 DE y una talla de -2,73 ± 0,81 DE, con disarmonía en el 15,9%. El 21,8% fue pequeño para la edad gestacional, el 20,8% presentaba alteraciones del neurodesarrollo, el 12,3% alteraciones óseas y los valores de IGF1 eran de -1,02 ± 1,28 DE.

El WES fue "totalmente informativo" en el 27,1% de los casos, "parcialmente informativo" en el 14,4% y "no informativo" en el 58,5%. Se describieron 5 casos con variantes del número de copias, mientras que el resto presentaba variantes de un solo nucleótido en un total de 73 genes distintos. Los genes se asociaron con displasias óseas en 47 casos (5 SHOX, 4 FGFR3, 3 ACAN, 2 NPR2, 2 COL2A1, 2 IHH, entre otros), en 12 casos con genes relacionados con la GH (4 IGF1R, 2 GHR, entre otros), en 13 casos con genes de la vía RAS (8 PTPN11, 2 NF1, entre otros) y en 42 con otros genes.

La sospecha de un cuadro específico, la presencia de alteraciones del neurodesarrollo o de anomalías óseas se asociaron con una mayor probabilidad de identificar una variante concluyente en el WES ($p < 0,05$). Al comparar la sospecha inicial con el diagnóstico final, en los pacientes con sospecha de alteración en el eje de la GH, el 21,7% la confirmó, mientras que el 8,6% recibió un diagnóstico de displasia ósea y el 17,9% de un trastorno sindrómico. En los casos sin una sospecha inicial, el 15% presentó variantes en genes de displasia ósea

Conclusiones
El estudio del exoma completo permitió identificar variantes genéticas asociadas a la talla baja en una proporción significativa de pacientes, evidenciando una alta heterogeneidad genética. Aunque los datos de sospecha clínica permiten orientar el diagnóstico en un número considerable de casos, los resultados del WES revelaron etiologías genéticas distintas en muchos de ellos, lo que respalda su utilidad como herramienta en la evaluación genética de la talla baja.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.989

02/d2-017 *Gónadas-Pubertad*
INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE CRIPTORQUIDIA

Rivero Martín, M.ª José[1]; García Pimentel, Belén[1]; Sánchez Escudero, Verónica[2]; García Rastrilla, Rut[3]; Vidal Esteban, Arantxa[1]; Expósito Raspeño, Mónica[2]; Oros Milian, Eugenia[3]; Lara Orejas, Emma[4]; Alcázar Villar, M.ª José[1]; García-Ochoa Fernández, Elena[1]; González Vergaz, Amparo[2].

[1]Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España; [2]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [3]Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, España; [4]Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, España.

Introducción
La criptorquidia es la anomalía congénita genitourinaria más frecuente en el varón. Su prevalencia oscila entre el 1-8% de los recién nacidos (RN), con importantes diferencias entre zonas geográficas. En prematuros puede ascender al 30%. No están publicados datos de prevalencia en España. Están descritos como factores de riesgo el bajo peso al nacimiento y la prematuridad, y podrían asociarse otros como la insuficiencia placentaria, HTA y tabaquismo. Cada vez existen más comunicaciones en relación al posible papel de disruptores químicos en la aparición de criptorquidia y otras anomalías asociadas como el hipospadias.

Objetivos
Determinar la incidencia de criptorquidia al nacimiento, características epidemiológicas y presencia de disruptores endocrinos en las profesiones parentales.

Materiales y métodos
Estudio prospectivo multicéntrico de casos y controles en RN desde 01-11-2023 al 30-10-2024. Por cada caso se recogieron 2 controles

Se incluyen niños con diagnóstico de criptorquidia o testículo retráctil en la primera semana de vida, con menos de 60 días en el momento de inclusión y firma del consentimiento informado.

Se recogen variables clínicas y epidemiológicas: parto, localización, malformaciones, tóxicos en la madre y/o padre, profesión de progenitores, antecedentes familiares de patologías ginecológicas/urológicas. Niveles de FSH, LH, testosterona libre, inhibina B, cariotipo en bilaterales, ecografía abdominoescrotal. Se analizan 4 categorías profesionales descritas como de riesgo por contacto con disruptores endocrinos: Agricultura (pesticidas, insecticidas clorados, fungici-

das), Industria (bisfenol A, bifenilos policlorados, dioxinas), Limpieza y Peluquería (ftalatos y parabenos).

Las variables cuantitativas se expresan en medias y su desviación estándar y en caso de asimetría, en mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresan en proporciones (porcentajes). Como medida de asociación se utiliza la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético.

Resultados
La tasa de incidencia de criptorquidia fue de 0,46 casos por 100 recién nacidos/año [IC 95: 0,26-0,75], 16 casos en 3461 RN. 12 aceptaron participar en el estudio (75%).

El 83% de los partos en los casos fueron eutócicos y un 17% cesáreas, con una EG de 39,2 semanas (DE: 1,2). En los controles hubo 5 niños con prematuridad (24%), y ninguno en los casos (p: ns). El peso medio en los casos fue mayor 3493 g (DE: 87) que en los controles 3190 g (DE: 497), p < 0,05.

En ninguno de los casos se utilizaron técnicas de reproducción asistida frente al 16,7% de los controles (p: ns).

La edad media materna en los casos fue 31,3 años (DE: 7,5) y la paterna 31,6 años (DE: 6,2). No hubo diferencias con la edad parental de los controles.

La criptorquidia fue bilateral en el 25%, con cariotipo 46,XY en todos ellos. En el 33,3% de los casos hubo otra malformación urinaria asociada.

Los valores mediana y cuartiles de FSH, LH y testosterona se exponen la figura 1.

En 5 casos y en 2 controles, la profesión materna y/o paterna correspondía a alguna de las categorías relacionadas con la exposición a disruptores endocrinos. OR de 6,8 (IC 95: 1,1-43,4), p < 0,05.

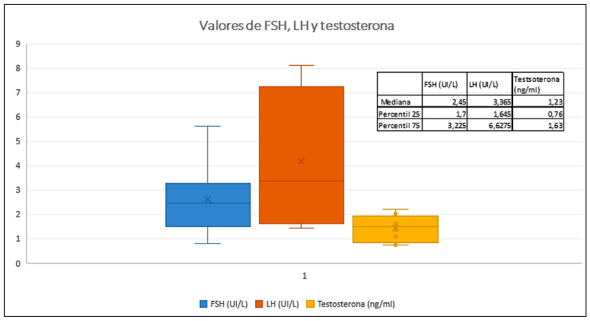


Figura 1.

No hubo diferencias en los antecedentes de consumo de alcohol ni tabaco.

Conclusiones
La incidencia de criptorquidia en RN en nuestra área es de 0,5 casos * 100 RN vivos, por debajo de lo descrito en otras zonas geográficas.

La exposición a disruptores endocrinos en el ámbito laboral de los progenitores aumenta el riesgo de criptorquidia en la descendencia.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.990

02/d2-018 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO EN SÍNDROME NEFRÓTICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Arias, Cristina[1]; Carcavilla, Atilano[2]; Bueno, Gloria[3]; Melgosa, Marta[2]; Collar, Paula[2]; González, Isabel[2].

[1]Hospital Rey Juan Carlos, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción
El síndrome nefrótico (SN) es una enfermedad renal frecuente en la población pediátrica, caracterizada por proteinuria masiva que conlleva pérdida de proteínas de alto peso molecular, como la albúmina y otras proteínas trasportadoras como la globulina fijadora de tiroxina (TBG). El hipotiroidismo es una de las complicaciones menos estudiadas del SN, pese a su relevancia clínica. Se estima una prevalencia del 20-40% de hipotiroidismo en SN en pacientes pediátricos. Entre los factores clásicamente relacionados con el desarrollo de hipotiroidismo en estos pacientes se encuentran el grado de hipoalbuminemia, la duración de la enfermedad y la corticorresistencia.

Objetivos
Estudiar la prevalencia y factores asociados al desarrollo de hipotiroidismo en síndrome nefrótico en un hospital infantil de tercer nivel, y así como comparar la prevalencia entre distintas etiologías del SN (congénito vs idiopático) y evaluar la influencia de variables como la edad, duración de la enfermedad del SN, niveles de albúmina, tipo de SN etc.

Material y métodos
Se realizó un estudio observacional de pacientes pediátricos diagnosticados de SN entre enero de 2009 y septiembre de 2023, con seguimiento clínico en Nefrología Infantil en el Hospital Universitario La Paz. Se evaluaron variables como sexo, edad, tipo de SN, tipo de alteración tiroidea (hipotiroidismo franco, hipotiroidismo subclínico, síndrome eutiroideo enfer-

mo), tiempo de aparición del hipotiroidismo, niveles albúmina, necesidad de tratamiento con levotiroxina, duración de la enfermedad, presencia de anticuerpos antitiroideos etc. Finamente se llevó a cabo un análisis de regresión logística para identificar factores asociados con las alteraciones tiroideas.

Resultados
Se incluyeron 82 pacientes con SN con edades comprendidas entre 0 y 15 años (69 con SN idiopático y 13 con SN congénito). La mayoría fueron varones (61%). Se observó una prevalencia de alteraciones tiroideas del 53,7%, siendo el hipotiroidismo franco (HT franco) y el hipotiroidismo subclínico (HTS) las formas más frecuentes, seguido del síndrome eutiroideo enfermo. Los pacientes con etiología congénita presentaron una prevalencia significativamente mayor de alteraciones tiroideas (84,6%) en comparación con aquellos con SN idiopático (47,8%), (IC 95% 1,84-445). El grupo de pacientes con SN idiopático tuvo un aumento considerable de alteraciones tiroideas en aquellos clasificados como corticorresistentes. El tiempo medio para la aparición de hipotiroidismo (HT) fue de 2,5 años para el HT franco (rango 0-10, años). Un total de 11 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina. Se encontró autoinmunidad tiroidea sólo en 2 pacientes, uno de ellos desarrolló HT franco. La duración de la enfermedad tuvo un promedio de 4,8 años (IC 3,98-5,64), sin encontrar asociación estadística con desarrollo de HT. Se encontró asociación significativa entre niveles más bajos de albúmina y el desarrollo de alteraciones tiroideas ($p < 0,05$). Además, La regresión logística mostró que la hipoalbuminemia y el tipo de SN fueron los principales factores asociados con desarrollo de hipotiroidismo.

Conclusiones
La prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes pediátricos con SN fue más elevada que en otros estudios, en el caso de los pacientes con SN congénito destaca una alta proporción de pacientes con hipotiroidismo franco. Las variables que más se relacionaron con el desarrollo de hipotiroidismo fueron la hipoalbuminemia y la etiología congénita. Este estudio pone de manifiesto la importancia de una monitorización frecuente del perfil tiroideo en este tipo de pacientes.

02/d2-019 *Tiroides*
PACIENTES CON DISHORMONOGENIA TIROIDEA Y VARIANTES EN *DUOX2:* DESCRIPCIÓN MOLECULAR Y CLÍNICA, Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Baz Redón, Noelia[1]; Antolín Mate, María[2]; Clemente León, María[1]; Campos Martorell, Ariadna[1]; Mogas Viñals, Eduard[1]; Fernández Cancio, Mónica[1]; Zafón, Elisenda[2]; García Arumí, Elena[2]; Soler Colomer, Laura[1]; González Llorens, Núria[1]; Aguilar Riera, Cristina[1]; Camats Tarruella, Núria[1]; Yeste Fernández, Diego[1].

[1]Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) – Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona, España; [2]Área de Genética Clínica y Molecular, HUVH, Barcelona, España.

Introducción
La dishormonogenia tiroidea (DT) es un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas causadas por el defecto total o parcial en la síntesis o secreción de hormonas tiroideas. Su expresión clínica es muy variable, con formas clínicas que van desde el hipotiroidismo subclínico al desarrollo de bocio. El conocimiento cada vez más preciso de los procesos y actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis de las hormonas tiroideas ha permitido identificar un importante número de genes implicados. Concretamente, los defectos de organificación del yodo se incluyen las alteraciones de la yodación de la tiroglobulina, que puede ser causada por defectos en el sistema de generación de H_2O_2. Se ha descrito que la oxidasa DUOX2 (gen *DUOX2*, OMIM: 606759) forma parte de este sistema y variantes en su gen pueden causar defectos totales o parciales en la yodación y heterogeneidad clínica, desde hipotiroidismo congénito transitorio hasta permanente.

Objetivos
El objetivo de este estudio fue realizar una caracterización molecular y correlación genotipo-fenotipo en pacientes con DT y variantes candidatas en *DUOX2*.

Materiales y métodos
Se han analizado 160 pacientes pediátricos con DT provenientes del programa catalán de cribado neonatal mediante técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de genes (*ANO1, DUOX1, DUOX2, DUOXA2, IYD, PAX8, TG, TPO, TSHR, SLC26A4* y *SLC5A5*).

Resultados
Un total de 31 (19,38%) pacientes del programa catalán de cribado neonatal presentaron variantes en *DUOX2* que podrían explicar su fenotipo. Quince (48,39%) pacientes fueron heterocigotos compuestos, 10 (32,26%) heterocigotos y 4 (12,90%) homocigotos. Además, 8 (26,67%) de estos pacientes presentaron variantes en otros genes causantes de DT: 4 en *TG*, uno en *TPO*, uno en *DUOX1*, uno en *DUOXA2* y uno en *ANO1*. Se describieron un total de 35 variantes, 10 (28,57%) de estas variantes no habían sido reportadas previamente en la literatura. La variante más frecuente en nuestra cohorte fue c.2895_2898del/p.(Phe966SerfsTer29), clasificada como patógena se-

gún estudios funcionales reportados. El diagnóstico final de esta cohorte fue DT permanente en 21 pacientes y DT transitoria en 10, según reevaluación y/o necesidad de tratamiento con levotiroxina.

Conclusiones
Dado que un número importante de variantes detectadas no se han descrito en la literatura o tienen un significado incierto, el diseño de estudios funcionales *in vitro* permitiría estudiar su patogenicidad y confirmar *DUOX2* como gen causante. No se pudo identificar una correlación clara genotipo-fenotipo, por lo que es conveniente su reevaluación a pesar de una confirmación diagnóstica a nivel genético.

Estos resultados han sido publicados previamente en un artículo científico en 2024.

02/d2-020 *Tiroides*
ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON DISHORMONOGENIA TIROIDEA Y VARIANTES EN EL GEN DE LA TIROPEROXIDASA
Fernández-Cancio, Mónica; Antolín, María; Clemente León, María; Campos Martorell, Ariadna; Mogas Viñals, Eduard; Baz Redón, Noelia; Leno Colorado, Jordi; Comas Armangué, Gemma; García Arumí, Elena; Soler Colomer, Laura; González Llorens, Núria; Camats Tarruella, Núria; Yeste Fernández, Diego.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción
La peroxidasa tiroidea (TPO) es una enzima que se encuentra en la membrana apical de los tirocitos y que cataliza la oxidación del yodo, desempeñando un papel clave en la biosíntesis de hormonas tiroideas. Los defectos en el gen TPO dan lugar a dishormonogenia tiroidea (THD), con hipotiroidismo congénito (HC) permanente. Hasta la fecha, se han identificado cerca de 200 variantes distintas en el gen *TPO* que se heredan de forma autosómica recesiva.

Pacientes y métodos
Se incluyeron un total de 160 pacientes procedentes del Programa de Cribado Neonatal de HC de Cataluña con THD. Se realizó un panel de secuenciación de alto rendimiento de los principales genes implicados en la regulación de la hormonogenia tiroidea para identificar aquellas variantes en el gen *TPO* que pueden estar relacionadas con el fenotipo de los pacientes.

Resultados
En el total de los 160 pacientes, se han identificado 23 variantes distintas en el gen *TPO* en 20 pacientes. Seis de estas variantes (26,1%) no han sido descritas previamente en la literatura. En 15 pacientes de 13 familias distintas (9,4% de la cohorte) las variantes en *TPO* están en heterocigosis compuesta (10/15) o en homocigosis (5), siendo esta la causa de la THD que presentan. Todos ellos presentan un HC permanente severo y 3 de ellos presentan bocio multinodular a pesar de que siguen tratamiento sustitutivo regular con L-tiroxina. Un paciente presenta una sola variante en heterocigosis simple y un HC transitorio, y cuatro pacientes presentan variantes en *TPO* en heterocigosis simple y otra/s variante/s en alguno de los otros genes secuenciados en el panel (*PAX8, TG, SLC5A5, DOUX2*), de los cuales 2 presentan un HC permanente severo y 2 un HC transitorio.

Conclusiones
En este estudio, se han identificado 6 variantes nuevas en el gen TPO que no han sido previamente reportadas en la literatura. Un 9,4% del total de 160 pacientes con HC presentan variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen TPO que explican su fenotipo y presentan, además, un HC permanente severo. Las variantes del gen TPO que se presentan en heterocigosis simple no parecen asociadas al fenotipo de los pacientes siendo éste menos severo.

02/d2-021 *Tiroides*
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Ibarra Solís, Silvia; Salamanca Fresno, Luis; Guerrero-Fernández, Julio; Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma; Aragón Ramos, Paula; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) pediátrico es infrecuente, con incidencia creciente. Es más agresivo que en adultos, con mayor afectación ganglionar y metástasis, pero excelente supervivencia. Se describe la evolución de una serie de casos en un hospital terciario.

Material y métodos
Estudio retrospectivo, 27 pacientes pediátricos con CDT diagnosticados desde 2006 hasta la actualidad, recogiéndose datos clínico-patológicos, terapéuticos y evolución. Análisis estadístico realizado con SPSS®.

Resultados
Edad media al diagnóstico 12 años (DE 3,55), 77,8% mujeres. Seguimiento 61 meses (rango 6-128).

Motivos de diagnóstico: tumoración cervical (66,7%), hallazgo durante seguimiento ecográfico (20,8%), bocio (8,3%) y hallazgo incidental (4,1%).

Se hallaron antecedentes relevantes como otros tumores previos (2), TPH (1), quimioterapia(3), radioterapia(1), variantes patógenas germinales en DICER1 (1), RET (1), NF1(1), antecedente familiar de CDT (2 casos), hipertirotropinemia (5), bocio (6), tiroiditis ecográfica con autoinmunidad tiroidea (6) y autoinmunidad tiroidea aislada (2).

Todos los CDT fueron nódulos sólidos/mixtos (calcificaciones en 14 pacientes), salvo uno de aparición sobre quiste tirogloso. La PAAF concluyó: Bethesda VI (59,1%), Bethesda V (27,3%), IV (9%) y no concluyente (4,6%). Se clasificaron tras cirugía en riesgo alto (50%), intermedio (15,4%) y bajo (34,6%) según la ATA. En los últimos 5 años un 75% fueron de riesgo intermedio/alto versus 57% en el periodo anterior. Se realizó tiroidectomía total en todos, vaciamiento recurrencial en 63% y lateral en 52%. El 73,9% presentó foco tumoral único, 4,4% dos focos y 21,7% múltiples (afectación bilateral en 25%).

Todos los CDT fueron papilares: variantes clásica (60%), folicular (12%), células altas (12%), esclerosante difusa (12%), y trabecular (4%). Un 25% de los casos presentaban tiroiditis autoinmune la muestra anatomopatológica. Se detectaron variantes patógenas en RET en 8/15 muestras, BRAF en 4/22 y NTRK en 0/11. El 87,5% de variantes en RET afectaron a menores de 15 años, frente al 20% de variantes en BRAF.

El 72% de los pacientes presentó hipocalemia postquirúrgica (33% permanente) y el 11% parálisis recurrencial (33% permanente).

Se trató con radioyodo al 93% de los casos (riesgo intermedio o alto y/o variantes histológicas agresivas), administrándose dosis única (72%; 50-125 mCi), 2 dosis (16%; 150-300 mCi) o múltiples dosis (12%; 250-317 mCi).

La adherencia al tratamiento con levotiroxina fue adecuada en 89% de los pacientes (niveles de TSH suprimidos) y errática en 11% (hipertirotropinemia intermitente).

El 44% presentó enfermedad residual (48% locorregional; 58% a distancia). Se reintervino al 42%.

Un 76,9% de pacientes de alto riesgo presentó enfermedad residual, versus 25% de riesgo intermedio y 0% de bajo riesgo ($p < 0,001$); 71,4% de variantes histológicas agresivas versus 27,8% en menos agresivas (clásica y folicular) (p 0,075); 75% de pacientes con variantes en RET versus 14,3% con RET no alterado (p 0,041). Cinco pacientes recibieron 50 mCi inicialmente: tres, de bajo riesgo, no recidivaron, mientras dos, de alto riesgo, recidivaron.

El 55,5% estaban vivos libres de enfermedad al finalizar seguimiento, 18,5% presentaba enfermedad locorregional y 25,9% enfermedad a distancia.

Conclusiones
El CDT fue más frecuente en mujeres. Se presentó con mayor riesgo según la ATA en los últimos años. La prevalencia de tiroiditis autoinmune fue superior a la de la población general. La enfermedad residual se asoció con alto riesgo, histología agresiva y variantes en RET. Estos hallazgos subrayan la importancia del análisis molecular en la valoración del riesgo. Se necesitan más estudios para determinar el papel de la tiroiditis en la incidencia y evolución del CDT.

02/d2-022 *Tiroides*
REEVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PREMATUROS DE MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN Y/O MENOS DE 1.500 G INGRESADOS EN UNA UNIDAD NEONATAL

Bosch, Cristina; Ardila Mejía, Gabriela; Alegre, Jorge; Campos, Ariadna; Muntaner, Alicia.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
El recién nacido pretérmino (RNPT) menor de 32 semanas y/o peso inferior a 1.500 g puede presentar alteración tiroidea en un período crítico del neurodesarrollo. Estas alteraciones pueden pasar desapercibidas en el cribado neonatal (sangre de talón), que sólo determina tirotropina (TSH). Por este motivo, las guías internacionales recomiendan realizar una reevaluación de la función tiroidea en estos pacientes añadida al cribado neonatal. Desde 2015, el protocolo en nuestro centro realizaba la analítica entre los 7-14 días de vida (ddv) y desde 2022 se realiza antes de los 10 ddv, coincidiendo con la retirada del catéter venoso, para disminuir el número de procedimientos dolorosos.

Objetivos
Comparar la prevalencia de disfunción tiroidea entre los dos períodos de estudio.

Métodos
Estudio observacional retrospectivo descriptivo. Revisión de historias clínicas de RNPT menores de 32 semanas y/o de peso inferior a 1500 g, nacidos en los períodos de 2015 a 2017 y 2022 a 2023, ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Definiciones: Hipotiroxinemia prematuridad (HP): T4 libre (T4L) <0,8 ng/dL con TSH ≤5 mU/L; hipotiroidismo congénito (HC): TSH ≥ 10 mU/L y T4L<0,8 ng/dL o TSH ≥20 mU/L independientemente del valor

de T4L; Hipertirotropinemia moderada (TSH 10-20 mU/L) o leve (TSH ≥ 5 mU/L), ambas con T4L normal.

Resultados
Se incluyeron 580 pacientes, distribuidos en dos periodos: 358 en el Periodo 1 (2015-2017) y 222 en el Periodo 2 (2022-2023). Entre ambos periodos no se encontraron diferencias significativas en el peso al nacer ni en la edad gestacional, aunque la incidencia de RCIU aumentó significativamente en el Período 2 (17% vs. 30,2%, p < 0,001).

Se han encontrado alteraciones tiroideas en 180 pacientes (31%) (8 HC; 25 Hipertirotropinemia moderada; 119 Hipertirotropinemia leve y 28 Hipotiroxinemia). De éstos recibieron levotiroxina 28 (4,8%): 8 por HC, 6 por Hipertirotropinemia moderada y 14 por Hipotiroxinemia).

La reevaluación de la función tiroidea se realizó más precozmente en el Período 2, con un aumento significativo de extracciones antes de los 10 ddv (69,4% vs. 1,7%, p < 0,001). En el periodo 2 los niveles de T4L fueron inferiores y hubo mayor porcentaje de neonatos con T4L <0,8 ng/dL (12,6% vs. 3,1%, p < 0,001), sin diferencias en los niveles de TSH. El número de pacientes tratados con levotiroxina fue significativamente mayor en el Período 2 (8,6% vs. 2,5%, p < 0,001), destacando el subgrupo de pacientes RCIU. Sin embargo, la cantidad de pacientes con tratamiento al alta no mostró diferencias significativas entre ambos períodos.

En el subgrupo de neonatos <1.000 g o <28 semanas (n = 245) se observó un aumento de las pruebas realizadas antes de los 10 ddv (66,7% vs. 2,7%, p < 0,001), presentando una T4L <0,8 ng/dL más frecuentemente. El inicio de tratamiento también fue superior en este subgrupo durante el Periodo 2, sin diferencias significativas respecto la frecuencia de tratamiento al alta.

Conclusión
La realización de las pruebas de función tiroidea antes de los 10 ddv se asocia a una mayor detección de hipotiroxinemia de la prematuridad y a un aumento significativo del tratamiento con levotiroxina. Pese a esto, no asocia mayor tratamiento al alta, permitiendo la retirada de levotiroxina durante el ingreso.

La prevalencia global de disfunción tiroidea en esta población es elevada, haciendo muy necesaria la realización de esta segunda determinación añadida al cribado neonatal.

El momento de realizar la analítica es discutible ya que se asocia a una mayor tasa de tratamiento e implica mayores controles analíticos.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.991

02/d2-023 *Metabolismo y nutrición*
TRATAMIENTO CON SETMELANOTIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

Guijo Alonso, Blanca; Martos Moreno, Gabriel Ángel; Argente, Jesús.

Hospital del Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una enfermedad rara, heterogénea, con afectación multisistémica incluyendo el desarrollo de obesidad de inicio precoz con hiperfagia. Los pacientes con SBB, presentan afectación del sistema ciliar primario, asociando disfunción orgánica multifactorial. Las variantes en algunos de los genes BBS se asocian con alteración de la expresión del receptor de leptina. Por este motivo, el tratamiento específico con el análogo de MC4R setmelanotida, está indicado en el tratamiento de estos pacientes, si bien la experiencia de su empleo es aún limitada.

Objetivos
1. Evaluar las características de la obesidad, base molecular y patrón de ingesta de una cohorte de 7 pacientes afectos de SBB previo a su tratamiento con setmelanotida;
2. Investigar el efecto del tratamiento con setmelanotida sobre la obesidad y sus comorbilidades metabólicas;
3. Describir los efectos adversos observados tras el tratamiento.

Pacientes y métodos
Estudio longitudinal retrospectivo de 7 pacientes (edad media de 11,26 ± 1,69 años) con diagnóstico molecularmente confirmado de SBB y obesidad (IMC > +2 SDS, 57,1% sexo masculino; 100% caucásicos, 71% puberales), que recibieron tratamiento con setmelanotida durante un tiempo medio de 2,60 ± 0,70 años. El IMC medio al inicio de la terapia fue de +5,17 ± 2,35 SDS. Se compararon los parámetros antropométricos y metabólicos previos y tras el inicio del tratamiento semestralmente hasta los 2,5 años de tratamiento, registrando los efectos adversos.

Resultados
El 42,9% de los pacientes presentaban variantes patógenas en *BBS1*, 28,5% en *BBS10*, y 14,3% en *BBS5* y en *BBS10*. Antes del tratamiento, el 85,7% refería ingesta compulsiva. Todos los pacientes habían iniciado la obesidad antes del año de vida.

Tras el inicio del tratamiento, el 66,6% de los pacientes refirieron una disminución de la ingesta compul-

siva, objetivándose una disminución significativa en el IMC medio de la cohorte a los 6 meses de tratamiento (-1,84 ± 0,95; IC: -0,97 a -2,7), al año (-2,15 ± 2,2; IC: -0,89 a -4,22) y a los dos años (-3,19 ± 2,33; IC: -0,52 a -6,91). Asimismo, se observó una disminución significativa de la insulinemia media (elevada en situación basal: 34 ± 32,5; IC: 10,9 - 97) y de los niveles de LDL colesterol (ambos $p < 0,05$) tras la instauración de la medicación. La disminución del IMC-SDS en porcentaje al año de tratamiento respecto al basal mostraba gran heterogeneidad entre pacientes: P1: 35%, P2: 40%, P3: 38%, P4: 45%, P5: 0,02%, P6: 0,07% y P7: 0,13%. El efecto adverso más frecuente fue la hiperpigmentación (100%), seguido de los síntomas gastrointestinales (42,9%) y afectación local en el lugar de inyección (14,3%). Todos ellos desaparecieron al retirar la medicación.

Conclusiones

1. El tratamiento con setmelanotida en pacientes con SBB muestra efectos beneficiosos en la reducción ponderal e ingesta compulsiva, así como en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.
2. Los efectos adversos observados fueron leves, resolviéndose al suspender el tratamiento. La hiperpigmentación fue el más frecuente.

02/d2-024 *Metabolismo y nutrición*

ESTUDIO DEL PERFIL METABOLÓMICO SÉRICO EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD: PREDICTORES DE REDUCCIÓN PONDERAL Y EFECTO DE LA RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Martos Moreno, Gabriel Ángel[1]; Chamoso Sánchez, David[2]; Barrios, Vicente[1]; Barbas, Coral[2]; Rupérez, Javier[2]; Argente, Jesús[1].

[1]Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; [2]CEMBIO, Madrid, España.

Introducción

La restricción de hidratos de carbono (R-HC) en adolescentes con obesidad determina una modificación de los sustratos energéticos y rutas metabólicas empleados para la obtención de energía. El estudio del perfil metabolómico ("metaboloma") sérico de adolescentes con obesidad y de las modificaciones de la R-HC sobre el mismo permitiría la caracterización de la respuesta metabólica adaptativa, con implicaciones diagnóstico-terapéuticas.

Objetivos

1. Evaluar el efecto de la obesidad sobre el "metaboloma" sérico en adolescentes.
2. Estudiar el efecto de una intervención nutricional con R-HC sobre dicho "metaboloma".
3. Investigar potenciales metabolitos predictores de reducción ponderal.

Pacientes y métodos

Estudio transversal de 40 controles (34 niñas; 14,23 ± 1,75 años; IMC -0,06 ± 0,57 SDS) y 60 adolescentes con obesidad grave (36 niñas), seguidos éstos prospectivamente durante 12 meses: 30 (14,81 ± 1,31 años; IMC +4,31 ± 1,34 SDS) con dieta R-HC (HC = 10% de aporte calórico diario meses 1-4; 30% meses 5-8 y 52% meses 9-12) y 30 (13,35 ± 1,65 años; IMC 4,58 ± 1,61 SDS) con dieta N-HC (HC = 52%). Se registraron sus características antropométricas, composición corporal (bioimpedancia), parámetros clínicos del metabolismo lipídico e hidrocarbonado y se estudiaron sus "metabolomas" séricos preintervención, a los 3 y 12 meses mediante una estrategia multiplataforma no dirigida combinando GC-MS (cromatografía gaseosa-espectrometría de masas), CE-MS (electroforesis capilar-MS) y LC-MS (cromatografía líquida-MS). Tras procesamiento de señal y multialineamiento, se aplicaron análisis uni- y multivariantes para comparar el "metaboloma" entre controles y pacientes y en estos últimos longitudinalmente en función de su intervención nutricional, generando curvas ROC sobre el "metaboloma" preintervención para identificar potenciales predictores de éxito (reducción de IMC >1 SDS a los 3 meses [n = 35]).

Resultados

Se identificaron 99 metabolitos con diferencias significativas (en análisis univariante y posterior multivariante) en sus concentraciones entre pacientes y controles, que implicaban fundamentalmente al metabolismo lipídico (glicerofosfolípidos, esfingolípidos y triglicéridos) y de los aminoácidos (alanina, ácido γ-aminobutírico, citrulina, creatinina, cisteína, glutamina, ornitina, fenilalanina, treonina, tirosina y aminoácidos de cadena ramificada (BCAA: valina, isoleucina y leucina).

El "metaboloma" de los dos grupos de pacientes mostró una distribución homogénea en modelo de análisis de componentes principales (PCA) preintervención, con una distribución diferencial entre grupos a los 3 meses de intervención (56 metabolitos). Las diferencias más significativas implicaban a los ácidos de cadena corta (3 hidroxibutírico, valérico, 2-ceto-3-metilvalérico) y metabolitos de aminoácidos (N-metil-prolina, prolina-betaína) y en menor medida a algunos aminoácidos, ácidos grasos libres, esfingomielinas, fosfolípidos y triglicéridos. A los 12 meses, la distribución en el modelo PCA volvía a ser homogénea entre ambos grupos, aunque el "metaboloma" de los pacientes del grupo R-HC mostraba diferencias en un mayor número de metabolitos frente al basal y mayor similitud con el "metaboloma" de los controles que el del grupo N-HC.

Niveles superiores de ácido 3-hidroxibutírico (área bajo la curva [AUC] 0,73) o ácido aspártico (AUC 0,71) e inferiores de glutamina (AUC 0,64) fueron identificados como potenciales predictores de reducción ponderal intensa ante cualquiera de las dos intervenciones nutricionales.

Conclusiones

1. La obesidad determina cambios en el perfil metabolómico sérico de los adolescentes afectos de obesidad, siendo algunos de los metabolitos potenciales predictores de reducción ponderal tras intervención nutricional.
2. La R-HC determina cambios en el perfil metabolómico de estos pacientes y su influencia permanece meses después de la normalización de la ingesta de HC.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.992

02/d2-025 *Diabetes/Páncreas endocrino*

CRIBADO DE ESTADIOS PRECLÍNICOS DE DM1 EN HERMANOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1: EVOLUCIÓN A UN AÑO

Ros Pérez, Purificación; Martínez Badás, Itziar; Colino Alcol, Esmeralda; Balseriro, Marina.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España.

Introducción

La detección de fases preclínicas de la diabetes tipo 1 (DM1) es objeto de debate en la actualidad. Entre sus beneficios se incluyen educación sobre aparición de síntomas, monitorizar la progresión, reducción de la cetoacidosis, mejora del control metabólico e, idealmente, preservar la función de la célula beta pancreática, prolongando el estadio asintomático mediante terapias dirigidas. Además, se sabe que los familiares de primer grado de pacientes con DM1 tienen un riesgo relativo de desarrollar dicha patología 15 veces mayor que la población general. Así, la prevalencia de DM1 en ellos es de un 5% a los 20 años, frente al 0,3% de la población general, pudiéndose incrementar hasta un 20% si comparten los alelos de riesgo HLA (DR3-DQ2/DR4-DQ8). Por ello, nos planteamos los siguientes objetivos: 1) valorar el rendimiento de determinados marcadores inmunológicos en la detección de estadios precoces de DM1, en hermanos (< 18 a) de pacientes pediátricos con DM1 y, 2) describir su evolución a un año.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo y longitudinal de un programa de detección de fases preclínicas de DM1. De 81 hermanos seleccionados analizamos 77 (49% mujeres; edad media de 10,9 ± 4,7 años), pertenecientes a 51 familias. Se analizaron los autoanticuerpos (Ac) frente a antígenos específicos beta-pancreáticos, basalmente y a los 6-12 meses, dependiendo de la edad (a los 6-8 m en <6 años y, a los 12 m en > 6 a): antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD; ElisaRSR GADAb), antiinsulina (IAA; ESKULISA insulina), antitirosina fosfatasa IA-2 (IA-2; ElisaRSR IA2V2), y antiisoforma 8 del transportador de zinc (ZnT8; ElisaRSR ZnT8). Basalmente se analizaron 3 Ac (AAI, IA2 y GAD), incluyéndose en la segunda determinación el ZnT8. En caso de positividad de >2 Ac se evaluó también el metabolismo hidrocarbonado (HbA1c, péptido C, sobrecarga oral de glucosa y monitorización de glucosa intersticial-freestyle 2 Abbott©-, según caso) y posibles cambios clínicos.

Resultados

Basalmente obtuvimos: 14/77 con 1 Ac positivo (n = 5 GAD, n = 6 AAI y n = 3 IA2); 4 con 2 Ac positivos (n = 3 GAD e IA2 y n = 1 con AAI e IA2) y uno con los tres Ac positivos, junto con alteración de glucosa en ayunas, HbA1c de 5,7% y descarga de sensor de glucosa con tiempo en rango estrecho (TITR) del 97%. En la segunda determinación detectamos 4 casos con 1 Ac (n = 2 AAI, n = 1 IA2 y n = 1 GAD) y 4 casos con 2 Ac (n = 1 IA2+ZnT8, n = 2 GAD + ZnT8 y n = 1 con AAI +IA2). Los dos casos con 2 Ac positivos (GAD e IA2) basalmente pasaron a tener 3 Ac positivos, añadiéndose el ZnT8. El individuo con 2 Ac positivos (AAI e IA2) se ha mantenido sin cambios. El caso con 3 Ac basalmente, negativizó los tres, pero persiste HbA1c de 5,8% con disglucemia (Tabla 1). Los tres casos con 3 Ac positivos, comparten una alta carga familiar de autoinmunidad (enf celíaca y tiroiditis autoinmune).

Conclusiones

1. La instauración de un programa de detección de fases preclínicas de DM1, en familiares de primer grado < de 18 años, tiene un rendimiento clínico considerable y sería recomendable su implantación sistemática, sobre todo en familias con elevada carga de autoinmunidad.
2. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en las fases preclínicas de la DM1 son dinámicas y, ocasionalmente difíciles de clasificar, precisando un seguimiento estrecho.

Tabla 1.

	AC Positivo /total (Basal)	Evolución Año (6-8m en < 6 a)	HbA1c (%)	SOG	AGP (freestyle2)	Peptido C (ng/ml)
AAI+	6 / 77 (+)	2/6 AAI (+) 4/6 (-)	4,3-5,0%	No	No	No
IA2	3 / 77 (+)	1/3 IA2 (+) 1/3 (-) 1/3 IA*+ ZnT8	4,1-4,8%	No	No	No
GAD	5 / 77 (+)	1/5 GAD (+) 2/5 (-) 2/5 GAD+ ZnT8	4,3-5,2%	No	No	No
ZnT8	-	-	-	No	No	No
GAD + IA2	3 / 77 (+)	GAD+IA2+ZnT8 (+) (n=3)	N=2 (5,7-5,8) N=1 (5,1)	Normal	TR: 99 % TITR: 97 %	1,92
AAI + IA2	1 / 77 (+)	AAI+IA2 (+)		Normal	No	2,1
AAI+IA2+GAD	1 / 77 (+)	"negativizados"	5,8	Alteración glucosa ayunas	TR: 99 % TITR: 96%	1,32
TOTAL ≥ 1 Ac positivo	19 / 77	11 / 77				
TOTAL ≥ 2 Ac positivos	5 / 77	6 / 77				

02/d2-026 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EVALUACIÓN DE UN EQUIPO DE INFUSIÓN DE DURACIÓN EXTENDIDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: RESULTADOS PROVISIONALES

Fernández Camuñas, María; Sánchez Peñarrubia, María Isabel; Itza Martín, Nerea; Barreda Bonis, Ana Coral; Lobeto Alonso, Laura; Carcavilla Urquí, Atilano.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Existen datos de que el uso de equipos de infusión de duración extendida (EIDE) en adultos con diabetes tipo 1 (DM1) en tratamiento con sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es seguro, se acompaña de importante satisfacción por parte del usuario, y no empeora el control metabólico. Sin embargo, no hay datos de su eficacia y seguridad en población pediátrica, y se desconoce su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Objetivos

Evaluar la seguridad, impacto en el control metabólico, satisfacción con el tratamiento y la CVRS de un EIDE en pacientes pediátricos con DM1 en tratamiento con ISCI.

Materiales y métodos

Estudio observacional prospectivo a lo largo del uso de 12 EIDE consecutivos con el sistema MiniMed 780G. Se recogieron antes y al finalizar el uso de los 12 EIDE las siguientes variables: HbA1c, métrica de control metabólico mediante MCG de los 14 días previos, encuesta de satisfacción tipo Likert de creación propia, cuestionario PEDSQL versión 3.0 para niños mayores de 7 años y progenitores. Se determinó el tiempo en rango (TIR) y la glucemia media del primer y último día de uso de cada catéter para identificar un posible empeoramiento del control metabólico hacia el final del uso de cada catéter.

Resultados

El estudio está en curso en la actualidad, en este análisis provisional se recogen datos de 12 pacientes (8 niñas), con una media de edad de 12,8 años. La tabla 1 recoge los resultados más sobresalientes. La duración media de los catéteres fue de 5,77 días. No se apreciaron diferencias en la media de HbA1c previa y final. En la métrica del MCG se apreció un leve empeoramiento en el tiempo en rango y el tiempo por encima de 180 sin llegar a alcanzar significación estadística. Se observó una mejoría significativa en la puntuación del cuestionario de satisfacción Likert con el EIDE (puntuación de 4,2 vs 4,5, p = 0,032). En cuanto a la CVRS, no se observaron diferencias en la CVRS reflejada por los pacientes, ni a nivel global ni por áreas, mientras que la CVRS global reflejada por los padres mejoró tras el uso de los 12 EIDE. No se observaron diferencias entre el TIR del primer y último día, si bien hubo un aumento de la glucemia media (136 vs 143, p = 0,014). Hubo que retirar 12 catéteres (promedio de 1 por paciente) precozmente por hiperglucemia (80,7 vs 86,1, p = 0,033). Se documentó lipodistrofia en dos pacientes, y reacciones locales con edema y eritema en otros 3, sin ningún episodio de infección local.

Tabla 1.

	Equipo de infusión estándar (3 días)	Equipo de infusión extendida (7 días)	p
Control metabólico			
HbA1c	6,5%	6,7%	0,369
Tiempo en rango	82,6%	79,4%	0,088
Tiempo < 70	1,3%	0,2%	0,67
Tiempo < 54	0,2%	0,2%	--
Tiempo > 180	15,8%	19,3%	0,055
Tiempo > 250	2,2%	2,4%	0,60
Coeficiente variación	29,9%	29,7%	0,90
Dosis diaria insulina	42,5UI	54,1UI	0,267
Calidad de vida relacionada con la salud			
Calidad de vida niños global	82	78,9	0,232
Calidad de vida padres global	80,7	86,1	0,033
Cuestionario satisfacción			
Facilidad inserción	4,4	4,8	0,22
Comodidad	4,3	4,5	0,339
Duración	3,8	4,3	0,175
Tiempo cambios	4,1	4,4	0,104
Valoración general	4,5	4,4	0,586
Resultado medio	4,2	4,5	0,032

Conclusiones

El empleo de EIDE en población pediátrica con DM1 en tratamiento con ISCI es seguro y se acompaña de una mejoría en la satisfacción del usuario. La duración del sistema no llega a los 7 días, y se observa un leve empeoramiento de la glucemia media hacia el final de la vida útil del sistema sin empeoramiento significativo del control metabólico. Se observa una mejoría en la CVRS percibida por los padres pero no por los pacientes, lo que probablemente refleje la implicación de los progenitores en el cuidado de la diabetes en edad pediátrica. La continuación de este estudio permitirá obtener conclusiones más firmes con un mayor número de pacientes.

02/d2-027 *Diabetes/Páncreas endocrino*

DISEÑO DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE DIABETES DE TIPO 1: EXPERIENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DESDE LA CONSULTA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

De Cos Igartua, María; Pérez Segura, Pilar; Garzón, Lucía; Cruz, Jaime; Lázaro Rodríguez, Irene; Esteban Dorado, Sara.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia y la adolescencia, asociada a un importante coste

económico y social, así como a una morbimortalidad significativa, con una pérdida estimada de 17 años de vida saludable por persona en España. Se trata de una enfermedad autoinmune progresiva que puede detectarse antes de la aparición de síntomas clínicos mediante la identificación de autoanticuerpos pancreáticos. La detección de la DM1 en estadios precoces ofrece la posibilidad de educación temprana y reduce el riesgo de cetoacidosis diabética así como de complicaciones a largo plazo. Además, ante la reciente disponibilidad de terapias para retrasar la progresión a diabetes clínica, los programas de cribado de autoinmunidad pancreática permiten identificar a los pacientes que potencialmente se podrían beneficiar de estas terapias. Los familiares de primer grado de pacientes con DM1 tienen un riesgo 10-15 veces mayor de desarrollar la enfermedad, por lo que los programas de cribado dirigidos a este grupo tienen mayor sensibilidad, justificando su cribado según las principales recomendaciones científicas. Por este motivo hemos puesto en marcha un estudio piloto de cribado en nuestro Hospital, que podrá servir como punto de evaluación de la ruta diagnóstica y asistencial del paciente con DM1 presintomática.

Objetivos

El objetivo principal es diseñar un proceso asistencial eficiente para identificar pacientes con DM1 presintomática (presencia de dos o más autoanticuerpos pancreáticos sin síntomas de diabetes) mediante el cribado de autoinmunidad en familiares de primer grado de pacientes con DM1 en seguimiento en consulta de Endocrinología Infantil en un Hospital terciario. Los objetivos secundarios incluyen analizar las variables demográficas asociadas, caracterizar a los individuos con respuesta inmune sin DM1 (un solo autoanticuerpo), y realizar en ellos un seguimiento específico.

Materiales/métodos

Se ha constituido un grupo de trabajo multidisciplinar (Pediatría, Laboratorio, Enfermería y Unidad de Calidad Asistencia) para diseñar el proceso asistencial empleando la metodología LEAN, con el objetivo de optimizar los recursos, reducir tiempos de espera y mejorar la calidad en la atención al paciente. Esta metodología se aplicó a través de un análisis detallado de los flujos de trabajo, la reorganización de procesos y la capacitación del personal. Los datos clínicos y los indicadores de proceso se gestionan mediante la plataforma REDCap, integrando un cuestionario a rellenar por el paciente, accesible mediante un código QR. Se realizará el cribado de autoanticuerpos pancreáticos y según los resultados se ofrecerá un seguimiento individualizado, basado en las recomendaciones internacionales.

Resultados

El proceso diseñado mejora la eficiencia del cribado y permitirá la identificación de individuos en estadios presintomáticos de DM1, de cara a implementar estrategias preventivas y/o terapéuticas con el potencial de reducir la morbimortalidad asociada con la enfermedad. Permitirá una educación temprana y una transición más progresiva hacia la insulinoterapia, disminuyendo el impacto emocional asociado al diagnóstico. Los resultados muestran una significativa reducción en los tiempos de atención, una mayor

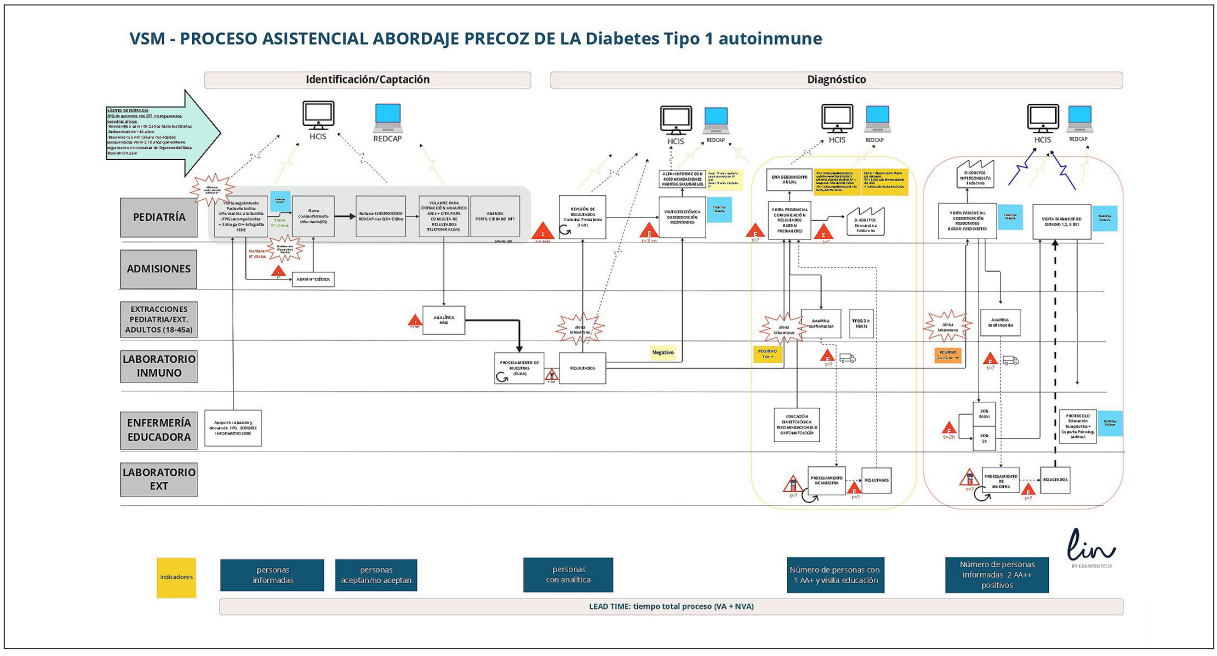


Figura 1.

satisfacción de los pacientes y una optimización de los recursos utilizados en el proceso asistencial.

Conclusiones
El diseño e implementación de un proceso asistencial innovador para el cribado precoz de DM1 en familiares de primer grado representa un enfoque prometedor para mejorar el manejo de la enfermedad. Este modelo organizativo optimiza los recursos y reduce la carga clínica, pudiendo servir como referencia para la implementación de programas similares en otros centros sanitarios.

02/d2-028 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERINSULINISMO CONGÉNITO
Sayol Torres, Laura; Campos Martorell, Ariadna; Aguilar Riera, Cristina; Gómez Yepes, Gloria Patricia; Romaní Franquesa, Natàlia; Clemente León, María.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
La monitorización continua de glucosa (MCG) representa una herramienta prometedora, aunque no validada, en el manejo de pacientes con hiperinsulinismo congénito (HIC).

Objetivo
Valorar la precisión y utilidad de la MCG en el manejo de los pacientes con HIC.

Pacientes y métodos
Estudio monocéntrico, retrospectivo y observacional. Se incluyeron pacientes diagnosticados de HIC portadores de MCG en contexto hospitalario y/o ambulatorio. Recogida de datos mediante revisión de historia clínica electrónica y descargas de los sensores.

En pacientes hospitalizados se recogieron los valores de las glucemias capilares realizadas cada 2-8 horas (según la situación clínica del paciente) y las realizadas para confirmar los valores extremos del sensor. En pacientes en domicilio se recogieron datos de glucemia capilar realizadas para comprobación de hipoglucemias y calibraciones. Se incluyeron exclusivamente pares de determinaciones realizadas con menos de 3 minutos de diferencia entre ambos métodos. Se excluyeron los pares realizados para comprobar la resolución de episodios hipoglucémicos.

Se interrogó a los familiares sobre la experiencia con el uso del sensor. El análisis estadístico fue realizado mediante XLMiner Analysis ToolPak.

Resultados
Se incluyeron los registros de 9 pacientes con HIC durante 2 años (2022-2024).

La mediana de edad en la primera monitorización fue de 35,2 meses, con un IQR de 59 meses (mínima 0,57, máxima 149,6). Se obtuvieron 347 pares de datos (165 durante la hospitalización y 182 ambulatoriamente). n de pares de datos por sensor y paciente (P):

- Libre2: 27 (P3), 62 (P9)
- DexcomG6: 46 (P1), 3 (P3), 17 (P4), 87 (P5), 1 (P6), 13 (P7), 58 (P8)
- DexcomG7: 33 (P2)

Se observó una correlación fuerte (Fig. 1A) entre las mediciones de glucosa capilar y de MCG ($R = 0,94$, $p < 0,05$) para toda la muestra. El análisis por rangos de glucosa revela una correlación positiva débil ($R = 0,2$) pero significativa ($p = 0,02$) para valores ≤70 mg/dL, mientras que no se observó correlación significativa para valores ≤50 mg/dL.

El gráfico de Bland-Altman (Fig. 1B) revela un sesgo medio aceptable (media de la diferencia = 4,38 mg/dL) entre las mediciones capilares y de la MCG, con una sobreestimación del sensor (MCG determina un mayor valor respecto a la medición capilar) en rangos bajos de glucosa capilar y con una mayor dispersión en los valores extremos. El error medio absoluto relativo (MARD) fue de 16,1%.

Detección de hipoglucemias (≤70 mg/dL): la MCG identificó 124 episodios, de los cuales 91 fueron confirmados por glucosa capilar (Sensibilidad = 79,1%, Especificidad = 85,8%, VPP = 73,4%, VPN = 89,2%). El mínimo umbral de glucosa por MCG que permite detectar el 100% de las hipoglucemias capilares ≤50 mg/dL fue de ≤65 mg/dL (S = 100%, E = 74,4%, VPP = 7,5%, VPN = 100%).

Todos los cuidadores reportaron satisfacción con el uso de la MCG y rechazaron retirarla.

Conclusiones
La MCG es una herramienta eficaz para prevenir eventos graves y facilitar la toma de decisiones en tiempo real en pacientes con HIC.

La MCG permite valorar correctamente las mediciones capilares en rangos normoglucémicos, disminuyendo su precisión en hipoglucemias severas (<50 mg/dL) y en hiperglucemias pronunciadas (>180 mg/dL).

Se propone un umbral de glucosa en MCG de 65 mg/dL para que las mediciones inferiores o iguales a este valor sean confirmadas mediante glucemia capilar.

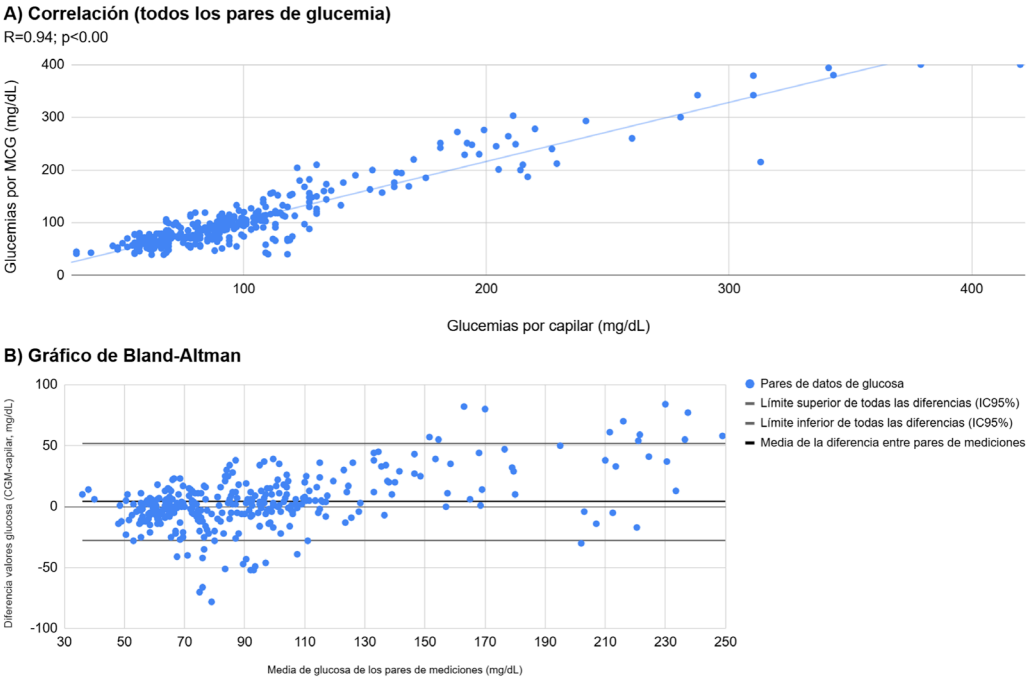


Figura 1. A) Gráfico de correlación. B) Gráfico de Bland-Altman.

Este valor podría optimizarse mediante el análisis de las flechas de tendencia, lo cual plantea un objetivo para futuros estudios.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.991

02/d2-029 *Metabolismo y nutrición*

LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA SE ASOCIA A CAMBIOS EN EL PERFIL LIPIDÓMICO CIRCULANTE EN LA OBESIDAD CON INFLUENCIA DEL SEXO YA DESDE LA INFANCIA

Martos Moreno, Gabriel Ángel[1]; Casado, María[1]; Babyi, Bohdan[2]; Pastor, Óscar[2]; Argente, Jesús[1].

[1]Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

La resistencia a la acción de la insulina (RI) habitualmente precede al desarrollo de las alteraciones glucémicas en obesidad infantil. El estudio del perfil lipidómico ("lipidoma") sérico en pacientes con obesidad infantil permitiría la identificación de alteraciones incipientes del metabolismo lipídico asimismo precedentes a la instauración de una dislipemia franca y podrían subyacer al desarrollo de RI o viceversa.

Objetivo

1. Analizar comparativamente el "lipidoma" de niños afectos de obesidad en función de la presencia/ausencia de RI, considerando la influencia de su sexo y etnia.

Pacientes y métodos

Estudio de 110 pacientes prepuberales con obesidad (IMC medio +4,98 ± 2,10 SDS; 47 niñas / 63 niños, edad media de 7,93 ± 2,5 años, 76,1% caucásicos), considerándose RI en los pacientes con insulinemia en ayunas >15 µU/mL e insulinemia máxima >150 µU/mL o a los 120 minutos >75 µU/mL en el TTOG (RI n = 51; no-RI n = 59). Se compararon entre ambos grupos el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol y fracciones) en laboratorio clínico, los niveles de ácidos grasos libres (AGL) y el perfil lipidómico mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas, en muestra de suero tras 12 horas de ayuno.

Resultados

Los ésteres de colesterol fueron la familia de lípidos más abundante en toda la cohorte y no se objetivaron diferencias entre RI y no-RI en los niveles de ácidos grasos no esterificados. Los pacientes con RI presentaban: 1) niveles superiores de di- y triacilgliceroles ($p < 0,001$); 2) *fosfolípidos*: mayores niveles de fosfatidilcolina [$p < 0,001$ y fosfoetanolamina [$p < 0,001$] con disminución de su cociente [$p < 0,001$]) y niveles superiores de lisofosfatidilcolina ($p < 0,001$) y lisofosfoetanolamina ($p < 0,001$) con disminución de su cociente ($p < 0,01$) y 3) *esfingolípidos*: incremento significativo de las dihidroceramidas ($p < 0,01$), sin diferencias en el resto de esfingolípidos analizados.

El estudio de la eventual influencia del sexo o la etnia sobre el "lipidoma" sérico mediante ANOVA de dos vías no mostró interacciones con ninguna de estas dos variables. Sin embargo, cuando ambos sexos se analizaron independientemente, los niveles de fosfoetanolamina, di- y triacilgliceroles eran superiores en varones con RI frente a aquellos sin RI ($p < 0,001$), sin observarse tales diferencias entre niñas con y sin RI.

El índice HOMA se correlacionó positivamente con los niveles de diacilglicerol ($r = +0,21$, $p < 0,05$), triacilglicerol ($r = +0,32$, $p < 0,01$), dihidroceramidas ($r = +0,22$, $p < 0,05$), lisofosfatidilcolinas ($r = +0,35$, $p < 0,001$) y lisofosfoetanolaminas ($r = +0,34$, $p < 0,001$).

Conclusiones

1. La existencia de RI se asocia a modificaciones en el perfil lipidómico sérico en niños prepuberales afectos de obesidad con independencia de su etnia.
2. Las diferencias en el perfil lipidómico circulante ante la presencia de RI en función del sexo comienzan a establecerse antes del inicio del desarrollo puberal.

02/d2-030 *Metabolismo y nutrición*

ECOGRAFÍA NUTRICIONAL EN LA OBESIDAD INFANTIL: EVALUACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO ABDOMINAL Y SU RELACIÓN CON COMORBILIDADES METABÓLICAS

Expósito Raspeño, Mónica; Ortiz Santamaría, María; Sánchez Escudero, Verónica; López Sánchez, Patricia; García Lacalle, Concepción; González Vergaz, Amparo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

La ecografía del tejido adiposo abdominal es una técnica no invasiva capaz de diferenciar entre el tejido graso superficial y el profundo, así como evaluar estas capas más profundas (grasa preperitoneal). Hasta ahora, podían estimarse utilizando técnicas clásicas como la bioimpedanciometría (BIA). Además, estudios relacionan las comorbilidades metabólicas con los depósitos de grasa abdominal.

Objetivos

- Cuantificar el tejido adiposo abdominal mediante medición ecográfica en pacientes pediátricos obesos.
- Establecer la correlación entre los hallazgos ecográficos, el análisis de la composición corporal por bioimpedancia y las comorbilidades metabólicas.

Materiales y métodos

Estudio observacional realizado en niños y niñas con obesidad (IMC: +2DE; gráficas Hernández) en seguimiento en consulta de Endocrinología Pediátrica, valorados entre septiembre de 2024 y enero de 2025.

Se realizó determinación analítica de glucosa (mg/dL), insulina (µU/mL), perfil lipídico, TSH (µU/mL), 25-OH-Vitamina D (ng/mL) y perfil hepático. Se evaluó la composición corporal mediante BIA multipolar (InBody 270©) y la presencia de esteatosis hepática con ecografía abdominal, así como medición de la circunferencia de cintura (CC). Se recogieron las horas de ejercicio y la adhesión a la dieta mediterránea mediante el cuestionario KIDMED 2.0.

Para la evaluación ecográfica de la grasa abdominal, se utilizó un ecógrafo SonoScape E2© con una sonda lineal de 9 MHz. Siguiendo un protocolo estandarizado, se determinó el grosor (mm) del tejido adiposo subcutáneo total y de la grasa preperitoneal en dos planos, medida a nivel subxifoideo (preperitoneal máximo) y en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo en la línea media (preperitoneal).

Las variables cualitativas se expresaron mediante números totales y porcentajes, y las cuantitativas como media y desviación estándar. Para las comparaciones, se empleó el test T de Student para variables cuantitativas y Chi-cuadrado para las cualitativas. Se calculó el coeficiente de correlación r de Spearman (cuantitativas no-paramétricas): siendo un valor <0,4 considerado como correlación pobre, 0,4-0,7 moderado, y >0,7 bueno. Significación estadística: $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyen un total de 63 pacientes, 37 (58,7%) varones y 26 (41,2%) mujeres, con una edad media de 13,55 ± 1,78 años, todos puberales. 5 (7,7%) pacientes presentaban alteración de la glucemia en ayunas (ATG), 16 (24,6%) dislipemia, 3 (4,6%) HTA y 3 (4,6%) insulinorresistencia. El grosor medio de la grasa preperitoneal máxima fue de 12,40 ± 4,37 mm y de la preperitoneal de 10,60 ± 5,48 mm. No se observaron diferencias por sexo.

Se encontró una tendencia lineal estadísticamente significativa entre el grosor del tejido adiposo preperitoneal y el peso, el IMC, la CC, la TAD, el colesterol-HDL, los TG, el análisis de composición corporal por BIA (masa muscular y grasa) y el tejido adiposo subcutáneo (Tabla 1).

Los pacientes con comorbilidades metabólicas presentaron mayor grosor del tejido adiposo en el plano preperitoneal máximo (11,89 ± 3,64 vs. 14,61 ± 5,27)

Tabla 1.

Variable	R de Spearman	Preperitoneal máximo (T)	Preperitoneal máximo (L)	Preperitoneal (T)	Preperitoneal (L)
Peso (kg)	Coeficiente	,539**	,528**	,491**	,441**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000
IMC (kg/m²)	Coeficiente	,418**	,404**	,358**	,313
	Sig. (bilateral)	,001	,001	,004	,013
IMC (DE)	Coeficiente	,186	,169	,205	,181
	Sig. (bilateral)	,145	,186	,107	,156
CC (cm)	Coeficiente	,498**	,522**	,507**	,407**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,001
TAS (mm Hg)	Coeficiente	,164	-,008	,215	,168
	Sig. (bilateral)	,200	,949	,091	,187
TAD (mm Hg)	Coeficiente	,242	,222	,311*	,270*
	Sig. (bilateral)	,056	,080	,013	,032
Índice cintura-talla	Coeficiente	,067	,101	,143	,090
	Sig. (bilateral)	,601	,429	,264	,483
Glucosa (mg/dl)	Coeficiente	-,064	-,098	-,002	-,055
	Sig. (bilateral)	,634	,465	,985	,682
Col-total (mg/dl)	Coeficiente	,133	,126	,179	,114
	Sig. (bilateral)	,319	,345	,179	,396
Col-LDL (mg/dl)	Coeficiente	,132	,056	,336*	,283*
	Sig. (bilateral)	,343	,688	,013	,038
Col-HDL (mg/dl)	Coeficiente	,008	-,031	-,226	-,316*
	Sig. (bilateral)	,953	,823	,100	,020
TG (mg/dl)	Coeficiente	,372*	,438*	,258	,262
	Sig. (bilateral)	,005	,001	,057	,053
TSH (µU/mL)	Coeficiente	-,126	-,023	-,079	,030
	Sig. (bilateral)	,365	,867	,572	,828
25-OH- Vit D (ng/mL)	Coeficiente	-,443	-,423	-,232	-,370
	Sig. (bilateral)	,112	,131	,426	,192
AST (U/L)	Coeficiente	-,169	-,129	-,113	-,169
	Sig. (bilateral)	,214	,342	,408	,212
ALT (U/L)	Coeficiente	-,076	-,013	-,030	-,083
	Sig. (bilateral)	,573	,922	,825	,541
Masa grasa (kg)	Coeficiente	,485*	,503*	,394*	,338*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,002	,007
MME (kg)	Coeficiente	,422*	,384*	,400*	,388*
	Sig. (bilateral)	,001	,002	,001	,002
RCC	Coeficiente	,563**	,520**	,458**	,388**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,002
Nivel grasa visceral	Coeficiente	,561*	,576*	,461*	,384*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,003
Tejido adiposo subcutáneo	Coeficiente	,435*	,439*	,389*	,466*
	Sig. (bilateral)	,004	,004	,011	,002
Horas ejercicio	Coeficiente	-,251*	-,211	-,209	-,184
	Sig. (bilateral)	,048	,096	,100	,148
KIDMED	Coeficiente	-,084	-,015	-,139	-,150
	Sig. (bilateral)	,558	,917	,330	,295

(p = 0,01). En concreto, objetivamos mayor adiposidad abdominal en los pacientes con dislipemia (14,68 ± 5,47; p = 0,03) y con insulinorresistencia (17,29 ± 0,61; p = 0,00). No se encontró relación con la HTA ni la diabetes ni en el plano preperitoneal. 13 (20%) de los pacientes presentaron esteatosis hepática, sin observar correlación con la grasa abdominal.

Conclusiones

- La ecografía nutricional permite cuantificar el grosor del tejido adiposo profundo en niños con obesidad, mostrando una correlación significativa con la BIA.
- Los pacientes con comorbilidades metabólicas, especialmente dislipemia e insulinorresistencia, presentan mayor adiposidad abdominal.
- No hemos encontrado correlación entre la adiposidad abdominal y la esteatosis hepática.

02/d2-031 *Metabolismo y nutrición*

ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE EL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL ESTIMADO POR DENSITOMETRÍA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA) Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES OBESOS

Aguilar Riera, Cristina; Gámez, Cristina; Ospina, Fanny del Carmen; Mogas, Eduard; Clemente, María; Yeste, Diego.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción

El índice de masa corporal (IMC [kg/m^2]) es el parámetro antropométrico más utilizado para estimar el contenido de la grasa corporal. Aunque, su interpretación durante la infancia y la adolescencia presenta limitaciones debido a que no es constante y varía ampliamente en función de la edad, sexo y estadio madurativo, requiriendo valores de referencia y referirlo en forma del valor z-score. El índice de masa tri-ponderal (IMT [kg/m^3]) estima el porcentaje de grasa corporal con mayor precisión que el IMC en niños y adolescentes de 8 a 18 años.

La DEXA es la técnica de referencia para el análisis tricompartimental de la composición corporal y estima con precisión el porcentaje de la grasa corporal siendo el mejor parámetro para definir y clasificar el grado de obesidad.

Objetivo

Análisis de la correlación entre el porcentaje de grasa corporal estimado por DEXA y los parámetros antropométricos: IMT, IMC y Z-score del IMC del estudio transversal de crecimiento 2010, del estudio longitudinal de crecimiento Millenials 2017 y de los patrones de crecimiento de la OMS 2007 en una población de niños y adolescentes obesos.

Pacientes y métodos

Se han incluido 66 pacientes con obesidad (56% mujeres) entre 8 y 18 años y edad media de 14,1 ± 2,4 años. Estudio de composición corporal con DEXA –Lunar Prodigy Advance DXA versión 18 (SP 4,1)–.

Resultados

La edad media de inicio de la obesidad fue a los 6,5 ± 2,6 años (límites: 1-12 años). Valor de IMC: 35,2 ± 6,0; Z-score IMC 2010: 4,3 ± 1,7 (límites: 2-8,3) e IMT: 22,2 ± 4,1 (limites: 14,8-36,9). Ocho pacientes (17%) presentan un grado de obesidad moderada (Z-score 2010 >2; <2,5 DE); 17 pacientes (25%) obesidad severa (Z-score 2010 >2,5; <3,5 DE) y 41 (62%) obesidad mórbida (Z-score 2010 >3,5).

En el análisis de composición corporal mediante DEXA, la media del porcentaje de grasa corporal fue de 49,5 ± 6,2% (límites: 33,8-59,6). El porcentaje de grasa corporal medio en las mujeres fue de 51,6 ± 5,4% (límites: 38,4-59,6) y en los hombres de 46,9 ± 6,2% (límites: 33,8-57,1). Se ha encontrado una correlación positiva y significativa entre el porcentaje de grasa corporal estimado por DEXA y el IMT (r = 0,55, p < 0,05), el IMC (r = 0,46, p < 0,05), el Z-score de IMC 2010 (r = 0,53, p < 0,05), el Z-score de IMC 2017 (r = 0,51, p < 0,05) y el Z-score de IMC 2007 (r = 0,45, p < 0,05).

Con relación al sexo: Hombres (n = 29) IMT (r = 0,39, p < 0,05), IMC (r = 0,38, p < 0,05), Z-score de IMC 2010 (r = 0,40, p < 0,05). Correlación no significativa con el Z-score de IMC 2017 (r = 0,29, p = 0,07) y el Z-score de IMC 2007 (r = 0,3, p = 0,1). Mujeres (n = 37) IMT (r = 0,61, p < 0,05), IMC (r = 0,56, p < 0,05), Z-score de IMC 2010 (r = 0,63, p < 0,05), Z-score de IMC 2017 (r = 0,62, p < 0,05) y Z-score de IMC 2007 (r = 0,62, p < 0,05).

Conclusiones
Los resultados preliminares de este estudio en curso muestran que el grado de concordancia existente entre los parámetros antropométricos analizados y el porcentaje de grasa corporal estimado por DEXA es muy similar en los pacientes obesos cuando se analizan con relación al sexo, aunque esta correlación es más intensa en las mujeres. Dado que los valores de IMT son muy uniformes y afines para ambos sexos en el rango de edades comprendidas entre los 8 y los 18 años este índice sería de gran utilidad para identificar y clasificar el grado de obesidad.

Tabla 1.

TOTAL (n =66)	**% grasa**	**p**
ITP	0,55	<0,05
IMC	0,46	<0,05
Z-score IMC E. Transversal Crecimiento 2010	0,53	<0,05
Z-score IMC E. Longitudinal de crecimiento Millenials 2017	0,51	<0,05
Z-score IMC Patrones de crecimiento de la OMS 2007	0,45	<0,05
HOMBRES (n= 29)	**% grasa**	**p**
ITP	0,39	<0,05
IMC	0,38	<0,05
Z-score IMC E. Transversal Crecimiento 2010	0,40	<0,05
Z-score IMC E. Longitudinal de crecimiento Millenials 2017	0,29	0,07
Z-score IMC Patrones de crecimiento de la OMS 2007	0,30	0,1
MUJERES (n= 37)	**% grasa**	**p**
ITP	0,61	<0,05
IMC	0,56	<0,05
Z-score IMC E. Transversal Crecimiento 2010	0,63	<0,05
Z-score IMC E. Longitudinal de crecimiento Millenials 2017	0,62	<0,05
Z-score IMC Patrones de crecimiento de la OMS 2007)	0,62	<0,05

02/d2-032 *Metabolismo y nutrición*
FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD Y EMPLEO DE NUEVAS TÉCNICAS PARA SU EVALUACIÓN

De la Torre Martín, Lydia; Del Olmo Segura, Patricia; Bezanilla López, Carolina; Barasoain Millán, Alberto; Cano Dorao, Fidel; Recio Linares, Aránzazu.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España.

Introducción
NAFLD o Non Alcoholic Fatty Liver Disease en la edad pediátrica es la infiltración grasa > 5% en el hígado, no debida a enfermedad genética, metabólica, infecciosa, consumo de alcohol, uso de fármacos o malnutrición. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, asociando mayor morbimortalidad en edad adulta.

El gold standard para el diagnóstico y detección de fibrosis es la biopsia, pero no está disponible en todos los centros, es invasiva, tiene riesgos, no es fácilmente reproducible e implica una mínima parte del hígado. Por ello, son necesarias técnicas que permitan hacer screening y establecer seguimiento en pacientes de riesgo.

Objetivos
Estimar en población pediátrica ≥ 9 años con obesidad la prevalencia de esteatosis, mediante UGAP (ultrasound-guided attenuation parameter), y de fibrosis hepática, mediante ARFI (acoustic radiation force impulse); e identificar factores de riesgo de NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) en estos pacientes.

Material y métodos
Estudio unicéntrico prospectivo, que incluye pacientes ≥ 9 años con IMC ≥ +2 DE (según Sobradillo 2004) atendidos en las consultas de Endocrinología y Gastroenterología infantil de un hospital secundario desde el 01-01-2024 hasta el 31-12-2024.

Se tomaron peso, talla, circunferencia abdominal (CA), tensión arterial, y se realizó analítica sanguínea (perfiles hepático, lipídico, glucídico y 25-hidroxivitamina D), ecografía y elastografía. Los valores de esteatosis y fibrosis se obtuvieron mediante UGAP y ARFI respectivamente, con el dispositivo General Electric LOGIQ E10 (sonda convex C1-9).

Consideramos NAFLD a la esteatosis con estudio etiológico normal que afecta a más del > 5% del tejido hepático (S ≥ 1; UGAP ≥ 0,680 dB/cm/Mhz), y fibrosis hepática a F ≥ 2 (ARFI ≥ 1,6 m/s). Consideramos ALT anormal ≥44 U/L en mujeres y ≥52 U/L en varones.

Se realizó análisis estadístico mediante SPSS 20 y STATA 17.

Resultados
Se analizaron 51 pacientes con una edad media de 12,7 años, 55% mujeres. La media del z score del IMC fue de +3,9 ± 1,2 SD.

En todos estuvo alterada la CA. Se detectó hipertensión arterial en 60% (n = 30), dislipemia en 35,4% (n = 17), síndrome metabólico en 20,4% (n = 10), prediabetes en 14,3% (n = 7), hipercolesterolemia en 8,3% (n = 4), y diabetes tipo 2 en ninguno. Se detectó esteatosis en contexto de NAFLD en 28,9% (n = 13) pacientes; en ninguno hubo fibrosis significativa. Solo en uno de ellos se realizó biopsia hepática, observándose esteatosis moderada sin fibrosis.

La sensibilidad de ALT para diagnóstico de esteatosis fue del 41,7%, mientras que la especificidad fue del

96,8%, el valor predictivo positivo (VPP) 83,3% y el valor predictivo negativo (VPN) 81,1%.

Evaluamos la capacidad diagnóstica de los valores de ALT por sexos y encontramos que en mujeres el AUC (*area under curve*) fue de 0,906 mientras que en varones el AUC fue de 0,643.

En cuanto a factores de riesgo de esteatosis, encontramos asociación estadísticamente significativa con dislipemia (RR = 4,9; IC95% 1,5-15,6) y síndrome metabólico (RR = 5,3; IC95% 2,2-12,9).

Conclusiones
En nuestra muestra el 28,9% mostraron esteatosis por UGAP; ninguno mostró fibrosis por ARFI.

En nuestro estudio, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y sus amplios intervalos de confianza no permiten definir la ALT de forma aislada como buena herramienta de cribado; por lo que sería necesario mayor tamaño muestral para comprobar dicha premisa.

Los factores de riesgo de esteatosis con más peso fueron la dislipemia y el síndrome metabólico.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.993

PÓSTERES. PREMIOS FSEEP

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025 - Madrid

PP1/d1-001 *Crecimiento*

ESTUDIO DE TRANSLOCACIÓN BACTERIANA E INFLAMACIÓN INTESTINAL EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH, ANTES Y DESPUÉS DE RECIBIR TRATAMIENTO

García Navas, Patricia[1]; Ruiz del Campo, María[1]; Villoslada Blanco, Pablo[2]; Recio Fernández, Emma[2]; Ruiz del Prado, M.ª Yolanda[1]; Pérez Matute, Carmen Patricia[3].

[1]Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España; [2]CIBIR, Logroño, España; [3]Universidad de La Rioja, Logroño, España.

Introducción

Entre las diferentes funciones que ejerce la microbiota, cabe destacar su papel en el crecimiento. De hecho, varios estudios han demostrado que los ratones libres de gérmenes, que carecen de microbiota intestinal, presentan unos niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 reducidos y tienen un crecimiento deficiente, con una disminución del crecimiento lineal y del peso corporal, lo que sugiere que los mamíferos requieren la microbiota intestinal para garantizar un crecimiento óptimo.

La microbiota se encuentra en el lumen intestinal, en la superficie mucosa o dentro de la capa de moco, donde participa en funciones importantes. En condiciones de homeostasis, los péptidos antimicrobianos y la IgA secretada presente en la capa mucosa impiden el paso de bacterias a las capas más profundas del intestino, manteniendo la integridad de la barrera mucosa. Sin embargo, puede ocurrir un paso de bacterias viables, productos microbianos o sus fragmentos, como lipopolisacárido (LPS), peptidoglucano, lipopéptidos y ADN bacteriano a través de la barrera epitelial intestinal hacia los ganglios linfáticos o la circulación sistémica. Esto se conoce como translocación bacteriana (TB). Una vez que los antígenos microbianos alcanzar la circulación sistémica, los productos bacterianos entran en contacto con una respuesta mediada por el huésped y regulada por receptores de la superficie celular y factores circulantes que se unen a estos productos y los eliminan. En general, se produce una cascada inflamatoria en todos los tejidos/órganos a los que llega.

Objetivos

Estudiar las alteraciones en la translocación bacteriana e inflamación intestinal en pacientes con déficit de hormona del crecimiento tras iniciar tratamiento con hormona del crecimiento.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en 21 pacientes con déficit de GH previo al inicio y tras 6 meses de tratamiento con GH y en 20 controles sanos. Se estudiaron los cambios de translocación bacteriana y de calprotectina fecal en heces.

Para valorar la translocación bacteriana se analizaron específicamente la proteína transportadora de lipopolisacáridos (LBP) y el clúster soluble de diferenciación 14 (sCD14) mediante tecnología Luminex, un tipo de inmunoensayo que mide con precisión múltiples análisis en una muestra.

La calprotectina fecal se cuantificó mediante ELISA tipo sándwich, este método emplea anticuerpos que se unen de manera específica a la calprotectina, emitiendo una señal detectable que será directamente proporcional a la cantidad de calprotectina que haya en las heces.

Resultados

Se observó un incremento significativo en los valores de sCD14 en los casos. Tras recibir tratamiento durante seis meses con GH se observó una disminución significativa ($p < 0,05$), igualándose estos niveles a los observados en los niños control. En LBP, se observó

un perfil similar aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Las cifras de calprotectina fecal disminuyeron tras recibir tratamiento con hormona del crecimiento, presentando también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Conclusiones
El tratamiento durante 6 meses con GH se acompañó de un descenso de los niveles de CF, sugiriendo un efecto beneficioso a nivel de inflamación intestinal.

Este déficit de crecimiento y niveles bajos de IGF-1 y GH se asoció con un incremento en la TB, que se vio revertido tras el tratamiento.

Estos datos obtenidos subrayan el papel beneficioso de la GH e IGF-1, no sólo a nivel de crecimiento, sino también de la integridad del intestino y, por ende, de todos los ejes relacionados con él: eje intestino-cerebro, intestino-hígado.

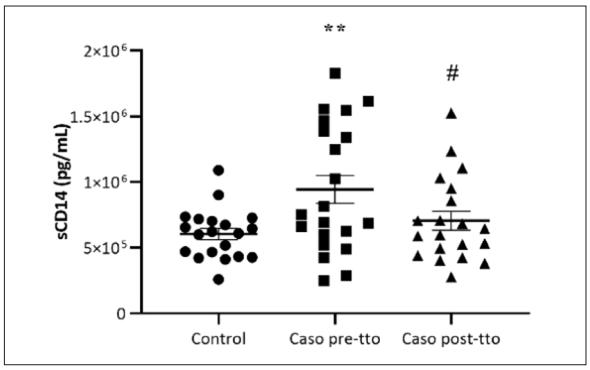


Figura 1.

PP1/d1-002 *Crecimiento*
NIVELES DE CORTISOL SALIVAL EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DURANTE EL PRIMER MES DE VIDA
Cerdá Checa, Susana[1]; Ferrández Berenguer, María Jesús[1]; Canals Candela, Francisco José[2]; Fuentes Castelló, Miguel Ángel[1]; Pastor Rosado, José[1]; Bosch Giménez, Vicente María[1].

[1]Hospital General Universitario, Elche, España; [2]Hospital General de Elda, Elda, España.

Introducción
El recién nacido (RN) pequeño para la edad gestacional (PEG) puede presentar comorbilidades a largo plazo que influyen en su metabolismo, crecimiento y/o desarrollo. El análisis de los niveles de cortisol salival en el periodo neonatal podría aportar información sobre su fisiopatología y revelar biomarcadores relacionados con el posterior desarrollo ponderoestatural en este grupo de pacientes.

Objetivos
- Comparar los niveles de cortisol salival en RN prematuros PEG vs no PEG durante el primer mes de vida.
- Relacionar los niveles de cortisol salival con los valores de somatometría al nacimiento y durante el mes de vida en ambos grupos (PEG y no PEG).

Materiales y métodos
Estudio descriptivo y analítico, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron datos perinatales de recién nacidos pretérmino (RNPT) de 24 a 36 semanas de gestación que ingresaron en la unidad de Neonatología. Se dividieron en dos grupos: PEG y no-PEG, considerando PEG a aquellos RN con longitud y/o peso al nacimiento por debajo del percentil 3 (p3) para su edad gestacional, sexo y población de referencia, según los estándares de Intergrowth-21st. Se recogieron 4 muestras de cortisol salival, la primera dentro de los 5 primeros días de vida y después semanalmente hasta cumplir el mes de vida.

Resultados
Incluimos un total de 107 RNPT (66 varones y 41 mujeres; edad gestacional media 31 ± 2,6 DE), de los cuales 15 (14%) eran PEG y 92 (86%) no-PEG.

La media de cortisol salival de los primeros 5 días de vida fue de 0,316 µg/dL (±0,23 DE) en el grupo PEG y 0,967 µg/dL (±1,25 DE) en los no-PEG. En la segunda semana de vida la media fue de 0,647 µg/dL (±0,58 DE) y de 0,721 µg/dL (±0,74 DE) respectivamente. En la tercera semana, la media del grupo PEG fue de 0,298 µg/dL (±0,19 DE) y no-PEG de 0,376 µg/dL (±0,30 DE). Por último, en la cuarta semana la media fue de 0,197 µg/dL (±0,11 DE) y de 0,288 µg/dL (±0,19 DE), para cada uno de los grupos.

Se observaron mayores niveles de cortisol salival en los primeros 5 días de vida de manera significativa ($p = 0,02$) en el grupo de no-PEG. No se demostraron diferencias significativas entre grupos en el resto momentos en los que se midieron (Fig. 1). Por otro lado, se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de cortisol salival y el perímetro craneal en los cuatro momentos ($p = 0,009$; $p = <0,001$; $p = 0,028$; $p = 0,022$, respectivamente), así como con el peso en la segunda y cuarta semana de vida ($p = 0,001$ y $p = 0,003$) y con la longitud en las 3 primeras semanas ($p = 0,007$, $p = <0,001$ y $p = 0,017$).

Conclusiones
El cortisol medido en saliva en RNPT ha demostrado en este estudio aportar información relevante en re-

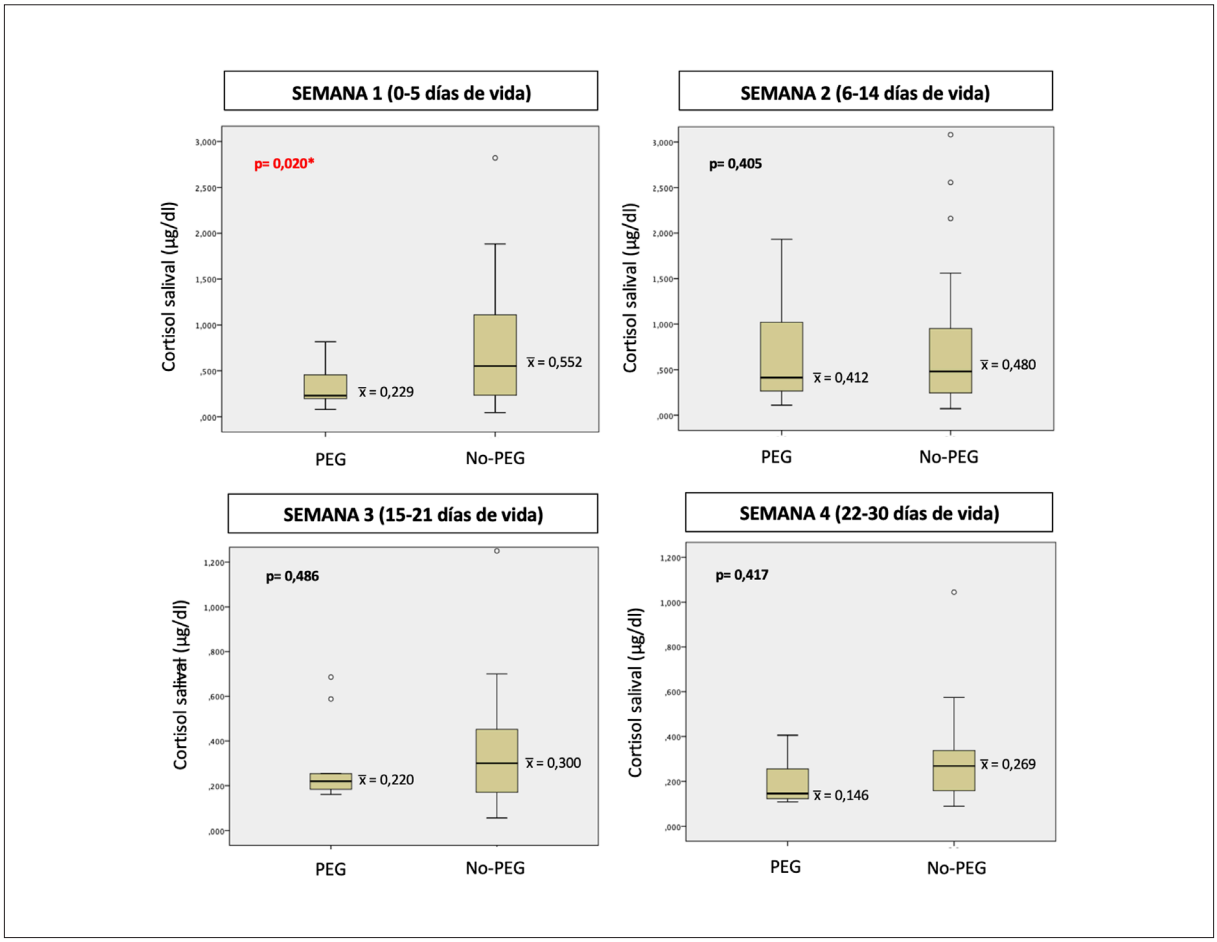


Figura 1.

lación al crecimiento y desarrollo de estos pacientes en la etapa neonatal. En concreto, se ha observado que el grupo de RNPT no-PEG presentan de manera significativa mayores niveles de cortisol salival en los primeros 5 días de vida. Así mismo, en nuestra muestra existe una relación inversa significativa entre los valores de cortisol salival y las medidas antropométricas en este periodo.

PP1/d1-003 *Diabetes/Páncreas endocrino*

EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 PORTADORES DE SISTEMAS DE ASA CERRADA

Itza Martín, Nerea; Ibarra Solís, Silvia; Fernández Camuñas, María; Escudero Reina, Laura; Carcavilla, Atilano; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Los sistemas automáticos de asa cerrada han supuesto un avance importante en el tratamiento y control de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), mejorando la variabilidad glucémica y el control metabólico de los pacientes.

Objetivos

Describir características clínicas y epidemiológicas de los pacientes portadores de un sistema automático de infusión de insulina. Comparar el control metabólico antes de instaurar el sistema con los datos 3, 6 y 12 meses después, a través de la monitorización de glucosa intersticial (MGI) y HbA1c. Describir la calidad de vida de los usuarios a través del cuestionario en español PedQL3.0TM y a través de una encuesta de elaboración propia.

Materiales y métodos

Estudio observacional transversal y retrospectivo realizado en 124 pacientes de 2 a 18 años con DM1 en tratamiento con un sistema automático de infusión de insulina, seguidos en la unidad de diabetes infantil de un hospital terciario. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS y se utilizó la prueba *t* de Student para la comparación de variables.

Resultados

N = 124. La media de edad fue de 12,9 años (± 4,2 DE), con un tiempo medio de evolución de la diabe-

tes de 6,8 años. El 91% de los pacientes es usuario de MiniMed®780G y 9%, de Ypsopump® (CamAPS FX). Previamente, el 47% de los pacientes era portador de ISCI (MiniMed640G®) y el 53% recibía tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI). El 65% de los pacientes usaba sensor Freestyle Libre2®, 26% Medtronic Guardian3®, 7% DexcomG6® y un 1% realizaba los controles exclusivamente con glucemias capilares.

3 meses después de iniciar el sistema automático, se encuentra mejoría del tiempo en objetivo (64% vs 77,7%; p < 0,01), del tiempo en hiperglucemia (23,5% vs 16%; p < 0,01), glucosa media (159 mg/dL ± 19 vs 144 mg/dL ± 13; p < 0,01), variabilidad glucémica (37% vs 33,2%; p < 0,01) y HbA1c (7,1% vs 6,8%; p < 0,01). El control metabólico se ha mantenido sin diferencias significativas entre los 3, 6 y 12 meses de seguimiento con el dispositivo.

68 de los 124 pacientes realizaron la encuesta de calidad de vida PedQL3.0TM tras instaurar el sistema. La puntuación media fue de 73,4 (±14) para pacientes y 70,6 (±13,2) para padres. Las mejores puntuaciones se obtienen en el módulo de adherencia a tratamiento –3.º módulo; 81,5 (±15)– y las peores, en las preocupaciones por posibles complicaciones –4.º módulo; 52,4 (±27)–. En 10 pacientes se realizaron antes y después de instaurar el sistema, encontrándose únicamente diferencias significativas en la puntuación global de los padres 60,6 vs 67 (±14) (p < 0,01).

Un 96% de los pacientes, refiere que ha mejorado el control y la flexibilidad en las comidas. El 85% de ellos, refiere que controla mejor el ejercicio. El 95% de los padres y 85% de los pacientes, refieren dormir mejor que antes. El 98,8% reconoce una mejora global de la calidad de vida.

Conclusiones
El control metabólico de los pacientes con sistemas de infusión automática es significativamente mejor que el tratamiento con ISCI aislada o MDI.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el control de estos pacientes a los 3, 6 y 12 meses.

La calidad de vida relacionada con la salud percibida por los pacientes se correlaciona positivamente con la percibida por los padres según las escalas PedQL3.0TM.

En los ámbitos de alimentación, ejercicio y sueño, los pacientes y progenitores refieren mayor flexibilidad y mejor control.

PP1/d1-004 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ASOCIACIÓN ENTRE LOS COMPORTAMIENTOS DE MOVIMIENTO DE 24 HORAS, HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y NIVELES GLUCÉMICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES DE TIPO 1: ANÁLISIS COMPOSICIONAL EN LA COHORTE DIACTIVE-1

Chueca Guindulain, María J.[1]; Berrade Zubiri, Sara[1]; Andrés Sesma, Carlos[1]; Burillo Sánchez, Elisabet[1]; Francisco Merino, Laura[1]; Hormazábal Aguayoa, Ignacio[2]; Huerta-Uribea Uribea, Nidia[2]; García Hermoso, Antonio[2]; Muñoz Pardeza, Jacinto[2].

[1]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; [2]Idisna, Pamplona, España.

El tratamiento de la diabetes tipo 1 además de la insulina y la alimentación incluye la promoción de la actividad física, la reducción del comportamiento sedentario, y en los últimos años destaca la relevancia de un sueño adecuado para mejorar los resultados en salud a largo plazo.

Objetivo
Examinar la asociación entre la actividad física, el comportamiento sedentario y la duración del sueño con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en niños y adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1 mediante un análisis composicional de 24 horas.

Método
El estudio incluyó a 83 niños y adolescentes diagnosticados con diabetes tipo 1 (6 a 18 años; 44,6% niñas, HbA1c promedio: 7,5 ± 1,0%) provenientes del estudio de cohorte Diactive-1, con un seguimiento de dos años. Los niveles de HbA1c se obtuvieron de los registros clínicos, mientras que los valores glucémicos se extrajeron del software Libreview asociado a la monitorización continua de glucosa Freestyle2. El nivel de actividad física, el comportamiento sedentario y el tiempo de sueño se evaluó objetivamente utilizando acelerómetros triaxiales. Las variables brutas obtenidas fueron transformadas en coordenadas de relación logarítmica, lo que permitió estudiar las variables en un marco diario. Las asociaciones entre los datos composicionales de 24-horas y las variables de interés fueron analizadas usando modelos generalizados lineales mixtos que controlaban la variabilidad entre los participantes. Todos los análisis estadísticos se ejecutaron en el programa R studio (2024.09.0+375).

Resultados
El aumento del comportamiento sedentario a expensas de otras actividades se asoció positivamente con los niveles de HbA1c (coeficiente beta no estandarizado [B] = 1,288, intervalo de confianza [IC] del 95%:

0,388 a 2,192) y con los niveles de glucemia (B = 35,796, IC 95%: 2,762 a 69,794). Por otro lado, un aumento en el tiempo de sueño a expensas de otras actividades mostró una tendencia significativa a reducir los niveles de HbA1c (B = -1,163, IC 95% -2,306 a -0,047). Además, se observaron reducciones en los niveles de glucemia (B = -28,513, IC 95%: -50,477 a -6,975) y HbA1c (B = -0,856, IC 95% -1,450 a -0,263) al incrementar el tiempo dedicado a actividades físicas de intensidad moderada-vigorosa a expensas del comportamiento sedentario.

Conclusión
Nuestros hallazgos resaltan la importancia de reducir el comportamiento sedentario y optimizar el sueño y la actividad física para mejorar el control glucémico en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Esto respalda la necesidad de realizar más investigaciones sobre el equilibrio de estos comportamientos para un mejor manejo de la diabetes y fomenta la adopción de un enfoque de movimiento integral de 24 horas en la atención clínica.

PP1/d1-005 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CRIBADO DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN FASE PRESINTOMÁTICA EN FAMILIARES: RESULTADOS PRELIMINARES
Tejero Pastor, Lucía; Martínez García, José Andrés; Martín Costa, Ana; Civitani Monzón, Elisa; Ferrer Lozano, Marta; Vara Callau, Marta.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La presencia de ≥2 anticuerpos antipancreáticos se relaciona con el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en estadios presintomáticos (1 y 2), desarrollando casi en el 100% de los casos la enfermedad en estadio 3. Una estrategia de cribado de DM1 en estas fases consiste en la detección de anticuerpos en familiares, los cuales poseen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar la enfermedad que la población general. La detección temprana de la enfermedad tiene múltiples beneficios: prevenir el debut en cetoacidosis, disminuir el número de hospitalizaciones, permitir una transición más suave al tratamiento con insulina y posibilitar el acceso a tratamientos o ensayos clínicos con terapias modificadoras del curso de la enfermedad.

Objetivos
Evaluar la prevalencia de autoinmunidad en familiares de pacientes con DM1. Realizar un cribado de los estadios 2 y 3 en aquellos familiares con al menos un anticuerpo positivo.

Materiales y métodos
Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en familiares (hijos y hermanos) de pacientes con DM1 menores de 22 años controlados en la Unidad de Endocrinología de un Hospital terciario. Se llevó a cabo la extracción de analítica sanguínea con determinación de autoanticuerpos pancreáticos (IAA, GADA, IA2A, ZnT8A), realizada entre septiembre de 2024 y enero de 2025, previo consentimiento informado.

A los pacientes pertenecientes al preestadio 1 (un anticuerpo positivo), se les solicita estudio genético (HLA clase II) y se monitoriza la cifra de HbA1c y glucemia. En el caso de los pacientes con ≥2 anticuerpos positivos se les realiza además una sobrecarga oral de glucosa (SOG), clasificándolos en el estadio 1 en caso de normoglucemia, estadio 2 en el de disglucemia y estadio 3 en caso de presentar clínica cardinal.

Resultados
Hasta el momento se ha cribado al 68,8% de los hermanos de pacientes controlados en Endocrinología Pediátrica, un familiar ha rechazado el estudio.

De la muestra conformada por 114 individuos (80,7% hermanos, 53,5% hombres), con una media de edad de 10,8 años (1-22 años), 15 familiares (13,2%) dieron positivo para al menos uno de los anticuerpos analizados, siendo el 86,6% hermanos del probando. Cinco pacientes (4,4%) fueron positivos para al menos dos anticuerpos, con una edad media 12,8 años. Diez familiares pertenecen al preestadio 1 (1 anticuerpo positivo), dos familiares al estadio 1 (múltiples anticuerpos positivos con normoglucemia), un familiar al estadio 2 (múltiples anticuerpos positivos con disglucemia) y un paciente al estadio 3 (debut clínico). El 4,3% del total de la muestra tiene más de un familiar con DM1, entre ellos un paciente se encuentra en estadio 3. El ZnT8A fue el anticuerpo más prevalente de los familiares con autoinmunidad positiva (10,5% ZnT8A, 5,3% IA2A, 4,4% GADA, 0% IAA). Uno de los pacientes con dos anticuerpos positivos, está pendiente de realización de SOG. El paciente en estadio 2 es candidato a tratamiento inmunomodulador.

Conclusiones
El 13,2% de los familiares de pacientes con DM1 presentan al menos un anticuerpo positivo, un hallazgo consistente con lo reportado en la literatura. Estos resultados respaldan la implementación de estrategias de cribado que, además de identificar individuos en riesgo, pueden facilitar intervenciones tempranas para modificar la progresión de la enfermedad. La ampliación de la muestra y su seguimiento prospectivo permitirán mejorar la estrategia de cribado.

PP1/d1-006 *Diabetes/Páncreas endocrino*
SISTEMA DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA Y MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN CONSULTAS DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Escalona Gil, Ana María; Santos Ortega, Alba; Arroyo Ruiz, Ramón; Bajo Delgado, Ana Fe; Prieto Matos, Pablo; Martín Alonso, Montserrat.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción
Los sistemas integrados han supuesto una revolución en el control de la diabetes buscando un control más estricto de la glucemia, estrechando los objetivos terapéuticos. En ocasiones, los valores de hemoglobina glucosilada plasmática (HbA1c) no coinciden con el indicador de gestión de glucosa (GMI) planteando dudas sobre qué parámetros manejar en el seguimiento de estos pacientes.

Objetivo
El objetivo principal de este estudio es evaluar si el control glucémico basado en el tiempo en rango estrecho (TITR: 70-140 mg/dL) presenta una mejor correlación con la HbA1c en comparación con el tiempo en rango tradicional (TIR: 70-180 mg/dL).

Los objetivos secundarios son los siguientes:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus de tipo 1 en tratamiento con sistema de infusión continua de insulina de asa cerrada (ISCI), atendidos en consultas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario y valorar su posible influencia sobre el control metabólico.
2. Determinar si la correlación entre TIR/TITR y GMI/HbA1c se ve influenciada por el coeficiente de variación de la glucosa (CV)

Pacientes y métodos
Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de pacientes menores de 18 años con diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1) en tratamiento con sistemas integrados.

Variables analizadas: sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, duración del tratamiento con ISCI, tipo de ISCI, estadio puberal, índice de masa corporal y el valor más reciente de HbA1c en el último control anual, datos de monitorización continua de glucosa correspondientes a los tres meses previos al control anual de HbA1c, incluyendo GMI, TIR, TITR, CV y tiempo en hipoglucemia.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 23.0 determinando la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y aplicando la prueba estadística correspondiente para el análisis comparativo.

Resultados
63 pacientes con DM 1 son portadores de sistema integrado. La edad media es de 11,5 años, la HbA1c media fue de 6,8 g/dL y el GMI 7,3 g/dL. El tiempo en rango estrecho medio fue de 50,01%, mientras el tiempo en rango tradicional medio fue de 74,23%. El CV medio fue de 33,78%. La media de hipoglucemias fue de 2% Tanto el TIR como el TITR presentan correlación estadísticamente significativa con la HbA1c, siendo mayor en el TITR. No se objetivó correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución, tiempo con bomba, estadio puberal Tanner y hemoglobina glucosilada.

Respecto a la influencia del CV sobre la estimación de la hemoglobina glucosilada a través del GMI objetivamos que un CV elevado ocasiona que el GMI sobreestime los valores respecto a los niveles de HbA1c, mientras que un CV bajo genera que el GMI sea inferior a los valores de HbA1c.

Conclusiones
Nuestros pacientes con DM 1 portadores de sistemas integrados presentan buen control metabólico con HbA1c en objetivo.

El TIR y TITR son dos parámetros idóneos que nos permiten realizar un seguimiento adecuado de los pacientes con DM 1 dada su correlación con la HbA1c. Parece que el TITR puede mostrar mejor correlación con HbA1c, especialmente en pacientes con CV en objetivo, siendo menos fiable en aquellos pacientes con CV extremos, no obstante, estudios con mayor tamaño muestral podrán dar mayor significación estadística a nuestros datos.

PP1/d1-007 *Gónadas-Pubertad*
SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO EN ADOLESCENTES *VERSUS* MUJERES JÓVENES: DISTRIBUCIÓN SIMILAR DE GRASA CORPORAL, DIFERENTE GRAVEDAD DEL FENOTIPO

García Beltrán, Cristina[1]; Andersen, Marianne[2]; Bas, Firdeus[3]; Bassols, Judit[4]; Darendeliler, Feyza[3]; Fanelli, Flaminia[5]; Fröhlich-Reiterer, Elke[6]; Gambineri, Alessandra[5]; Glintborg, Dorte[2]; López Bermejo, Abel[7]; Marín, Silvia[1]; Obermayer-Pietsch[9], Barbara[6]; Ødegård, Rønnaug[8]; Ravn, Pernille[2]; Salvador, Cristina[1]; Vanky, Eszter[8]; Yildiz, Melek[9]; De Zegher, Francis[10]; Ibáñez, Lourdes[11].

[1]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [2]Odense University Hospital, Odense, Dinamarca; [3]Istanbul University, Estambul, Turquía; [4]IDIBGI, Girona, España; [5]S. Orsola-Hospital, Bologna, Italia; [6]Medical University of Graz, Graz, Austria; [7]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; [8]St. Olavs Hospital, Trondheim, Noruega; [9]Istanbul University, Estambul, Tuvalu; [10]Kuleuven Research & Development, Lovaina, Bélgica; [11]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico prevalente en adolescentes y mujeres jóvenes. Estudios recientes indican que el desarrollo del SOP estaría determinado por un exceso de adiposidad central (ectópica, hepatovisceral), secundario a una saturación de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo.

Objetivo
Actualmente se desconoce si grados similares de adiposidad total, truncal, abdominal, visceral y hepática se asocian con fenotipos similares de SOP en adolescentes y en mujeres jóvenes.

Materiales y métodos
Hemos analizado los datos basales [variables clínicas, endocrino-metabólicas, composición corporal (DXA), distribución de la grasa abdominal (subcutánea, visceral, hepática) por resonancia magnética (RM)] de un estudio multicéntrico y multinacional de intervención en pacientes con SOP (www.spiomet4health.eu; Horizon 2020; 899671) para responder a esta pregunta.

Resultados
Las adolescentes con SOP (n = 129; 16 ± 2 años) y las mujeres jóvenes con SOP (n = 183; 22 ± 1 años) tenían medidas similares de adiposidad corporal (media ± DE): índice de masa corporal 27 ± 5 vs 27 ± 5 kg/m^2; grasa total (DXA) 29 ± 11 vs 28 ± 11 kg; grasa truncal (DXA) 14 ± 6 vs 13 ± 6 kg; grasa no truncal (DXA) 15 ± 5 vs 15 ± 6 kg; grosor de la grasa subcutánea abdominal (RM) 6 ± 2 vs 6 ± 2 cm; área de grasa subcutánea abdominal (RM) 218 ± 77 vs 219 ± 84 cm^2; grasa visceral (RM) 48 ± 29 vs 52 ± 34 cm^2; y grasa hepática (RM-PDFF) 7 ± 5 vs 7 ± 2%.

En contraste, en las adolescentes el fenotipo de SOP fue más severo que en las mujeres jóvenes (todas las diferencias, P<0,001; media ± DE): puntuación de hirsutismo (Ferriman-Gallwey modificado) 13 ± 6 vs 10 ± 6; proteína transportadora de las hormonas sexuales 32 ± 18 vs 41 ± 20 nmol/L; índice de andrógenos libre 6,8 ± 4,6 vs 4,9 ± 3,0; índice de resistencia a la insulina (HOMA) 3,3 ± 3,2 vs 2,3 ± 2,5; concentración media de insulina durante la sobrecarga oral de glucosa 437 ± 456 vs 253 ± 218 pmol/L; colesterol HDL 1,3 ± 0,3 vs 1,6 ± 0,4 mmol/L.

Conclusión
Los datos basales de este estudio multicéntrico revelan que una distribución similar de la adiposidad se asocia con un fenotipo de SOP más severo en adolescentes que en mujeres jóvenes. Uno de los mecanismos responsables de estas diferencias podría encontrarse en una mayor secreción de hormona del crecimiento edad-dependiente. Por consiguiente, las estrategias terapéuticas dirigidas a reducir y/o redistribuir la adiposidad central con el objetivo de revertir el fenotipo de SOP tendrían más relevancia en adolescentes que en mujeres jóvenes.

PP1/d1-008 *Suprarrenales*
HIPOPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Suay Romero, Raquel; De Mingo Alemany, Carmen; Mansó Borrás, María; Moreno Macián, María Francisca; León, Sara; Morillas, Pilar.

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción
La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad caracterizada por insuficiencia suprarrenal primaria en el período neonatal e hipogonadismo hipogonadotropo en la adolescencia. Se debe a alteraciones en el gen NR0B1 (DAX-1, localizado Xp21.2) cuya herencia es mayoritariamente ligada al X. Debe sospecharse en neonatos varones con síndrome pierde-sal (precede al déficit de glucocorticoides) en los que la 17-OH-Progesterona y los AGCL son normales. La imagen revela hipoplasia de las suprarrenales a expensas de la corteza. Está descrito también un síndrome de genes contiguos en Xp21 en el que la hipoplasia suprarrenal se asocia a déficit de glicerol cinasa y distrofia muscular de Duchenne. Presentamos 4 casos en seguimiento en nuestro centro.

Descripción de los casos
Todos los pacientes recibieron tratamiento desde el inicio (sospecha de insuficiencia suprarrenal) con hidrocortisona, fludrocortisona y suplementos ClNa (estos últimos hasta el año de vida).

El caso 2, además recibió tratamiento prolongado con prednisona con intención de mejorar la distrofia muscular, no obstante, no camina desde los 10 años.

Los paciente 3 y 4 todavía se encuentran en edad prepuberal por lo que no han iniciado tratamiento del hipogonadismo.

Conclusiones

La hipoplasia suprarrenal congénita es una causa rara de insuficiencia suprarrenal (1/70.000 recién nacidos varones) por alteración del gen DAX. El estudio genético estaría justificado en recién nacidos varones con síndrome pierde-sal en los cuales se han descartado los principales defectos de la esteroidogenia o metabólicos. Al alcanzar la edad puberal se deberá valorar el hipogonadismo hipogonadotropo y plantear el tratamiento hormonal sustitutivo más adecuado en cada caso según la intención de preservar la fertilidad futura.

Tabla 1.

	Clínica al debut	Pruebas ingreso	Genética	Hipogonadismo hipogonadotropo
1	Varón 32 días. Pérdida ponderal (Peso <p3). AF: 2 hermanos maternos con insuficiencia suprarrenal. Madre sana. EF: Desnutrido. Hiperpigmentación testes y axilas.	AS inicial: Na 115 mEq/L, K 7,9 mEq/L. Glucosa 71 mg/dL. Cortisol 17 µg/dL, ACTH 349 pg/mL. 17-OH-progesterona 12,2 ng/mL AGCL normales. Ecografía: suprarrenales atróficas sin diferenciación corticomedular.	Mutación en c226C>T (pQ76X) en gen DAX. Madre portadora misma mutación.	A los 14 años inicia tratamiento con hcG y posteriormente FSH. • Desarrollo puberal completo. • Azoospermia
2	Varón 20 días. Pérdida ponderal (peso <p3) y rechazo ingesta. AP: Ingreso al nacimiento por hipoglucemia. EF: Desnutrido.	AS inicial: Na 123 mE/L, K 7 mEq/L, glucosa 65 mg/dL, triglicéridos 1642 mg/dL. Cortisol 1,8 µg/dL, ACTH 12 (normal), Aldosterona <11, renina 306 pg/mL. Test ACTH: Cortisol basal y sucesivos <1; aldosterona <11. 17-OH-progesterona 1,43 Glicerol 7238	Microdeleción en Xp21.3 que condiciona la pérdida de ILRAPL, DAX1 y GK (Distrofia muscular Duchenne, Hipoplasia suprarrenal, déficit glicerol cinasa).	Tratamiento con Testosterona (prevención osteoporosis). No inducción fertilidad por su situación basal (discapacidad física e intelectual).
3	Varón 13 días. Vómitos y estancamiento ponderal. EF: Desnutrido.	Al ingreso: Ecografía abdomen: Descarta hipertrofia píloro y AS con Na 113 mEq/L y K 6,6 mEq/L. No hipoglucemia. Cortisol 11,4 µg/dL, ACTH>1250, Aldosterona <37, Renina >550, 17-OH-progesterona 2,5 AGCL normales.	Mutación c.1278dlC → Desplazamiento pauta lectura gen DAX1.	
4	Varón 11 días. Ictericia y pérdida ponderal. AF: Hermano materno afecto de hipoplasia suprarrenal congénita y madre portadora.	AS ingreso: Bilirrubina 22 mg/dL, Na 127 mmol/L, K 7,3 mmol/L, glucemia 85 mg/dL. Cortisol basal 5,12 µg/dL, Aldosterona <17 pg/mL	Mutación c.833T>C (p.Leu278Pro) en gen DAX1	

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.994

PÓSTERES

47.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

28 - 30 de mayo de 2025 - Madrid

SP2/d1-009 *Crecimiento*

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON DÉFICIT PARCIAL DE HORMONA DEL CRECIMIENTO QUE HAN COMPLETADO TRATAMIENTO HORMONAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Sánchez Jiménez, Raquel[1]; Utrera Ramos, Alicia[1]; Momblan Medina, Irene[2]; Gómez Llorente, José Luis[1]; García Escobar, Icíar[1]; Momblan de Cabo, Jerónimo Javier[1].

[1]Hospital Torrecárdenas, Almería, España; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.

Introducción

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica. El déficit parcial de hormona del crecimiento (GH) es una de sus causas y el tratamiento con hormona del crecimiento humana (HGH) es costo-efectivo-eficiente, siendo la falta de adherencia al mismo el motivo más frecuente de pobre respuesta.

Objetivos

Realizar un análisis descriptivo de los pacientes con déficit parcial de GH que han finalizado tratamiento hormonal en un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos

Se realiza un análisis descriptivo de los pacientes con déficit parcial de GH que han finalizado tratamiento con HGH recogiendo datos sobre edad actual y al inicio del tratamiento, duración del tratamiento, centímetros ganados, niveles de IGF1 antes, durante y tras finalizar el tratamiento, efectos secundarios, motivo de finalización del tratamiento, resultados de la pruebas de imagen, realización de la reevaluación diagnóstica al terminar y continuación de HGH en edad adulta.

Resultados

Se analizaron un total de 69 pacientes; 55,1% hombres y 44,9% mujeres. La edad media actual de nuestros pacientes es de 20 años (rango: 11 y 27), y al inicio del tratamiento 10,76 años (rango 5-16).

La duración media del tratamiento con HGH fue de 54 meses, siendo 11 meses en el paciente que menor tiempo de tratamiento precisó y 167 meses en el que mayor. En cuanto a los centímetros ganados fueron 29,43 cm de media (rango: 8,2 y 58,5). Estando el cuartil 25 a 75 entre 19,50 cm y 36,5 cm respectivamente.

El factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) se analizó antes, durante y al finalizar el tratamiento. El valor medio de IGF-1 pretratamiento fue 174,56 ng/mL (rango: 25 y 544) y al suspender tratamiento, 560,72 ng/mL (rango: 259 y 928). El valor medio más alto de IGF-1 durante el tratamiento ha sido 633,35 ng/mL (rango: 288 y 1048).

Los principales motivos de cese de tratamiento fueron: edad ósea final (71%), velocidad de crecimiento inferior a 2,5 cm al año (10,1%), decisión del paciente (7,2%) y haber sufrido algún efecto secundario (escoliosis el 4,3% y cefalea junto con lumbalgia, 1,4%). La dosis media de hormona del crecimiento al suspender el tratamiento fue de 0,030 mg/kg/día (mínimo 0,020 y máximo 0,036).

La resonancia magnética (RM) de silla turca fue normal en el 76,5% de nuestros pacientes. El 5,2% presentaron hipoplasia hipofisaria sin repercusión de otras hormonas hipofisarias y el 1,7% con repercusión de al menos otra hormona hipofisaria. La hipófisis ectópica se evidenció en el 1,7% de los pacientes.

En 9 pacientes (13%) se realizó el test de glucagón para reevaluar el eje tras finalizar el tratamiento hormonal; de los cuales, 4 presentaron un test patológico pero únicamente 2 continuaron con el tratamiento en la edad adulta.

Conclusiones
En general los pacientes tratados con hormona del crecimiento han presentado una respuesta satisfactoria al tratamiento. No existiendo efectos secundarios destacables, con crecimiento esperado aunque con respuestas dispares, creciendo el 50% entre 19,5 y 36,5 cm y una finalización del tratamiento en tiempo acorde con cierre epifisario. La mayoría no requieren tratamiento en edad adulta.

SP2/d1-010 *Crecimiento*
ANÁLISIS COMPARATIVO DE PACIENTES VARONES Y MUJERES CON DÉFICIT PARCIAL DE HORMONA DEL CRECIMIENTO QUE HAN COMPLETADO TRATAMIENTO HORMONAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Rodríguez Cueto, Candela[1]; Sánchez Jiménez, Raquel[1]; Momblan Medina, Irene[2]; Momblan de Cabo, Jerónimo Javier[1]; García Escobar, Icíar[1]; Gómez Llorente, José Luis[1].

[1]Hospital Torrecárdenas, Almería, España; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.

Introducción
La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica. El déficit parcial de hormona del crecimiento (GH) y tratamiento con hormona del crecimiento humana (HGH) es costo-efectivo-eficiente y la falta de adherencia el motivo más frecuente de pobre respuesta.

Objetivos
Realizar un análisis comparativo entre pacientes varones y mujeres con déficit parcial de GH que han finalizado tratamiento hormonal en un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos
Análisis comparativo de estos pacientes recogiendo datos sobre edad al inicio del tratamiento, duración, centímetros ganados, efectos secundarios, motivo de finalización, resultados de pruebas de imagen, realización reevaluación diagnóstica al terminar y continuación de HGH en edad adulta y marca comerciales utilizadas.

Para valorar si hay diferencias significativas se ha utilizado la prueba de Ji-Cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas y la T de Student para las cuantitativas. El nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Resultados
Se analizaron un total de 69 pacientes: 38 varones (55,1%) y 31 mujeres (44,9%). La edad media al inicio del tratamiento en varones fue de 12 años y en mujeres, 10 años (p 0,0081).

La duración media del tratamiento con HGH fue 55,8 meses en varones y 52,3 meses en mujeres (p 0,8968). En cuanto a los centímetros ganados fueron 31,76 cm de media en varones y 26,64 cm en mujeres (p 0,0714).

Los principales motivos de cese de tratamiento fueron: edad ósea final (68,42% varones y 74,19% mujeres), velocidad de crecimiento inferior a 2,5 cm al año (5,26% varones y 16,13% mujeres), decisión del paciente (7,89% varones y 6,45% mujeres) y haber sufrido algún efecto secundario (7,89% hombres y 3,23% mujeres). 2 varones presentaron escoliosis frente a 1 mujer. 1 varón sufrió cefalea y dolor lumbar.

La resonancia magnética de silla turca fue normal en el 76,5% . El 5,2% hipoplasia hipofisaria sin repercusión de otras hormonas (1 varón y 2 mujeres) y el 1,7% con repercusión de al menos otra hormona (1 mujer). La hipófisis ectópica se evidenció en el 1,7% (1 varón).

En 6 mujeres y 3 varones se realizó el test de glucagón para reevaluar el eje tras finalizar, de los cuales, 1 mujer y 3 varones presentaron un test patológico pero únicamente 2 varones continuaron con el tratamiento en la edad adulta. Ninguna marca comercial presentó significación estadística.

En el análisis multivariante para determinar los cm ganados en función de variables independientes el sexo varón y edad al inicio del estudio son variables que influyen en los cm ganados al tratamiento.

Conclusiones
Observamos que el tratamiento con HGH se inicia antes en mujeres que en varones y que éstos crecen más que las mujeres aunque sin significación estadística. Consideramos que es debido al mayor estirón puberal de los niños que por la edad de nuestros pacientes todos han tenido. Ninguna marca comercial fue superior en las variables analizadas.

Los motivos de cese de tratamiento son similares entre ambos sexos, objetivándose más efectos secundarios en varones. El test de reevaluación del eje se realizó más en mujeres pero fue patológico en más varones, continuando el tratamiento en edad adulta solamente varones.

SP2/d1-011 *Crecimiento*
PUBERTAD PRECOZ Y PRONÓSTICO DE TALLA, EL PAPEL DE LA FRENACIÓN
Morant Lladonet, Aina; Solana Gómez, Paula; Fernández-Hontoria Pelegrina, Lucas; Moratalla Jareño, Estefanía; De Sotto Esteban, Diego.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
La pubertad es la transición biológica entre la infancia y la adultez y consta de cambios físicos y conductuales para desarrollar caracteres sexuales secundarios y capacidad reproductiva. La pubertad inicia con la telarquia en niñas y el aumento testicular en niños, considerándose precoz (PP) antes de los 8 o 9 años respectivamente.

Puede ser central (GnRH dependiente), más común y relacionada con factores genéticos y metabólicos, o periférica (GnRH independiente).

La consecuencia más frecuentemente asociada a la PP es la pérdida potencial de talla adulta. Para evitarla se utiliza tratamiento frenador, el más utilizado es la triptorelina de liberación prolongada intramuscular. Los pacientes candidatos a tratamiento son los que presentan pubertad precoz central.

Objetivos
Este estudio busca describir el manejo de los casos diagnosticados de PP en un hospital de tercer nivel y discutir la eficacia del uso de tratamiento frenador respecto a la talla final alcanzada.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz entre 2017 y 2024, valorados en consulta de endocrinología infantil en un hospital de tercer nivel.

Resultados
Se identificaron 81 casos, 77 mujeres y 4 hombres. Se administró tratamiento frenador a 56 pacientes. 25 no recibieron tratamiento frenador; de estos, 22 tenían buen pronóstico de talla, 2 rechazaron el tratamiento y 1 recibió otro tratamiento. La media de edad de inicio del tratamiento frenador es 7 años y 6 meses. Cuatro casos iniciaron el tratamiento de forma precoz, media de 2 años y 10 meses. La media de tiempo que recibieron tratamiento es de 2 años y 1 mes.

De los tratados, el 82,2% finalizaron el tratamiento, el 10,7% siguen recibiéndolo y el 7,1% abandonaron la consulta previa a la retirada de este. De los tratados, 18 fueron dados de alta de consultas, de estos el 47,6% alcanzan talla diana, el 42,8% no alcanzaron talla diana y un 9,6% no fueron medidos previo al alta o no se tenía talla diana. La media de desviaciones estándar fue de +0,36 con respecto a talla diana.

Conclusiones
- En nuestro centro la mayoría de casos de PP se diagnostican en niñas.
- Casi en un 70% de los casos se administra tratamiento frenador de la pubertad.
- Tras suspender el tratamiento la mitad de los pacientes alcanza su talla diana.
- Aquellos que no reciben tratamiento, tiene buen pronóstico de talla.
- Necesitaríamos mayor muestra y aleatorización para valorar la mejora de talla adulta con o sin tratamiento.

SP2/d1-012 *Crecimiento*
IMPLEMENTACIÓN DE SOMATROGÓN EN EL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO: EXPERIENCIA EN UN CENTRO PRIVADO DE REFERENCIA

Jerónimo Dos Santos, Tiago[1]; Carmona, Marta[2]; Oña Aguilera, María del Mar[1]; De la Cámara Moraño, Carmen[3]; López Mármol, Ana Belén[3]; Fernández Hernández, Eugenio[2].

[1]Instituto Hispalense de Pediatría, Almería, España; [2]Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, España; [3]Instituto Hispalense de Pediatría, Córdoba, España.

Introducción
Somatrogón es una hormona del crecimiento (rhGH) de acción prolongada indicada para el tratamiento en niños con déficit de hormona del crecimiento (DGH). Su administración semanal busca reducir la carga terapéutica, mejorar la adherencia y obtener resultados clínicos equivalentes a la rhGH diaria. Evaluar nuevas terapias en poblaciones específicas es esencial para validar su efectividad en diferentes contextos asistenciales, incluyendo la atención privada o concertada, donde la disponibilidad y acceso pueden diferir del sistema público.

Objetivo
Evaluar la experiencia de un centro de referencia privado en España en la implementación del tratamiento con somatrogón, analizando su eficacia, seguridad y adherencia en pacientes pediátricos diagnosticados de DGH.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio observacional prospectivo en niños con DGH en tratamiento con somatrogón con un seguimiento mínimo de 3 meses. Los datos demográficos, clínicos (talla, peso, IMC, velocidad de crecimiento), y bioquímicos (IGF1, IGFBP3) fueron registrados y analizados como media ± desviación estándar (DE). Fueron recopilados además datos de seguridad (efectos adversos, tolerancia) e indicadores de adherencia

al tratamiento. Se utilizó la prueba t de Student para muestras pareadas para comparar las mediciones pre y postratamiento. Se consideró un nivel de significación de p < 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados
Se incluyeron 9 pacientes (5 niñas y 4 niños) con una mediana de edad de 9,73 años (rango: 4,73–12,71); Todos estaban en etapa prepuberal y cumplían criterios diagnósticos de DGH según el Ministerio de Sanidad. La dosis inicial promedio fue de 0,66 mg/kg/semana. La Tabla 1 resume los principales parámetros auxológicos y bioquímicos analizados. En términos de eficacia, el *ratio* talla inicial/talla diana mostró un incremento significativo en la última consulta (p < 0,001), con un tamaño del efecto Cohen's d = 2,827 (IC 95%: -4,686 a -0,940), indicando un efecto clínico relevante en el acercamiento de la talla de los pacientes a su talla diana. La adherencia al tratamiento fue alta en todos los casos, y no se registraron eventos adversos graves. Los niveles de IGF1 se mantuvieron dentro de rangos de seguridad en la todos los casos.

Conclusiones
1. Nuestra cohorte inicial de niños con DGH en tratamiento con somatrogón muestra una mejoría significativa en los parámetros de crecimiento, con un acercamiento progresivo a la talla diana en un corto periodo de observación.
2. Además, los niveles de IGF1 se mantuvieron dentro de rangos de seguridad, sin eventos adversos graves reportados y con una alta adherencia al tratamiento.
3. Estos resultados preliminares apoyan el uso de somatrogón como una alternativa terapéutica efectiva en pacientes pediátricos con DGH también en la atención privada alineado con las directrices del Ministerio de Sanidad.
4. Se requieren estudios a mayor escala y con un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

Tabla 1. Resumen de datos auxológicos y bioquímicos (media ± DE).

Parámetro	Media ± DE
Edad (años)	9.73 ± 3.20
Z-score talla inicial	-2.47 ± 0.36
Z-score peso inicial	-1.33 ± 0.36
Z-score IMC inicial	-0.54 ± 0.58
Z-score VC	-2.42 ± 1.06
Z-score talla diana (TD)	-0.69 ± 0.81
Z-score talla prevista inicial	-1.94 ± 0.41
IGF1 Z-score inicial	-1.95 ± 1.38
IGFBP3 Z-score inicial	0.10 ± 1.10
IGF1 Z-score 3 meses	-0.03 ± 1.41 (p<0.01)
IGFBP3 Z-score 3 meses	1.21 ± 0.77 (p=0.2)
Ganancia Z-score talla	0.37 ± 0.13
Ganancia Z-score peso	0.23 ± 0.27
Ganancia Z-score IMC	0.28 ± 0.16
Ratio talla inicial / TD	-1.69 ± 0.73
Ratio talla última visita / TD	-1.32 ± 0.70
Diferencia Ratio talla/TD	-0.37 ± 0.13 (p<0.001)

SP2/d1-013 *Crecimiento*

ESTUDIO DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD CELÍACA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Collar Serecigni, Paula[1]; Arias Lozano, Cristina[2]; Ibarra Solís, Silvia[3]; Labarta, José Ignacio[4]; González Casado, Isabel[3]; Barreda Bonis, Ana Coral[3].

[1]Centro de Salud Las Tablas, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, España; [3]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [4]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica inmunomediada que afecta al intestino delgado, en la que se produce una respuesta inmune inapropiada al gluten de la dieta y las proteínas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos.

La talla baja supone la segunda manifestación no gastrointestinal más frecuente de esta enfermedad. Sin embargo, existe muy escasa bibliografía acerca de la repercusión de la enfermedad celíaca en la talla adulta, con gran heterogeneidad en los resultados de los estudios publicados.

Objetivos
Determinar la repercusión de la enfermedad celíaca pediátrica en la antropometría de los pacientes, tanto al diagnóstico como al finalizar su crecimiento. Asimismo, se busca estudiar si dicha repercusión en la talla se ve influenciada por el sexo, la edad del diagnóstico, las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la presencia de otras enfermedades autoinmunes o el cumplimiento de la dieta sin gluten.

Material y métodos
Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo con 142 pacientes (38 varones y 104 mujeres), que realizaron seguimiento de su enfermedad celíaca en las consultas de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, nacidos entre 2002 y 2006. El estudio de referencia fue el Estudio transversal Español de Crecimiento de 2010.

Resultados principales
La talla adulta se encuentra por debajo de la media poblacional en el caso de los varones (173,8 cm ± 7,29 DE vs 177,45 cm ± 6,4 DE, p = 0,0019), pero no de las mujeres (163,4 cm ± 5,84 DE vs 164,1 cm ± 5,97 DE, p = 0,1122). Asimismo, en el grupo diagnosticado tras los 8 años de edad se encuentra una mayor afectación de su talla adulta y una menor tasa de alcance de su talla diana, siendo esta diferencia más pronunciada en el grupo de varones, aunque de forma no significativa. Los pacientes con clínica gastrointestinal y/o estancamiento ponderal al diagnóstico presentan una menor edad al diagnóstico (p < 0,001) y una mayor afectación del índice de masa corporal al diagnóstico que los grupos de pacientes asintomáticos y con clínica no gastrointestinal (p = 0,001). Por otra parte, el crecimiento no se ve afectado por el cumplimiento terapéutico ni la presencia de otras enfermedades autoinmunes.

Conclusiones
La enfermedad celíaca pediátrica no afecta significativamente al crecimiento en nuestro entorno, dado que los pacientes alcanzan una talla adulta en su rango genético. Sin embargo, los varones presentan una talla adulta por debajo de la media poblacional, no siendo así para el grupo de mujeres. Los pacientes con presentación clínica por manifestaciones digestivas y/o estancamiento ponderal presentan una menor edad al diagnóstico y una mayor afectación nutricional que el resto de grupos.

SP2/d1-014 *Crecimiento*
TRATAMIENTO CON SOMATROGÓN PARA EL DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Serrano Carreño, Irene; Durán Castellanos, Ignacio María; González Rodríguez, Rosa María; Romero Pérez, María del Mar; Jiménez Crespo, Belén; Bermúdez De La Vega, José Antonio.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción
Somatrogón es un análogo de la hormona del crecimiento de acción prolongada, que se administra una vez por semana de forma subcutánea. Se trata una glucoproteína de fusión compuesta por la secuencia de aminoácidos de la hormona del crecimiento humana y tres copias del péptido C-terminal de la gonadotropina coriónica humana.

Objetivos
Describir los datos clínicos y analíticos obtenidos en el seguimiento de pacientes pediátricos tras 6 y 12 meses de tratamiento con somatrogón (0,66 mg/kg/dosis).

Material y método
Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel que iniciaron tratamiento con somatrogón por déficit de GH aislado entre los años 2023 y 2024.

Resultados
Se analizaron los datos de 33 pacientes pediátricos tratados con somatrogón durante 6 meses; y en 12 de ellos se analizaron los datos tras un año de tratamiento.

El 48% eran mujeres y el 52% hombres, y sus edades al comienzo oscilaban entre los 5 años y los 11 años y 10 meses, con una media de edad de 8 años y 3 meses, y una media de edad ósea de 6 años y 8 meses. Todos los pacientes se encontraban en estadio de Tanner 1 antes de comenzar el tratamiento, a excepción de uno que se encontraba en estadio de Tanner 2; y sólo dos de ellos avanzaron de estadio Tanner 1 a Tanner 2 durante el mismo. El promedio de talla diana se ubicó en el percentil 25 (-0,70 DE).

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento durante 6 meses, se objetivó que la talla inicial se situaba en -2,66 DE, incrementando a -2,32 DE tras dicho periodo de tratamiento (+0,34 DE). Previo al inicio del mismo presentaban una velocidad de crecimiento de 4,5 cm/año (-1,24 DE) que ascendió a 9 cm/año (+3,85 DE). El promedio de IGF-1 previo era de -0,1 DE, con un incremento de hasta +1,20 DE tras 6 meses de tratamiento, habiendo 4 pacientes que superaron las +2 DE de forma puntual.

En cuanto a los pacientes tratados durante 12 meses, destacar: talla inicial promedio de -2,70 DE, que ascendió hasta -1,96 DE tras el año de tratamiento (+0,74 DE). La velocidad de crecimiento previa estaba en 4,3 cm/año (-1,30 DE), y aumentó hasta 8,8 cm/año (+3,56 DE). El valor promedio de IGF-1 antes del tratamiento era de -0,46 DE, con un incremento de hasta +1,20 DE tras 12 meses con el mismo, habiendo solamente un paciente con un valor de IGF-1 superior a +2 DE.

En cuanto a los efectos adversos, el 70% de los pacientes no reportó ninguna complicación. Entre aquellos que presentaron efectos secundarios, todos fueron leves: cefalea (N: 4, 12%), dolor en miembros inferiores (N: 5, 15%) y reacción local en el punto de inyección (N: 1, 3%). No se objetivaron alteraciones tiroideas, ni incrementos significativos en la HbA1c. No se registró como variable el dolor en el punto de inyección.

Conclusiones
En una muestra reducida, el tratamiento con somatrogón se muestra efectivo y seguro en cuanto a la

mejoría de la talla, la velocidad de crecimiento y la aparición de efectos secundarios en pacientes prepuberales con déficit de GH. Además este tratamiento supone una importante reducción en el número de inyecciones al año.

SP2/d1-015 *Crecimiento*

PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO Y CALIDAD DE VIDA EN ADULTOS CON ANTECEDENTE DE PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

Ribes, Paula; Suay, María Teresa; Murillo, Serafín; Ibáñez, Lourdes; Casano, Paula.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

El 10% de pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) no realizan crecimiento recuperador y pueden ser subsidiarios de tratamiento con hormona del crecimiento recombinante (rGH) para alcanzar una talla acorde con su potencial genético. Se ha documentado el beneficio del rGH en la recuperación de talla, sin embargo, hay pocos estudios sobre sus efectos en la edad adulta a nivel endocrino-metabólico y de calidad de vida.

Objetivo

Evaluar el perfil endocrino-metabólico, la calidad de vida y los hábitos nutricionales en adultos tratados con rGH por indicación de PEG sin *catch-up* espontáneo.

Material y métodos

Estudio transversal unicéntrico con 24 adultos (16 mujeres y 7 hombres; edad media 26,6 ± 3,1 años) tratados con rGH hasta alcanzar la talla adulta. Se recopilaron datos auxológicos, bioquímicos, hormonales, antropométricos y de composición corporal (bioimpedanciometría). Se realizaron también cuestionarios de calidad de vida (SF-12, nutricionales y de autoconocimiento del PEG). Se realizó un subanálisis que evaluó dos subgrupos según el índice de masa corporal (IMC) actual respecto a la población y el aumento en Z-score de IMC (*catch-up* Z-score) tras el tratamiento (> 0,5 y < 0,5).

Resultados

Los pacientes presentaron a los 12,7 años +/- 1,9 de fin de tratamiento, una talla adecuada a su talla genética (-0,3 DE), con una ganancia total de talla de +1,5 ± 0,3 DE. El IMC de la cohorte adulta fue de -0,3 ± 0,88 DE, identificándose sólo un paciente con sobrepeso. No se observaron alteraciones significativas en el perfil endocrino-metabólico; sin embargo, se objetivaron niveles de insulina, y proteína C reactiva significativamente más elevados en el subgrupo con recuperación de IMC > 0,5. La composición corporal fue acorde a los valores de referencia de la población general de misma edad y sexo, pero en análisis de subgrupos mostró un mayor porcentaje de masa grasa en el grupo con *catch-up* Z score e IMC actual > 0,5. El análisis nutricional reveló patrones dietéticos que no cumplen las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. En cuanto a la calidad de vida, el score de esfera mental, fue inferior al percentil 25 en el 42% de los pacientes, siendo más bajo en mujeres. Según el cuestionario de autoconocimiento, un 77% de los pacientes conocía su antecedente de PEG y el 88% estaba satisfecho con el tratamiento con rGH recibido. Sin embargo, únicamente el 22% seguía controles nutricionales y endocrino-metabólicos por su médico.

Conclusiones

Los adultos PEG tratados con rGH presentan un peso y talla dentro de la normalidad, no presentan alteraciones en el perfil endocrino-metabólico y tienen una composición corporal similar a la población tras el fin del tratamiento. Sin embargo, puntúan bajo en los cuestionarios de calidad de vida, y sus patrones nutricionales difieren de las recomendaciones publicadas.

SP2/d1-016 *Crecimiento*

PRUEBA DE ESTÍMULO DE SECRECIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO CON EJERCICIO FÍSICO MEDIANTE VIDEOJUEGO ACTIVO EN NIÑOS CON TALLA BAJA

Segura Rosillo, Carmen[1]; Mallén Alastuey, M.ª Victoria[1]; Machín, M.ª Asunción[1]; Comeras Chueca, Cristina[2]; Casajús Mallén, José Antonio[2]; Llorente Cereza, M.ª Teresa[1]; Bueno Lozano, Gloria[1].

[1]Unidad de Endocrinología pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; [2]Área de Educación Física y Deportiva. Facultad de Medicina de Zaragoza, Zaragoza, España.

Introducción

Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de deficiencia en hGH (*human growth hormone*, hormona del crecimiento humana) se basan en criterios auxológicos, valores de IGF-1 e IGFBP3 disminuidos y ausencia de respuesta de hGH tras una/dos pruebas de estímulo. Los tests de estímulo más empleados son los farmacológicos; sin embargo, pruebas fisiológicas, como el test de estimulación mediante ejercicio físico, aunque poco estandarizados, son menos invasivos y conllevan menos riesgos para el paciente.

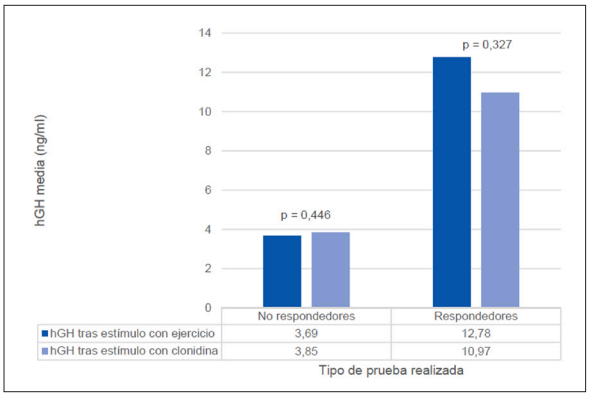
Objetivos
Evaluar la utilidad de un test de ejercicio que emplea el videojuego activo "Ring Fit Adventure" como prueba de estímulo de secreción de hGH para el diagnóstico de deficiencia en hGH. Se analizan, además, las posibles diferencias de respuesta con otra prueba de estímulo farmacológico con clonidina oral.

Materiales y métodos
Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo que incluye 109 pacientes (52 varones y 57 mujeres) con media de edad a la que se realizó el test de 9,33 ± 2,99 años, en seguimiento en consultas de Endocrinología pediátrica con sospecha de insuficiencia en la secreción de hGH por talla baja inferior a -2 DE y/o velocidad de crecimiento en el año anterior menor al percentil 25. A todos ellos se les ha realizado una prueba de estímulo de hGH con ejercicio físico mediante el videojuego activo "Ring Fit Adventure", con monitorización de la frecuencia cardiaca y extracción de muestras sanguíneas para la determinación de hGH basal y postestímulo. La prueba fue válida si se alcanzaba y mantenía un valor de frecuencia cardiaca superior al 75% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. Se consideró como respuesta positiva al test un valor de hGH ≥7 ng/mL tras 20 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada-vigorosa. 58 de los pacientes precisaron completar el estudio mediante test de estímulo de hGH con clonidina oral (dosis de 0,075 mg/m^2 en niños menores de 10 años; 0,125 mg/m^2 en mayores de 10 años, con un máximo de un comprimido de 0,15 mg). Se recogieron datos demográficos, antropométricos, analíticos y evolutivos.

Resultados
Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001) entre los valores medios de hGH basal (1,52 ± 2,86 ng/mL) y hGH tras estímulo con ejercicio (8,19 ± 6,31 ng/mL). Al analizar las diferencias entre las medias de hGH tras estímulo con ejercicio en no respondedores al test (3,69 ± 2,05 ng/mL) y respondedores al test (12,78 ± 5,86 ng/mL) las diferencias fueron significativas (p < 0,001). En los no respondedores al estímulo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de hGH tras el estímulo con ejercicio (3,69 ± 2,05 ng/mL) *vs.* clonidina (3,85 ± 1,97 ng/mL) (p = 0,446). En respondedores, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,327) entre las medias de hGH tras ejercicio (12,78 ± 5,86 ng/mL) *vs.* tras clonidina (10,97 ± 3,42 ng/mL).

Conclusiones
Se han obtenido resultados que apoyan el test de ejercicio mediante el videojuego activo "Ring Fit Adventure" como estimulante de la secreción de hGH. Los datos obtenidos sugieren que esta prueba posee una capacidad estimulante de hGH comparable a la del test de clonidina, cuya combinación ha permitido diagnosticar a pacientes con talla baja que se han podido beneficiar de tratamiento con hormona del crecimiento.

Tabla 1.



SP2/d1-017 *Crecimiento*
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO, ¿QUÉ PODEMOS HACER POR MEJORARLA?

Alonso Alonso, Aroa; Rodríguez Dehli, Cristina; Salcedo Fresneda, Oihane; Pérez Pérez, Alicia; Pérez Gordón, Juan; Riaño Galán, Isolina.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
La adherencia terapéutica a la hormona del crecimiento (GH) es crucial para conseguir resultados óptimos en el crecimiento ya que está en relación directa con la velocidad del crecimiento y la talla final.

Objetivos
Estudiar la adherencia terapéutica a la GH, y ver si su eficacia se ve afectada por el grado de cumplimiento del tratamiento durante un periodo de dos años. Analizar si existe modificación en la adherencia tras realizar una intervención activa por vía telefónica en pacientes con un menor cumplimiento en una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio ambispectivo en el que se incluyeron los pacientes a tratamiento con GH que disponían de dispositivo de adherencia (Easypod). La primera parte fue un análisis retrospectivo y descriptivo de la adherencia en pacientes tratados con GH por diferentes patologías durante los dos prime-

ros años. La segunda, un estudio prospectivo, en el que se llevó a cabo una estrategia activa a través de llamada telefónica a los pacientes con adherencia < 97% y aquellos con porcentaje de dosis repetidas > 5%. Se recordó la importancia de la adherencia terapéutica y la forma de administración correcta del tratamiento. Se evaluaron los resultados al mes de la intervención.

Resultados

Estudio retrospectivo
Se incluyeron 46 pacientes (50% hombres). La media de edad al inicio del tratamiento fue de 8,2 años (IC 6,7-9,6). La indicación más frecuente fue déficit de GH (56,5%).

La evolución del cumplimiento del tratamiento a lo largo del tiempo se muestra en la *tabla 1.*

Los pacientes con mayor disminución de la adherencia a los 2 años fueron los déficits de GH (7,2%), seguidos de los PEG (3,7%).

Al año de tratamiento, los pacientes con < 95% de cumplimiento (23,8%) presentaron un incremento de la talla de 0,46 DE; aquellos con un cumplimiento de entre el 95% y el 98% (26,2%) tuvieron un incremento de talla de 0,5 DE; y los pacientes con > 98% (50%) un incremento de 0,71 DE.

Estudio prospectivo
Del total de la muestra, se analizaron 23 pacientes y el resto fueron excluidos por haber finalizado el tratamiento en el momento actual o por falta de información. 12 pacientes presentaron un cumplimiento < 97% (52%) y 10 pacientes un porcentaje de dosis repetidas >5% (43%).

El 83,3% aumentaron su adherencia terapéutica al mes de la llamada telefónica. La mediana de mejora fue de 2% (RIC -28,71). En tres pacientes el porcentaje de mejora fue superior al 10%. Un único paciente disminuyó la adherencia. El 90% de los pacientes disminuyeron el porcentaje de dosis repetidas.

Tabla 1. Evolución del cumplimiento del tratamiento con hormona de crecimiento durante los dos primeros años de tratamiento.

Cumplimiento	6 meses	1 año	2 años
<95%	7 (15,2%)	10(23,8%)	11(35,5%)
95%-98%	6 (13 %)	11(26,2%)	6(19,4%)
> 98%	31 (67,4%)	21(50%)	14(45,2%)

Conclusiones
En nuestra muestra, el incremento de talla se ha visto influenciado por el grado de cumplimiento de GH. La adherencia terapéutica disminuye en función del tiempo y de la patología. Se ha visto que una actitud activa y la educación sanitaria mejoran tanto la adherencia como la administración del tratamiento.

SP2/d1-018 *Crecimiento*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME DE BARAITSER-WINTER CON TALLA BAJA

Morales Palacios, Ana Cecilia; Guerrero Fernández, Julio; Itza Martín, Nerea; Barreda Bonis, Ana Coral; Rikeros Orozco, Emi Karina; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El Síndrome de Baraitser-Winter causado por mutaciones en los genes ACTB o ACTG1 asocia rasgos craneofaciales típicos (coloboma, ptosis bilateral, hipertelorismo y puente nasal ancho), discapacidad intelectual, malformaciones cerebrales, sordera, afectación a nivel gastrointestinal, cardiovascular, genitourinario y riesgo aumentado de neoplasias hematológicas. Se ha descrito talla baja en estos pacientes.

Objetivo
Describir las características clínicas de los pacientes afectos de este síndrome en seguimiento por el Servicio de Endocrinología Infantil de un centro terciario.

Material y métodos
Serie de casos descriptiva, retrospectiva de pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Baraitser-Winter analizando variables clínicas y moleculares y comparándolas con la literatura disponible.

Resultados
Se estudiaron 4 pacientes con diagnóstico genético confirmado.

Paciente 1: varón de 15 años, con mutación en ACTB, se realizó el estudio a los 10 años por trastornos digestivos múltiples con facies peculiar. Derivado a los 10 años por talla baja, presenta capacidad intelectual límite, TDAH, malformaciones a nivel cerebral con epilepsia focal paroxística asociada y manifestaciones gastrointestinales graves. Presenta talla baja (-3 DE) (Fig. 1) con una edad ósea retrasada e hipovitaminosis D.

Paciente 2: mujer de 9 años de edad, diagnosticada a los 5 años tras detectar una mutación en el gen

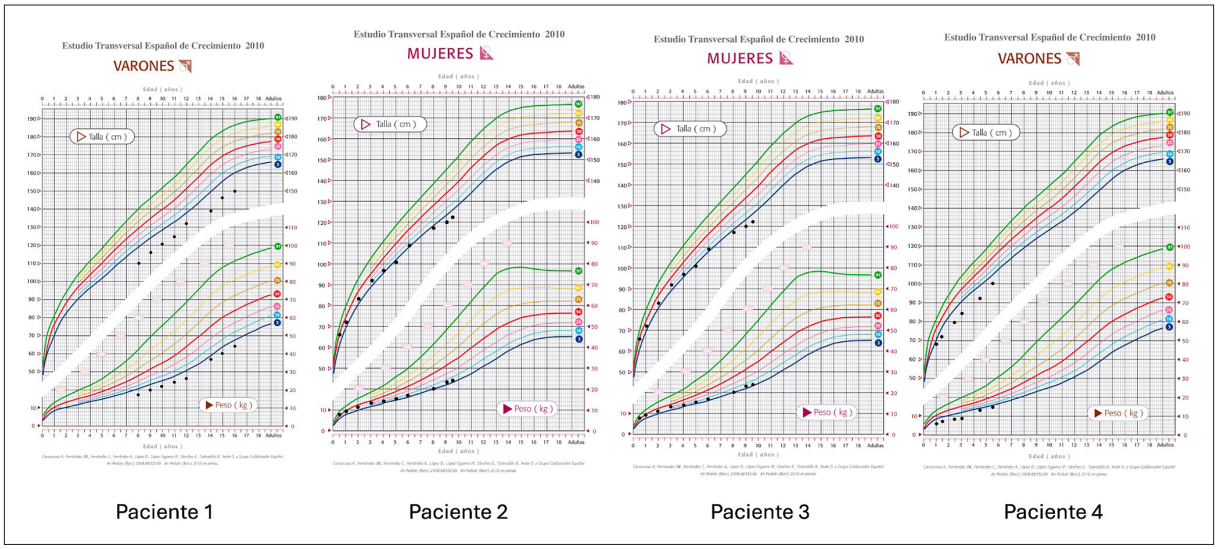


Figura 1.

ACTB, en contexto de retraso del desarrollo psicomotor. Derivada a los 7 meses por estancamiento ponderoestatural. Presenta discapacidad intelectual, epilepsia generalizada, malformaciones cerebrales y estrabismo. Talla baja -2,3 DE (Fig. 1) con edad ósea retrasada e hipovitaminosis D.

Paciente 3: mujer de 7 años, con mutación en ACTG1 diagnosticada a los 10 meses en contexto de su cardiopatía congénita. Derivada a los 2 años por talla baja. Presenta discapacidad intelectual, malformaciones cerebrales, hipoacusia bilateral, coartación aórtica. A los 3 años se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda. Talla baja (p2, -2DE) (Fig. 1) e hipovitaminosis D.

Paciente 4: varón de 6 años con mutación en ACTG1 diagnosticado a los 13 meses al realizarse el estudio genético por polimalformaciones. Derivado por micropene. Presenta estrabismo, fisura palatina y labio hendido, malformaciones cerebrales, hipoacusia neurosensorial grave, SAHS y malformaciones cardiovasculares. Talla baja (-3,5 DE) (Fig. 1) con hipovitaminosis D.

Conclusiones

Se realiza un descriptivo de una serie de casos de pacientes diagnosticados de Síndrome de Baraitser Winter. Los cuatro pacientes presentaron manifestaciones clínicas similares a las descritas en la literatura: malformaciones craneofaciales, discapacidad intelectual, alteraciones cerebrales en RM, dificultades de alimentación, talla baja sin déficit de GH y edad ósea retrasada. Ninguno recibió tratamiento con hormona del crecimiento. Se detectó hipovitaminosis D en todos los casos, con suplementación posterior. Además, se identificaron alteraciones ecográficas prenatales (pliegue nucal aumentado y CIR) no descritas previamente en este síndrome.

El estudio resalta la importancia de reconocer el Síndrome de Baraitser-Winter en pacientes con talla baja y características clínicas compatibles, para lograr un diagnóstico molecular preciso y un manejo adecuado de sus complicaciones.

SP2/d1-019 *Crecimiento*
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE SEIS PACIENTES CON RESISTENCIA A IGF-1

Garzón Lorenzo, Lucía[1]; Lázaro Rodríguez, Irene[1]; De Cos Igartúa, María[1]; Sánchez Calvín, María Teresa[1]; Mayo De Andrés, Sonia[1]; Escudero Reina, Laura[2]; Campos Barros, Ángel[2]; Guerrero Fernández, Julio[2]; Cruz Rojo, Jaime[1]; González Casado, Isabel[2].

[1]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El retraso del crecimiento debido a la resistencia a IGF-I se caracteriza por un retraso variable del crecimiento intrauterino, talla baja postnatal, microcefalia y niveles elevados de IGF-I sérico. Walenkamp propuso un score clínico-analítico que ayudase a orientar la solicitud de estudios genéticos.

Objetivos

Describir las características clínicas, auxológicas y genéticas de una serie de seis pacientes con diagnóstico molecular confirmado de resistencia a IGF-1, en seguimiento en dos hospitales de la Comunidad de Madrid y comprobar si cumplen el score propuesto por Walenkamp, sugestivo de esta entidad.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de seis pacientes con talla baja y resistencia a IGF-1. Se recopilaron datos auxológicos, bioquímicos y genéticos a partir de sus historias clínicas. Se comprobó la puntuación del score de Walenkamp que combina 4 ítems: longitud o peso al nacer < -1 DE, perímetro cefálico < -2 DE, talla < -2,5 DE y niveles plasmáticos de IGF-I por encima de la media para la edad y el género.

Resultados
Se trata de seis pacientes de 5 familias (5 mujeres, 1 varón), evaluados por primera vez en edades comprendidas entre los 2 meses y los 7 años. La talla media en la primera consulta se encontraba en -2,6 DE [-2,2 a -4,2 DE], en todos los casos alejada más de 1,8 DE de su talla genética. 4 de los 6 casos presentaron longitud al nacimiento inferior a -2DE [-3,1 a -4,7 DE] (todos ellos inferior a -1 DE), y todos menos uno asociaban microcefalia [perímetro cefálico entre -2,8 y -4,6 DE]. Los valores de IGF-1 se encontraban entre 1,1 y 3,5 DE (media 1,9 DE). Cuatro pacientes recibieron tratamiento con GH, con una ganancia sostenida de talla de entre 0,4 y 0,46 DE/año de tratamiento (lo que supone hasta +2,7 DE de ganancia de talla en la paciente con mayor tiempo de tratamiento). Se identificaron variantes genéticas patógenas o probablemente patógenas en IGF1R en todos los casos. Cuatro fueron *de novo* y en dos hermanos heredadas por vía materna. Respecto al score de Walenkamp, 5 pacientes cumplían los 4 ítems propuestos y el otro 3 de ellos.

Conclusiones
La resistencia a IGF-1 es una entidad infrecuente entre los niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Debemos pensar en esta patología cuando asocien talla baja postnatal con microcefalia y niveles elevados de IGF-1, antes o tras el inicio del tratamiento con hormona del crecimiento. Faltan datos que avalen la eficacia del tratamiento con hormona del crecimiento en esta patología, si bien se reportan pacientes con buena-aceptable respuesta, como es el caso de nuestra serie. La caracterización genética resulta clave para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

SP2/d1-020 *Crecimiento*
DESCIFRANDO EL SÍNDROME DE SOTOS DESDE LA CLÍNICA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA COHORTE DE 29 PACIENTES

Pánchez López, Evelyn Daniela; Molina Giraldo, Paula Ximena; Martínez Montseny, Antonio; Serrano Guimaré, Mercedes; Ramón Krauel, Marta; Cardona Hernández, Roque.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
El síndrome de Sotos es una condición genética heterogénea caracterizada por hipercrecimiento, rasgos faciales distintivos y retraso en el desarrollo motor, cognitivo y social. Este estudio analiza una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome de Sotos y que han iniciado seguimiento desde 2004 hasta la actualidad.

Objetivos
Describir las características fenotípicas y antropométricas del síndrome, su comportamiento en el tiempo y el seguimiento multidisciplinar de los pacientes, desde la primera visita hasta la actualidad.

Sujetos y métodos
Se incluyeron 29 pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome de Sotos entre 2004 y 2024. Los datos se recopilaron retrospectivamente de los registros médicos, incluyendo la edad, las características clínicas, la presencia de patologías asociadas y las medidas antropométricas expresadas en desviaciones estándar (DE) en la primera visita, a los 10 años de vida y al alta.

Resultados
De los 29 sujetos descritos (14♂ / 15♀), solo un 27,6% presentaron macrosomía y macrocefalia al nacimiento. Los rasgos faciales típicos se describen en un 38% de los pacientes.

La edad media en la primera visita fue 6,9 años ± 3,8 años (3,1-10,7). La media de la talla fue 130,4 cm ± 27,9 cm (102,5-158,3), la DE-talla fue 2,06 ± 1,16 en la primera visita (n = 29). En la visita de los 10 años, la media de talla fue 148,8 cm ± 12,4 cm (102,5-161,2), con una DE-talla de 1,58 ± 1,8 (n = 19). En aquellos pacientes que continuaron seguimiento hasta los 18 años (n = 9), la media de talla fue 177,2 cm ± 11,1 cm (166-188,3), con una DE-talla de 0,76 ± 1,8. El 44,8% de los sujetos estudiados, presentó hipercrecimiento en algún momento del seguimiento y el 20,6% obesidad. Las características antropométricas se describen en la tabla 1.

En cuanto a la patología neurológica, la gran mayoría presentaba retraso del desarrollo psicomotor (96,6%), hipotonía neonatal (31%), discapacidad intelectual (27,6%) y TEA (17,2%). El análisis describe la prevalencia de otras comorbilidades asociadas: alteraciones endocrino-metabólicas (10%), digestivas (20,6%), hematológicas (6,8%), urogenitales (20,6%), musculo esqueléticas (31%), cardíacas (48,2%), ORL (55,1%), oftalmológicas (48,2%) dentales (10,3%) y

neoplásicas (6,8%). Se realizó estudio genético en todos los pacientes, encontrándose mutación en el 100% de los casos. El 93,1% presentó alteraciones en el gen NSD1 y sólo un 6,9% (n = 2) microdeleción 5q35. El patrón de herencia fue variado, incluyendo casos *de novo* (17,2%), herencia materna (6,9%).

El seguimiento fue realizado por un equipo multidisciplinar que incluyó endocrinólogos, neurólogos, genetistas, ortopedistas, cardiólogos y terapeutas del desarrollo. Las evaluaciones periódicas incluyeron la monitorización del crecimiento y auxología, la evaluación neurológica y psicomotora, y el cribado de posibles complicaciones. Se implementaron intervenciones terapéuticas personalizadas.

Conclusiones
El síndrome de Sotos requiere un enfoque multidisciplinar para su manejo. Este estudio proporciona una visión integral de las características clínicas y el seguimiento de una cohorte de niños con síndrome de Sotos, destacando la importancia de un programa de seguimiento y tratamiento continuos para optimizar el desarrollo y la calidad de vida de estos pacientes.

Tabla 1. Características antropométricas de la cohorte en la primera y la segunda visita registradas.

	Media	DE
Edad (años)V1	6,9	3,86
Peso (kg) V1	31,9	17,7
Peso-DE V1	1,20	1,28
Talla (cm) V1	130,4	27,97
Talla-DE V1	2,03	1,16
IMC (kg/m2)	17,5	3,01
Edad (años)V2	9,8	0,62
Peso (kg) V2	41,8	12,18
Peso-DE V2	0,75	1,40
Talla (cm) V2	148,8	12,46
Talla-DE V2	1,58	1,82
IMC (kg/m2)V2	18,6	3,47

SP2/d1-021 *Crecimiento*
NEOPLASIA EN EL SÍNDROME DE NOONAN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Pacho Beristain, Nagore[1]; Iparraguirre Rodríguez, Soraya[1]; Tarabini-Castellani Ciordia, Beatriz María[2]; Lejarzegi Anakabe, Elene[1]; Lekuona Serrano, Ainara[1]; Sandín Fernández, Diego[1].

[1]Hospital Zumárraga, Zumárraga, España; [2]Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

Introducción
El síndrome de Noonan (SN), con una incidencia de 1/1000-2500, es una enfermedad genética multisistémica cuyas manifestaciones principales son la talla baja, la cardiopatía congénita y un fenotipo facial característico. Ocurre por mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de señalización de las RAS-MAP cinasas (50% gen PTPN11 y otros) siendo esto común en diversas enfermedades denominadas rasopatías. El aumento de actividad en esta vía está relacionada con diversas neoplasias. Se halla causa genética en el 80% de los SN aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico.

El SN presenta una alta heterogeneidad clínica y genética con afectación de múltiples órganos siendo variable y cambiante con la edad: malformaciones craneofaciales, cardiológicas (estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica,...), endocrinológicas (talla baja, criptorquidia,…), anomalías musculoesqueléticas, hematológicas, renales, neoplasias (principalmente leucemias aunque también tumores sólidos), problemas del neurodesarrollo (retraso del desarrollo, TDAH), alteraciones auditivas, oftalmológicas, cutáneas, etc.

Es esencial conocer todas las manifestaciones posibles y recomendaciones en el seguimiento pues pueden ocurrir complicaciones a lo largo de toda la vida con una gravedad variable. El pronóstico dependerá fundamentalmente de las alteraciones cardiológicas y hematológicas.

Descripción del caso
Niña de 8 años y 2 meses que acude derivada de la consulta de Neurología Infantil por talla baja que presentaba desde la infancia temprana. El embarazo y parto habían sido normales con cariotipo 46 XX en amniocentesis y somatometría normal al nacimiento. Está siendo controlada en la consulta de Neurología por TDA y dificultades en el aprendizaje con CGH-array que estaba pendiente en el momento de la primera valoración. Está diagnosticada de cofosis unilateral, precisa lentes correctoras por astigmatismo y presenta CIA. No tiene antecedentes familiares de interés con talla diana de 159,29 ± 5 cm.

En la primera exploración tiene una talla de -3,08 SDS y una velocidad de crecimiento en p1,22. Presenta un fenotipo peculiar con hipertelorismo, nariz chata y micrognatia y está prepuberal.

Presenta EO retrasada con pronóstico de talla final de 146,36 cm. La analítica basal es normal y el test de clonidina e insulina son patológicos por lo que ante sospecha de déficit de hormona del crecimiento (GH) se realiza RM hipofisiaria con hallazgo de Ar-

nold Chiari tipo 1 con siringomielia. Llega el resultado del estudio genético: variante patógena del gen PTPN11 c.844A>G;P.(Ile282Val). Se inicia tratamiento con GH a los 9 años con buena respuesta.

Evolución
A los 11 años en ecografía abdominal de control hallazgo de dos tumoraciones vesicales (metaplásicas). Preventivamente se suspende tratamiento con GH. Oncología y Cirugía Infantil deciden conducta expectante con ecografías seriadas de control. Durante un año presenta estabilidad de las lesiones por lo que se reinicia tratamiento con GH. En el momento actual (12 años y 10 meses) la niña continua en tratamiento con estricto control sin cambios en las lesiones neoplásicas.

Conclusiones
Dadas las múltiples patologías asociadas al SN es fundamental el seguimiento multidisciplinar de estos pacientes. No existe evidencia de que el tratamiento con GH en pacientes con SN aumente el riesgo de desarrollar miocardiopatía hipertrófica o neoplasias malignas, sin embargo parece prudente evitar el tratamiento con GH en afectos de SN con dichas patologías previas y con la mutación p.Thr73Ile en el gen PTPN11 pues en estos pacientes puede haber mayor riesgo. En el resto de pacientes la terapia con GH parece segura y beneficia claramente a aquellos con déficit de GH.

SP2/d1-022 *Crecimiento*
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON SOMATROGÓN EN NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Castillo Benet, Carlos; Morillas Amat, Pilar; De Mingo Alemany, Carmen; Moreno Macián, María Francisca; León Cariñena, Sara; Jiménez Pérez, Ana Belén.

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción
El tratamiento con hormona del crecimiento (GH) ha sido tradicionalmente administrado por vía subcutánea de forma diaria, lo que puede afectar la adherencia debido a la frecuencia de las inyecciones y las molestias asociadas. La reciente aprobación por parte de la AEMPS en el año 2023 del somatrogón, una GH de acción prolongada administrada semanalmente, representa un avance significativo en la terapia del déficit de GH (DGH) en pediatría. Su estructura, basada en la fusión de GH recombinante con tres copias del péptido carboxiterminal de la gonadotropina coriónica humana (hCG), prolonga su vida media y permite reducir la frecuencia de inyecciones.

El tratamiento en el DGH infantil pretende optimizar el crecimiento y mejorar la calidad de vida, minimizando las repercusiones psicológicas de la baja estatura. En este contexto, la introducción de hormonas de crecimiento de acción prolongada (LAGH) ha sido un objetivo de la endocrinología pediátrica, con el propósito de mejorar la adherencia terapéutica sin comprometer la eficacia y seguridad.

Objetivo
Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento semanal con somatrogón en niños con déficit de GH en un hospital terciario.

Materiales y métodos
Estudio descriptivo de dos cohortes de pacientes pediátricos con DGH que no habían recibido tratamiento previo con GH. La cohorte 1 recibió tratamiento durante un año y la cohorte 2 durante seis meses. Todos los pacientes recibieron somatrogón a una dosis de 0,66 mg/kg/semana con analíticas de control a los cuatro días posteriores a la inyección.

Las variables cuantitativas se analizaron mediante media y desviación estándar (DE), dada su distribución normal.

Resultados
La Cohorte 1 ha recibido el tratamiento durante un año, mientras que la cohorte 2 solo ha podido recibir el tratamiento durante 6 meses. No se registraron efectos adversos significativos ni interrupciones del tratamiento.

Conclusiones
Los resultados respaldan lo descrito en cuanto a la seguridad y eficacia del somatrogón semanal en ni-

Tabla 1.

	COHORTE 1	COHORTE 2
POBLACIÓN (N)	8	5
PROPORCIÓN MUJER:VARÓN	6:2	3:2
ESTADIO PUBERAL	Prepuberal (62'5%)	Prepuberal (60%)
TALLA DIANA MEDIA	159,12 cm (± 8,09)	162,98 cm (±7,42)
TALLA MEDIA PADRES	167,12 cm (±5,3)	171,50 cm (±1,91)
TALLA MEDIA MADRES	157,93 cm (±5,59)	154,58 cm (±3,89)

	COHORTE 1	COHORTE 2
EDAD MEDIA INICIO TRATAMIENTO	9,12 años (±3,54)	11,38 años (± 2,88)
TALLA MEDIA PREVIA AL TRATAMIENTO	120,6 cm (±19,26)	130,36 cm (±14,41)
Z-SCRORE PREVIO AL TRATAMIENTO	-2,5 (± 0,29)	-2,67 (± 0,27)

	COHORTE 1	COHORTE 2
TALLA MEDIA	128,81cm (±18,61)	136,16 cm (±14,68)
CAMBIO MEDIO DE Z-SCORE	0,69 (±0,14)	0,42 (±0,2)
GANANCIA MEDIA DE TALLA	8,21cm (±1,47)	5,8 cm (±0,82)
IGF-1 (tras 4 días de la inyección)	419,5 ng/ml (±116,78)	326,80 ng/mL (±212,79)
VELOCIDAD MEDIA DE CRECIMIENTO	9,31 cm/año (±1,44)	9,92 cm/año (1,74)

ños con DGH. Todos nuestro pacientes han presentado una ganancia de talla adecuada y una buena adherencia terapéutica sin haber presentado ningún efecto adverso. La reducción en la frecuencia de inyecciones podría contribuir a una mayor aceptación del tratamiento, aunque se requieren estudios a largo plazo para evaluar su impacto en la calidad de vida y los posibles efectos adversos tardíos.

SP2/d1-023 *Crecimiento*

DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y VARIANTES EN EL GEN *KMT2A:* SERIE DE CASOS

Lázaro Rodríguez, Irene; Pérez De La Fuente, Rubén; Lezana Rosales, José Miguel; Pérez Segura, María del Pilar; Barrios Machain, Ursino Adrián; Cruz Rojo, Jaime.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

Presentamos 5 pacientes que presentan hipocrecimiento postnatal, rasgos dismórficos y retraso psicomotor. Se realizó NGS en todos ellos detectándose variantes en el gen KMT2A. Describimos cómo ha sido el diagnóstico, así como su evolución y respuesta a tratamiento con GH en 2 de ellos (uso compasivo).

Descripción de los casos

Todos los pacientes presentaron antropometría normal al nacimiento excepto uno que fue un peso bajo. Ninguno fue prematuro. Todos presentan características fenotípicas similares, incluyendo talla baja, hipertricosis, que se hace más marcada con la edad, y anomalías faciales. En todos se identificó una variante en el gen KMT2A siendo todas *de novo* (un caso está pendiente de segregación). A continuación, comentamos las casos:

- Un niño de 2 años con hipotonía, retraso motor leve asociado a talla baja, ductus arterioso persistente, manos y pies pequeños y anchos, hipertricosis y rasgos faciales dismórficos. Presenta una deleción intragénica en el gen KMT2A que abarca los exones 7 y 8. En la evolución persiste talla baja (-3,3 DE) y retraso psicomotor.
- Una niña de 3 años con hipotonía axial, rasgos dismórficos faciales, hipertricosis, estancamiento ponderoestatural y ductus arterioso persistente, presenta una variante patógena en KMT2A. En la evolución persiste talla baja (-4,3 DE) y retraso psicomotor.
- Un niño de 6 años con retraso en el crecimiento desde los 6 meses, hipertricosis y manos pequeñas presenta una variante probablemente patógena en KMT2A, está mostrando una mejoría leve en su crecimiento con tratamiento con GH, pasando de talla -3,8 DE a -3,2 DE. Precisa apoyos escolares.
- Un niño de 9 años con estancamiento ponderoestatural y fenotipo peculiar (ptosis palpebral derecha, paladar ojival, microstomía, linfedema pies y sindactilia incompleta). Presenta una variante patógena en KMT2A. Ha mostrado una excelente respuesta al tratamiento con GH alcanzando una talla de -1,9 DE (siendo de -3,3 DE al inicio).
- Un adolescente de 23 años con discapacidad intelectual, alteraciones de conducta y talla baja desde la infancia, presentó una variante probablemente patógena en KMT2A y alcanzó una talla final de 151,9 cm.

Conclusiones

El Síndrome de Wiedemann-Steiner (MIM#605130) es un trastorno autosómico dominante. Las variantes de pérdida de función en el gen KMT2A son un mecanismo molecular conocido para este síndrome. El fenotipo clínico es variable y se presenta en el período neonatal, de lactante o en la infancia. Los pacientes suelen presentar talla baja de aparición en los primeros meses de vida asociada a hipertricosis que aumenta durante la evolución y puede aparecer en espalda y miembros, aunque típicamente la literatura la refiere como de predominio cubital. Los rasgos faciales incluyen pestañas largas, cejas gruesas, hipertelorismo, puente y puntal nasal anchos y fisuras palpebrales largas, inclinadas hacia abajo y verticalmente estrechas. Presentan retraso del desarrollo y discapacidad intelectual de leve a moderada. Existen manifestaciones adicionales descritas que incluyen hipotonía muscular, ductus arterioso persistente (presente en 2 pacientes), manos y pies pequeños, dificultades conductuales y convulsiones (no presente en nuestros pacientes). El tratamiento con hormona del crecimiento en nuestra serie muestra una respuesta variable por lo que es necesario recoger datos de series más grandes para evaluar esta respuesta y la conveniencia o no de indicar tratamiento. Los avances en genética están permitiendo diagnosticar casos de hipocrecimiento en los que la existencia de otras características clínicas asociadas nos hacía sospechar etiología genética, pero en los que no se había encontrado causa hasta el momento.

SP2/d1-024 *Diabetes/Páncreas endocrino*

PROPUESTA PARA FACILITAR EL APRENDIZAJE DE LA DIETA POR RACIONES AL PERSONAL SANITARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Martín Armentia, Sara; Gil Rivas, M.ª Teresa; Valencia Soria, M.ª Cristina; Cabrero Hernández, Marta;

Hernández González, Natalio; Marugán Isabel, Víctor Manuel.

Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España.

Introducción
La terapia nutricional basada en el control de los hidratos de carbono (HC) es uno de los pilares del tratamiento en la diabetes tipo 1 (DM1).

Las guías reconocen la estimación de raciones de HC (RHC) basada en la experiencia como un método válido para optimizar el control glucémico.

Algunos hospitales o centro sanitarios no disponen de profesionales que puedan realizar una dieta específica para cada niño diabético basada tanto en las RHC como en sus requerimientos nutricionales por edad o estado metabólico cuando están ingresados.

El trabajo de adaptar los menús de las dietas del hospital corresponde al personal sanitario que atiende al niño.

Objetivo
Valorar los conocimientos, necesidades y capacidad educativa del servicio de pediatría de nuestro hospital.

Elaborar unas sesiones de actualización en conocimientos de diabetes mellitus en el niño y adolescente.

Proponer unas instrucciones fáciles de seguir para poder elaborar en base a las comidas que llegan de cocina del hospital un menú adaptado a cada niño con DM1 que esté ingresado.

Material y métodos
Se elaboró una encuesta de necesidades y ruegos en formación de Diabetes para los sanitarios de nuestro servicio mediante un programa telemático de realización de encuestas.

Se evaluaron los conocimientos del personal mostrándoles diferentes menús en fotografías tomadas de las bandejas habituales del hospital. Debían estimar las RHC en cada menú.

Se estudiaron los menús habituales de nuestro centro. Se prestó especial atención al tamaño de los menús en base a los platos en los que son servidos.

Se elaboró una tablilla con estos datos y se colgó esta información en las paredes de la planta de pediatría de nuestro hospital.

Se volvieron a mostrar los mismos menús para la estimación del número de RHC, pero esta vez usando la tabla proporcionada.

Tabla 1.

	BOL REDONDO	PLATO TRIANGULAR	PLATO PRINCIPAL	PLATO RECTANGULAR FRUTA	TAZA DESAYUNO.
Continente (plato vacío)	90	360	650	80	80
Contenido (peso aprox. de la comida)	300	240	Variable, mejor pesar	100	200
Comidas más habituales	**SOPA COCIDO:** 3R **SOPA ARROZ:** 5R **PURÉ DE VERDURAS SIN/CON PATATA:** 1/3R **LEGUMBRE** 6 R **MACARRONES SIN/CON TOMATE** 6/6,5 R	**MACARRONES SIN/CON TOMATE:** 5/6R **PURÉ DE VERDURAS SIN/CON PATATA:** 1/2R **ARROZ BLANCO:** 6R **LEGUMBRE:** 5R	**En general:** Contar 1 ración si comida alta en proteínas + salsa. **Ración patatas 60g:** 2 R.	**PIÑA EN SU JUGO:** 1.5 R. **MELOCOTÓN:** 2R **FRESAS:** 0,5R **SANDÍA:** 0,5R	**LECHE DESNATADA /ENTERA:** 1R **LECHE CON CACAO:** 2.5R

Detalle de la tabla elaborada en nuestro servicio.

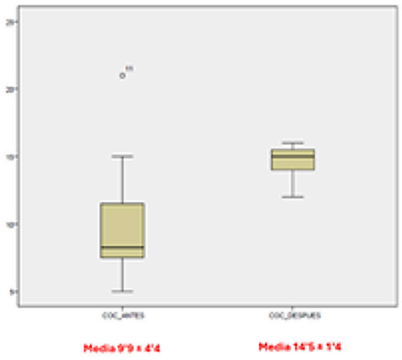


Diagrama de cajas donde se muestra la dispersión de las raciones estimadas, antes y después de la intervención

Se analizaron los resultados mediante un diagrama de cajas.

Resultados
26 sanitarios contestaron la encuesta realizada de los cuales el 42,3% era personal de enfermería, el 30,8% TCAE y el 26,9% eran pediatras. Un 42% reconoció la dieta como uno de los aspectos que deseaban reforzar en sus conocimientos. Un 80% reconoció tener problemas para el contaje de RHC en las dietas, bien por conocimientos o por falta de tiempo debido a la presión asistencial. Hubo diferencias importantes en el cómputo de hidratos de carbono previo a la formación y al material aportado (tabla), que se mitigaron posteriormente en una segunda ronda de evaluación. Se exponen los resultados en diagrama de cajas.

Conclusiones
Todo el personal que atiende a niños con DM1 debe tener conocimientos básicos sobre el tratamiento nutricional de esta enfermedad.

Es necesario evaluar las necesidades y habilidades del personal que atiende a estos niños según las ca-

características de cada centro y adoptar medidas que faciliten la asistencia.

En nuestro hospital se aplicaron las medidas explicadas con gran aceptación por parte del personal de enfermería y de los pediatras y el control glucémico de los pacientes diabéticos ingresados mejoró.

SP2/d1-025 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPLEMENTACIÓN TECNOLÓGICA Y EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1: "EXPERIENCIA EN VIDA REAL"

Sánchez Arlegui, Amaia; Cifuentes Zamalloa, Claudia; Portillo Nájera, Nancy; Grau Bolado, Gema; Vela Desojo, Amaia; Rica Echevarría, Itxaso.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción
El avance tecnológico aplicado en los últimos años en el tratamiento de pacientes pediátricos con DM1, facilita optimizar su control metabólico y mejorar su calidad de vida. En sintonía con este hecho, las sociedades científicas han ido recomendando alcanzar unos parámetros cada vez más exigentes de control metabólico, minimizando así el riesgo de aparición posterior de complicaciones relacionadas con la diabetes. La ISPAD en 2018 y la ADA en el año 2020, propusieron alcanzar una HbA1c < 7% como meta de buen control en pacientes pediátricos. Euskadi en noviembre de 2017, fue la 1ª Comunidad Autónoma que aprobó la dispensación del sensor de glucosa intermitente para pacientes con DM1 menores de 18 años.

Objetivos
Conocer la evolución del control metabólico en pacientes pediátricos con DM1 de más de 1 año de evolución, controlados en un hospital terciario, y su posible relación con la implementación de nuevas tecnologías. Comparar dos muestras de características similares, explotando los datos exportados en 2019 y 2023 para el registro SWEET (Better control in Pediatric and adolescent diabeteS: Working to crEate cEnTers of reference), y la media de HbA1c con la publicada en la sección en la etapa anterior a la implementación tecnológica.

Pacientes y metodología
En la muestra de 170 pacientes controlados en el año 2023, hemos estudiado las variables: edad de consulta, sexo, edad al debut, tiempo de evolución, pauta de insulinoterapia, uso de sensor de glucosa, CAD al debut, HbA1c, tiempo en rango (TR) y comorbilidad asociada. Se han comparado los resultados con otra cohorte de pacientes controlados en 2019 (n = 141) y su HbA1c media con la publicada previamente en los años 2000 (n = 82), 2008 (n = 76) y 2013 (n = 106).

Resultados
Cohorte 2023 (n = 170): 45% mujeres, edad 12,1 ± 4,2 años, edad al debut 6,5 ± 3,7 años, tiempo de evolución 5,5 ± 3,9 años y presencia de CAD al debut 51% (grave 7,6%). El 91% utilizan un sensor continuo de glucosa y el 29% portan un sistema integrado. La HbA1c media es 7,3% ± 0,8 (43,5% tienen HbA1c < 7%) y el TR 61,8% ± 16,8 (44,1% tienen TR > 70%). Descompensaciones agudas en 2023: 3 CAD y 1 hipoglucemia grave. El 12% asocian tiroiditis y el 5% celiaquía.

El subgrupo con sistema integrado (n = 49) son más jóvenes, tienen menor edad al debut y mejor HbA1c (7,04% ± 0,6 vs 7,4% ± 0,9). El subgrupo con CAD al debut (n = 87) tiene mayor tiempo de evolución y peor control (HbA1c 7,47% ± 0,98 vs 7,12% ± 0,76).

Comparación cohorte 2023 y 2019: La proporción de utilización de sensor de glucosa y de sistema integrado es mayor en 2023, sin modificación del resto de las variables (Tabla 1).

Evolución de HbA1c: La media de HbA1c de los años 2019 (7,4%) y 2023 (7,3%) es inferior a la reportada previamente en las 3 cohortes estudiadas (8,2% vs 7,9% vs 7,8%; años 2000, 2008 y 2013).

Conclusiones
El uso de sistemas integrados se asocia con una mejoría del control metabólico en pacientes con DM1, siendo la presencia de CAD al debut un factor de riesgo para no conseguirlo. La implementación tecnológica en los últimos años se relaciona con una mejoría de la HbA1c. El grado de control conseguido en la actualidad es aceptable, pero sigue siendo mejorable.

Tabla 1. Comparación de variables entre años 2019 y 2023.

Descriptivos	2019 (n=141)	2023 (n=170)	p
Edad al diagnóstico (años)	6,9 ± 3,9	6,5 ± 3,7	ns
Edad de consulta (años)	12,8 ± 4,5	12,1 ± 4,2	ns
Tiempo de evolución (años)	5,8 ± 4,3	5,5 ± 3,9	ns
HbA1c (%)	7,4 ± 1,03	7,3 ± 0,8	ns
Dosis de insulina (UI/kg/día)	0,83 ± 0,3	0,75 ± 0,26	p=0,006
Sexo (% femenino)	44,7	45,3	ns
CAD al debut (Grave) (%)	49 (7,8)	51 (7,6)	ns
Uso de infusor de insulina o sistema integrado (%)	14	29	p= 0,002
Utilización de sensor de glucosa (%)	77	91	p < 0,001

CAD: Cetoacidosis al debut. Prueba T-Student para comparación de medias. Prueba Chi-Cuadrado para comparación de proporciones. Nivel de significación estadística p < 0,05.

SP2/d1-026 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERGLUCEMIA, TALLA BAJA E INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN DOS NIÑOS CON VARIANTES DEL GEN *PIK3R1*

García García, Emilio; Olbrich, Peter; Neth, Olaf.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Facultad de Medicina. Sevilla, Sevilla, España.

Introducción
Las mutaciones constitucionales autosómicas dominantes del gen *PIK3R1* producen un curioso espectro de enfermedades. Mientras que las variantes que producen ganancia de función son responsables de una inmunodeficiencia primaria conocida como APDS2 *(activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome-2)*, que se presenta con infecciones graves recurrentes, linfoproliferación, linfoma, otras neoplasias y enfermedades autoinmunes, aquellas que producen pérdida de función producen hiperglucemia por resistencia a la insulina y talla baja por resistencia al factor de crecimiento similar la insulina 1 (IGF1).

PIK3R1 codifica tres subunidades reguladoras de fosfoinositida 3-kinase (PI3K) clase 1A, cada una asociada con una subunidad catalítica: p110α, p110β or p110δ. La activación de la tercera se refleja en el sistema inmune y es la base patógena de la APDS2, mientras que la hipofunción de la primera es la que interfiere con la señal de transducción de los receptores de insulina y de IGF1 y es la responsable de la alteraciones endocrinas.

Descripción de los casos
Presentamos dos pacientes diagnosticados de APDS2 por variantes patógenas del gen *PIK3R1.* Sus datos clínicos y analíticos en dos momentos de su evolución se presentan en la tabla. Los dos presentan hiperinsulinemia e hiperglucemia tras la ingesta progresivas y talla baja con niveles elevados de IGF1.

Comentarios y conclusiones
Nuestros pacientes presentan una talla baja a pesar de niveles elevados de IGF1 desde la infancia y una intolerancia hidrocarbonada e hiperinsulinemia progresivas con el avance de la pubertad.

Tabla 1. Datos clínicos y analíticos de nuestros pacientes en dos momentos de su evolución.

Paciente / Sexo	1 / varón		2 / mujer	
Variante del gen *PIK3R1*	c.1425+2T>A		c.1425+1G>A	
Edad (años) / estadio puberal (Tanner)	9 / 1	13/ 2	9 / 2	13 / 4
Talla (cm / desviaciones estandar DE)	123 / - 2,81	133 / -3,34	121 / -2,38	145 / -2,2
Índice masa corporal (kg/m2 / DE)	22,1 / +1,80	25,4 / +1,90	15,9 / -0,68	19,0 / -1,2
Glucosa basal (mg/dL)	85	81	78	68
Glucosa tras sobrecarga oral	134	**151**	115	**232**
Insulina basal (mU/L)	**35**	**21**	**47**	7
Insulina pico tras la sobrecarga	**254**	**464**	**227**	**256**
Hemoglobina glicosilada (%)	**5,7**	**5,9**	**5,8**	**6,1**
IGF1 (ng/mL)	**246**	**274**	**538**	**404**

Se han descrito una decena de mutaciones en *PIK3R1* con diversos fenotipos asociados a estas resistencias hormonales. En conjunto se conoce como síndrome SHORT (acrónimo de *Short stature, Hyperextensibility of joints, and/or inguinal hernia, Ocular depression, Rieger anomaly, and Teething delay*), aunque solo la mitad de los casos presentan 4 o 5 de los rasgos de la descripción clásica, así como otros no incluidos en el acrónimo (lipodistrofia parcial, dismorfia facial, retraso del neurodesarrollo, microcefalia, sordera). La mitad de estos individuos presentan resistencia insulínica y sufren intolerancia hidrocarbonada en la adolescencia y diabetes en la edad adulta.

Se han publicado algunos pacientes como los nuestros afectos tanto de APDS2 como de síndrome SHORT ya sea completo o incompleto. Todos presentan mutaciones de tipo *splicing* en el exón 11 de *PIK3R1* del tipo c.1425+1G>C/A/T. Son variantes que a la vez atenúan la señal de p110α y activan la señal de p110δ, explicando la coincidencia de los fenotipos con ganancia y pérdida de función de *PIK3R1* en el mismo individuo.

Las mutaciones c.1425+1G>A, similar a la de nuestra paciente 2, y c.1425+1G>T, muy parecida, se han hallado en otros dos niños españoles con APDS2 y manifestaciones del síndrome SHORT y hay publicados otros cuatro individuos con la misma mutación de nuestro caso 2: los cuatro tienen inmunodeficiencia y talla baja y uno de ellos el síndrome SHORT clásico. Sin embargo, hasta donde hemos podido saber, nuestros pacientes son los primeros en los que se describe el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado asociadas a APDS2 conforme avanza la pubertad.

Queremos enfatizar la importancia del cribado de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en niños con talla baja y APDS2, aunque no tengan todos los rasgos clásicos del síndrome SHORT, y recordar que la hiperglucemia no está presente en la infancia, sino que se presentará a lo largo de la pubertad, con evolución a diabetes tipo 2 en el adulto joven.

SP2/d1-027 *Diabetes/Páncreas endocrino*
VARIABILIDAD ESTACIONAL EN LA CONSECUCIÓN DE NUEVOS PARÁMETROS DE CONTROL GLUCOMÉTRICO

Colino Alcol, Esmeralda; Martínez Badás, Itziar; Prieto, Jimena; López Fernández, Susana; Balseiro Campoamor, Marina; Ros Pérez, Purificación.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España.

En los últimos años nuevos parámetros de control glucémico se han comenzado a utilizar en un intento

de simplificar el análisis glucométrico y valorar más adecuadamente la normoglucemia. El tiempo en rango estrecho (TITR) representa un rango más fisiológico y estrecho determinando los valores de MCG entre 70-140 mg/dL. Se han publicado diversos estudios tratando de determinar cuál es su valor óptimo y su relación con otros parámetros de MCG y con la HbA1c. El índice de riesgo de la glucemia (GRI) resume la calidad del control de la glucosa en un único valor. No existen estudios que valoren la variabilidad estacional de estos parámetros.

Objetivos

1. Analizar en vida real la consecución del TITR en pacientes pediátricos con DM 1 tratados con MDI+ SMCG (Múltiples dosis de insulina + monitorización continua de glucosa o con AHCLs (sistema de liberación automática de insulina) y determinar si existen diferencias en el cumplimiento de dicho objetivo entre verano e invierno en ambos grupos.
2. Describir el grado de control metabólico alcanzado utilizando el GRI en ambos grupos de tratamiento y en ambos periodos de tiempo.

Material y métodos

- Estudio retrospectivo, observacional, transversal en dos periodos estacionales (julio y octubre de 2023), realizado en 130 pacientes pediátricos tratados con MDI o AHCLs –MDI: 68 pacientes (48% varones) AHCLs: 62 pacientes (50% varones)–. De los 62 pacientes tratados con AHCLs, 57 usan el sistema Minimed 780G® y 5 Tandem Control IQ®.
- Se recogieron los datos de 28 días de las plataformas Libreview, Dexcom Clarity, y Nightscout para MDI así como Carelink y Glooko para AHCLs. Todos ellos con un uso de sensor ≥ 76%.
- Se analizaron las variables recomendadas en el consenso internacional de MCG (2019), incluyendo el TITR y el GRI [(Hipo2 * 3) + (Hipo 1 *1,6) + (Hiper 1*0,8) + Hiper 2*1,6)] clasificándose en grupos de riesgo según el artículo publicado por Konoff en 2022.

Se realiza análisis descriptivo de los datos. Para las diferencias entre el verano y el invierno se utilizó T Student para muestras pareadas (significación estadística p< 0,05). Se clasificó a los pacientes en función de si tenían un TITR ≥ 50% analizándose la influencia de otros parámetros –coeficiente de variación (CV) y tiempo bajo rango (TBR)–.

Resultados

- Los pacientes tratados con AHCLs alcanzaron un TITR mayor y un GRI menor que los tratados con MDI independientemente del periodo estacional (Tabla 1)

Tabla 1.

	MDI + SMCG (n=68)					AHCLs (n=62)				
	Julio		Octubre		p	Julio		Octubre		p
TITR (%)	48,8 ± 14,8		45,1 ± 12,7		0,0028	55,6 ± 9,0		54,8 ± 10,4		ns
GRI	35,9 ± 21,7		40,0 ± 21,6		0,0019	24,2 ± 9,6		24,4 ± 10,7		ns
Grupos A y B GRI (%)	65		58			94		91		
≥50% TITR (%)	46,3		37,3			62		62		
TTIR≥50%	SI	NO	SI	NO		SI	NO	SI	NO	
Coeficiente de variación (CV)	31,7± 5,9*	40,3 ± 7,8*	31,5± 5,6*	41,7 ± 7,0*	*p<0,05	32,7± 4,1*	36,2 ± 4,0*	31,9± 3,6*	35,3 ± 4,7*	*p<0,05
TBR (tiempo bajo rango) %	3,7 ± 3,6	5,1 ± 5,7	3,0 ± 3,4*	5,1 ± 4,9*		2,8 ± 2,0	1,9 ± 1,6	2,9 ± 2,3	2,2 ± 2,0	
Hipoglucemia 55-69 mg/dl (%)	3,1 ± 2,6	4,1 ± 4,2	2,6 ± 2,3*	4,3 ± 3,8*	*p<0,05	2,3 ± 1,5*	1,5 ± 1,2*	2,4 ± 1,7	1,7 ± 1,6	*p<0,05
Hipoglucemia < 55 mg/dl (%)	0,5 ± 1,3	1,0 ± 1,8	0,4 ± 1,6	0,8 ± 1,3		0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,8	0,4 ± 0,6	

- En el grupo tratado con MDI + SMCG encontramos diferencias en la consecución del TITR (p 0,003) y en el GRI (p 0,002) a favor del verano.

Analizando las características entre el grupo que tiene un TTIR ≥ 50% y el que no, encontramos:

- Menor CV en aquellos con TTIR ≥50% independientemente del tipo de terapia y del periodo estacional.
- Más hipoglucemias leves en el grupo con TTIR ≥50% en verano en AHCLs.
- Menos hipoglucemias leves y menor TBR en el invierno en el grupo de MDI con TTIR ≥ 50.

Conclusiones

- En nuestra serie, la terapia con AHCLs permite alcanzar un mejor control con un mayor porcentaje de tiempo en rango estrecho y un menor índice de riesgo de la glucemia.
- La terapia con AHCLs homogeniza el control glucémico no habiendo diferencias estacionales, sin embargo estas diferencias si existen en MDI teniendo mejor control en verano.

SP2/d1-028 *Diabetes/Páncreas endocrino*

ROMPIENDO BARRERAS A TRAVÉS DE LA GAMIFICACIÓN EN LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Kalbouza, Sabrina[1]; Rebollo Santamaría, Cristina[2]; Masmano Fons, Erica[2]; Martínez Andreu, Carla[1]; Cruz Andreu, Úrsula[1]; Cuenca Alcará, María de los Ángeles[3]; Amorós García, Ana[3]; García Agulló, Esther[1]; Soler López, Paula[1].

[1]Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España; [2]Universidad Jaume I, Castellón, España; [3]Hospital universitario de la Vega Baja, Orihuela, España.

Introducción

La diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en pediatría, la educación diabetológica se considera uno de los 3 pilares del tratamiento y el buen control glucémico un gran reto. Al diagnóstico, los padres reciben una formación extensa en el manejo de la DM1 pero a

pesar de ello solo un tercio de los niños presentan un buen control glucémico. Se observa una barrera en la transmisión de tantos conceptos técnicos y científicos con una cantidad de nuevos conocimientos sanitarios que deben poner en práctica, de manera inmediata, y que condicionará el buen control de la enfermedad de su hijo/a. Por ello, creemos primordial preparar unas herramientas visuales que nos permitan romper las barreras idiomáticas, culturales, o el nivel de formación de los tutores para mejorar el entendimiento de tanta información compleja que tienen que dominar, tanto el menor como sus cuidadores.

Objetivos
El proyecto busca educar a los niños/as y sus familias sobre patrones de alimentación, hábitos saludables, controles glucémicos frecuentes y administración de la insulina a través de una emocionante y educativa aventura gráfica interactiva. El objetivo principal del proyecto es brindar información relevante y práctica a los niños diagnosticados/as de DM1, diseñando y desarrollando un prototipo funcional de *serious game* con instrucciones bilingües en Español y Árabe. Uno de los objetivos secundarios es la mejoría de la adherencia a la dieta mediterránea de los niños.

Material y método
Tras elaborar el videojuego se ha evaluado su impacto a través de un Estudio cuasi experimental en niños de 8-16 años con DM1 de más de 6 meses de evolución. Esa fase se ha realizado en 3 entrevistas: la primera por teléfono para informar del proyecto y otras dos de forma presencial para entregar información por escrito y firmar los consentimientos informados, se ha pasado la encuesta de grado de adherencia al tratamiento DMQ-Sp y de grado de adherencia a la dieta mediterránea KIDME2019.

Se ha compartido el enlace para la descarga del videojuego y se han citado a las familias 14 días más tarde para evaluar el impacto de su uso a través de las encuestas de calidad dietética (Kidmed 2019) y la descarga de los sensores de glucemia así como la encuesta de satisfacción del videojuego.

El análisis de datos se ha realizado con el programa estadístico SPSS.

Resultados
Se han incluido a 38 niños, 21 mujeres(55,3%) y 17 varones(44,7%) con una edad media de 11,8 +/-2,4 años. El 63,2% son Españoles, el 31,6% magrebís y el 5,3% de otro origen.

El tiempo de evolución de la DM1 es de 60,5+/-35 meses de media, la vía de administración de la insulina es en múltiples dosis en el 89,5% de los casos. Tras el uso del videojuego se ha observado una mejoría en la adherencia de la calidad dietética de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$), observándose un aumento del porcentaje de niños con dieta mediterránea óptima que pasa del 55,3% al 57,9%, sin observarse mejoría en los datos glucémicos. La satisfacción de los niños fue del 79%.

Conclusiones
Nuestro videojuego mejora la calidad dietética de los niños con DM1 de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y el nivel de satisfacción fue favorable, lo cual apoya la necesidad de continuar el proyecto para mejorar la versión del videojuego.

SP2/d1-029 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿PODEMOS MEJORAR EL BIENESTAR DE LOS CUIDADORES DE NIÑOS CON DIABETES DE TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA?

Moya López, Sara[1]; Civitani, Elisa[1]; Ferrer, María Pilar[1]; Ferrer, Marta[1]; Xifra-Porxas, Alba[2]; Bilionis, Ioannis[2]; Fernández-Luque, Luis[2]; Gallán Farina, Inés Loreto[1]; Martín Costa, Ana[1]; Martínez García, José Andrés[1]; Ruiz Colodrero, Alejandra[1]; Aparicio del Río, Ignacio[1]; De Arriba Muñoz, Antonio[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Adhera Health, Sevilla, España.

Introducción
La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que exige un control constante y un tratamiento insulínico de por vida. Este manejo, especialmente en niños, recae en los cuidadores. Estos desafíos afectan a la calidad de vida y bienestar emocional de los mismos, lo que a su vez influye en la gestión de la enfermedad. Este estudio explora el impacto de una plataforma digital *mHealth* en la calidad de vida y el bienestar de los cuidadores de niños con DM1 tratados con infusión subcutánea continua de insulina.

Objetivos
Evaluar el impacto del uso de una herramienta digital en el bienestar emocional de los cuidadores de niños con DM1 tratados con infusión subcutánea continua de insulina. Analizar además cambios en el manejo de la enfermedad y el control metabólico de los pacientes tras su uso.

Material y método
Se llevó a cabo un estudio analítico prospectivo observacional con una muestra de 46 cuidadores de pacientes pediátricos con DM1 en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina. Los parti-

cipantes utilizaron la aplicación *mHealth* durante tres meses, diseñada para ofrecer estrategias personalizadas de manejo del estrés, soporte emocional y educación sanitaria. Se recogieron datos demográficos, clínicos y psicométricos de los cuidadores mediante cuestionarios validados sobre calidad de vida y enfermedad, antes y después de la intervención. Se completaron los siguientes cuestionarios: *Positive Affect and Negative Affect Schedule* (PANAS), Depresión-Ansiedad-Estrés (DASS-21), *Mental Health Continuum-Short Form* (MHC-SF), Escala de Autoeficacia General (EAG), *Mediterranean diet quality index* (KIDMED), cuestionario sobre la DM1 y su tratamiento, conciencia de hipoglucemia por cuestionario de Clarke y calidad de vida relacionada con la salud por KIDSCREEN-10. Asimismo, se analizaron parámetros metabólicos de los pacientes: HbA1c, CV, TIR, hipoglucemia nivel 1 y 2 e hiperglucemia nivel 1 y 2.

Tabla 1. Cambios en la puntuación media de los cuestionarios validados sobre calidad de vida y enfermedad y de las cifras de control glucémico, al inicio del estudio (visita 1) y tres meses después (visita 2).

	Variable analizada		Visita 1	Visita 2	P valor
CUESTIONARIOS SOBRE CALIDAD DE VIDA Y ENFERMEDAD	PANAS afecto positivo	Media	34,35	36,89	**0,012**
		Desviación estándar	7,81	6,89	
	PANAS afecto negativo	Media	22,52	22,09	*0,691*
		Desviación estándar	7,74	8,45	
	MHC-SF Bienestar emocional	Media	10,65	11,35	**0,046**
		Desviación estándar	2,41	2,53	
	MHC-SF Bienestar social	Media	16,24	17,20	*0,077*
		Desviación estándar	3,50	3,46	
	MHC-SF Bienestar psicológico	Media	22,61	23,00	*0,469*
		Desviación estándar	4,9	3,68	
	MHC-SF Bienestar general	Media	49,50	51,54	*0,076*
		Desviación estándar	9,86	8,44	
	DASS21 Depresión	Media	3,54	2,59	*0,052*
		Desviación estándar	3,90	3,95	
	DASS21 Ansiedad	Media	3,15	2,02	**0,005**
		Desviación estándar	3,38	2,87	
	DASS21 Estrés	Media	7,80	5,63	**0,003**
		Desviación estándar	5,65	4,86	
	EAG	Media	30,54	31,63	*0,152*
		Desviación estándar	5,44	4,81	
	KIDSCREEN-10	Media	36,83	38,07	**0,012**
		Desviación estándar	3,97	4,07	
CIFRAS DE CONTROL GLUCÉMICO	Hemoglobina glicosilada	Media	7,02	6,96	*0,471*
		Desviación estándar	0,72	0,72	
	Tiempo en rango	Media	69,84	72,83	**0,043**
		Desviación estándar	12,73	12,03	
	Hiperglucemia nivel 1 (≥180 mg/dl)	Media	18,82	18,41	*0,666*
		Desviación estándar	6,97	6,14	
	Hiperglucemia nivel 2 (≥250 mg/dl)	Media	7,65	6,13	*0,074*
		Desviación estándar	7,99	7,14	
	Hipoglucemia nivel 1 (≤70 mg/dl)	Media	3,04	2,41	*0,141*
		Desviación estándar	2,83	1,80	
	Hipoglucemia nivel 2 (≤ 54 mg/dl)	Media	0,78	0,39	*0,066*
		Desviación estándar	1,33	0,88	
	Coeficiente de variación	Media	35,63	34,20	**0,012**
		Desviación estándar	5,49	3,38	

Resultados

La muestra total fue de 46 pacientes. El 58,7% (n = 27) eran varones y el 42,3% (n = 19) eran mujeres. La edad media de los menores en el momento de iniciar el estudio fue de 10,89 ± 3,48 años. La edad media al debut fue de 5,31 ± 3,20 años y el tiempo bajo tratamiento insulínico de 5,81 ± 3,19 años. En cuanto a los cuidadores, el 73,9% (n = 34) eran mujeres y el 26,1% (n = 12) varones. La edad media fue 45,80 ± 4,70 años. Tras el uso de la herramienta digital por parte de los cuidadores, mejoraron sus síntomas positivos (34,35 ± 7,81 vs 36,89 ± 6,89, p = 0,012), con reducción del nivel de estrés (7,80 ± 5,65 vs 5,63 ± 4,86, p = 0,003) y ansiedad (3,15 ± 3,38 vs 2,02 ± 2,87, p = 0,005), así como un incremento en el bienestar emocional (10,65 ± 2,41 vs 11,35 ± 2,53, p = 0,046). Además, los pacientes mostraron una mejora en el control glucémico, reflejada en un mayor tiempo en rango (69,84 ± 12,73 vs 72,83 ± 12,03, p = 0,043) y una disminución de la variabilidad glucémica (35,63 ± 5,49 vs 34,20 ± 3,38, p = 0,012).

Conclusiones

Las herramientas digitales personalizadas no solo optimizan el bienestar de los cuidadores, sino que también pueden mejorar los resultados clínicos en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas como la DM1. Estos hallazgos refuerzan el potencial de las intervenciones *mHealth* como complemento eficaz en la gestión de enfermedades crónicas, destacando la importancia de considerar el entorno emocional y social en el cuidado pediátrico.

SP2/d1-030 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TRATAMIENTO DE DIABETES DE TIPO 1 EN FASE ASINTOMÁTICA (ESTADIO 2). EXPERIENCIA CON TEPLIZUMAB EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Itza Martín, Nerea; Ibarra Solís, Silvia; Morales Palacios, Ana Cecilia; Salamanca Fresno, Luis; Carcavilla, Atilano; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Las principales sociedades científicas recomiendan el screening de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) para detectar la enfermedad en fases asintomáticas (preestadio 3). Esto se debe entre otros motivos, a los beneficios del cribado para reducir la cetoacidosis diabética (CAD) en el momento del diagnóstico, y la disponibilidad de terapias emergentes para retrasar la progresión de la enfermedad.

Teplizumab (Tzield), es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 aprobado por la FDA en noviembre de 2022, utilizado para retrasar la aparición del estadio 3 de la

DM1 en pacientes mayores de 8 años con DM1 en estadio 2.

Casos clínicos
Presentamos a 2 pacientes diagnosticadas de DM1 en estadio 2 que recibieron tratamiento con Teplizumab en octubre de 2024.

Caso 1: Paciente de 12 años con antecedente de enfermedad celíaca y asma alérgica leve. Presenta elevación de título de anticuerpos antipancreáticos: anti-IA2 > 4.000 U/mL (<15 U/mL) y anti-GAD 839 U/mL (<5 U/mL). La SOG muestra alteración glucémica en tiempos intermedios (30´:189 mg/dL y 60´:226 mg/dL) con normalidad a los 120 minutos (137 mg/dL) y HbA1c de 5,1%.

Caso 2: Paciente de 13 años con antecedente de intolerancia al gluten con exclusión desde abril 2022 y portadora de HLA-DQ2 y HLA DQ8. Presenta elevación de título de anticuerpos antipancreáticos: anti-IA2 67 U/mL y anti-GAD 242 U/mL. La SOG muestra alteración glucémica en tiempos intermedios (30 minutos: 185 mg/dL y 60 minutos: 259 mg/dL) con 163 mg/dL a los 120 minutos y HbA1c de 5,4%.

Evolución
En ambos casos se procedió a la infusión del fármaco a dosis creciente (de 65 µg/m^2 a 1030 mg/m^2 el 5.º día) durante 14 días. La primera semana de infusión, se administraron paracetamol, dexclorfeniramina y ondansetrón, 30 minutos antes de la infusión del fármaco.

Los efectos secundarios encontrados fueron: linfopenia (máxima al 5º día y al final del tratamiento), hipertransaminasemia, lesiones dermatológicas papuloeritematosas y descamativas, astenia, vómitos y malestar general. Todos ellos fueron autolimitados a los días de infusión excepto las lesiones dermatológicas descamativas que persistieron 7 días, y la linfopenia leve que persistió en una de las pacientes hasta 3 semanas después de finalizar la infusión. Las pacientes no presentaron reacciones de hipersensibilidad, síndrome de liberación de citoquinas o infecciones asociadas.

A los 2 meses tras finalizar la infusión, ambas pacientes mostraron hemogramas sin alteraciones, niveles de péptido C en el caso 1 de 1,7 ng/mL (previo 1,6 ng/mL) y en el caso 2 de 1,2 ng/mL (previo 0,8 ng/mL). Los niveles de HbA1c se mantuvieron en ambos casos estables.

En cuanto a los anticuerpos antipancreáticos, en el caso 1, el título de anti-GAD descendió de 839 U/mL a 383 U/mL, y en el caso 2, el anti-IA2 disminuyó de 67 U/mL a 16 U/mL y el anti-GAD de 242 U/mL a 141 U/mL. Ambas pacientes mantuvieron a los 2 meses del tratamiento un tiempo de glucemia en rango registrado mediante MCG de 97-99% similar al que presentaban antes del tratamiento.

Discusión
Estudios publicados recientemente sugieren un retraso en la evolución a estadio 3 de hasta 3-4 años en pacientes con estadios precoces de DM1 tratados con Teplizumab.

En nuestro caso, las pacientes presentan inicialmente buena evolución, no obstante, es preciso más tiempo de seguimiento y mayor muestra de pacientes tratados para afianzar los beneficios de este tratamiento a largo plazo.

El screening en fases asintomáticas de la DM1 es necesario para identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de un diagnóstico precoz.

SP2/d1-031 *Diabetes/Páncreas endocrino*
COMPARATIVA DE LA EFICACIA ENTRE EL RÉGIMEN CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA (MDI) Y EL SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA (HLC) EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS DE DM1 EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO
González Cabaleiro, Iris; Chamorro Martín, José Luis; Rey Cordo, Carmen Lourdes.

Álvaro Cunqueiro de Vigo, Vigo, España.

Introducción
La terapia intensiva con insulina es la modalidad terapéutica de elección para pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) que puede ser aplicada mediante el régimen con múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina con sistemas híbridos de asa cerrada (HLC). Los HLC permiten un manejo más flexible de la enfermedad y un ajuste más preciso de las necesidades de insulina mejorando el control glucémico.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 100 adolescentes diagnosticados de DM1. El objetivo fue comparar la eficacia del régimen con MDI previa versus la terapia con HLC en la consecución de parámetros de buen control glucémico, tasa de complicaciones y porcentaje de abandono del sistema HLC entre adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) a los 3,6,12 y 24 meses tras su inicio.

Resultados
Fueron incluidos 100 adolescentes mayores de 11 años con una edad media de 13,8 ± 2,7 años. Los

pacientes utilizaron tres sistemas HCL: sistema *Tandem Control-IQ AP* (30%), *Medtronic MiniMed™ 780G* (67%) y *CamAPS FX* (3%).

Se observaron mejoras significativas en HbA1c, tiempo en rango (TIR) y frecuencia de hipoglucemia (TBR) e hiperglucemia (TAR) tras 6, 12 y 24 meses de uso de HCL. La HbA1c disminuyó de 7,9% al inicio de la terapia con MDI (DE: ±2,3%) y se mantuvo en 6,5% (DE: ±2,5%) a los 12 y 24 meses desde el inicio de sistema HCL ($p < 0,001$). El TIR pre-HLC era de 54% (DE: ±24%) aumentando hasta el 72% (DE: ±15%) a los 6 meses, manteniéndose estable en 77% (DE: ±13%) a los 12 y 24 meses ($p < 0,001$). La variabilidad glucémica (VG) descendió de un 43,5% (DE: ±6,5%) al 31% (DE: ±5,4%) a los 6 meses tras su inicio, manteniéndose estable a los 24 meses. Se objetivó una reducción en el porcentaje de TBR del 3% pre-HCL al 1.5% tras de 12 meses de uso de HCL (p = 0,03) y una reducción del TAR del 24% ($p < 0,001$).

La tasa de ingreso por cetoacidosis pre-HLA era del 6% siendo la causa más frecuente la omisión de bolos, con un descenso al 1% por cetoacidosis relacionada con fallo del sistema de infusión. La frecuencia de olvido de bolos con la HCL fue del 25%. El bolo omitido más frecuentemente fue el de la cena. La frecuencia de abandono del sistema fue del 2% durante el periodo de seguimiento.

Conclusiones
Los adolescentes portadores de HCL presentaron una mejoría de los parámetros de buen control glucémico desde el momento de su colación frente a sus resultados con MDI. Estas mejoras incluyeron un mejor control de la glucemia, un aumento del TIR y una menor frecuencia de TBR y TAR, con muy poca tasa de complicaciones agudas y abandono. Estos hallazgos coinciden la bibliografía, lo que sugiere la superioridad de los sistemas HCL para lograr el rango de glucosa objetivo y minimizar las complicaciones a largo plazo.

SP2/d1-032 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA EN NEONATOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. BIOQUÍMICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Aguilar Riera, Cristina; Linde Sillo, Ángeles; González Llorens, Núria; Campos Martorell, Ariadna; Yeste, Diego; Clemente, María.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
La hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) es una causa frecuente y grave de hipoglucemia persistente en el periodo neonatal. Los factores de riesgo asociados con HH transitoria incluyen pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG), asfixia neonatal, infecciones intrauterinas, preeclampsia y diabetes mellitus materna. En neonatos con HH y PEG, la hipoglucemia suele responder a diazóxido aunque puede persistir durante meses.

Objetivo
Conocer las características clínicas, bioquímicas y evolución de una serie de pacientes con diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica en el periodo neonatal y antecedentes de PEG.

Pacientes y metodología
Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel.

Criterios de inclusión: Recién nacidos con PEG (peso o talla al nacer ≤-2 DE; Carrascosa 2010) e hipoglucemia hiperinsulinémica (glucemia <50 mg/dL) con insulina y/o péptido C detectables, y/o concentración baja de ácidos grasos libres (<1.800 µg/dL) y requerimientos de carbohidratos >12 mg/kg/min que requieren tratamiento más de 3 semanas.

Criterios de exclusión: Neonatos con marcadores bioquímicos de infección o alteraciones sindrómicas que cursen con hipoglucemia.

Revisión de historias clínicas electrónicas. El panel genético NGS incluyó los genes *ABCC8, AKT2, CACNA1C, FOXA2, GCK, GLUD1, HADH, HK1, HNF1A, HNF4A, INSR, KCNJ11, SLC16A1, UCP2* y *PGM1*.

Resultados
Veinte pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, 13 (65%) varones. Edad gestacional media de 34,8 ± 2,9 semanas (límites 28-39) con 14 (70%) RNPT. Antropometría al nacimiento (media ± DE): Z-score de peso -1,9 ± 0,6 y Z-score talla -1,7 ± 1. Edad media en el momento de la presentación de la hipoglucemia de 1,3 ± 0,7 días (límites 1-4).

Parámetros bioquímicos en la muestra crítica (media ± DE): glucosa 37,3 ± 11,6 mg/dL (límites 22-50), cortisol 16 ± 15,8 µg/dL (límites 1-65), insulina 6,8 ± 8 mU/L (límites 0,5-33), y péptido C 1 ± 0,8 ng/mL (límites 0,2-2,3).

Cinco pacientes (33%) presentaron complicaciones derivadas de la prematuridad. En los 20 pacientes se realizó ecocardiografía, tres (15%) mostraron hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y uno con foramen oval permeable (FOP) y uno con comunicación intraventricular.

Tratamiento: todos los pacientes requirieron inicialmente perfusión endovenosa con sueroterapia glucosada y sonda nasogástrica con gastroclisis continua, con un aporte medio de carbohidratos de 18,1 ± 3,6 mg/kg/min (límites 14-27). En la evolución 17 pacientes (85%) precisaron suplemento enteral adicional con dextrinomaltosa a una concentración máxima de 5 ± 1,1% (límites 3-6). Catorce pacientes (70%) recibieron tratamiento con diazóxido, con una dosis media de 10 ± 4,4 mg/kg/día (límites 4,5-15). Trece pacientes mostraron una buena respuesta y un paciente una respuesta parcial (colestasis asociada a la prematuridad). El tratamiento con diazóxido se suspendió a una media de 5,1 ± 3 meses (límites 1,5-10). Dos pacientes RNPT presentaron complicaciones del tratamiento con diazóxido: reapertura del ducto arterioso sin cardiopatía estructural previa e hipertensión pulmonar en un paciente con HVI y FOP. Se observa una media de 5,2 ± 5,4 meses (límites 1-24) de resolución total del tratamiento enteral y farmacológico.

Genética: el panel NGS se realizó en diez pacientes (50%), nueve con resultados negativos y un paciente con variante VUS en heterocigosis en *UCP2* (c.127-1G>T). El Array CGH y el exoma fueron normales en los dos y tres pacientes en los que se realizó, respectivamente.

Conclusiones
En nuestra serie de pacientes con PEG, la HH se resolvió en un periodo superior a 3 meses. La mayoría de los pacientes requirieron tratamiento con diazóxido con buena respuesta, sólo dos pacientes RNPT presentaron complicaciones derivadas de éste. No parece ser necesario realizar estudios genéticos si se observa resolución clínica de la hipoglucemia.

SP2/d1-033 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HOSPITALIZACIONES POR CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES DE TIPO 1 FUERA DEL PERIODO DE INICIO. ANÁLISIS DE 186 EPISODIOS (PERIODO 2010-2023)

Agustí Barjau, Carmen; Suárez Ortega, Larisa; Díaz Naderi, Rubén; Cardona Hernández, Roque.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
Las descompensaciones por cetoacidosis diabética (CAD) en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) representan un importante problema de salud. A largo plazo pueden causar deterioro cognitivo, problemas de memoria y aprendizaje y favorecer complicaciones microvasculares. Los estudios de registro pediátricos indican que la frecuencia de las mismas ha disminuido en los últimos años gracias a mejoras en el manejo y la educación sobre la enfermedad.

Objetivos
Describir la frecuencia y características de los episodios de hospitalización por CAD en pacientes con DM1 (fuera del periodo del debut) en un hospital pediátrico de tercer nivel durante el periodo 2010-2023.

Participantes y métodos
Estudio descriptivo que analiza variables demográficas, clínicas y de laboratorio de todas las hospitalizaciones por CAD durante el período 01/01/2010-31/12/2023. Se realizaron modelos de regresión lineal para estudiar el efecto de distintas variables numéricas con el pH al ingreso. Para estudiar la relación entre la frecuencia de episodios y el pH con variables cualitativas se utilizó la prueba ANOVA de un factor.

Resultados
Se identificaron 186 episodios (pertenecientes a 115 sujetos). Los años con más ingresos fueron 2013 (14,0%) y 2016 (14,5%) y los de menos 2020, 2021, 2022 y 2023 (1,6% cada uno). Edad al ingreso: 12,81 ± 3,68 años; sexo femenino: 62,9%; duración DM1: 5,93 ± 3,63 años. El 54,8% tenía 10-15 años, 28,5% >15 años, 10,2% 5-9,9 años y 6,5% <5 años. La mayoría de los sujetos eran caucásicos (81,7%), seguidos de magrebíes (10,2%) y latinos (5,9%). Gravedad CAD: 33,3% leve; 36,0% moderada; 30,6% grave. El 84,9% no requirió ingreso en UCI. Los factores de riesgo más comunes fueron omisión de insulina (53,2%) e infecciones concomitantes (17,2%). El 88,2% no utilizaba sensor y el 84,4% seguía pauta MDI. La HbA1c al ingreso fue 9,6 ± 2,0%. El tiempo entre última consulta e ingreso fue 88,17 ± 100,26 días. El modelo de regresión lineal mostró relación entre variabilidad del pH y edad al ingreso ($p < 0,01$) pero no con el tiempo de evolución de la diabetes ($p = 0,15$), la HbA1c en la última visita ($p = 0,47$) ni el tiempo respecto a la última visita en consulta ($p = 0,6$). No se encontraron efectos del sexo ($p = 0,105$), etnia ($p = 0,586$), grupo etario ($p = 0,852$), pauta de tratamiento ($p = 0,785$) ni uso del sensor ($p = 0,450$) sobre el pH. El análisis ANOVA respecto a la frecuencia anual de ingreso reveló diferencias significativas en uso del sensor ($F = 68,423$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,271$), pauta de tratamiento ($F = 5,929$, $p = 0,016$, $\eta^2 = 0,031$) y etnia ($F = 3,115$, $p = 0,017$, $\eta^2 = 0,064$). No se encontraron diferencias para el desencadenante reportado ni para la edad al debut.

Conclusiones
El análisis de los episodios de hospitalización muestra una distribución diversa con picos en años específicos y descenso marcado desde el año 2020,

coincidiendo con la introducción de la monitorización continua de glucosa. La mayoría de los sujetos eran adolescentes, con predominio del sexo femenino y origen caucásico. Los factores de riesgo más comunes fueron la omisión de insulina e infecciones concomitantes. El análisis estadístico reveló asociaciones entre variabilidad del pH y edad al ingreso, así como entre frecuencia de episodios y el uso de sensor, pauta de tratamiento y etnia. La identificación de predictores representa una oportunidad para identificar grupos de riesgo y optimizar la prevención de la CAD.

SP2/d1-034 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DEL PERFIL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Parra Rodríguez, Alejandro; Mejorado Molano, Francisco Javier; Pomares Sempere, Olga; Aragón Gómez, Isabel; Garcés Segura, Carmen; Soriano Guillén, Leandro.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Tradicionalmente, se ha relacionado el empeoramiento del riesgo cardiovascular con peor control metabólico de la enfermedad.

Objetivos
Los años de evolución de la diabetes y los parámetros de control glucémico durante los mismos estarían relacionados con el perfil de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con DM1. Para contrastar esta hipótesis, planteamos los siguientes objetivos:

1. Estudiar la evolución de los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCPR).

- Analizar la evolución de los datos antropométricos, perfil lipídico y tensión arterial.
- Determinar si existen correlaciones entre los marcadores de control glucémico con el perfil de riesgo cardiovascular.

Material y métodos
Tipo de estudio: cohorte de niños y adolescentes con DM1.

Criterios de inclusión: pacientes entre 6 y 18 años con diagnóstico de DM1 (ICAs, anti-GAD y/o anti-IA2 positivos) sin otra patología crónica ni infección intercurrente reciente.

Recopilación de datos:

- Clínicos: edad, tiempo desde el debut, estadio de Tanner, índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial (TA)).
- Monitorización: HbA1c% capilar, tiempo en rango (glucosa 70-180 mg/dL) (TIR),% hiperglucemias (alto 180-250 mg/dL y muy alto > 250 mg/dL),% hipoglucemias (muy bajo < 54 mg/dL y bajo 54-70 mg/dL), coeficiente de variación (CV).
- Bioquímicos: lipidograma completo y hsCPR (ELISA). Se excluyen los pacientes con valores de hsCPR > 10 mg/L.

Análisis estadístico: se realizó con el programa SPSS 25. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para constatar la distribución normal de las variables. Se utilizó test de ANOVA o test de Friedman de medidas repetidas para comparación de las medidas de los tres momentos a estudio. Posteriormente, se realizó análisis univariante de las variables cuantitativas.

Resultados
Se recogieron los datos de 19 pacientes (63% mujeres) seguidos durante tres momentos consecutivos (basal, + 1 año, + 2 años). Al inicio de la recogida de datos, el 79% ya había iniciado la pubertad y el 70% de los pacientes portaban infusor continuo de insulina (ISCI). Al final del estudio, el 90% eran portadores de ISCI.

Durante el seguimiento de estos pacientes, no se evidenciaron cambios significativos en IMC, TA ni alteraciones del perfil lipídico. De la misma forma, tampoco se objetivaron cambios en los valores de hsCPR ni en parámetros de monitorización glucémica intersticial ni capilar (Tabla 1). Se observa una tendencia al descenso de HbA1c,% de hiperglucemia y% de hipoglucemia y CV, así como un incremento del TIR a lo largo del estudio.

Por otra parte, se encontraron las siguientes correlaciones en los parámetros recogidos en el tercer año de seguimiento:

1. IMC con TIR ($r = -0,5$, $p < 0,01$), HbA1c% ($r = 0,48$, $p < 0,05$) y% de hiperglucemia >250 mg/dL ($r = 0,65$, $p < 0,01$).
2. TAS con TIR ($r = -0,60$, $p < 0,01$), HbA1c% ($r = 0,681$, $p < 0,01$) y% de hiperglucemia >250 mg/dL ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Conclusiones
1. En niños y adolescentes con DM1 de nuestro centro no se ha evidenciado empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular a lo largo del tiempo de seguimiento probablemente debido a la

tendencia favorable observada de los parámetros de control glucémico.
2. En nuestra muestra, el incremento del IMC se relaciona con empeoramiento de parámetros relacionados con buen control glucémico. Por otra parte, el deterioro del control metabólico condiciona elevación de las cifras de tensión arterial sistólica.

Tabla 1. Evolución de datos clínicos, bioquímicos y de parámetros de seguimiento del control glucémico en niños y adolescentes con DM1.

	Basal	Al año del momento basal	A los dos años del momento basal	Análisis medidas repetidas (p)
Edad (años)	13,01 (11,31-14,71)	13,98 (12,3-15,66)	15,06 (13,38-16,73)	*p* <0,001
Tiempo desde el debut (años)	3,3 (1,86-4,75)	4,28 (2,79-5,76)	5,35 (3,82-6,89)	*p*<0,001
IMC (SDS)	-0,11 (-0,64-0,41)	0,07 (-0,52-0,66)	0,21 (-0,36-0,79)	*NS*
TAS (SDS)	-0,24 (-0,78-0,29)	-0,46 (-0,86-0,07)	-0,30 (-0,65-0,05)	*NS*
TAD (SDS)	0,32 (-0,01-0,66)	0,46 (0,17-0,76)	0,67 (0,38--0,96)	NS
Colesterol total (mg/dl)	163 (153-174)	160 (151-169)	156 (148-164)	*NS*
C-HDL (mg/dl)	62,78 (56,25-69,32)	64,57 (58,15-71)	62,42 (56,74-68,09)	*NS*
C-LDL (mg/dl)	90,63 (80,98-100,27)	80,63 (70,99-90,26)	82,78 (75-90,57)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	61,57 (50,73-72,42)	63,78 (55,01-72,56)	60,57 (50,78-70,37)	*NS*
hsCPR (mg/l)	1,37 (0,75-1,99)	1,81 (0,95-2,67)	1,44 (0,82-2,07)	NS
HbA1c (%)	7,55 (6,95-8,15)	7,21 (6,71-7,7)	7,02 (6,53-7,5)	*NS*
TIR (glucemia 70-180 mg/dl)	65 (55,5-74,4)	69,51 (59,55-79,48)	70,57 (62,36-78,7)	*NS*
% Hiperglucemia (180-250 mg/dl)	22,59 (17,29-27,89)	20,79 (15,35-26,23)	18,52 (15,43-21,61)	*NS*
% Hiperglucemia (>250 mg/dl)	9,88 (4,32-15,44)	8,38 (2,11-14,65)	8,42 (1,38-15,45)	*NS*
% Hipoglucemia (54-70 mg/dl)	4,77 (1,18-8,35)	1,9 (1,17-2,62)	1,89 (0,94-2,84)	*NS*
% Hipoglucemia (<54 mg/dl)	1,3 (0,24-1,16)	0,65 (0,15-1,16)	0,31 (0,03-0,59)	*NS*
CV (%)	34,08 (31,31-38,86)	32,76 (29,97-35,56)	33,36 (29,97-36,74)	*NS*

Datos: media (IC 95%).
Análisis de medidas repetidas: ANOVA para variables paramétricas, Friedman para variables no paramétricas

SP2/d1-035 *Diabetes/Páncreas endocrino*

PLUMAS DE INSULINA CONECTADAS DE ÚLTIMA GENERACIÓN O INTELIGENTES: ¿MEJORAN EL CONTROL GLUCÉMICO Y/O LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM DE TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON MDI?

Mora Palma, Cristina; Herranz Llorente, Mercedes; Rubio Verdugo, Marina; López Monge, Diego; Carmona Ponce, Juan Diego.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Introducción

Las plumas de insulina conectadas permiten el registro automático de dosis de insulina administrada y tienen conectividad con las plataformas de monitorización continua de glucosa (MCG). Dichos parámetros se integran virtualmente, obteniendo una imagen más completa del paciente con DM tipo 1 en tratamiento con MDI (múltiples dosis de insulina).

Además, las plumas de insulina conectadas de última generación o inteligentes, cuentan con cálculo de dosis de insulina, recordatorios y alertas, ayudando a la administración más precisa de insulina y a la prevención de bolos omitidos.

Objetivos

Comparar el control metabólico del inicio y seguimiento de pacientes con DM tipo 1 con MDI usuarios de plumas de insulina inteligente y MCG, a través de parámetros glucométricos derivados de la MCG y HbA1c. Valorar la calidad de vida a través del cuestionario en español PedQL3.0TM.

Materiales y métodos

Estudio observacional prospectivo donde se analizan 14 pacientes (rango edad: 5-15 años) con DM tipo 1 en tratamiento con MDI usuarios de plumas de insulina inteligente (Inpen®) y MCG (Simplera®) durante un periodo mínimo de 6 meses, seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital secundario.

Resultados

Se comparan valores glucométricos y de HbA1c iniciales, a los tres y seis meses del cambio a pluma de insulina inteligente asociada a MCG. Previamente, la mayoría de los pacientes (n = 13) usaban MCG y recibían tratamiento con MDI mediante plumas de insulina tradicionales, un paciente era usuario de sistema de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en modo automático.

En relación al tiempo medio en objetivo (TIR, 80-180 mg/dL), se observa mejoría llamativa del 59,5% al 70,3% a los tres meses, con leve descenso posterior (TIR 66,3%) a los 6 meses. En cuanto al tiempo por encima de rango (TAR, >180 mg/dL), desciende con respecto al valor inicial (TAR 37,4%) de forma notable a los 3 meses (TAR 26,8%) aumentando posteriormente (TAR 31,1%). Se objetiva descenso de los episodios de hipoglucemias (TBR, <80 mg/dL) con TBR 3,1% inicial, 2,9% a los 3 meses y 2,6% a los 6 meses. Desciende también la media de variabilidad inicial de 34,1% a 32% a los 3 meses y asciende a 33,9% a los 6 meses. El valor de HbA1c 7,4% inicial disminuye a los 3 meses a 6,9%, siendo la HbA1c 7% a los 6 meses.

Todos (menores y padres) realizaron la encuesta de calidad de vida PedQL3.0TM. La puntuación media fue de 76 (padres) y 77,7 (pacientes). La preocupa-

ción por las posibles complicaciones fue el módulo peor valorado por los progenitores; la adherencia al tratamiento el mejor considerado por ambos.

Conclusiones
En nuestra serie, el uso de plumas de insulina inteligente junto con MCG en pacientes pediátricos con DM tipo 1 mejora el control glucémico (reducción HbA1c, CV, TAR, TBR/ incremento TIR) tras los primeros de uso, siendo necesario el seguimiento a largo plazo de un mayor número de pacientes para considerar resultados estadísticamente significativos.

Tanto los menores como sus padres tienen una buena percepción de calidad de vida en relación con la salud con el uso de estos sistemas.

SP2/d1-036 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TRASPLANTE PANCREÁTICO EN LA DIABETES MELLITUS: ¿ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN PEDIATRÍA? EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Fernández Camuñas, María[1]; Fernández Hernández, Mónica[2]; Barreda Bonis, Ana Coral[1]; Ramos Boluda, Esther[1]; Hernández Oliveros, Francisco[1]; González Casado, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Bogotá, Colombia.

Introducción
La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia. Aunque los avances en la monitorización de glucosa y administración de insulina han optimizado el control metabólico, aún no existe un tratamiento curativo.

El trasplante de páncreas es una opción en adultos con DM tipo 1 complicada con hipoglucemia grave o enfermedad renal crónica pero conlleva riesgos quirúrgicos y asociados a la inmunosupresión. En pediatría, la evidencia sobre su uso es aún muy limitada.

Objetivos
Identificar escenarios en los que el trasplante de páncreas podría considerarse como alternativa terapéutica para la DM en niños.

Describir los resultados clínicos de pacientes con DM sometidos a trasplante de páncreas.

Materiales y métodos
Descriptivo, retrospectivo, serie de Casos.

Evaluación de pacientes de 0 a 18 años llevados a trasplante multivisceral con inclusión de páncreas, entre noviembre 2004 y noviembre 2024. Selección de casos con alteraciones glucémicas o diagnóstico de DM previo a la intervención y con supervivencia mayor a 6 meses posterior al trasplante. Se describe la presentación clínica y evolución de 4 pacientes.

Resultados
Un total de 87 pacientes fueron sometidos a trasplante multivisceral con inclusión de páncreas, de los cuales 64 (73,5%) lograron una supervivencia de al menos seis meses. Entre estos, 19 (29,6%) presentaron alteraciones glucémicas en los tres meses previos al trasplante, pero solo 4 (6,2%) tenían diagnóstico previo de DM. En los 15 restantes, la hiperglucemia estuvo relacionada con comorbilidades agudas o con el uso de glucocorticoides.

Dos de los 4 pacientes tenían fibrosis quística (FQ) asociada al fallo hepático con indicación de trasplante hepático. Ambos presentaban diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) en tratamiento con insulina por lo que fueron llevados a trasplante hepatopancreático.

Paciente 1. Diagnosticado de FQ a los 3 años y DRFQ a los 15. Trasplantado a los 17 años, suspendió insulina dos semanas después y permaneció libre de DM durante su supervivencia de 10 meses.

Paciente 2. Diagnosticado de FQ a los 2 meses y DRFQ a los 14 años. Trasplantado a los 16 años, no requirió insulina en el postoperatorio y se mantuvo sin DM durante sus 3 años de supervivencia.

Ambos fallecieron por complicaciones infecciosas y respiratorias secundarias a su patología de base.

Los otros dos pacientes recibieron trasplante multivisceral con estómago, intestino, hígado y páncreas:

Paciente 3. Diagnosticada al nacimiento de síndrome de Mitchell-Riley/Martínez-Frías y DM neonatal por hipoplasia pancreática, con necesidad de insulina desde la primera semana de vida. Fue sometida a trasplante multivisceral a los 2 años y medio, suspendiendo insulina una semana después. Actualmente, tiene 14 años y mantiene normoglucemia sin requerir tratamiento insulínico.

Paciente 4. Diagnosticada de ganglioneuroblastoma abdominal a los 2 años, resección quirúrgica con complicaciones vasculares que derivaron en asplenia, cirrosis hepática e insuficiencia pancreática (endo- y exocrina). Tratada con sustitución enzimática y bomba de insulina. Fue sometida a trasplante

multivisceral y ha mantenido normoglucemia desde la intervención, con 4 años de supervivencia.

Conclusiones
El trasplante de páncreas es un procedimiento poco frecuente debido a su alta complejidad.

En el contexto de pacientes pediátricos con DM de etiología diferente a la autoinmune que ya están en evaluación para un trasplante de otro órgano sólido, la posibilidad de realizar un trasplante de páncreas simultáneo podría considerarse como tratamiento curativo de la DM.

SP2/d1-037 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EXPERIENCIA DEL USO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN AUTOMÁTICA DE INSULINA (AID) DURANTE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Pretel Echaburu, Carla; Suarez Ortega, Larisa; Molina Giraldo, Paula; Díaz Naderi, Rubén; Cardona Hernández, Roque.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
Los avances tecnológicos en la administración de insulina, como los sistemas de liberación automática de insulina (AID), permiten optimizar la consecución de objetivos de manejo de la diabetes tipo 1 (DT1). Estos sistemas podrían ser útiles para mantener valores de glucosa estables durante procedimientos quirúrgicos donde potencialmente, se pueden observar fluctuaciones de la glucosa secundarias al estrés, la anestesia o los cambios de la rutina habitual. No obstante, existe evidencia limitada en relación a su uso en población pediátrica durante procedimientos quirúrgicos y poca implementación en guías clínicas.

Objetivos
Describir la seguridad y evolución de las cifras de glucosa asociadas al uso de un dispositivo AID (MiniMed™ 780G) durante procedimientos quirúrgico/sedoanalgesia. Describir el tipo de configuración del sistema AID empleada y su relación con las cifras de glucosa durante los procedimientos y periodos perioperatorios.

Participantes y métodos
Estudio observacional que evalúa participantes entre 7-18 años con DT1 sometidos a un proceso quirúrgico/sedoanalgesia y llevan sistema AID. Se recogen datos demográficos, datos relativos al procedimiento (actividad realizada, programado o urgente, momento del día (mañana/tarde/noche), tipo anestesia, duración, uso de bisturí eléctrico, fármacos y sueroterapia utilizada); tiempo de ayuno previo y eventos de hipoglucemia (<70mg/dL) durante el ayuno. Se recogen datos de programación de objetivo temporal (OT) 150 mg/dL y tiempo desde su inicio/fin; métricas de manejo de glucosa durante el proceso; eventos de hipoglucemia o hiperglucemia mantenida (>250 mg/dL) durante el procedimiento y fallos del dispositivo AID.

Resultados
Se incluyeron 12 participantes (75% ♂; edad media 11,33 ± 3,52 años) (). Un 25% (n = 3) se sometió a procedimiento sedoanalgésico y un 75% (n = 9) a intervención quirúrgica, de los cuales el 33% (n = 3) de duración ≥ 2 horas. Un 66% (N = 8) usó OT, activado con una media de 5,50 ± 3,07 horas antes y desactivado 4,75 ± 4,29 horas después. La glucosa promedio al inicio del procedimiento fue 164,00 ± 56,31 mg/dL y al final 165,3 ± 65,32 mg/dL. Ningún participante presentó hipoglucemia y sólo 1 participante presentó hiperglucemia mantenida durante el procedimiento. En el 75% (n = 9) se usó perfusión e.v. sin glucosa y un participante precisó glucosado 5%. El resto no precisó perfusión. Ningún participante presentó incidencias con el sistema que requiriesen suspensión del mismo. En un 57% (n = 7) de los participantes se usó bisturí eléctrico, sin presentar interferencias con el sistema. Un 50% (n = 6) presentó hipoglucemia durante el ayuno, de los cuales en 5 casos se había activado un OT (media de 1,18 horas antes). De los que presentaron hipoglucemia durante el ayuno, el 50% (n = 3) fueron intervenidos por la tarde y realizaron bolos preingesta previo (6-8 horas antes). Un 25% (n = 3) recibió dexametasona e.v. durante la cirugía, sin hiperglucemia secundaria. De los participantes que se sometieron a un proceso ≥2 horas (n = 3), en 2 de ellos se activó OT previamente (6-10 horas antes) sin eventos de hipo ni hiperglucemia durante el procedimiento. Un participante se sometió a apendicectomía urgente de 2,5 horas de duración sin activación de OT y con perfusión e.v. sin aportes de glucosa, manteniendo valores de glucosa estables.

Conclusiones
En los participantes sometidos a un procedimiento con sistema AID no se han observado interacciones del sistema durante la intervención, permitiendo mantener cifras de glucosa estables, sin evidencia de eventos de hipoglucemia ni hiperglucemia, incluso en intervenciones mayores a 2 horas y de carácter urgente. Nuestros datos sugieren que los sistemas AID facilitan el manejo de la glucosa durante intervenciones y periodo postoperatorio.

SP2/d1-038 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DE FACTORES INFLUYENTES EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES DE TIPO 1 EN PEDIATRÍA: IMPLICACIONES DEL TIER
Salcedo Fresneda, Oihane; Rodríguez Dehli, Cristina; Alonso Alonso, Aroa; Pérez Pérez, Alicia; Cortés Suárez, Mónica; Riaño Galán, Isolina.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
Un control adecuado de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) durante la infancia y la adolescencia es crucial no sólo para prevenir complicaciones, sino también para promover un desarrollo y crecimiento adecuados. Actualmente, se está evaluando la posibilidad de establecer metas más rigurosas en esta etapa, como HbA1c inferior al 6,5% en pacientes seleccionados, así como un tiempo en rango estrecho (TIER) mayor del 50%.

Objetivos
El objetivo es analizar las características y el grado de control de pacientes con DM1 controlados en la unidad de diabetes pediátrica en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos
Estudio observacional descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes con DM1 seguidos en nuestra consulta de diabetes pediátrica entre 2010-2024.

Resultados
Se registraron 133 casos con una mediana de edad al debut de 7 años (RIC 4-10), con una distribución por edades: entre 0-6 años, 59 (44,7%); entre 7-10 años, 57 (42,4%); entre 11-18, 17 (12,9%). El 56,4% fueron mujeres, asociando otras enfermedades autoinmunes 21 pacientes (13 celiaquía, 8 tiroiditis autoinmune).

El 27% tenían antecedentes familiares de DM1. Se realizó estudio genético al 78,6% con proporciones similares de los haplotipos estudiados. El estudio de autoinmunidad muestra predominio de anti-GAD1 (72,5%), anti-IA2 (58,8%) y antitransportador de zinc 55,8%. Respecto al debut, el 44,9% no presentaron cetoacidosis, 23,6% cetoacidosis leve, 15,7% moderada y 15,7% grave.

58 pacientes emplean dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), y 75 múltiples dosis de insulina (MDI).

Respecto al grado de control, el 45,5% presentaban un TIR>70%, y el 35,7% un TIER >50%. Presentaron más de un 5% de hiperglucemias graves (>250 mg/dL) el 54,5%, y de hipoglucemias (<70mg/dL) el 8,3%. La mediana de HbA1c fue del 7% (6,4-7,5), siendo menor del 6,5% en el 26,5%.

Por otro lado, se analizaron los factores que influyen en el TIER. Se constató asociación estadísticamente significativa con menor edad al debut (p = 0,147), HbA1c (P = 0,00), IMC (p = 0,00), péptido C al debut (p = 0,081), tratamiento mediante ISCI (p = 0,00) y al porcentaje de hiperglucemias graves y coeficiente de variación (p = 0,00). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grado de hipoglucemias, cetoacidosis al debut o no, ni duración de la enfermedad.

Conclusiones
Los objetivos glucémicos más estrictos, como el TIER, están relacionados con factores como la edad de inicio de la diabetes, los niveles de péptido C al debut, el uso de nuevas tecnologías como el ICSI con sistema integrado, el índice de masa corporal y un adecuado control de la HbA1c, así como la reducción de episodios de hiperglucemia grave. Sin embargo, no se asocian con hipoglucemias. Todo esto contribuye a un mejor control de la DM1, con beneficios a largo plazo para la salud, incluyendo mejoras en el desarrollo cerebral y cognitivo, el estado de ánimo y la calidad de vida.

SP2/d1-039 *Tiroides*
CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES, CUANDO SE CONVIERTE EN UN RETO TERAPÉUTICO
Ovejero, María Teresa; Garnier, María Beatriz; Sáez, Blanca; Caparrós, Ana Belén; González, Macarena; Molina, Ruth.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
El cáncer de tiroides es muy infrecuente en la infancia, estimándose una prevalencia de 1:100,000,000 en menores de 10 años y 1:75,000 entre los 15 y 19 años. A diferencia de los adultos, es más probable la afectación multifocal, ganglionar y a distancia, aunque, a pesar de ello, el pronóstico suele ser excelente.

Caso clínico
Niña de 15 años con carcinoma papilar de tiroides (CPT).

AP: neuroblastoma diagnosticado a los 9 meses, con hipertensión portal y enteropatía secundarias. Recaída a los 2 años, tratada con quimioterapia y MIBG (meta-yodo-benzil-guanidina). Trasplante autólogo a

los 4 años. Trasplante hepático a los 13 años, en tratamiento con tacrólimus y prednisona.

Diagnosticada a los 7 años de vida, a raíz de estudio de nódulo tiroideo derecho y adenopatía cervical ipsilateral palpables. Se realizó tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar y una primera dosis de 25 mCi de I131.

A los 8 meses, desarrolla la primera recidiva (lecho tiroideo izquierdo y metástasis pulmonares), realizándose vaciamiento cervical bilateral y pretraqueal y administrándose 80 mCi de I131.

A los 9 años se reinterviene nuevamente por persistencia de enfermedad y se administra una tercera dosis de I131 (100 mCi).

A los 10 años, dada la resistencia al radioyodo, se inicia un inhibidor tirosincinasa (lenvatinib), que se mantiene durante 18 meses, suspendiéndose por cardiotoxicidad y hemorragia digestiva.

Desde la primera cirugía, se inicia tratamiento con levotiroxina oral (máximo 500 µg/día) precisando sustituirse por vía endovenosa hasta la realización del trasplante hepático por malabsorción.

Durante el seguimiento, las cifras de tiroglobulina persisten elevadas (media de 800-1000 ng/mL).

A los 15 años, se evidencia progresión de metástasis pulmonares y aparición de metástasis cerebrales.

Se realiza un nuevo rastreo con I123, no mostrando captación.

Con el fin de conseguir otra diana terapéutica, se realiza un estudio molecular (NGS) de la pieza quirúrgica, objetivando fusión *RET* de ganancia de función, por lo que, se inicia tratamiento con selpercatinib, disminuyendo la cifra de tiroglobulina a 126 ng/mL y reduciéndose el tamaño de las metástasis cerebrales y pulmonares un 50% a los 4 meses.

Se realizaron analíticas seriadas, junto con determinación de TA y ECG, sin alteraciones. No efectos adversos.

Conclusiones

- El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides es mayor en pacientes con antecedentes oncológicos. Los principales factores de riesgo son la radioterapia cervical y la MIGB. Además, en esta paciente, el uso de inmunosupresores podría haber influido en el avance tumoral.
- El papel de la genética es cada vez más importante para el uso de terapias dirigidas. Las fusiones del gen *RET* se han encontrado en un 6% de los CPT, incidencia aún mayor en pacientes pediátricos y aquellos que han recibido radiación. Estos hallazgos se relacionan con mayor presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico y mayor riesgo de recurrencia.
- El selpercatinib es un inhibidor tirosincinasa selectivo contra el gen *RET,* empleado en el carcinoma medular de tiroides avanzado y el carcinoma papilar avanzado resistente a radioyodo. Al ser selectivo, presenta tasas de respuesta más altas que los inhibidores multicinasa, con menor aparición de efectos adversos, siendo la HTA y la hipertransaminasemia los más frecuentes.
- Es importante evitar otros fármacos que alarguen el QT, así como inductores o inhibidores del CYP3A4 como antifúngicos o antiepilépticos. También puede ser necesario aumentar la dosis de levotiroxina y/o asociar triyodotironina.

SP2/d1-040 *Tiroides*

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO AUTOINMUNE

González-Llorens, Núria[1]; Antolín Mate, María[1]; González Morla, Judith[2]; Bosch Muñoz, Jordi[3]; Ortigosa Gómez, Sandra[4]; Hernández Herrero, María[5]; Tomasini, Rosangela[6]; Murillo Valles, Marta[7]; Casano Sancho, Paula[8]; Feliu Rovira, Albert[9]; Puerto Carranza, Elsa[10]; Campos-Martorell, Ariadna[1]; Mogas Viñals, Eduard[1]; Aguilar-Riera, Cristina[1]; Clemente León, María[1]; Yeste Fernández, Diego[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España; [2]Hospital de Palamós, Girona, España; [3]Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España; [4]Hospital del Mar, Barcelona, España; [5]Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España; [6]Hospital Mutua, Terrassa, España; [7]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [8]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [9]Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, España; [10]Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El hipotiroidismo subclínico no autoinmune (HSNA) se caracteriza por niveles de TSH superiores al rango de referencia, con concentraciones normales de hormonas tiroideas. Se han descrito variantes genéticas que pueden alterar el proceso de biosíntesis de hormonas tiroideas, como las variantes heterocigotas en el gen del receptor de TSH (TSHR) y en el gen que codifica la dual oxidasa 2 (DUOX2). Se sospecha que otros genes que regulan o participan en la biosíntesis de las hormonas tiroideas podrían estar involucrados en el HSNA, lo que sugiere una patogenia más com-

pleja. Hasta la fecha son muy pocos los estudios que han evaluado la base genética de esta enfermedad.

Objetivo
Realizar una caracterización molecular y una correlación genotipo-fenotipo en pacientes con HSNA.

Pacientes y métodos
Estudio multicéntrico realizado en 11 centros de Cataluña. Se incluyó pacientes diagnosticados de HSNA, que presentaron, en dos mediciones distintas, niveles de TSH superiores a 7 µUI/mL. Se excluyeron aquellos pacientes expuestos a tratamientos médicos o radioterapia capaces de afectar la función tiroidea. Se recogieron datos clínicos, familiares, analíticos, de ecografía tiroidea y de las pautas de tratamiento con levotiroxina. El análisis molecular se llevó a cabo mediante un panel de secuenciación de alto rendimiento (Cell3 Target Custom Panel tier 2, NONACUS) que incluye 18 genes, siendo los más relevantes: *TG, TPO, DUOX2, DUOXA2, PAX8, TSHR, SLC5A5 y SLC26A4*. El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM® SPSS® Statistics v25.

Resultados
Se estudiaron 90 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 5,6 ± 3,4 años. Un total de 52 pacientes (58%) fueron varones. 50 pacientes (56%) recibieron tratamiento con levotiroxina. La TSH media al diagnóstico fue de 9,7 ± 3,7 µUI/mL y la TSH máxima fue de 11,7 ± 4,4 µUI/mL. En la ecografía tiroidea, trece pacientes presentaron hipoplasia de tiroides y dos, hiperplasia. Un total de 55 pacientes (61%) presentaron variantes candidatas en los genes estudiados, de los cuales, 44 (80%) eran heterocigotos, 9 (16%) digénicos y dos pacientes heterocigotos compuestos, uno para DUOX2 y otro para TPO. En total, se identificaron 64 variantes candidatas, cuya distribución se presenta en la Tabla 1. Entre los pacientes heterocigotos, 21 (48%) presentaron una variante descrita como patógena (PAT) o probablemente patógena (PPAT) y 23 (52%) presentaron una variante de significado incierto (VUS). Actualmente, se están realizando estudios de segregación familiar para conocer la posible herencia de las variantes candidatas y su posible cosegregación con la clínica de HSNA.

Conclusión
Un porcentaje significativo de pacientes (61%) con HSNA presenta variantes genéticas candidatas en genes relacionados con la dishormonogenia tiroidea, algunas de las cuales no han sido descritas previamente. Se destaca el posible origen oligógeno del hipotiroidismo subclínico, dado que 9 pacientes mostraron variantes en dos genes. Estos hallazgos genéticos pueden ayudar a caracterizar mejor a los pacientes y a definir el pronóstico y la necesidad de

Tabla 1.

55/90 pacientes con alguna variante (61%)			
Heterocigotos compuestos 2/55	*DUOX2*	**PAT** c.554A>G + **VUS** c.4405 G>A	
	TPO	**VUS** c.1857C>G + **VUS** c*54C>T	
Heterocigotos simple 44/55 (80%)	*TSHR* (18p)	**4 PAT** c.1657G>A, c.887delT, c.484C>G, c.1192T>G **6 PPAT** c.1937C>G, c.317T>C, dos pacientes: c.100G>A, dos pacientes: c.928C>T, **8VUS** c.1322C>T, c.1712C>T, c.170+5G>A, c.1913C>A, c.1954C>G, c.202C>T, c.256G>C, c.332C>A,	**10 PAT** **11 PPAT** **23 VUS**
	TG (9p)	**3 PAT** c.7208dup, dos pacientes: c.886C>T, **1 PPAT** c.5744T>A **5 VUS** c.7132C>T, c.2762-4C>T, c.7688A>G, c.1567T>C, c.7364G>A	
	DUOX2 (6p)	**2 PAT** c.2895_2898del, c.3383G>A **2 PPAT** c.3006-2A>G, c.2922-14_2925del **2 VUS** c.3830C>G, c.3559G>A	
	SLC26A4 (4p)	**1 PPAT** c.596T>C, **3 VUS** c.871C>T, dos pacientes: c.1003T>C	
	PAX 8 (2p)	**1PAT** c.1033_1036dupTTTC, **1 PPAT** c.80C>T	
	TPO (1p): **VUS** c.820C>T *SLC5A5* (1p): **VUS** c.1314G>A / *TBL1X* (1p): **VUS** c.1114+6T>G / *DUOX1* (1p): **VUS** c.1759T>G / *ANO1* (1p): **VUS** c.1258G>A		
Digénicos 9/55 (16%)	*DUOX2* **(VUS)** c.4320C>G + *DUOXA2* **(PPAT)** c.893_894del *DUOX2* **(VUS)** c.597_598delinsCA + *TG* **(VUS)** c.8147C>T *DUOX2* **(PPAT)** c.4552G + *TSHR* **(VUS)** c.202 C> T *TSHR* **(VUS)** c.22C>T p.(Gln8*) + *TG* **(VUS)** c.925A>G p.(Thr309Ala) *TSHR* **(VUS)** c.1283C>A + *TPO* **(VUS)** c.2017G>A *DUOX2* **(PPAT)** c.1308G>A + *SLC5A5* **(PPAT)** c.1059-3C>T *TG* **(PAT)** c.5686+1G>T + *TPO* **(VUS)** c.2578G>A *SLC26A4* **(PAT)** c.1000G>A + *IYD* **(VUS)** c.874C>T *TG* **(VUS)** c.6131G>T *DUOX2* **(VUS)** c.496C>A		

Clasificación de las variantes (*Richards et al 2015*):
VUS: variante de significado incierto
PAT: variante patogenica
PPAT: variante probablemente patogenica

tratamiento. Adicionalmente, dado el elevado porcentaje de variantes de significado incierto obtenidas, nuestros resultados apoyan la realización de estudios funcionales para poder conocer la significación clínica de estos hallazgos.

SP2/d1-041 *Tiroides*
DESAFÍO TERAPÉUTICO EN UN PACIENTE CON RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS DE TIPO ALFA POR VARIANTE C.1141C>T EN EL GEN *THRA*

Nso Roca, Ana Pilar; Ferrando Mora, Martín.

Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España.

Introducción
La resistencia a las hormonas tiroideas (RTH) es un trastorno endocrino poco común que se caracteriza por una respuesta reducida de los tejidos a las hormonas tiroideas, especialmente la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4). Esta condición puede deberse a mutaciones en los receptores de hormonas tiroideas, lo que afecta la regulación del metabolismo y el desarrollo normal en diversas etapas de la vida. La RTH puede manifestarse con una variedad de síntomas, que incluyen alteraciones en el crecimiento, problemas cognitivos y hematológicos, como anemia normocítica o macrocítica. La inespecificidad de los hallazgos analíticos dificulta su diagnóstico, lo que supone un reto en el manejo clínico de esta enfermedad. Además, el tratamiento de la RTH ha sido objeto de investigación en los últimos años. Estudios recientes han demostrado que, aunque algunos pacientes pueden requerir dosis más altas para lograr un control adecuado de los síntomas, existe un riesgo potencial de efectos adversos, como la sobreestimulación de los receptores tisulares de hormonas tiroideas.

Caso clínico
Presentamos el caso de un niño de 14 años que acudió a consulta por sospecha de hipercolesterolemia familiar. No presentaba antecedentes de interés salvo un retraso leve del desarrollo psicomotor en la primera infancia. A la exploración física, presentaba un peso de 55,9 kg (-0,43 SDS) y talla 154,9 cm (-1,86 SDS), para una talla diana de 183 ± 5 cm (0,87 SDS). Fenotípicamente, presentaba un aspecto tosco con una macrocefalia relativa, cuello corto y ancho, y orejas rotadas hacia delante. Los análisis iniciales mostraron colesterolemia 236 mg/dL (HDL 63 mg/dL; triglicéridos 69 mg/dL; LDL 159 mg/dL), hemoglobina 11,3 g/dL, T4L 0,72 ng/dL y TSH 2,51 µU/mL. Se solicitó estudio genético, dado el fenotipo, que objetivó la variante c.1141C>T en el gen THRA, autosómica dominante, confirmándose un diagnóstico de RTH alfa. El control analítico posterior, objetivó: FT3: 5,76 pg/mL; FT4: 0,67 ng/dL; TSH: 2,979 µU/mL; T4 TOTAL: 5,00 µg/dL y T3 TOTAL: 2,41 ng/mL. Describimos su evolución tras el inicio de tratamiento con levotiroxina.

Conclusiones
Nuestro caso resalta la complejidad del manejo de la RTHα y la necesidad de un enfoque individualizado en el tratamiento. La diversidad de síntomas que pueden manifestarse, como alteraciones en el crecimiento, problemas cognitivos y hematológicos, hacen que la sospecha clínica sea crucial para evitar el infradiagnóstico. En nuestro caso, el fenotipo clínico y la discreta alteración analítica fueron clave para realizar el diagnóstico. A pesar de la administración de levotiroxina, los pacientes con mutaciones en el receptor de hormonas tiroideas alfa pueden experimentar una respuesta variable, lo que se traduce en la persistencia de síntomas relacionados con el hipotiroidismo. Este fenómeno se debe a la naturaleza de las mutaciones, que pueden afectar la afinidad del receptor por las hormonas tiroideas y, por ende, su capacidad para mediar los efectos metabólicos esperados. La falta de respuesta a la terapia estándar subraya la importancia de realizar un seguimiento cuidadoso y ajustes en la dosis, así como la necesidad de explorar tratamientos alternativos que puedan abordar las deficiencias específicas asociadas con estas mutaciones. La identificación de biomarcadores que reflejen la actividad del receptor y la respuesta al tratamiento podría ser fundamental para optimizar la terapia en estos pacientes.

SP2/d1-042 *Tiroides*
BOCIO CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA NEGATIVA

Sahori Merino, Lola; González Jimeno, Alicia; Pascual Morcillo, Carla; Almoguera Díaz Flores, Celia; Gómez Áscariz, Almudena; Marbán Calzón, Mercedes.
Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
Las dishormonogenias son un grupo heterogéneo de errores congénitos y constituyen el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo aunque en los últimos años y con el avance de los estudios moleculares, se considera que este porcentaje es mayor (30-40%).

Existe una amplia variedad fenotípica, con una edad de presentación del hipotiroidismo variable, bien presente desde el nacimiento o manifestarse en edades posteriores de la vida e incluso una gran heterogeneidad clínica en pacientes con el mismo tipo de mutación.

Caso clínico
Paciente derivada a los 7 años a nuestras consultas para estudio por elevación de TSH en contexto de analítica realizada por cansancio.

- Antecedentes personales: Embarazo normoevolutivo y controlado. Parto y periodo neonatal sin incidencias. Screening auditivo y endocrinometabólico normal. Crecimiento en percentiles de peso y talla normales. Desarrollo psicomotor adecuado.
- Antecedentes familiares: Hermano mayor diagnosticado de distrofia muscular de Becker, descartándose el estado de portadora en nuestra paciente tras estudio genético.
- Exploración física: Peso: 20,6 kg (p12, -1,19 DE). Talla: 120 cm (p15, -1,05 DE). Bocio difuso, visible, grado 3 (OMS), sin nódulos ni adenopatías adyacentes. Tanner I.
- Pruebas complementarias:
  - » Perfil tiroideo: TSH de 5,61 µUI/mL y T4L de 0,89 ng/dL, con negatividad de autoinmunidad tiroidea.
  - » Ecografía tiroidea: sugestiva de tiroiditis linfocitaria sin otros hallazgos.

Evolución
Se inicia tratamiento sustitutivo con Levotiroxina (LT-4), precisando reajuste de dosis, según resultados analíticos, ya que en la evolución llama la atención la presencia de TSH máximas de 5,65 µUI/mL y T4L mínimas de 0,41 ng/dL, con estudio de autoinmunidad tiroidea siempre negativo.

Se decide suspender tratamiento y ampliar el estudio con una gammagrafía tiroidea TC^{99} (no pudo realizarse test de perclorato), que muestra la glándula tiroidea normoposicionada, aumentada de tamaño y con mínima captación; RM craneal e hipofisaria informada como normal y ecografía tiroidea que continúan mostrando una glándula tiroidea aumentada, sin lesiones nodulares claras y donde no se objetiva, en esta ocasión, hallazgos compatibles con tiroiditis linfocitaria.

Una vez realizado el estudio ampliado, se reinicia tratamiento sustitutivo con LT-4 por asociar síntomas como cansancio y somnolencia.

Dado el curso de la paciente, y ante la sospecha de dishormonogenia se solicita estudio genético (INGEMM La Paz) que identifica una variante en el gen *SLC5A5* (que codifica el transportador de yodo NIS), consistente con el fenotipo (OMIM 274400) de nuestra paciente.

En la actualidad, nuestra paciente tiene 14 años prosigue con tratamiento sustitutivo con LT-4 manteniendo la TSH por debajo de 2,5 mU/L, se mantiene asintomática, quedando pendiente del estudio de segregación familiar en ambos padres. No ha sido posible contar con la TSH realizada en el cribado neonatal.

Conclusiones
El transportador de sodio/yodo (NIS) es el encargado de introducir el yodo en los tirocitos y las mutaciones en el gen *SLC5A5*, alteran su función y la captación de yodo desde la sangre, lo que conlleva una disminución de la producción de hormonas tiroideas.

Debemos tener la sospecha diagnóstica ante un hipotiroidismo primario con tiroides normoposicionado, aumentado de tamaño en ecografía y captación mínima en gammagrafía.

En cuanto al bocio es progresivo y puede iniciarse tras el diagnóstico e incluso a pesar de un tratamiento adecuado.

SP2/d1-043 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO AUTOINMUNE ASOCIADO A VARIANTES DEL GEN *PAX8:* PRESENTACIÓN DE DOS PACIENTES

González-Llorens, Núria[1]; Antolín Mate, María[1]; González Morla, Judith[2]; Hernández Herrero, María[3]; Camats-Tarruella, Núria[1]; Clemente León, María[1]; Yeste Fernández, Diego[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España; [2]Hospital de Palamós, Girona, España; [3]Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España.

Introducción
El factor de transcripción PAX8 es esencial para el desarrollo y la función tiroidea, actuando como un regulador clave en la transcripción génica. Se han identificado más de 50 variantes en el gen *PAX8*, las cuales pueden ser *de novo* o heredadas de manera autosómica. Estas variantes están asociadas con una amplia gama de fenotipos clínicos, que van desde formas leves de hipotiroidismo hasta situaciones más graves, como el hipotiroidismo congénito acompañado de malformaciones estructurales, que incluyen desde una glándula tiroidea de tamaño normal hasta la agenesia tiroidea. En algunos casos, estas variantes también se asocian con anomalías renales o del tracto urogenital. Presentamos dos casos clínicos de hipotiroidismo subclínico no autoinmune con variantes en el gen *PAX8*.

Descripción de los casos:
Caso 1: Paciente masculino de 5 años y 10 meses con antropometría neonatal normal y antecedente de criptorquidia intervenida a los 5 años. Se presenta

con aumento de peso y astenia desde los 3 años. La analítica muestra niveles de tirotropina (TSH) de 37,2 mUI/m y tiroxina (T4) de 0,94 ng/dL. Se repite la analítica con resultados similares y anticuerpos negativos, diagnosticándose hipotiroidismo subclínico no autoinmune. Se inicia tratamiento con levotiroxina. La ecografía es normal. Se realiza un panel de genes de secuenciación de alto rendimiento, que muestra una variante en heterocigosis en el gen *PAX8* –c.80C>T p.(Pro27Leu)–, catalogada como variante de significado incierto (VUS). La madre del paciente tiene antecedentes de hipotiroidismo sin más datos disponibles, y no ha sido posible realizar un análisis de segregación familiar. Actualmente, a los 18 años, el paciente tiene un peso de 129 kg, una talla de 183 cm y un IMC de 38,5. Se mantiene en tratamiento con levotiroxina 250 µg/día (0,5 mg/kg). A los 15 años, en un contexto de mala adherencia al tratamiento, la analítica muestra TSH de 52,2 mUI/mL y T4L de 0,68 ng/dL.

Caso 2: Paciente masculino de 6 años, diagnosticado de hipotiroidismo subclínico no autoinmune, con TSH de 7 mUI/mL, T4 de 0,83 ng/dL y anticuerpos tiroideos negativos. En un centro externo se inició levotiroxina suspendiéndose a los 8 años. El paciente mantuvo TSH en torno a 7-8 mUI/mL con T4 normal, por lo que se reinició el tratamiento. La ecografía tiroidea muestra un tamaño reducido para la edad (percentil 3). El estudio molecular revela una variante patógena en heterocigosis en el gen *PAX8* (c.1033_1036dupTTTC), heredada de la madre, que genera un codón de parada prematura. Actualmente, está en tratamiento con levotiroxina 37,5 µg/día (1,3 µg/kg/día).

Conclusiones
Estos casos clínicos contribuyen al conocimiento sobre las diversas manifestaciones clínicas asociadas a variantes en el gen *PAX8*. Los resultados destacan la importancia de este gen en el desarrollo y función tiroidea, sugiriendo que las variantes en *PAX8* pueden generar una amplia gama de manifestaciones clínicas, incluyendo el hipotiroidismo subclínico no autoinmune. Son necesarios estudios funcionales para confirmar la implicación de variantes VUS en el gen *PAX8* en la formación y función de la glándula tiroidea.

SP2/d1-044 *Tiroides*
NO TODAS LAS ALTERACIONES TIROIDEAS SE TRATAN

Rosillo Martín, Cristina; Aldana Villamañán, María; Álvarez Gil, Noelia; García Bermejo, Alba; Muñoz, Soraya; Buceta Cuéllar, Laura.

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, España.

Introducción
La hipertirotoxinemia disalbuminémica familiar es un trastorno endocrino de origen genético producido por una alteración en el gen *ALB* que codifica la albúmina, una de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas en sangre. Se caracteriza por la presencia de una variante de la albúmina sérica con afinidad preferencial por la T4 en individuos clínicamente eutiroideos. Los individuos afectos tienen valores de T4 total elevados de forma constante y valores de T4 libre elevados o normales con niveles de TSH normales.

Se trata de una entidad de transmisión autosómica dominante y es la forma más común de hipertiroxinemia eutiroidea en poblaciones caucásicas con una prevalencia estimada de 1 en 10.000 individuos. La afección no causa enfermedad ya que la concentración de hormona libre es normal.

Descripción del caso clínico
Nos remiten a consulta un varón de 8 años por pubarquia y olor apocrino.

Antecedentes personales: Embarazo controlado de curso normal. No enfermedades maternas durante la gestación. Parto inducido a las 36 semanas por bolsa rota. Peso al nacimiento: 2550 gramos (-0,26 DE). No precisa reanimación. Ingreso en la unidad de neonatología por bajo peso. Pruebas endocrinometabólicas y auditivas normales. No ingresos hospitalarios, no tratamiento médico habitual. Vacunación correcta para su edad.

Exploración física en primera visita: Peso: 50,1 kg (p>99, 2,56 DE). Talla: 139,8 cm (p88, 1,19 DE). IMC: 25,63% (p>99, 2,51 DE). Superficie corporal: 1,39 m^2. Talla diana: 173 ± 5 cm (p25, -0,7 DE). Buen estado general. No bocio ni tiroides palpable, no acantosis. Acumulo de panículo adiposo. Tanner I: G1P2. Testes 1 cc en bolsa escrotal.

Se realizan analíticas sucesivas con perfil hormonal normal, salvo alteración en perfil tiroideo en el que destaca una T4l y T3l en el límite alto de la normalidad con TSH y autoinmunidad negativa, con ecografía tiroidea normal. En ningún momento presenta clínica de hiper o hipotiroidismo.

La madre, tía, y abuela del paciente también son seguidas en Endocrinología por presentar un perfil de hormonas tiroideas similar, con estudio genético en el que se haya la variante patógena en gen *ALB*. En nuestro paciente se identifica en heterocigosis una variante probablemente patógena en el gen *ALB*: c. 725G>A; p. (Arg242his). Estudio compatible con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar.

Conclusiones
En la hipertiroxinemia disalbuminémica familiar encontramos una variante de albúmina con una mayor afinidad por la T4, lo que puede hacer que esta proteína transporte hasta un 30%, en lugar del 10% habitual, elevando así la T4 total, pero manteniendo la T4 libre en niveles normales.

En el caso que presentamos, la variante identificada fue hallada tanto en nuestro paciente como en sus familiares (madre, abuela y tía materna), todos con perfil bioquímico tiroideo alterado. Se encuentra descrita en las bases de datos asociada a hipertiroxinemia disalbuminémica familiar, siendo esta la variante más común.

Generalmente, estas alteraciones no presentan síntomas y el aumento de T4 total no afecta a los niveles de T3. Sin embargo, pueden surgir confusiones diagnósticas, especialmente si se utilizan métodos inadecuados para medir la T4 libre, pudiendo dar resultados falsamente altos. Para aclarar estos casos, se pueden realizar pruebas más específicas, aunque a menudo no están disponibles en todos los laboratorios.

Esta condición es benigna y no requiere tratamiento, salvo para realizar un seguimiento familiar y evitar diagnósticos erróneos. Es importante tener una sospecha clínica para evitar pruebas y tratamientos innecesarios.

SP2/d1-045 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO CENTRAL CON FORMA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA
Saura Pérez, Irene; García Lorca, Lucía; Martínez Tourné, Arturo; Calvo Martínez, Daniel; Donate Legaz, José María.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, España.

Introducción
El hipotiroidismo central (HC) es una causa rara de hipotiroidismo que ocurre como consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo que da lugar a defectos en la síntesis, secreción o bioactividad de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Tiene una prevalencia estimada de 1/20.000 recién nacidos y puede presentarse de forma aislada o asociado a defectos en otros ejes hormonales.

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que la sintomatología asociada puede ser inespecífica, destacando en la mayoría de los casos retraso del crecimiento sin retraso psicomotor grave asociado. Analíticamente presentan niveles disminuidos de T4 y TSH disminuida o inapropiadamente normal.

El tratamiento se basa en la administración de L-tiroxina diaria en dosis única por vía oral. Para el seguimiento es necesaria la monitorización del valor de T4L, que debe mantenerse en el rango superior de la normalidad. Ante la posible asociación con déficit de ACTH es fundamental la evaluación de la función suprarrenal previo al inicio del tratamiento para evitar una crisis de insuficiencia suprarrenal.

Descripción del caso/evolución
Escolar de 9 años remitida por su pediatra por hipotiroidismo evidenciado en dos determinaciones analíticas: cifras disminuidas de T4 libre (0,29-0,34 ng/dL; VN 0,93-1,70) con cifras de TSH inapropiadamente normales. Antecedente de retraso de evacuación de meconio (>48 horas) e ingreso en periodo neonatal por hipoglucemia asintomática.

Clínicamente refieren hábito estreñido habitual desde el nacimiento y cansancio muy frecuente durante el último año, asociando intolerancia al frío y dolores óseos y de miembros inferiores. De forma periódica presenta dolor y distensión abdominal. Crecimiento normal, sin signos de inicio de desarrollo puberal. A la exploración, se observa acantosis nigricans en región cervical y axilar.

Ante patrón de hipotiroidismo central se solicita determinación de cortisol basal: 0,7 µg/dL, por lo que se completa estudio con test de ACTH que confirma cifras de insuficiencia suprarrenal de origen central: pico de cortisol 3,7 µg/dL. Se amplía estudio del resto de ejes hormonales objetivando cifras analíticas de IGF1 de -2,60 DE e IGFBP3 de -2,49 DE; con talla normal por el momento. Asimismo, se solicita ecografía de tiroides que informa de hipoplasia tiroidea, RM de hipófisis en la que se objetiva síndrome de interrupción del tallo hipofisario, con neurohipófisis ectópica nivel hipotalámico y ausencia de tallo hipofisario y panel de secuenciación masiva (NGS) de patología hipofisaria en el que no se identifican variantes patógenas.

Se inicia tratamiento con hidrocortisona a 10 mg/m^2/día y levotiroxina a 1,3 µg/kg/día. En controles clínicos/analíticos posteriores, se evidencia normalización de los niveles de T4 libre y de las cifras de cortisol basal con mejoría significativa de la clínica.

Conclusiones
El HC es un trastorno infradiagnosticado y poco descrito en la infancia dado que no se detecta en el cribado neonatal realizado en España. De esta manera,

ante la sospecha clínica es fundamental solicitar la determinación de TSH y T4L para evitar el diagnóstico tardío de estos pacientes.

El síndrome de interrupción del tallo hipofisario es una anomalía congénita rara que se caracteriza por la triada de ausencia de tallo hipofisario, neurohipófisis ectópica e hipoplasia o aplasia de adenohipófisis. Este síndrome se ha relacionado con grados variables de deficiencias de hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo), entre las que destacan hipotiroidismo, hipocortisolismo o déficit de hormona del crecimiento.

SP2/d1-046 *Tiroides*

ESTUDIOS GENÉTICOS Y FUNCIONALES DE PACIENTES CON DISHORMONOGENIA TIROIDEA Y DEFECTOS EN EL RECEPTOR DE TSH *(TSHR)*

Camats-Tarruella, Núria[1]; Baz-Redón, Noelia[2]; Antolín, María[3]; García-Arumí, Elena[4]; Mogas, Eduard[5]; Campos-Martorell, Ariadna[6]; González-Llorens, Núria[7]; Aguilar-Riera, Cristina[7]; Soler-Colomer, Laura[7]; Clemente, María[8]; Fernández-Cancio, Mónica[2]; Yeste, Diego[8].

[1]Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona, Barcelona, España; [2]Grupo Crecimiento y Desarrollo, VHIR, Barcelona - CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, España; [3]Área de Genética Clínica y Molecular, HUVH, Barcelona – Grupo Medicina Genética, VHIR, Barcelona, Barcelona, España; [4]Área de Genética Clínica y Molecular, HUVH, Barcelona – Grupo de Enfermedades Neuromusculares y Mitocondriales, VHIR, Barcelona - CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, España; [5]Grupo Crecimiento y Desarrollo, VHIR, Barcelona – Sección de Endocrinología Pediátrica, HUVH, Barcelona - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, España; [6]Grupo Crecimiento y Desarrollo, VHIR, Barcelona – Sección de Endocrinología Pediátrica, HUVH, Barcelona - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, UAB, Bellaterra, Barcelona, España; [7]Sección de Endocrinología Pediátrica, HUVH, Barcelona, Barcelona, España; [8]Grupo Crecimiento y Desarrollo, VHIR, Barcelona – Sección de Endocrinología Pediátrica, HUVH, Barcelona - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, UAB, Bellaterra - CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, España.

Introducción

Los defectos genéticos en el receptor de TSH (TSHR) pueden causar una diferenciación tiroidea deficiente (disgenesia tiroidea) y/o un mal funcionamiento de la tiroides (dishormonogenia tiroidea). El espectro fenotípico es amplio: desde hipotiroidismo congénito grave hasta hipertirotropinemia leve. Se han publicado más de 250 variantes de *TSHR*, muchas de ellas sin caracterizar *in vitro*.

Objetivos

Nuestros objetivos fueron caracterizar genéticamente a pacientes con dishormonogenia tiroidea y defectos en *TSHR*, y estudiar *in vitro* e *in silico* el efecto de las variantes genéticas para establecer la relación genotipo-fenotipo.

Pacientes y métodos

Pacientes pediátricos con dishormonogenia tiroidea y glándula eutópica (160 pacientes pertenecientes al programa catalán de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, rango de TSH confirmado: 18,4-100 mUI/L), fueron analizados mediante un panel genético de alto rendimiento. Se realizaron estudios *in vitro* de las variantes detectadas midiendo la activación del elemento de respuesta al AMPc dependiente de TSH mediante un ensayo de luciferasa. Así mismo, para determinar la correlación genotipo-fenotipo, estudiamos el efecto de cada variante en relación con el genotipo de cada paciente. También se realizaron estudios *in silico* de localización, conservación, estabilidad y patogenicidad con herramientas bioinformáticas *online*.

Resultados

Cinco pacientes con dishormonogenia tiroidea leve o grave presentaron seis variantes exónicas en *TSHR* (cinco *missense*: c.202C>T, c.326G>A, c.484C>G, c.770C>T y c.1657G>A; una *frameshift*: c.767dupA). Dos de ellas no fueron publicadas previamente (c.767dupA y c.770C>T). Tres pacientes resultaron homocigotos, uno cis-heterocigoto (dos variantes en el mismo alelo) y uno heterocigoto.

Dos variantes fueron clasificadas como patógenas y cuatro como variantes de significado incierto (VUS). Los estudios *in silico* predijeron que todas las variantes excepto la variante frameshift (c.767dupA) están bien conservadas, pueden producir pérdida de estabilidad de la secuencia proteica y presentan tendencia a la patogenicidad.

Los estudios funcionales in vitro se centraron en los perfiles específicos de las variantes genéticas no descritos previamente (c.202T, c.484G, c.767dupA y c.770T). Estas variantes en *TSHR* mostraron perfiles funcionales variables en homocigosis: una variante completamente deletérea (c.767dupA), dos parcialmente deletéreas (c.484G y c.770T), y una leve (c.202T). Las variantes c.767dupA y c.770T también se analizaron juntas ya que se presentaban en

el mismo alelo (en cis), mostrando un perfil conjunto (cis-homocigosis) completamente deletéreo.

El estudio de cada variante en relación con el genotipo cada paciente (homocigosis/heterocigosis) resultó en una correlación genotipo-fenotipo consistente en todos nuestros pacientes. La variante c.202T en heterocigosis en el paciente CH-77 (hipotiroidismo permanente leve, glándula hipoplásica) mostró un deterioro leve de la función. Obtuvimos también una disminución parcial de la actividad en c.484G en homocigosis. El paciente (homocigoto) con esta variante, fue diagnosticado de CH permanente leve. Por último, las dos variantes en el mismo alelo (WT/c.767dupA+c.770T), mostraron una función del receptor de TSH parcialmente deteriorada, a pesar de la presencia de la variante completamente deletérea c.767dupA. Este paciente (cis-heterocigoto) presenta un hipotiroidismo permanente leve.

Conclusiones

El porcentaje de pacientes con dishormonogenia tiroidea y glándula eutópica con variantes candidatas en *TSHR* es del 3,13%. Nuestros estudios *in vitro* contribuyeron a la confirmación de la patogenicidad de las variantes y resaltaron la importancia de estudiar el efecto del genotipo del paciente para una correcta confirmación diagnóstica.

Estos resultados publicaron previamente en un artículo científico en 2024.

SP2/d1-047 *Tiroides*

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 170 PREMATUROS DE MENOS DE 31 SEMANAS DE GESTACIÓN INGRESADOS EN LA UNIDAD NEONATAL DE NUESTRO HOSPITAL DURANTE SEIS AÑOS

Jofre Magallón, Ariadna; Ruiz-Cuevas García, Pilar; Puerto Carranza, Elsa; López Bermejo, Abel; Perapoch López, Josep.

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El recién nacido prematuro (RNPT) tiene mayor riesgo de disfunción tiroidea que el recién nacido a término (RNAT) por: inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea, interrupción brusca de la aportación materna de hormonas tiroideas y yodo, elevada frecuencia de morbilidad y por la administración de fármacos que alteran la función tiroidea.

No existe consenso a nivel del Estado Español sobre el Protocolo a seguir para evaluar la función tiroidea de los RNPT.

En nuestro Hospital realizamos el seguimiento de prematuros de <31 semanas de gestación (SG) a partir de la segunda semana de vida desde enero de 2019.

Objetivos

1. Presentar el estudio retrospectivo observacional de los datos clínicos y analíticos de todos los RNPT de <31 SG ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos de nuestro Hospital durante un periodo de 6 años.
2. Describir la incidencia de disfunción tiroidea en nuestra población.
3. Identificar factores de riesgo asociados a la disfunción tiroidea.

Resultados

Tabla 1. Características de los pacientes.
Tabla 2. Características del RNPT tratados con levotiroxina.

Tabla 1. Caracteristicas de los pacientes.

Número de NP <31sg	n:170
Sexo (M/F)	77/93
PN (peso nacimiento)	1086g (490-2050)
PEG (peso y/o longitud <2 DE al nacimiento)	21.2% (36)
Partos múltiples	17.6% (30)
Corticoides prenatales	43.5% (74)
Hipertensión pulmonar	10.6% (18)
Ductus	28.8 (49)
Sepsis vertical	13.5% (23)
Sepsis nosocomial	28.2% (48)
Enterocolitis	5.58% (10)
Dopamina	27.6% (47)
Glucocorticoides	9.4% (16)
Necesidad de ventilación mecánica	47.6% (81)

Tabla 2. Características del RNPT tratados con levotiroxina.

Número de NP<31SG	n:36
EG (mediana) Con tto Sin tto	 27.5 (DS 2.32) *p<0.05* 28.6 (DS 1.99)
Sexo(M/F)	13/23
PN	888 (490-1500) *p<0.05*
PEG	38.9% (14)
Partos múltiples	11.1% (4)
Corticoides prenatales	52.8% (19)
Hipertensión pulmonar	33.3% (12) *p<0.05*
Ductus	52.8% (19) *p<0.05*
Sepsis vertical	13.9% (5)
Sepsis nosocomial	50% (18) *p<0.05*
Enterocolitis	19.4% (7) *p<0.05*
Dopamina	44.4% (16) *p<0.05*
Glucocorticoides	22.2% (8) *p<0.05*
Necesidad de ventilación mecánica	55.6% (20)
Días inicio tratamiento (*mediana-intervalo)*	34 (15-63)
Han finalizado tratamiento	28/36
Meses fin tratamiento (*mediana-intervalo)*	16.1 (3-37)
ECO tiroidea *(patológicas/total)*	n: 0/36
TDP(Screening neonatal) normal	n:170/170

Discusión
- Es importante estudiar la función tiroidea del RNPT de <31SG puesto que en todos los pacientes con disfunción tiroidea el TDP fue normal.
- Observamos una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con levotiroxina y haber requerido dopamina, glucocorticoides y furosemida (p < 0,05).
- Observamos que a menor edad gestacional mayor es el riesgo de disfunción tiroidea (p < 0,05).
- Observamos que a menor peso al nacimiento mayor es el riesgo de disfunción tiroidea (p < 0,05).
- Los neonatos PEG, aquellos que tuvieron sepsis nosocomial, hipertensión pulmonar, ductus o enterocolitis tuvieron mayor riesgo de disfunción tiroidea (p < 0,05).
- No se observó una asociación estadísticamente significativa con el resto de variables.
- De acuerdo con las recomendaciones actuales de la literatura y analizando nuestros resultados, proponemos estudiar la función tiroidea a los RNPT <31 SG y PN <1.500 g, y valorar individualmente a los RNPT > = 31 SG con comorbilidad, especialmente aquellos PEG.

SP2/d1-048 *Tiroides*
SÍNDROME CEREBRO-PULMÓN-TIROIDES
Apolo Campoverde, Valeria; Moreno Romero, Carmen; Rodríguez Fernández, María Teresa; Remedios Mateo, Laura; Rodríguez Lozano, Andrea; Corredor Andrés, Beatriz.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción
El gen *NKX2-1*, también conocido como factor de transcripción del tiroides-1, está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 región 14q13. Este gen juega un rol importante en la morfogenia y diferenciación del tiroides, pulmones y cerebro. Cuando dicho gen está alterado se desarrolla el síndrome cerebro-pulmón-tiroides, el cual se caracteriza por la triada de corea hereditaria, distrés respiratorio neonatal e hipotiroidismo congénito. Este es un síndrome raro con patrón de herencia autosómica dominante.

La afectación tiroidea abarca un amplio rango que va desde un hipotiroidismo subclínico con una discreta elevación de TSH hasta un hipotiroidismo grave con agenesia tiroidea.

Descripción del caso
Niña de 3 años derivada a la consulta de Endocrinología pediátrica por alteración tiroidea y a la consulta de neuropediatría por ataxia. Antecedente de prematuridad tardía (35+5 semanas) requiriendo ingreso por ello y por episodios de desaturación, con ecocardiografía normal. Se encuentra bajo régimen de acogida desde los 12 meses, inicia calendario vacunal a los 18 meses. Como antecedentes familiares de interés tiene una hermana con retraso psicomotor e hipotonía.

En su primera valoración se objetiva una TSH de 8 µU/mL con T4L 0,98 ng/dL (0,93-1,7) y T3 3,59 pg/mL (2,0-4,4), autoinmunidad negativa. Se solicita ecografía tiroidea en la que se objetiva una hipoplasia de lóbulo tiroideo izquierdo, sin otras lesiones. Se realiza nuevo control analítico con una TSH de 3,6 µU/mL y T4L 1,210 ng/dL, ambos dentro de rango normal, por lo que se mantiene vigilancia y no se inicia tratamiento de momento.

En su valoración neurológica se objetiva marcha atáxica con apoyo, hipotonía y coreoatetosis sin otras alteraciones a la exploración física, se deriva a Atención Temprana y solicitan RM craneal sin encontrar hallazgos patológicos. Además se solicita estudio genético (exoma) con panel de ataxias, en el que se encuentra la variante c.718CZ>T (p.Gln240*), clasificada como probablemente patógena en heterocigosis en el gen *NKX2-1*, siendo compatible con el diagnóstico clínico de la paciente, el síndrome cerebro-pulmón-tiroides.

En cuanto a la afectación neumológica, refieren desde los 2 años episodios repetidos de crisis asmáticas algunas de ellas sin presentar proceso infeccioso intercurrente, por lo que mantiene tratamiento preventivo con fluticasona 100 µg/día y montelukast 4 mg.

Actualmente a nivel endocrinológico no ha requerido tratamiento sustitutivo ya que mantiene una normofunción tiroidea.

Conclusiones
- Ante un paciente con hipertirotropinemia asociada a retraso psicomotor o alteraciones pulmonares, sospechar el síndrome cerebro-pulmón-tiroides.
- Valorar el estudio de otros déficits hormonales ya que el gen NKX2-1 parece también estar relacionado con el desarrollo embrionario de la hipófisis.

SP2/d1-049 *Tiroides*
ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON DISHORMONOGENIA TIROIDEA Y VARIANTES EN EL GEN DE LA TIROGLOBULINA
Fernández-Cancio, Mónica; Antolín Mate, María; Clemente León, María; Campos Martorell, Ariadna; Mogas Viñals, Eduard; Baz Redón, Noelia; Leno Colorado, Jordi; Comas Armangué, Gemma; García Arumí, Elena; Soler Colomer, Laura; González Llorens, Núria; Camats Tarruella, Núria; Yeste Fernández, Diego.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
Los defectos en cualquier etapa de la síntesis de la hormona tiroidea dan lugar a dishormonogenia tiroidea (THD). La THD debida a variantes del gen de la tiroglobulina (*TG*) es una causa de hipotiroidismo congénito (HC) con un amplio espectro clínico, que va desde hipotiroidismo permanente leve hasta grave. En este trabajo presentamos los resultados de secuenciación de alto rendimiento de pacientes con variantes en el gen *TG*.

Materiales y métodos
Se incluyeron un total de 160 pacientes procedentes del Programa de Cribado Neonatal de HC de Cataluña con THD. Se realizó un panel de secuenciación de alto rendimiento de los principales genes implicados en la regulación de la hormonogenia tiroidea para identificar aquellas variantes en el gen *TG* que pueden estar relacionadas con el fenotipo de los pacientes.

Resultados
En el total de los 160 pacientes, identificamos 21 variantes en el gen *TG* en 19 pacientes (11,8%) que podrían explicar su fenotipo. Diez de estas variantes (47,6%) no han sido descritas previamente. El HC fue bioquímicamente grave en estos 19 pacientes. Ocho de ellos fueron reevaluados después de un mes de suspender el tratamiento con LT4 y todos presentaron hipotiroidismo permanente grave. También identificamos otros 16 pacientes (10%) que presentaban variantes heterocigotas simples en el gen *TG*, de los cuales, en el momento de la reevaluación, cinco presentaron hipotiroidismo permanente leve y uno hipotiroidismo permanente grave.

Conclusiones
En este estudio, se han identificado 10 variantes nuevas y 11 reportadas previamente en el gen *TG* que podrían explicar el fenotipo de 19 pacientes de familias no consanguíneas de una gran cohorte de pacientes con THD. Otros 16 pacientes de la serie estudiada presentaron variantes en heterocigosis simple, de los cuales 6 presentaron hipotiroidismo permanente grave o leve en el momento de la reevaluación así que no podemos descartar que la presencia de estas variantes en heterocigosis puedan explicar el fenotipo de estos pacientes.

Estos resultados han sido publicados previamente en un artículo científico en 2024.

SP2/d1-050 *Tiroides*
HIPOTONÍA DE CAUSA INCIERTA EN EL LACTANTE: PIDE UN PERFIL TIROIDEO COMPLETO

Pérez Hernández, Ana; Díaz Suárez, Manuela; Pata de los Reyes, Silvia; Jiménez Fernández, Eugenio; Román del Río, María del Mar; Mier Palacios, M.ª Mercedes.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción
Las hormonas tiroideas (HHTT) intervienen en múltiples de procesos relacionados con el desarrollo y metabolismo del sistema nervioso central. Es conocido que el déficit de HHTT en los primeros meses de vida produce lesiones irreversibles en dicho sistema. Actualmente en nuestro medio, la prevalencia de pacientes con secuelas neurológicas debido a hipotiroidismo congénito (HC), se ha reducido drásticamente desde la instauración del cribado de HC en la prueba del talón que permite instauración de tratamiento sustitutivo de forma precoz. A pesar de un cribado negativo, en lactantes con clínica neurológica progresiva e inexplicada es importante investigar el correcto funcionamiento del eje tiroideo.

Descripción del caso
Lactante de 5 meses, con somatometría normal al nacimiento, sin AP de interés en período neonatal. Consulta por retraso psicomotor con ausencia de sostén cefálico, así como dificultad para completar tomas. A la exploración se evidencia hipotonía de características centrales con debilidad de musculatura cervical, tronco y proximal de MMSS, asociado a microcefalia (-2,28 DE) y ptosis palpebral leve. Se solicita estudio analítico con screening de metabolopatías (normal), estudio periférico (ENG-EMG, ligera disminución de velocidades de conducción). Es valorado por oftalmología y cardiología sin evidenciarse patología salvo ptosis leve probablemente congénita. El perfil tiroideo resulta TSH 3,58 µUI/mL (normal) y T4L 0,67 ng/dL (descendida), dato que pasa desapercibido en primera valoración. Se descarta CMV congénito y se realiza RM craneal que refleja retraso de la mielinización encefálica global con adelgazamiento de cuerpo calloso. Se repite perfil tiroideo obteniéndose TSH 3,98 µUI/mL, T4L 0,84 ng/dL y T3L 8,53 pg/mL y se instaura tratamiento con levotiroxina 25 µg/día.

Durante el seguimiento, la hipotonía y la no adquisición de hitos del desarrollo cada vez se hacen más patentes, así como el retraso ponderoestatural progresivo, por lo que se suspende tratamiento y se solicita estudio genético.

Éste revela presencia en hemicigosis de una variante patógena en el gen *SLC16A2,* conocido como síndrome de Allan-Herndon-Dudley. El gen *SLC16A2*

se localiza en el cromosoma X (Xq13.2), y codifica el transportador monocarboxilato 8 (MCT8), un transportador transmembrana específico de T3L y el principal transportador a nivel neuronal. Su mutación produce un estado hipotiroideo cerebral combinado con un hipertiroidismo periférico con elevación de niveles de T3L en sangre periférica. Dicha variante patógena ha sido detectada en el estudio genético de su madre.

Evolución y conclusiones
El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es un síndrome ligado al X, por lo que afecta a los varones. Su prevalencia es desconocida. Bioquímicamente presentan un perfil tiroideo característico con disminución de T4 libre y rT3, aumento de T3 libre y niveles normales o levemente elevados de tirotropina. Dado que hay un defecto en el transporte de T3L al interior neuronal, el tratamiento sustitutivo con levotiroxina, no mejora el cuadro clínico, si no que más bien agrava secundariamente el estado de hipertiroidismo periférico en el que se encuentra el paciente.

En los últimos años se está desarrollando una nueva terapia basada en la administración de un análogo de hormona tiroidea cuyo transporte no depende del MCT8, y que ha demostrado en estudios de fase I capacidad para normalizar el desarrollo cerebral y el metabolismo periférico si se administra durante la vida posnatal temprana.

SP2/d1-051 *Tiroides*
EL HIPERTIROIDISMO EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS

García-Quijada Gómez-Roso, Marta; Fuentes Muñoz, Irene; Sánchez-Dehesa Sáez, Rosa; Gómez Manchón, Mercedes; De Peralta Domínguez, Marta; García Gijón, Claudia.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción
El hipertiroidismo es una enfermedad endocrina que se caracteriza por un exceso de síntesis o producción de hormonas tiroideas. Aunque es raro en niños, su incidencia aumenta con la edad, siendo más común en la adolescencia dentro de la etapa pediátrica. El diagnóstico puede demorarse debido a la superposición de síntomas con trastornos neuropsiquiátricos, como ansiedad, trastornos del ánimo y síntomas de hiperactividad. El diagnóstico se basa en análisis de sangre, ecografías y pruebas de autoinmunidad. El tratamiento incluye antitiroideos y, en casos graves, cirugía o radioyodo. La adherencia al tratamiento es crucial, ya que la mala adherencia puede complicar el tratamiento.

Objetivo
Describir las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes pediátricos diagnosticados con hipertiroidismo que han sido atendidos en la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de segundo nivel asistencial durante los últimos 25 años.

Material y métodos
Se incluyeron todos los pacientes menores de 16 años diagnosticados con hipertiroidismo, cuyas historias clínicas fueron revisadas para obtener información sobre antecedentes médicos, síntomas, pruebas diagnósticas, tratamiento y complicaciones. El análisis de los datos fue realizado de manera retrospectiva.

Resultados
Se revisaron las historias clínicas de 17 pacientes, en su mayoría mujeres (88%). La media de edad al diagnóstico fue de 11,8 años. Un 82% no tenía antecedentes personales relevantes, pero 3 pacientes presentaban enfermedades autoinmunes previas. El 58% tenía familiares con alteraciones tiroideas, siendo el hipotiroidismo el más común. El 65% de los diagnósticos se realizaron en los últimos 5 años.

Los síntomas más comunes al diagnóstico fueron palpitaciones y nerviosismo (35%), pérdida de peso subjetiva (23,5%), seguidos de diaforesis (18%). Cuatro pacientes presentaban insomnio de conciliación, y el 18% de las mujeres mostró amenorrea, pérdida de peso y astenia. A la exploración, el 53% de los pacientes presentaron bocio, tres pacientes presentaban temblor fino distal y otros dos presentaban edemas en manos, pies y párpados.

Las pruebas de imagen revelaron tiroiditis y bocio difuso en la mayoría de los casos. En el laboratorio, los niveles de T4L medios al diagnóstico fue de 3,77 ng/dL (1,19 valor mínimo, 8,77 valor máximo) con una desviación estándar de 2, y la TSH indetectable en todos los pacientes. Los anticuerpos TSI fueron positivos en el 87% y Anti-TPO en el 85%.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con metimazol, con una dosis media de 24,5 mg/día. El 53% de los pacientes también recibieron betabloqueantes. La complicación más frecuente fue la mala adherencia al tratamiento (29,5%), lo que provocó empeoramiento en los valores analíticos. Se registraron tres intervenciones quirúrgicas, una por oftalmopatía grave, otra por adenoma tiroideo, y una más por agranulocitosis tras tratamiento con metimazol.

Seis pacientes (35%) requirieron tratamiento sustitutivo con levotiroxina debido a la evolución hacia hipotiroidismo, tres de ellos tras cirugía.

Conclusiones
La identificación precoz del hipertiroidismo en la infancia y adolescencia sigue siendo un desafío, particularmente debido a la superposición de síntomas con trastornos emocionales. La prevalencia creciente de la enfermedad de Graves destaca la necesidad de un enfoque multidisciplinar para mejorar la adherencia al tratamiento, incluida la educación dirigida a las familias sobre los riesgos y complicaciones asociadas con el tratamiento insuficiente.

SP2/d1-052 *Tiroides*
NO SIEMPRE EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO ES AISLADO
Ortiz Santamaría, María[1]; Oliva García, Laura[2]; Sanz Fernández, María[2]; Mora Sitja, Marina[2]; García Fernández, Laura[2]; Martínez Rodríguez, Eduardo Enrique[2].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad detectada a través del cribado neonatal, con una incidencia aproximada de 1 de cada 2000-4000 recién nacidos. En la mayoría de los casos, es esporádico y no se asocia con otras comorbilidades. Sin embargo, en algunos pacientes, este puede formar parte de un síndrome más complejo, como el síndrome cerebro-tiroides-pulmón, que se debe considerar cuando hay síntomas neurológicos asociados como retraso en el neurodesarrollo, ataxia o movimientos coreiformes. Esta rara condición está causada por una mutación heterocigótica en el gen *NKX2-1* (cromosoma 14), que codifica el factor de transcripción tiroideo-1, y se hereda de manera autosómica dominante. La gravedad de los síntomas varía considerablemente, con formas leves que incluyen corea benigna y familiar, sin afectación tiroidea significativa. El tratamiento se basa en la adecuada sustitución hormonal con levotiroxina y un enfoque rehabilitador precoz para mejorar el pronóstico neurológico.

Caso clínico
Presentamos el caso de una niña diagnosticada con HC a los 7 días de vida, tras un cribado neonatal positivo con una TSH de 136 mUI/L en las pruebas metabólicas realizadas a las 48 horas. El embarazo fue controlado y transcurrió sin complicaciones, salvo por un hipotiroidismo materno pregestacional bien controlado. El periodo neonatal fue normal. En la somatometría al nacimiento, presentó un peso de 3740 g (0,86 DE), longitud de 49,5 cm (-0,52 DE) y circunferencia craneal de 35 cm (0,06 DE). La niña es hija de padres no consanguíneos; la madre presenta hipotiroidismo primario desde la infancia, de causa desconocida, y el padre es sano. Su hermano mayor está en seguimiento por endocrinología debido a hipotiroidismo congénito en tratamiento con levotiroxina.

A los 7 días de vida, la niña era asintomática, había recuperado el peso al nacimiento y su exploración física fue normal, con un índice de Letarte de 1,1 puntos. Se confirmó la elevación de TSH en muestra venosa (TSH >150 mUI/L), T4 libre de 0,95 ng/dL y anticuerpos negativos. La gammagrafía tiroidea mostró un tiroides eutópico, iniciándose tratamiento con levotiroxina (10,3 µg/kg/d). El seguimiento posterior de la función tiroidea fue adecuado, manteniéndose una correcta sustitución hormonal.

A los 12 meses, la niña comenzó seguimiento en neuropediatría por retraso en el neurodesarrollo, ya que no se mantenía de pie. A los 18 meses, presentaba dificultades para caminar independientemente, con inestabilidad incluso con apoyo, pero un desarrollo verbal adecuado. Durante este tiempo, su hermano fue evaluado por neuropediatría debido a ataxia y torpeza motora, y se identificó una variante probablemente patógena en el gen *NKX2-1* (c.428G>A), asociada con corea benigna familiar. Reinterrogando a la madre, refiere torpeza motora y caídas frecuentes en su infancia, lo que llevó a la realización de un estudio genético tanto en ella como en nuestra paciente que arrojó los mismos resultados genéticos, permitiendo el diagnóstico final del síndrome cerebro-tiroides-pulmón sin afectación pulmonar en esta familia.

Conclusión
Ante un caso de hipotiroidismo congénito con antecedentes familiares y síntomas neurológicos asociados, es fundamental considerar un diagnóstico sindrómico que pueda explicar la sintomatología. En pacientes con corea, ataxia o retraso en el neurodesarrollo, con o sin antecedentes de afectación pulmonar, el síndrome cerebro-tiroides-pulmón debe ser sospechado. El diagnóstico molecular mediante la identificación de mutaciones en el gen *NKX2-1* es clave para confirmar el diagnóstico, y el tratamiento consiste en la adecuada sustitución hormonal con levotiroxina y rehabilitación precoz.

SP2/d1-053 *Tiroides*
CASO CLÍNICO: QUISTE DE CONDUCTO TIROGLOSO COMPLICADO
Morales Palacios, Ana Cecilia; Salamanca Fresno, Luis; Aragón Ramos, Paula; Fernández Camuñas, María; Escudero Reina, Laura; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
Las anomalías del conducto tirogloso son consecuencia de una regresión anómala o incompleta de dicho conducto dando lugar a la permanencia de remanentes epiteliales: un tiroides ectópico u otras anomalías, sufriendo una diferenciación celular hacia epitelio respiratorio y glándulas mucosas que origina el denominado quiste del conducto tirogloso (QCT). Presentamos el caso de una paciente con un QCT complicado.

Evolución
Niña de 6 años que acudió a Urgencias de su hospital por aparición de masa cervical asociando disfagia y disminución de la ingesta oral. Afebril. No disnea, no disartria. A la exploración física se observaba una tumefacción en región cervical anterior en línea media de aprox. 0,5 × 0,5 cm no adherida a planos profundos, de consistencia elástica, dolorosa a la palpación, no eritema ni calor perilesional. No móvil con la movilización de la lengua. Se diagnosticó de probable quiste de conducto tirogloso. Inicialmente se trató con antibioterapia y antinflamatorio. Se realizó ecografía cervical donde se observó una glándula tiroides sin alteraciones. En línea media cervical, inmediatamente superior al istmo del tiroides, se identificó un nódulo de 6 × 3 mm con refuerzo acústico posterior con movimiento hacia la línea media y hacia los lados.

Se intervino quirúrgicamente a los 7 años de edad. El resultado de la anatomía patológica fue un carcinoma papilar de tiroides, de 18 mm de dimensión máxima que alcanzaba el margen de resección. No se observan figuras de mitosis, focos de necrosis, infiltración perineural ni invasión linfovascular. El estudio inmunohistoquímico frente a BRAF y NTRK fue NEGATIVO. El estudio de traslocación para RET mediante técnica FISH sobre núcleos en interfase resultó positivo en el 64% de las células. Se realizó un estudio genético-secuenciación masiva donde se observó una duplicación en tándem en el cromosoma 10 provocando el gen de fusión NCOA4:RET.

En la ecografía de control tras la resección se observaron cambios posquirúrgicos en tejido celular subcutáneo e istmo tiroideo, una imagen nodular de 5 × 9 mm en polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo que podría corresponder con resto tímico, nódulo sospechoso o adenopatía patológica.

En el Comité de tumores tiroideos de nuestro hospital tras el resultado de genética se decide realizar: tiroidectomía total y exploración del compartimento central con reimplante de paratiroides inferior izquierda.

En la anatomía patológica se observó tejido prelaríngeo con ampliación de margen de cirugía previa: Tejido fibroconjuntivo y músculo estriado sin alteraciones.

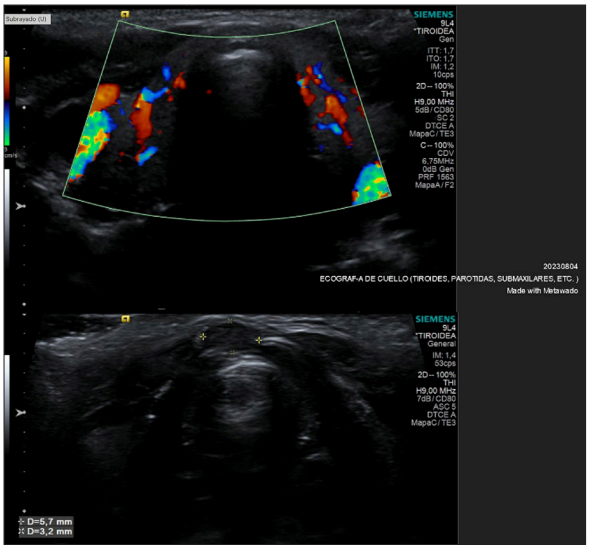


Figura 1.

Pieza de tiroidectomía total: parénquima tiroideo sin alteraciones. Paratiroides derechas sin alteraciones. Paratiroides izquierda con timo ectópico, sin alteraciones.

Tras la cirugía presentó un hipoparatiroidismo con PTH indetectable e hipocalcemia (calcio iónico mínimo 0,89 mmol/L). Actualmente tratamiento: Calcio oral 500 mg cada 24 horas (PTH en descenso) y Levotiroxina que se ajusta según valores de TSH.

Conclusiones
El carcinoma papilar de conducto tirogloso es una patología muy infrecuente (incidencia <1%). Su tratamiento continúa siendo objeto de controversia en el momento actual. La decisión de realizar tiroidectomía combinada o no con vaciamiento ganglionar debe individualizarse en función de los hallazgos clínicos, intraoperatorios y moleculares. Las fusiones del gen RET pueden encontrarse en el carcinoma papilar de tiroides especialmente en población pediátrica. La importancia de la detección de estas alteraciones moleculares radica en su asociación con carcinomas más agresivos (más incidencia de enfermedad extra tiroidea, ganglionar y metastásica) y en la posibilidad del uso de terapias específicas con inhibidores RET.

SP2/d1-054 *Metabolismo y nutrición*
EVOLUCIÓN DE UNA COHORTE EN SEGUIMIENTO CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EHNA) EN POBLACIÓN INFANTIL OBESA MEDIANTE MEDICIÓN RÁPIDA ECOGRÁFICA DE GRASA ABDOMINAL PREPERITONEAL: EVOLUCIÓN A DOS AÑOS

Díez López, Ignacio[1]; Maeso Méndez, Sandra[2]; García Casares, Zuriñe[1]; Calvo Sáez, Ariane[3]; Gamarra Cabrerizo, Ainara[4]; Santos Corraliza, Erika[2].

[1]UPV-EHU Departamento de Pediatría, Vitoria, España; [2]Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; [3]Digestivo infantil. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; [4]Servicio Radiología. HU Araba OSi Araba. Osakidetza, Vitoria, España.

La EHNA es un hallazgo cada vez más relevante en población pediátrica afecta de obesidad. En adultos su evolución de esta esteatosis hacia una fibrosis y correlación con el síndrome metabólico es cada vez más significativa. La existencia de una herramienta rápida y validada de screening en consulta sería de gran utilidad. Hasta la fecha el uso de la impedanciometría era la prueba más utilizada en cohortes para evaluar cambios en el tiempo.

Objetivo principal
Evaluar si existe algún tipo de correlación entre las mediciones de grasa abdominal obtenidas mediante ecografía nutricional y las obtenidas en práctica clínica habitual de estos pacientes mediante impedanciometría observando cómo se comportan ambos parámetros en el tiempo, mínimo 12 meses de evolución/paciente.

Material y métodos
Pacientes que acuden a CCEE de Endocrinología por sobrepeso. IMC >2 SDS. ECÓGRAFO MINDRAY Z50 (técnica de Hamagawa) mediante estudio ECOGRAFÍA adiposa abdominal (Grasa subepidérmica superficial – energía almacenada, profunda e intraperitoneal-riesgo en adultos de EHNA). Comparativa con ECO realizada por expertos radiólogos. Medidas de cambios de hábitos, dieta de la práctica clínica habitual. Seguimiento de casos por ECO en consulta y por impedanciometría multicanal (TANITA).Excluidos pacientes con TTOG patológica que requieren tratamiento farmacológico. Se admite el uso de GLP-1 > 12 años bajo ficha clínica.

Resultados
Se revalida el uso de ECOGRAFÍA nutricional como marcador de riesgo de detección de EHNA vs ECO tradicional hepática.

Estudio en 150 pacientes de ECO por radiólogo pediátrico experto y ECO nutricional. Edad media 11,8 años [8-16]. Mujeres el 55%. IMC basal de +3,2 SDS [2-5,2].

NASH 90/150 (60%). Distribución baja 72/150 (48%), moderada 14/150 (9%) y grave 3/150 (1,7%). El punto de corte que presenta una correlación positiva entre EHNA SI/NO sería de media 0,82 cm IC 95% [0,70-0,94] mediante U de Mann-Whitney. Medidas clínicas habituales.

Tiempo medio de seguimiento 16 meses [12-24 meses]. Impedanciometría multicanal cada 3 meses. ECO nutricional cada 6 meses. Uso de GLP-1 en el 20% de la muestra (30/150).

Descenso de IMC medio de -0,3 SDS [-1,1-0]. Subgrupo con descenso >0,5 SDS supone 85% del subgrupo que usa GLP-1. Descenso de masa grasa (impedancio) proporcional al descenso grasa preperitoneal. Proporción media 1 kg masa grasa 0,04 mm.

Conclusiones
Existe un número significativo de casos pediátricos con EHNA en población obesa. El uso de ECO nutricional rápida (grasa preperitoneal) se relaciona mediante una correlación lineal y positiva con la presencia de EHNA estudiada mediante ECO tradicional en manos expertas y en los parámetros de impedanciometría.

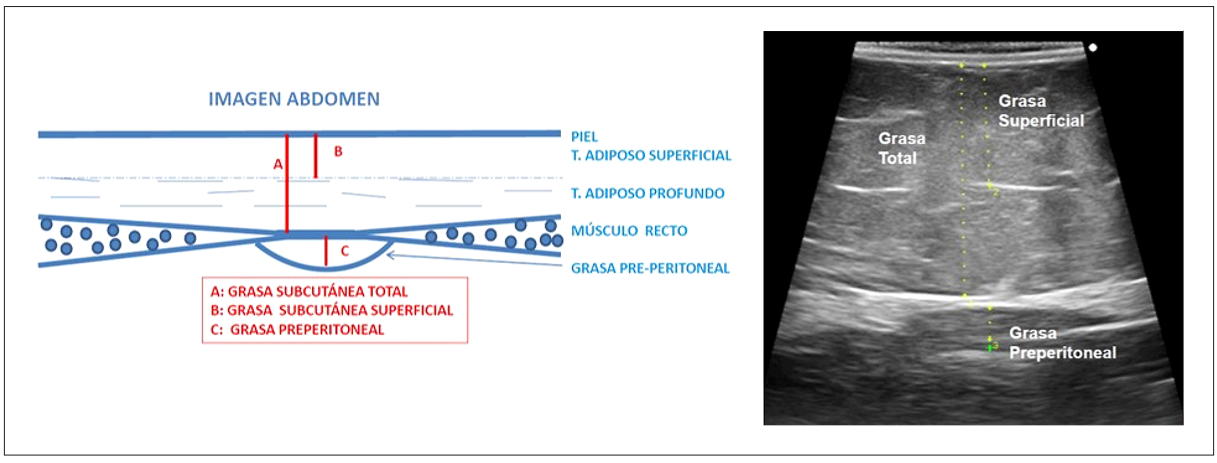


Figura 1.

SP2/d1-055 *Metabolismo y nutrición*

DETERMINANTES SOCIODEMOGRÁFICOS DE DESNUTRICIÓN INFANTIL (POBREZA, INMIGRACIÓN, DESEMPLEO): DETECCIÓN DE CASOS MEDIANTE TÉCNICAS DE *BIG DATA* APLICADA A UNA POBLACIÓN

Díez López, Ignacio[1]; Maeso Méndez, Sandra[2]; Zorrilla Martínez, Iñaki[3]; González-Pinto, Ana[4]; Lozano, José A.[5]; Casado Tellechea, Ioar[5]; Pérez, Aritz[5].

[1]UPV-EHU Departamento de Pediatría, Vitoria, España; [2]Pediatría HU Araba, Vitoria, España; [3]Hospital Psiquiátrico de Álava, Vitoria, España; [4]UPV-EHU Departamento, Vitoria, España; [5]Basque Center for Applied Mathematics BCAM, Bilbao, España.

Los Estudios de *big data* son actualmente una herramienta de primera magnitud para valorar cambios poblacionales.

Existe una posible relación causal entre capacidad económica de una familia y distocias sociales y malnutrición. También es sabido, que una posible causa de desnutrición son los trastornos de la conducta alimentaria, siendo estos más frecuentes en poblaciones con mayor nivel educativo.

Objetivo principal

Valorar en una población infantil la posible relación entre renta familiar y prevalencia de desnutrición.

Material y métodos

Datos recogidos de episodios de historias clínicas informatizadas, estudiando las variables sexo, edad, peso, talla, de una población pediátrica (año 2022), comparándola con la renta media de su distrito de vivienda y tasa de desempleo.

Utilización de métodos de *big data* para el estudio de variables.

Uso del algoritmo LMS de Cole-Green con verosimilitud penalizada, implementado en el software RefCurv 0.4.2 (2020), que permite gestionar grandes cantidades de datos. Los hiperparámetros se han seleccionado mediante el BIC *(Bayesian information criterion).*

Para calcular desviaciones poblacionales respecto a la referencial se ha cogido como referencia el estar por debajo de 1,5 desviaciones estándar respecto de la media según la edad.

Resultados

66.975 episodios informatizados de menores de 16 años y un total de 1.205.000 variables estudiadas. Se representan los datos y gráficos comparativos entre distritos de la población estudiada respecto a las variables analizadas. Existiendo diferencias significativas con asociación en ambas variables.

Conclusiones

La tecnología de *big data* permite realizar estudios poblacionales de forma más eficaz, seleccionando poblaciones más necesitadas de una intervención sanitaria, optimizando los escasos recursos sanitarios.

NOTA: Aprobación CEIC OSI ARABA Expte 2022-058.

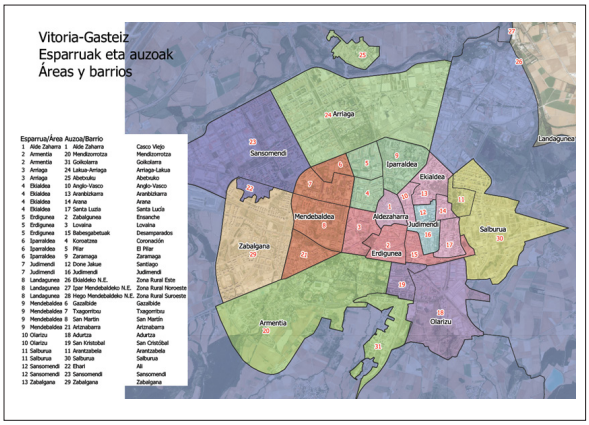


Figura 1.

SP2/d1-056 *Metabolismo y nutrición*

POSIBLES EFECTOS DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA PREVALENCIA DE CASOS DE DESNUTRICIÓN-ANOREXIA EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. UTILIZANDO HERRAMIENTAS DE *BIG DATA*

Maeso Méndez, Sandra[1]; Díez López, Ignacio[2]; Zorrilla Martínez, Iñaki[3]; González-Pinto, Ana[3]; Lozano, José A.[4]; Casado Tellechea, Ioar[4]; Pérez, Aritz[4].

[1]Departamento de Pediatría, Vitoria, España; [2]UPV-EHU Departamento de Pediatría, Vitoria, España; [3]Hospital Psiquiátrico de Álava, Vitoria, España; [4]Basque Center for Applied Mathematics BCAM, Bilbao, España.

Se ha estudiado la casualidad de la COVID-19 y el confinamiento en la salud infantil. Una posible causa de desnutrición son los trastornos de la conducta alimentaria.

Los Estudios de *big data* son actualmente una herramienta de primera magnitud para valorar cambios poblacionales y posibles causas.

Objetivo principal
Valorar en una población infantil los posibles cambios de prevalencia de desnutrición tras haber sufrido el confinamiento de la COVID-19.

Material y métodos
Datos recogidos de episodios de historias clínicas informatizadas, estudiando las variables sexo, edad, peso, talla, de una población pediátrica comparando situación justo pre COVID (2020) y tras finalizar totalmente las medidas de aislamiento social (2022).

Utilización de métodos de *big data* para el estudio de variables.

Uso del algoritmo LMS de Cole-Green con verosimilitud penalizada, implementado en el software RefCurv 0.4.2 (2020), que permite gestionar grandes cantidades de datos. Los hiperparámetros se han seleccionado mediante el BIC (Bayesian information criterion).

Para calcular desviaciones poblacionales respecto a la referencial se ha cogido como referencia el estar por debajo de 1,5 desviaciones estándar respecto de la media según la edad.

Resultados
66.975 episodios informatizados de menores de 16 años y un total de 1.205.000 variables estudiadas. Se representan los datos y gráficos comparativos entre distritos de la población estudiada respecto a las variables analizadas. Se registra por el efecto COVID un aumento de 60 casos/10^5 hab, de forma heterogénea, siendo más en hombres que mujeres, en zonas rurales en chicas y en zonas urbanas en el caso de los chicos.

Conclusiones
La tecnología de *big data* permite realizar estudios poblacionales de forma más eficaz, seleccionando poblaciones más necesitadas de una intervención sanitaria, optimizando los escasos recursos sanitarios.

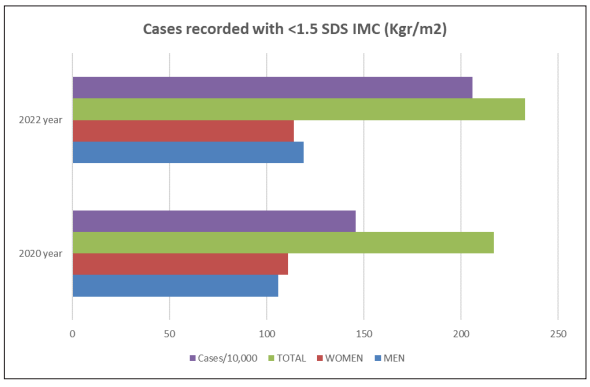


Figura 1.

En este caso se debería centrar la búsqueda activa de casos en determinados barrios de la ciudad en chicos y en unas determinados municipios en chicas, ya que pueden aparecer como casos ocultos.

NOTA: Aprobación CEIC OSI ARABA Expte 2022-058.

SP2/d1-057 *Metabolismo y nutrición*
LA SEMAGLUTIDA, UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO QUE SE DEBE CONSIDERAR EN NIÑOS Y NIÑAS CON OBESIDAD SIN MEJORÍA TRAS VARIOS AÑOS DE SEGUIMIENTO, INTENTANDO CAMBIAR LOS ESTILOS DE VIDA MEDIANTE ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Escolà Llop, María[1]; Soler Febrer, Berta[1]; Hernández Herrero, María[2]; Latorre Martínez, Esther[3]; Fontbote Duran, Julia[4]; Feliu Rovira, Albert[3]; Terradas Mercader, Pilar[4].

[1]Hospital Verge de La Cinta, Tortosa, España; [2]Hospital Joan XXIII, Tarragona, España; [3]Hospital Sant Joan de Reus, Reus, España; [4]Hospital Pius de Valls, Valls, España.

Introducción
La semaglutida es un análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae.* En 1980 se identificó el GLP-1, que se sintetiza en las células L del intestino, en las células alfa del islote pancreático y en algunas áreas neuronales de la región hipotalámica.

Las incretinas son responsables de hasta un 60% de la liberación de insulina postprandial, en función de la concentración de glucosa en sangre. Las personas afectas de DM2 tienen menor secreción de incretinas, predominantemente de GLP-1. Los niveles circulantes de incretinas disminuyen rápido después de su secreción, por la acción de la enzima proteolítica llamada DPP-4. Esto hace que tengan una vida media inferior a 2 minutos, siendo el GLP-1 el que más rápidamente se degrada.

Los efectos de los análogos de GLP-1, contribuyen a mejorar los niveles de glucosa postprandial, enlentecen el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad en el SNC, reduciendo así la ansiedad por comer y la cantidad de la ingesta.

El uso de semaglutida subcutánea semanal está aprobado para pacientes con obesidad a partir de los 12 años.

Descripción del caso
Mujer de 17 años y 7 meses en seguimiento por obesidad de inicio a los 2 años y 3 meses, sin síndro-

me metabólico (TA y perfil lipídico normales, índices HOMA entre 2 y 5,6). Función tiroidea y cortisol normales. Ecografía hepática normal.

Antecedentes personales: nacida PEG a las 42 SG con peso al nacimiento 2.700 g (-2,01 DE) y talla al nacimiento 42 cm (-5,61 DE) según las tablas España 2010, embarazo simple. Realiza crecimiento recuperador espontáneo antes de los 4 años. Menarquia a los 11 años y 3 meses.

Antecedentes familiares: madre intervenida por obesidad a los 32 años con peso de 150 kg, ahora IMC normal. Tío materno intervenido a los 42 años con 190 kg. Abuelo materno obesidad.

Se realiza estudio genético con exoma dirigido a obesidad que resulta negativo.

Evolución
Se realiza seguimiento cada 3-4 meses, siendo valorada por nutricionista y realiza unas 6 horas de actividad física moderada a la semana, incluyendo hip-hop, taekwondo y baile. Durante el seguimiento hay períodos de mejoría del IMC, con recaídas y un claro empeoramiento del IMC en el período de la pandemia COVID-19 (IMC máximo 38,9 kg/m^2).

A los 16 años y 7 meses, se decide junto con la paciente y la familia, iniciar tratamiento con análogos de GLP-1, con liraglutida subcutánea 3 mg/día, objetivando una bajada del 8,9% del peso en 6 meses de tratamiento. A los 17 años y un mes se cambia el tratamiento a semaglutida subcutánea 1 mg/semana, consiguiendo una bajada del peso de 12,35% más en 6 meses. Después de un año de tratamiento con análogos de GLP-1 el peso de la paciente ha bajado un 20,3% (de 112,2 kg a 89,4 kg), refiere una disminución de la ansiedad por comer, mayor agilidad para hacer actividad física y una mejora de la autoestima, siendo también referido por la madre una mejora de su estado de ánimo.

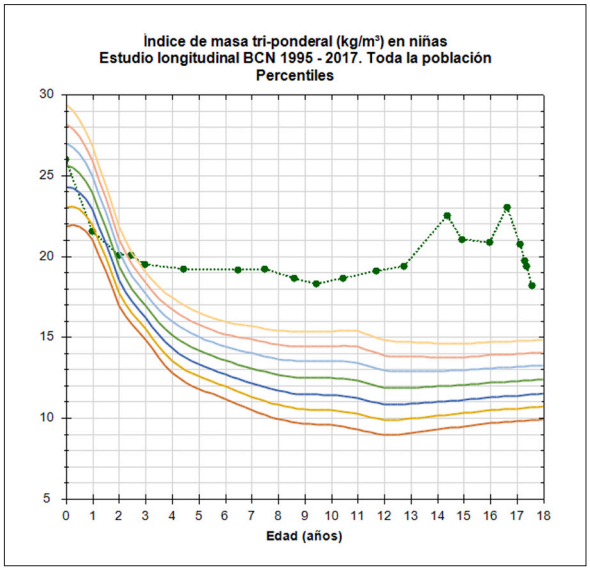


Figura 1.

Conclusiones
Los análogos de GLP-1 deben ser considerados en el tratamiento de la obesidad infantil, como adyuvantes del tratamiento con estilos de vida saludables, para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes a corto y largo plazo, contribuyendo a mejorar su bienestar físico y emocional.

SP2/d1-058 *Metabolismo y nutrición*
SITOSTEROLEMIA: UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE HIPERCOLESTEROLEMIA
Ruiz del Campo, María; García Navas, Patricia; Castañares Saiz, Mirian; Casañas Martínez, Marta; Alegre González, Diana.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

La sitosterolemia es una enfermedad rara caracterizada por niveles elevados de fitoesteroles en plasma. Causada por mutaciones en los genes ABC subfamilia G5 (*ABCG5*) y ABC subfamilia G8 (*ABCG8*), localizados en el cromosoma 2p21. Estos genes codifican para trasportadores ATP *binding cassete,* coexpresados en el tracto biliar y la membrana apical del enterocito, cuya función consiste en la eliminación de esteroles (especialmente fitoesteroles) desde el enterocito a la bilis y a la luz intestinal, facilitando su eliminación.

La mayoría de los fitoesteroles absorbidos se devuelven a la luz intestinal mediante los transportadores ABCG5/ABCG8. Los no eliminados en el intestino, llegan al hígado en forma de quilomicrones y se eliminan hacia la bilis mediante los transportadores ABCG5/ABCG8 hepáticos. Mutaciones en dichos transportadores producen como consecuencia una hiperabsorción de fitoesteroles y su acumulación en la sangre y los tejidos.

Las manifestaciones clínicas son diversas: xantomas, ateroesclerosis prematura, infarto de miocardio, artritis, artralgias, hemolisis con estomatocitos y macrotrombocitopenia.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de niveles de fitoesteroles elevados en plasma, pudiéndose asociar a cifras elevadas de colesterol total.

El tratamiento consiste en dieta baja en fitoesteroles evitando el consumo de aceites vegetales, margarina, aceitunas, nueces, aguacate, chocolate y mariscos.

El tratamiento farmacológico con estatinas es limitado. Por tanto, no se consideran una opción terapéutica.

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares se unen a los esteroles y facilitan su excreción intestinal, pero debido a la formulación existen dificultades para su cumplimiento en pediatría.

La ezetimiba, un inhibidor de la absorción intestinal de esteroles, es el tratamiento de elección para la sitosterolemia.

Descripción del caso clínico
Niño de 2 años de edad derivado a endocrinología pediátrica por el hallazgo incidental de elevación de colesterol total y fracción LDL en analítica realizada por dolor abdominal inespecífico. No refiere antecedentes personales ni familiares patológicos. No presentaba hallazgos clínicos. Hallazgos de laboratorio (Tabla 1).

Aunque no se referían antecedentes familiares, dados los valores analíticos, se solicita estudio genético de genes relacionados con hipercolesterolemia familiar, siendo negativo.

Dado el aumento de cifras colesterol coincidiendo con el aumento de consumo de vegetales en dieta, se solicita estudio genético para sitosterolemia: Heterocigoto compuesto para las mutaciones c.1608G>A en heterocigosis en el gen *ABCG8* (NM_022437.3) + c.1598T>C en heterocigosis en el gen *ABCG8* (NM_022437.3). Además de determinación de cifras de esteroles en suero (cromatografía de gases-espectrometría de masas): Colesterol 6,1 mmol/L (1,7 - 6,6), Beta colestanol 57 µmol/L (2,2 - 12,6), 7-deshidrocolesterol <1 µmol/L (<8), 8(9)-colesterol <1 µmol/L (<2), campesterol 83,3 µmol/L (<15), Sitosterol 110,9 µmol/L (<12).

Plan terapéutico inicial: recomendaciones dietéticas baja en esteroles vegetales, objetivándose disminución del colesterol total, colesterol de LDL, con buena respuesta inicial por lo que no se ha iniciado tratamiento farmacológico por el momento.

Conclusiones
- La hipercolesterolemia con baja respuesta a dieta, estatinas y ausencia de antecedentes de hipercolesterolemia familiar son motivos para incluirla en el diagnóstico diferencial de la sitosterolemia.
- En nuestro caso la dieta baja en fitoesteroles es eficaz para reducir el colesterol total y de LDL.
- Se necesitan más estudios a fin de valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes heterocigotos para defectos en *ABCG5*/*ABCG8*.

Tabla 1.

	Colesterol total (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
Sin ayuno	662	47	588	136
Ayuno	848	53	778	88
Cambios alimentación	262	51	201	88
Evolución	160	50	96	72

SP2/d1-059 *Metabolismo y nutrición*
EXPOSICIÓN COMBINADA A BISFENOLES, PARABENOS Y BENZOFENONAS EN NIÑOS: IMPACTO SOBRE EL METABOLISMO Y LA ADIPOSIDAD

Nso Roca, Ana Pilar[1]; Tortajada Genaro, Luis Antonio[2]; Pons Fernández, Natividad[3]; Sánchez Ferrer, Francisco[1].

[1]Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España; [2]Universitat Politècnica de València, Valencia, España; [3]Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España.

Introducción
La obesidad infantil es un problema grave de salud pública, cuya prevalencia ha aumentado significativamente alcanzando el nivel de pandemia en los últimos años. Las estrategias terapéuticas, en población infantil, se limitan a la recomendación de dietas saludables y ejercicio físico periódico, pero los beneficios son frecuentemente limitados con pérdidas de peso temporales y escasas. En este contexto, se hace fundamental la identificación de nuevos elementos implicados en la regulación del metabolismo energético con el objetivo de desarrollar intervenciones más efectivas para el control de la obesidad. Recientemente, se ha explorado la influencia de otros factores, como la exposición a disruptores endocrinos (DE). Entre sus efectos metabólicos, se ha descrito recientemente un efecto obesógeno de muchos de ellos.

Objetivos
Analizar la posible asociación entre la composición corporal de pacientes pediátricos y la exposición a los principales disruptores endocrinos (bisfenoles, parabenos y benzofenonas) que podrían tener un efecto obesógeno.

Materiales y métodos
Se trata de un estudio de casos y controles, prospectivo, realizado en dos hospitales de nivel secundario en España, evaluando su estado metabólico, composición corporal y niveles urinarios de DE mediante UHPLC-MS/MS. Se analizaron las muestras de orina para la presencia de 10 DE fenólicos: bisfenol A (BPA), bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF), metilparabeno (MPB), etilparabeno (EPB), propilparabeno (PPB),

butilparabeno (BPB), benzofenona-1 (BP-1), benzofenona-3 (BP-3) y 4-hidroxi benzofenona (4-OH-BP).

Resultados
Se incluyeron 72 participantes (53 con obesidad y 19 normopeso). Se detectó la presencia de, al menos, un disruptor en el 100% de los participantes. El número mínimo de disruptores presentes en un participante fue de 6 y el número máximo de 9. Los fenoles más detectados fueron BPA, MPB y BP3, que estaban presentes en el 100% de los participantes. Se detectó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de BPA, MPB, PPB, BP-1 y BP-3 con el índice de masa triponderal y de BPA, EPB y BP-1 con el porcentaje de masa grasa.

Conclusiones
Nuestro estudio resulta pionero por evaluar exposición combinada a químicos en niños, lo cual aporta datos sobre la exposición real y cotidiana a este tipo de químicos que es múltiple y compuesta. Nuestros resultados muestran presencia de disruptores en el 100% de los participantes, siendo los parabenos los más detectados. El grupo con obesidad presentó mayores concentraciones de algunos compuestos, como metilparabenos. Los análisis correlativos indicaron una relación positiva entre ciertos disruptores y parámetros de adiposidad como el índice de masa triponderal y el porcentaje de grasa visceral. Analizar múltiples DE en pacientes es crucial para comprender los efectos de la exposición combinada y su impacto en la salud, especialmente en el contexto de la obesidad infantil. Evaluar la exposición a una variedad de estos compuestos permite identificar posibles interacciones sinérgicas que pueden amplificar los efectos adversos. Este enfoque integral es esencial para diseñar estrategias de prevención y políticas de salud pública más efectivas, que protejan a las poblaciones vulnerables, como los niños, de los riesgos asociados a la exposición combinada a múltiples DE. Estos hallazgos son esenciales para el diseño de estrategias efectivas contra la obesidad infantil. La potencial reducción de su exposición, por ejemplo, abre un campo de posibilidades terapéuticas para una enfermedad con graves repercusiones a medio y largo plazo y con recursos terapéuticos tan limitados como la obesidad infantil.

SP2/d1-060 *Metabolismo y nutrición*
DIEZ AÑOS DE ATENCIÓN A LA OBESIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA. ¿HA CAMBIADO ALGO? ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SEEP

Azcona San Julián, María Cristina[1]; Domínguez Riscart, Jesús[2]; Rivero Martin, María José[3]; Mogas Viñals, Eduard[4]; Sánchez Garre, María Consuelo[5]; Hernández Herrero, María[6]; Ruiz del Campo, María[7]; Bassols, Judit[8]; Leis, Rosaura[9]; Nso Roca, Ana Pilar[10]; SEEP, como parte del Grupo de Trabajo de Obesidad[11].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España; [2]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. INiBICA, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz. Cádiz, España; [3]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Fuenlabrada, España; [4]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona, España; [5]Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari de Terrassa, Barcelona, España; [6]Servicio de Pediatría. Hospital Joan XXIII, Tarragona, España; [7]Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro, Logroño, Logroño, España; [8]Grupo de investigación de Metabolismo Materno-Fetal. Girona Institute for Biomedical Research (IDIBGI), Girona, España; [9]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia-USC, Grupo de Investigación en Nutrición Pediátrica-Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España; [10]Endocrinología Infantil. Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España; [11]SEEP, Madrid, España.

Introducción
La obesidad infantil es uno de los problemas de salud más prevalentes en la infancia y adolescencia. A pesar de la existencia de guías clínicas recientes para su manejo, la variabilidad en su abordaje clínico es un hecho. Esto quedó reflejado en un estudio realizado por el grupo de trabajo de obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en 2014 (Lechuga-Sacho AM et al).

Objetivo
El objetivo de este estudio es describir la práctica clínica habitual actual en unidades de endocrinología pediátrica pertenecientes a la SEEP y evaluar los cambios respecto al estudio realizado hace 10 años.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo mediante encuesta a endocrinólogos pediátricos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica durante el año 2024. Las preguntas utilizadas fueron las mismas que el estudio de 2014 con incorporación de algunas relacionadas con nuevos fármacos, formuladas en base a las recomendaciones de la «Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil» del Ministerio de Sanidad español.

Resultados
Se recopilaron un total de 93 encuestas, revelando una alta variabilidad entre los centros en cuanto al tiempo disponible por paciente. Actualmente, el 77% de los centros carece de psicólogo o psiquiatra, frente al 70% en 2014, mientras que el 53,8% dispone de nutricionista, en comparación con el 30% de hace una década. En el ámbito del tratamiento, las medidas dietéticas más empleadas siguen siendo las recomendaciones de cambios en los hábitos de vida. La prescripción de fármacos para el control de la obesidad ha aumentado significativamente, realizándose en el 76,3% de los casos actualmente, frente al 31% en 2014. Entre los fármacos prescritos, el más utilizado es la metformina (56,9%), seguida de liraglutida (27%) y semaglutida (20,8%).

Conclusiones
Los resultados de la encuesta revelan una alta variabilidad en el manejo de la obesidad entre los endocrinólogos pediátricos de la SEEP, así como un bajo cumplimiento de las recomendaciones de las guías clínicas. Aunque se ha observado un aumento en la disponibilidad de nutricionistas, no se ha registrado una mejora en el apoyo psicológico. La prescripción de fármacos ha aumentado significativamente al 76,3%, frente al 31% en 2014, siendo el más utilizado la metformina.

SP2/d1-061 *Metabolismo y nutrición*
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: ESTUDIO TRANSVERSAL MULTICÉNTRICO

Ramos Ruiz, Sandra[1]; Santos Mata, María Ángeles[2]; García Zarzuela, Ana[3]; Buero Fernández, Nuria[4]; Guarino Narváez, Jessica[5]; Rojas de González, Nereyda[6]; Ruiz Ocaña, Pablo[7]; Rodríguez Outon, Paloma[8]; Domínguez Riscart, Jesús[3]; Lechuga Sancho, Alfonso María[9].

[1]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Jerez. INiBICA, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz. Jerez, España; [3]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. INiBICA, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz. Cádiz, España; [4]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, España; [5]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Punta de Europa, Algeciras, España; [6]Departamento de Pediatría. Hospital Nuevo La Línea, La Línea de la Concepción, España; [7]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Jerez. INiBICA, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz. Jerez de La Frontera, España; [8]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, España; [9]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. INiBICA, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz. Universidad de Cádiz, Cádiz, España.

Introducción
La hipercolesterolemia familiar (HCF) es una enfermedad hereditaria que se presenta con elevación de LDL, xantomas y enfermedad coronaria precoz. Se estima una frecuencia de 1 cada 300 personas en el mundo. Los test genéticos no son esenciales para el diagnóstico de HF pero son de utilidad para valorar el riesgo cardiovascular y la respuesta al tratamiento independientemente de los niveles de LDL.

Objetivos
El objetivo principal de nuestro estudio es estudiar los hallazgos genéticos en los pacientes estudiados y describir las características clínicas, analíticas y de tratamientos en personas con hipercolesterolemia con estudio genético realizado, así como la comparación de los mismos entre los que se detectan variantes genéticas de HCF y en los que no.

Material y métodos
Estudio observacional, transversal y analítico en el que se recogen todos los pacientes con hipercolesterolemia en los que se ha realizado estudio genético de HCF en 5 centros hospitalarios de la provincia. Para el diagnóstico genético se emplearon técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) en la que se incluyen los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*, *LDLRAP1* y *LIPA*. Se recogieron datos clínicos, analíticos y terapéuticos de los pacientes. Se realiza inferencia estadística utilizando t-Student para comparación de medias y Chi-cuadrado para comparación de proporciones entre grupos. Se considera diferencia estadísticamente significativa con valor-p menor 0,05.

Resultados
Se incluyeron 117 pacientes, con una media de edad de 11,66 3,64 años y una media de IMC de 19,14 4,91. El gen más reportado fue el LDLR (53 pacientes; 76,8%) seguido de APOB (9 pacientes; 13%). La media de colesterol total es de 259,61 60,82 mg/dL con una media de colesterol LDL de 186,68 64,52 mg/dL. En el grupo de pacientes con genética positiva, la media de colesterol LDL es de 210,87 66,94 mg/dL mientras que en el grupo control es de 151,17 40,21 mg/dL ($p < 0,01$). Del total de la muestra, recibieron tratamiento hipolipemiante 71 (60,7%) siendo más frecuente en los pacientes con genética positiva (71% vs. 45,9%) ($p = 0,02$) además 12 pacientes presentaban combinación de más de 2 fármacos (16,9%), todos ellos pertenecientes al grupo con ge-

nética positiva. Los fármacos más empleados son la atorvastatina y rosuvastatina. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LDL tras inicio de tratamiento en ambos grupos, aunque la reducción media en los niveles de LDL fue mayor en el grupo con genética positiva (99,15 78,92 mg/dL vs. 50,05 40,25 mg/dL).

Conclusiones

- Los niveles de colesterol total y LDL fueron más elevados en el grupo con genética positiva.
- En los pacientes con genética positiva observamos mayor proporción de tratamiento hipolipemiante así como mayor combinación de ellos.
- La reducción de los niveles de LDL es mayor en el grupo con estudio genético positivo.

SP2/d1-062 *Metabolismo y nutrición*

EL CASO PERDIDO DEL GLUCÓGENO: HIPO/HIPERGLUCEMIAS, GENÉTICA MÓVIL Y UN ALTO ÍNDICE DE SOSPECHA

Bahíllo Curieses, María Pilar[1]; Morales Moreno, Antonio Jesús[1]; De La Torre Santos, Sara Isabel[2]; González Gutiérrez, Jaime[1]; Tellería Orriols, Juan José[3]; Pérez González, Belén[4].

[1]Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España; [2]Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España; [3]Universidad de Valladolid, Valladolid, España; [4]CEDEM. Universidad Autónoma Madrid, Madrid, España.

Introducción

La glucogenosis tipo 0 (*GSD 0*) hepática es una enfermedad rara causada por un defecto en el gen que codifica para la glucógeno sintasa hepática (*GYS2*), paso limitante de la síntesis de glucógeno. Clínicamente está reflejada por síntomas neuroglucopénicos con el ayuno, aunque las manifestaciones clínicas pueden ser leves pasando desapercibidas durante años. Analíticamente es característica la hipoglucemia con cetosis intensa en ayunas y la hiperglucemia postprandial con acidemia láctica. El objetivo de nuestro trabajo es ilustrar la relevancia de la monitorización intersticial de glucosa (MIG) y las nuevas técnicas genéticas (*EG*) en el diagnóstico de confirmación ante la sospecha de GSD 0.

Descripción del caso/evolución

Varón de 9 años 9 meses con alergia alimentaria, y episodios de sudoración y palidez tras ayuno durante la lactancia, sin otros antecedentes relevantes. Antecedentes familiares sin interés, talla diana 165,2 cm. Exploración física: IMC: 17,63 kg/m^2 (p41, -0,25 DE). Talla 122,6 cm (-2,66 DE), fenotipo normal sin dismorfias, ausencia de hepatomegalia, Tanner I. Remitido a consulta de Endocrinología inicialmente por glucosuria. En seguimiento previo en otro Centro por talla baja con velocidad de crecimiento normal, hipoglucemia cetósica en ayunas (valor mínimo de glucosa 33 mg/dL, cetonemias 3-5 mmol/L) e hiperglucemia posdesayuno (173-229 mg/dL) con sobrecarga oral de glucosa (SOG) con glucosa a las 2 horas 211 mg/dL, HbA1c 5%. Realizado estudio metabólico y analíticas rutinarias normales. Autoinmunidad pancreática negativa. Analítica hormonal en hipoglucemia (glucosa 37 mg/dL): insulina 4,58 µU/mL, péptido C <0,1 ng/mL, cortisol 16,7 µg/dL, GH 2,9 ng/mL. Ecografía abdominal normal. A su llegada a nuestro centro se realiza SOG con determinación de lactato (basal 1,13 mmol/L, 120 min 6 mmol/L) y MIG son sistema Free Style Libre 2 (glucosa promedio 99 mg/dL, DE 34, CV 33%, GMI 5,8%, TIR 83%, TBR 14% (0% <54 mg/dL), TAR 3% (0%>250 mg/dL), objetivándose hipoglucemias entre 6-8 am, con hiperglucemias marcadas posdesayuno (Fig. 1). Ante la sospecha de GSD 0 hepática se solicitó EG de *GYS2* identificándose solo una variante patógena en heterocigosis (c.1436C>A, p.Pro479Gln) de origen materno. La ausencia inicial de una segunda variante, dado el modo de herencia autosómico recesivo, motivó realizar una biopsia hepática para secuenciación de cDNA a partir de transcritos RNA del *GYS2*, identificando dos perfiles transcripcionales aberrantes con eliminación *(skipping)* del exón 10 (r.1230_1308del) y de los exones 10-11 (r.1230_1422del). Posteriormente, mediante secuenciación de DNA de tercera generación (Nanopore Long-Reads Sequencing) se detectó la inserción de un transposón tipo LINE (~1500 pb) en el exón 10 (c.1300_1301insLINE) de origen paterno, confirmando el diagnóstico de GSD 0. El EG del hermano (asintomático) mostró idéntica alteración. Se instauró como tratamiento: evitar ayunos prolongados, proteínas en las comidas y leche con maicena cruda (1,5 g/kg) antes de dormir.

Conclusiones

Este caso resalta la utilidad de la MIG para el diagnóstico del paciente y para la detección temprana y el manejo de hipoglucemias en GSD 0, así como la

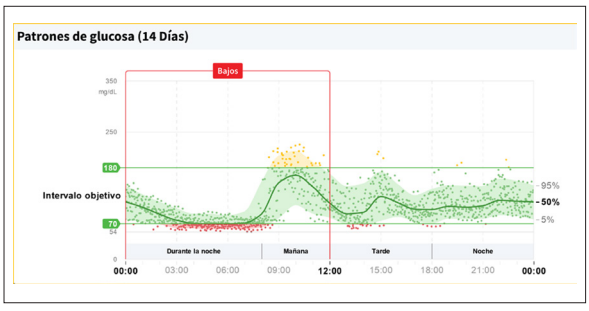


Figura 1.

relevancia del EG mediante biopsia hepática de confirmación, explorando los mecanismos subyacentes como retrotransposones y LINE no identificables en las pruebas de primera línea, asociado a un índice de sospecha elevado. Estos avances contribuyen al entendimiento de la enfermedad y podrían guiar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

SP2/d1-063 *Metabolismo y nutrición*
INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS EN EL NACIMIENTO

Parra Rodríguez, Alejandro; Carrizosa Molina, Tamara; Casillas Díaz, Natalia; Pomares Sempere, Olga; Soriano Guillén, Leandro; Garcés Segura, Carmen.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
Clásicamente se ha relacionado a los ácidos grasos no esterificados (NEFA) con la patogenia de la insulinorresistencia en pacientes con exceso de peso. Además, nuestro grupo ha constatado diferencias en los niveles sanguíneos de NEFA entre niños prepuberales y puberales.

Objetivos
Partiendo de la hipótesis de que los parámetros antropométricos al nacimiento podrían influir en los valores de NEFA, nuestros objetivos fueron:

- Estudiar si existen diferencias en los valores de NEFA según los datos antropométricos al nacimiento.
- Determinar si existen correlaciones entre valores de NEFA y hormonas relacionadas con el metabolismo.

Material y métodos
Tipo de estudio: transversal.

Criterios de inclusión: recién nacidos de edad gestacional (EG) ≥ 34 semanas sin alteraciones congénitas ni evidencia de sufrimiento fetal. Fueron clasificados:
- Grandes para edad gestacional (GEG): si peso (PRN) y/o longitud (LRN) al nacimiento > 2 SDS para EG y sexo (tablas estudio transversal 2010).
- Pequeño para edad gestacional (PEG): si PRN y/o LRN < 2 SDS para EG y sexo.
- Control: si PRN y/o LRN entre - 1 y + 1 SDS para EG y sexo.

Recopilación de datos:
- Datos maternos: edad materna, antropometría materna antes del embarazo y ganancia ponderal durante el mismo (kg).
- Datos del recién nacido: sexo, edad gestacional, tipo de parto, antropometría (peso y longitud) e índice ponderal calculado (IP).

Procesamiento y análisis de las muestras: se recogió sangre de cordón umbilical en el parto. Se cuantificaron IGF-I e insulina mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, NEFA mediante ensayo enzimático colorimétrico, y adiponectina y leptina mediante ELISA.

Análisis estadístico: con el programa SPSS 25. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para constatar la distribución normal de las variables estudiadas. Se utilizó test X2 para la comparación entre variables cualitativas y test ANOVA para cuantitativas. Se correlacionaron las variables entre sí mediante test de correlación de Pearson.

Resultados
Se incluyeron 85 recién nacidos clasificados en 26 PEG, 29 GEG y 40 controles.

Al comparar los grupos PEG, control y GEG, no se objetivaron diferencias significativas en los valores de NEFA entre los tres grupos analizados (tabla 1). Sí observamos una notable ganancia ponderal materna durante el embarazo en el grupo GEG. Además, se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados en los valores al nacimiento de adiponectina, IGF-I y leptina.

Tras análisis univariante, no se evidenciaron correlaciones significativas de las concentraciones de NEFA con ningún dato antropométrico al nacimiento (PRN, LRN, IP) ni con datos maternos (edad materna, IMC materno al comienzo del embarazo, ganancia ponderal durante el embarazo). Tampoco se observaron correlaciones significativas de NEFA con leptina, adiponectina o IGF-I. Únicamente se constató una correlación significativa entre NEFA e insulina ($r = -0,283$, $p < 0,01$). Los niveles de insulina correlacionaron significativamente con EG ($r = -0,208$, $p < 0,05$), PRN ($r = 0,404$, $p < 0,001$), LRN ($r = 0,328$, $p < 0,01$), IP ($r = 0,246$, $p < 0,05$), IMC materno ($r = 0,258$, $p < 0,05$) y leptina ($r = 0,708$, $p < 0,001$). La leptina, por su parte, correlacionó con PRN ($r = 0,567$, $p < 0,001$), LRN ($r = 0,461$, $p < 0,001$), IP ($r = 0,437$, $p < 0,001$), IMC materno ($r = 0,337$, $p < 0,01$) e IGF-I ($r = 0,324$, $p < 0,01$).

La correlación entre NEFA e insulina permaneció significativa tras ajustar por índice ponderal y leptina.

Conclusiones
- Los valores de NEFA al nacimiento no están influenciados por el estado nutricional materno ni del recién nacido.

Tabla 1. Datos antropométricos, bioquímicos y demográficos de los recién nacidos control, PEG y GEG.

	PEG (n=26)	Control (n=40)	GEG (n=29)	Nivel de significación (p)
Género: femenino/masculino (%)	50/50	45/55	44,8/55,2	NS
Tipo de parto: vaginal/cesárea (%)	57,7/42,3	65/35	44.8/55,2	NS
Edad gestacional (semanas)	37,29 (36,7-37,89)	38,92 (38,46-39,37)	39,34 (38,83-39,85)	1-2*** 1-3***
PRN (SDS)	-2.27 (-2,44 a - 2,10)	-0,05 (-0,37-0,25)	+2,62 (2,33–2,90)	1-2*** 1-3*** 2-3***
LRN (SDS)	-2,23 (-2,57 a -1,89)	-0,09 (-0,35-0,16)	+1,45 (1,07–1,84)	1-2*** 1-3*** 2-3***
Índice ponderal al nacimiento	2,33 (2,22-2,43)	2,61 (2,51-2,7)	3,01 (2,9-3,11)	1-2*** 1-3*** 2-3***
Edad materna en el momento del parto (edad)	33,58 (31,04-36,11)	33 (31,11-34,89)	35,03 (32,83-37,24)	NS
IMC de la madre al comienzo del embarazo (kg/m^2)	23,75 (21,69-25,81)	25,21 (23,76-26,65)	26,52 (24,52-28,51)	NS
Ganancia de peso materna durante el embarazo (kg)	9,94 (7,75-12,13)	9,64 (8,17-11,11)	14,64 (12,58-16,7)	1-3** 2-3**
Adiponectina (µg/ml)	20,88 (16,93-24,84)	27,47 (24,1-30,83)	25,86 (21,06-30,65)	1-2*
IGF-I (ng/ml)	33,42 (21,82-45,02)	75,76 (66,07-85,45)	115,28 (84,53-146,04)	1-2*** 1-3***
Insulina (µUI/ml)	5,68 (2,50-8,87)	7,49 (4-10,99)	33,22 (8,92-57,53)	NS
Leptina (ng/ml)	3,81 (1,76-5,87)	7,98 (5,25-10,71)	20,19 (13,57-26,80)	1-2* 1-3*** 2-3**
Ácidos grasos libres (mmol/l)	0,36 (0,28-0,43)	0,39 (0,36-0,41)	0,36 (0,30-0,42)	NS

PEG: pequeño para edad gestacional. **GEG:** grande para edad gestacional. **PRN**: peso de recién nacido. **LRN:** longitud de recién nacido. **IMC:** índice de masa corporal.
p (χ^2 test o Tukey Post Hoc):*<0.05; **<0.01; ***<0.001; **NS**: sin significación estadística.

- La correlación entre NEFA e insulina no está mediada por la influencia del estado nutricional ni por hormonas relacionadas con el metabolismo.

SP2/d1-064 *Metabolismo y nutrición*
ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UNA AMPLIA COHORTE DE SOSPECHAS PARA IDENTIFICAR POSIBLES MARCADORES CLÍNICO-BIOLÓGICOS PREDICTIVOS DEL DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSÓMICA

Serrano Gonzalo, Irene[1]; Roca Esteve, Sonia[1]; Arévalo Vargas, Isidro[1]; Lahoz Gil, Carlos[1]; Giraldo Castellano, Pilar[2].

[1]Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España; [2]Hospital Quirón Zaragoza, Zaragoza, España.

Introducción
El déficit de lipasa ácida lisosómica (LALD) es un trastorno lisosomal autosómico recesivo causado por una deficiencia de la enzima lipasa ácida lisosómica (LAL), lo que lleva a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos a nivel sistémico. Las manifestaciones clínicas y analíticas son muy similares a las de otras entidades, como la hipercolesterolemia familiar, lo que puede resultar en un infradiagnóstico de esta condición.

Objetivo
Por esta razón, nuestro principal objetivo es validar el valor predictivo de las variables clínicas y analíticas relacionadas con el déficit de lipasa ácida lisosomal (LALD) para la identificación de pacientes y portadores de LALD.

Métodos
Es un estudio retrospectivo no intervencionista con datos recopilados desde julio de 2014 hasta la fecha, proporcionados por diferentes especialistas de toda España. Se incluyeron datos demográficos, datos clínicos como aumento de volumen visceral (hígado y bazo), defectos de crecimiento, síntomas digestivos, eventos vasculares, y datos analíticos como recuento de células sanguíneas periféricas, perfil lipídico y enzimas hepáticas de pacientes de toda España con sospecha de LALD. Además, otros biomarcadores alterados en otras enfermedades lisosomales fueron incluidos como la actividad quitotriosidasa, la citoquina CCL18/PARC y el 7-cetocolesterol. Finalmente, se incluyó información sobre los niveles de actividad de LAL en muestras de sangre seca y el estudio genético del gen *LIPA*. Se utilizó un análisis multivariante con el objetivo de construir un modelo predictivo.

Resultados
Se estudiaron un total de 2.450 sujetos con sospecha de LALD, de los cuales hemos identificado 83 portadores y 43 pacientes con LALD. Entre los pacientes diagnosticados, el 71% de los pacientes con LALD presentaban hipercolesterolemia, el 74% hipertransaminasemia, el 44% esplenomegalia, el 35% hepatomegalia y el 23% presentaban esteatosis hepática. El 82% de los portadores detectados eran familiares de pacientes. Del 18% restante de portadores, el 33% presentaba hipercolesterolemia, el 33% esteatosis y el 17% visceromegalias. La actividad de la enzima quitotriosidasa, CCL18/PARC y el 7-cetocolesterol muestran diferencias significativas entre los pacientes con LALD frente a los portadores y sujetos negativos. Los resultados de la comparación entre variables serán presentados en el congreso.

Conclusiones
Los parámetros analíticos se están validando actualmente, pero los resultados preliminares de los biomarcadores plasmáticos relacionados con enfermedades lisosomales muestran ser buenos candidatos para el diagnóstico de esta patología.

SP2/d1-065 *Metabolismo y nutrición*
¿ACTUANDO A TIEMPO? SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA

Ferigle Burgada, Marta; Canestrino, Gennaro; Bilbao Gassó, Laura; Royuela Juncadella, Meritxell; Barros Duque, Kaorys Graciela; Ripoll Trujillo, Noelia.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España.

Introducción
Definimos hipercolesterolemia como concentraciones de colesterol total (CT) y LDL superiores al percentil 95 (CT ≥ 200 mg/dL y cLDL ≥ 130 mg/dL). La hipercolesterolemia familiar hereditaria (HFHe) afecta en nuestro entorno alrededor de 1/200-250 personas, presentando un importante infradiagnóstico. Las guías españolas de pediatría marcan la edad de inicio de tratamiento entre los 8 y 10 años, pero no definen claros objetivos terapéuticos mientras que las guías europeas aconsejan empezar el tratamiento entre los 6 y 10 años, definiendo objetivos de cLDL <135 mg/dL en niños >10 años y reducción del 50% de cLDL en niños <10 años. La identificación y el tratamiento precoz son esenciales por el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

Objetivos
Conocer las características, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes seguidos en las consultas de Endocrinología Infantil por dislipemia, conjuntamente con Unidad de Lípidos de adultos, para poder optimizar el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de pacientes pediátricos controlados en consultas externas de Endocrino entre los años 2013-2023 en los que se solicitó perfil lipídico y presentaban un CT > 200. Se registraron datos demográficos, antropométricos, de estilo de vida, antecedentes familiares, datos analíticos durante el diagnóstico y seguimiento a 5 años así como el tratamiento y sus efectos adversos.

Resultados
Se registraron 46 pacientes (57% sexo masculino) con una edad media al diagnóstico 8,5 años (± 4,4 años). El 94% presentaba peso adecuado al nacimiento, solo 1 paciente tenía un z-score < - 2DE. El 58% recibieron lactancia materna durante un tiempo medio de 7 meses. Al diagnóstico 3 pacientes presentaban obesidad y 4, sobrepeso. En el 53% (24 pacientes) se realizó la analítica por estudio en cascada, de los cuales 4 presentaron HFHe con test genético positivo y 1 con sitosterolemia. 2 pacientes (4%) permitieron realizar, por cascada inversa, diagnóstico a progenitores. En 15 pacientes (33%) el diagnóstico fue por cribado oportunista; en estos se detectaron 4 casos de HFHe con test genético positivo. En 4 pacientes se desconoce la indicación inicial de analítica. El valor medio de colesterol al diagnóstico de los pacientes con hipercolesterolemia monogénica era 278,2 mg/dL (cLDL 207,7 mg/dL y cHDL 64,9 mg/dL). Los pacientes con estudio negativo o sin estudio genético presentaban valores medios de: 247,3 mg/dL, 169,2 mg/dL y 62,8 mg/dL, respectivamente. En los pacientes con HFHe (8) se inició tratamiento a los 9,1 años de media (rango 4-14), mientras que en los pacientes con hipercolesterolemia poligénica se inició tratamiento a los 12,8 años de media (rango 9-21).

Conclusiones
La dislipemia representa un factor de riesgo cardiovascular significativo por lo que es esencial realizar un diagnóstico precoz.

Destaca que el cribado oportunista de nuestra serie, al igual que en otras series ya publicadas, obtenga beneficios similares al cribado de familiares con HFHe.

En estos pacientes es esencial el inicio temprano del tratamiento. En concordancia con las guías, hemos comprobado que en nuestra serie los pacientes con HFHe confirmada genéticamente inician el tratamiento de forma más precoz.

Es necesario establecer unos consensos comunes entre Pediatría y Unidad de Lípidos de Adultos, con tal de optimizar el manejo, seguimiento y transición de estos pacientes, garantizado una buena continuidad asistencial.

SP2/d1-066 *Metabolismo y nutrición*
USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y OBESIDAD

Gálvez Villarrubia, Victoria; Rivero Martín, María José; Alcázar Villar, María José; García-Ochoa Fernández, Elena; Cristóbal Quevedo, Elena.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid), España.

Introducción
La obesidad infantil está asociada con comorbilidades significativas que a la larga aumentan el riesgo cardiovascular. Su tratamiento sigue siendo un desafío ya que las intervenciones dietéticas y de estilo de vida tienen un efecto limitado en el tiempo. La aprobación de los análogos de GLP-1 para su uso en mayores de 12 años ha abierto una puerta para la optimización del manejo.

La obesidad en niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un problema de salud importante que puede estar influenciado por factores biológicos, conductuales y ambientales. Los estudios indican que la prevalencia de obesidad entre niños con TEA es mayor que en la población general infantil. El con-

trol de la obesidad puede resultar más difícil en este perfil de pacientes ya que entran en juego factores como la impulsividad con dificultad de control de la ingesta, la baja actividad física por limitaciones de su enfermedad o el uso de medicación que favorece la ganancia ponderal.

Objetivos
Analizar la experiencia en el uso de análogos de GLP-1 como tratamiento para la pérdida de peso en niños con TEA y obesidad. Así como describir los efectos secundarios y resultados en la pérdida de peso e IMC.

Métodos
Presentamos una serie de casos clínicos de pacientes adolescentes con diagnóstico de obesidad y TEA en los que se inicia tratamiento con análogos de GLP-1 (liraglutida o semaglutida). Se analizan IMC y peso previo al tratamiento, índice HOMA, porcentaje de pérdida de peso y variación del IMC a los 3 meses y 6 meses, así como los efectos secundarios que presentaron.

Resultados
Se incluyen 4 pacientes. Todos los pacientes eran niñas, 2 de ellas hermanas gemelas. El IMC se encontraba entre 29,3 y 36,35 kg/m^2 y casi todas presentaban datos de insulinorresistencia (HOMA >3,5), en una no se solicitó en analítica inicial.

La pérdida de peso a los 3 meses de inicio del tratamiento estuvo entre +1,6% y -12,3%, y de IMC entre +0,45 puntos y -4,5 puntos. A los 6 meses, la pérdida de peso estuvo entre -0,6% y 12,2%, y el IMC entre -0,15 puntos y -4,5 puntos. Se ha suspendido el tratamiento en una de las pacientes por no respuesta terapéutica.

Todas las pacientes experimentaron efectos secundarios gastrointestinales de intensidad leve-moderada.

En la tabla adjunta se resume la evolución de los casos.

Conclusión
Los análogos de GLP-1 representan una opción terapéutica prometedora para niños TEA con obesidad. Sin embargo, la respuesta es muy variable y se desconoce el efecto a largo plazo, así como la recurrencia tras su interrupción.

Su uso debe ser monitorizado por un especialista en endocrinología pediátrica. Se requiere un seguimiento estrecho ya que no es desdeñable la aparición de efectos secundarios durante el tratamiento.

Tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	14	13	14	14
Peso inicial (kg)	74	84	94,6	95,4
IMC inicial (kg/m^2)	29,3 (p98)	30,85 (p>99,+3 DE)	33,5 (p>99, +3,5 DE)	36.3 (p>99, 4.6 DE)
Índice HOMA	-------	5,6	4,2	4,7
HbA1c	5,8%	------	5,5%	5,4%
Peso 3 meses después (kg)	70,9 (- 4,2%)	85,4 (+1,6%)	83 kg (-12,3%)	92,7 (-2,8%)
IMC 3 meses después (kg/m^2)	28.4 (p98, 2.12 DE) - 0.9 puntos	31.3 (p >99, 2.87 DE) +0,45 puntos	29 (p98,+2,2DE) -4,5 puntos	35.3 (p>99, 4 DE) -1 puntos
Peso 6 meses después (kg)	67,8 (-8,4%)	83,5 (-0,6%)	83 kg (-12,2%)	**Pendiente marzo` 25**
IMC 6 meses después (kg/m^2)	27.1 (p96,+1.76 DE) -2,2 puntos	30.7 (p >99, +2.7 DE) -0,15 puntos	29 (p98,+2,2 DE) -4,5 puntos	**Pendiente marzo` 25**
% pérdida peso total	-8,4%	-0,6%	-12,2%	-2,8%
Síntomas digestivos	Vómitos y diarrea	Diarrea	Estreñimiento	Nauseas
Tratamiento	Semaglutida sc	Semaglutida sc	Liraglutida sc	Semaglutida sc

SP2/d1-067 *Metabolismo y nutrición*
RESULTADOS DE 10 AÑOS DE CRIBADO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DESDE UNA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Latorre Martínez, Esther[1]; Escolà Llop, María[2]; Soler Febrer, Berta[2]; Hernández Herrero, María[3]; Fontbote Duran, Júlia[4]; Feliu Rovira, Albert[1].

[1]Hospital Universitari Sant Joan, Reus, España; [2]Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España; [3]Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España; [4]Pius Hospital de Valls, Valls, España.

Introducción
La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica más común en la población infantil, afectando a 1 de cada 200-250 niños en su forma heterocigota (HFHe). Se estima que alrededor de 35000 niños padecen esta condición en España y menos del 10% de estos casos están diagnosticados. Si no se interviene de forma precoz, esta situación conlleva un alto riesgo de problemas cardiovasculares y un incremento en la mortalidad y morbilidad antes de los 50 años.

Objetivo
Incrementar el porcentaje de detección de hipercolesterolemia familiar durante la edad pediátrica, así como en la población adulta, mediante el cribaje desde una Unidad de Endocrinología Pediátrica caracterizando el perfil lipídico de los niños diagnosticados.

Métodos
En 2015 comenzó un proyecto conjunto entre la Unidad de Endocrinología Pediátrica y la Unidad de Lípidos, en coordinación con los pediatras de Atención Primaria, que abarcaba un territorio con 63.616 niños con una estimación teórica de 254 niños afectados por HF.

Este proyecto implementa la estrategia de cribaje oportunista al incluir en las analíticas que realizan los pediatras los niveles de colesterol total y cLDL. Posteriormente, desde la Unidad de Endocrinología

Pediátrica se realiza un segundo cribaje por cascada inversa estudiando a los progenitores con hipercolesterolemia en la Unidad de Lípidos. Finalmente se practica un estudio genético a los hijos de padres con diagnóstico de hipercolesterolemia (cascada directa).

Resultados
A lo largo de los 10 años se derivaron 352 niños, de los cuales 185 (52%) recibieron el diagnóstico de hipercolesterolemia. De éstos, 125 fueron diagnosticados de HFHe (el 49% de los niños teóricamente afectos en el territorio). Se observaron diferencias significativas entre HFHe y las otras causas de hipercolesterolemia respecto a los niveles de cLDL, siendo más elevados en el grupo HFHe (186 mg/dL vs 148 mg/dL) y de triglicéridos, siendo superiores en el grupo de hipercolesterolemia por otras causas (70 mg/dL vs 84 mg/dL).

Además, a partir de este proyecto se diagnosticaron a 103 adultos, pudiendo iniciar tratamiento en estos pacientes.

Conclusiones
La estrategia presentada ha permitido incrementar el porcentaje de diagnóstico de niños con HF de un 10% hasta un 49% en el territorio, permitiendo además el diagnóstico y posterior tratamiento de 103 adultos.

El grupo de HFHe presenta unos niveles significativamente superiores de cLDL e inferiores de triglicéridos.

SP2/d1-068 *Metabolismo y nutrición*
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE BARDET-BIEDL, REVISIÓN DE SU DIAGNÓSTICO SEGÚN NUEVOS CRITERIOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS, Y EVALUACIÓN DE SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SETMELANOTIDA

De la Torre Martín, Lydia[1]; González Rodríguez, Rosa María[2]; Gallego Gutiérrez, Silvia[3]; Tapia Ceballos, Leopoldo[3]; López Moreno, María Dolores[3]; Rivera Cuello, María Mercedes[3].

[1]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [2]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; [3]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

La obesidad infantil tiene un origen multifactorial, hasta el 5% es por alteraciones genéticas. Éstas se caracterizan por un comienzo temprano (< 5 años), hiperfagia manifiesta, escasa respuesta al tratamiento convencional y habitualmente asocian otros trastornos endocrinos y/o neurológicos.

Dentro de este grupo está el síndrome de Bardet-Biedl, ciliopatía de herencia AR con afectación multiorgánica. Su manejo ha cambiado el último año, el diagnóstico se establece con nuevos criterios clínicos y genéticos según las guías de 2024 y la hiperfagia es susceptible de tratamiento con setmelanotida en mayores de 2 años.

Objetivo
Describir las características de niños con síndrome de Bardet-Biedl, la indicación de tratamiento con setmelanotida y la respuesta al mismo.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de niños con síndrome de Bardet-Biedl seguidos por Endocrinología en un hospital de tercer nivel. Se recogieron datos clínicos y relacionados con el tratamiento con setmelanotida.

Resultados
La muestra fue de 8 pacientes, 5 mujeres, con edad media de 10,5 años.

En cuanto al diagnóstico, todos los pacientes cumplían al menos un criterio mayor y tenían un test genético positivo. Las mutaciones fueron: 2 *BBS5*, 2 *BBS9*, 2 *BBS1*, 1 *BBS2* y 1 *BBS4+BBS19*.

Uno de los diagnósticos fue prenatal al objetivarse polidactilia e hiperecogenicidad renal, el resto fueron durante la infancia. 5 pacientes presentaban obesidad precoz, 5 polidactilia, 1 distrofia retiniana y 6 alteraciones renales. Además, todos presentaban retraso en el neurodesarrollo y 1 micropene. El 75% tenía hiperfagia.

Se inició setmelanotida en 4 pacientes, de 15, 13, 7 y 5 años. La dosis inicial fue de 0,5 mg una vez al día durante la primera semana, con ascenso progresivo hasta un máximo de 3 mg. En el momento del envío de la comunicación, el tiempo de tratamiento es de 10 meses, 7 meses, 2 meses y 2 semanas, con dosis de 2,5, 3, 3 y 1 mg respectivamente.

El protocolo de inicio de tratamiento y seguimiento (Tabla 1), consistió en:

- Previo al tratamiento: antropometría, composición corporal, comorbilidades y cuestionarios de hiperfagia adaptados a menores de 12 años y/o discapacidad intelectual (síntomas de hambre e impacto sobre el paciente y los cuidadores).
- Control telefónico semanal: evaluar efectos secundarios y programar ascenso de dosis.
- Reevaluación al mes: antropometría y sintomatología ligada a la hiperfagia.

Tabla 1.

			PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
	Tiempo de tratamiento		10 meses	7 meses	2 meses	2 semanas
PREVIO A TRATAMIENTO	**Antropometría Composición corporal**		**IMC**: 29,42 kg/m2 (>p99, 4,40 DE) **Índice cintura/talla**: 0,76 **Dinamometría**: brazo derecho 6.4 (p25), brazo izquierdo 3.7 (p5)	**IMC**: 37,60 kg/m2 (>p99, 3,38 DE) **BIA**: 42.5% FFM: 54.4kg **Dinamometría**: brazo derecho: 28.2 (p95), brazo izquierdo: 30 (p99)	**IMC**: 36,00 kg/m2 (>p99, 3,03 DE) **Índice cintura/talla**: 0,65	**IMC**: 35,05 kg/m2 (>p99, 5,80DE) **Índice cintura/talla**: 0,77 **BIA**: 42.4%
	Comorbilidades		No	Infiltración grasa pancreática	Hipotiroidismo primario, esteatosis hepática, prediabetes, hipertrigliceridemia	ERC estadio II, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
	Cuestionario	**Síntomas de hambre**	4/10	2/8	8/10	6/10
		Impacto paciente	7/18	4/18	15/18	13/18
		Impacto cuidadores	5/18	9/18	9/18	9/18
3 MESES DE TRATAMIENTO	**Antropometría Composición corporal**		**IMC**: 28,19 kg/m2 (>p99, 4,09DE) **Índice cintura/talla:** 0,76 **BIA**: 40.9% FFM: 21.3kg **Dinamometría**: brazo derecho 6.2 (p25), brazo izquierdo 4.3 (p5)	**IMC**: 34,58 kg/m2 (>p99, 3,08DE) **Índice cintura/talla**: 0,60 **BIA**:43.9% FFM: 48.2 kg **Dinamometría**: brazo derecho 21.8 (p50), brazo izquierdo 21.9 (p50-75)		
	Cuestionario	**Síntomas de hambre**	3/10	0/8		
		Impacto paciente	3/18	1/18		
		Impacto cuidadores	2/18	8/18		

- Reevaluación a los 3 meses: efectividad del tratamiento según gradación de la hiperfagia. Revisiones por Dermatología.

Tras 3 meses de tratamiento, se observa menor puntuación en los cuestionarios de hiperfagia y disminución de 0,3 DE en el IMC, con ligero empeoramiento del porcentaje de grasa y sin grandes diferencias en la dinamometría.

Los efectos secundarios fueron la hiperpigmentación en todos los casos y aparición de habón pruriginoso en la zona de inyección en una paciente hasta la semana 4 de tratamiento.

Conclusiones

Las alteraciones genéticas más frecuentes en nuestra muestra fueron *BBS5* (25%), *BBS9* (25%) y *BBS1* (25%). Se indicó setmelanotida en el 50%, observándose mejoría de la hiperfagia, sin objetivarse mejora de la composición corporal. Se hace necesario el seguimiento de los pacientes a largo plazo, la intervención nutricional y prescripción de actividad física para optimizar el efecto del tratamiento y ver efectos a más largo plazo.

Con los avances en el diagnóstico genético de obesidad es posible actuar sobre dianas terapéuticas que permiten una medicina de precisión en la enfermedad más prevalente de la infancia.

SP2/d1-069 *Diabetes/Páncreas endocrino*

ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROMES DE SOBRECRECIMIENTO TRATADOS CON ALPELISIB. LA IMPORTANCIA DE UN MANEJO ENDOCRINOLÓGICO.

Sánchez Peñarrubia, María Isabel; Arias Lozano, Cristina; Cid Sainz, Marina Luisa; Itza Martín, Nerea; Triana Junco, Paloma; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Alpelisib es un inhibidor selectivo de fosfatidilinositol 3-cinasa α, recientemente aprobado para el tratamiento de "Síndromes de Sobrecrecimiento Relacionados con *PIK3CA*" (PROS) en adultos y pacientes pediátricos, a partir de dos años de vida. La vía PI3K desempeña un papel importante en la proliferación celular y en la regulación del metabolismo hidrocarbonado. La hiperglucemia es el efecto adverso más frecuente en adultos. Sin embargo, el conocimiento sobre el efecto hiperglucemiante y otros efectos endocrinos en la población pediátrica actualmente es limitado.

El objetivo principal de este estudio es describir pacientes con PROS (ver tabla adjunta) tratados con alpelisib en seguimiento por el Servicio de Endocrinología Infantil y Cirugía Infantil de un hospital terciario, que desarrollan alteración del metabolismo hidrocarbonado, así como el impacto, necesidad de tratamiento y reversibilidad.

Tabla 1.

ID	Sexo	Edad actual (años)	Síndrome	Variante PIK3CA	Mosaicismo cutáneo	Mosaicismo en sangre	Edad al diagnóstico (años)	Tiempo desde el inicio del tratamiento (meses)	Dosis	IMC (DE)	Glucemia (mg/dL)	Insulina (mcUI/mL)	HOMA	HbA1c (%)	Evolución
EDB	V	12	CLOVES	p.His1047Arg	12	-	7	1	100	-1,72	89	17	3,74	5,4	NE
AMG	M	6	FIL	p.His1047Arg	13	-	3	22	100		61	24	3,61	6	RD
JBC	V	17	CLOVES	p.His1047Tyr	10	-	13	3	150		94	20	4,64	5,2	NE
AEG	V	11	LM	p. Glu542Lys	4	-	8	12	100		99	23	5,62	4,9	FL
SVA	V	10	FIL	p.His1047Arg	30	-	5	2	50	-1,55	88	36	7,82	5,1	NE
ALDF	V	11	MCAP	p.Gly118Asp	27	-	7	1	100	3,39	100	17	4,2	5,4	NE
DRC	V	12	CLOVES	p.Glu453Lys	38	2	8	2	150		80	3	0,59	5,8	EX
MTS	M	6	LM	p.His1047Arg	6	-	3	2	100		122	62	18,68	5,7	NE
NCE	V	14	CLOVES	p.Glu81Lys	8,5	-	10	7	150	1,89	96	47	11,14	5,8	TTO
MMR	M	10	CLAPO	p. Glu542Lys	7	-	6	2	150	-0,61	87	21	4,5	5,6	EX
IMV	V	8	CLOVES	p.Glu545Lys		-	5	2	100		112	19,1		5,5	NE
AGE	M	14	LM	p.Glu542Lys	4	-	12	3	100		99	45	11	5,2	EX
GZA	V	7	FIL	ND		-	7	5	50	-0,73	82	9	1,82	5,8	NE
EC	M	9	CLOVES	p.Glu453Lys	14	-	8	2	50		93	16	3,67	5,2	EX

V: varón, M: mujer. CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso, malformaciones vasculares, nevus epidérmico y anomalías esqueléticas; CLAPO: malformaciones capilares del labio inferior, malformaciones linfáticas de cabeza y cuello, asimetría y sobrecrecimiento parcial/generalizado; MCAP: Síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria, FIL: lipomatosis facial infiltrante, LM: malformaciones linfáticas. NE: normalización espontánea, RD: reducción de dosis, FL: fallecimiento; EX: actitud expectante; TTO: inicio de antidiabético oral.

Material y método

Estudio multidisciplinar retrospectivo en un hospital terciario, de una serie de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de PROS que desarrollaron alteración del metabolismo hidrocarbonado. Las variables recogidas fueron: sexo, edad de inicio de tratamiento, dosis, perfil glucémico basal, tiempo hasta la aparición de alteración, niveles de glucemia en ayunas, insulina, HOMA y HbA1c al diagnóstico y valores máximos, necesidad de medicación antidiabética, suspensión de tratamiento y reversibilidad de las alteraciones.

Resultados

Se incluyeron 31 pacientes, de los cuales 14 pacientes (45%) (10 V/4 M) presentaron alteración del metabolismo hidrocarbonado en algún momento durante el tratamiento. La mediana de edad al diagnóstico de la alteración hidrocarbonada fue de 7 años (rango 3-13), y la mediana de tiempo hasta la aparición de la alteración fue de 2 meses (rango 1-22 meses) tras el inicio de tratamiento.

Basalmente, previo al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes presentaban un perfil glucémico normal, excepto 2 pacientes que mostraron elevación de HOMA (media 3,1). En cuanto al IMC, únicamente un paciente presentaba obesidad y otro sobrepeso.

En relación con la primera alteración observada, 12 casos (85%) presentaron niveles elevados de insulina en ayunas, mediana de 21 µU/mL (rango de 3-62). Asimismo, 11 pacientes (78,6%) mostraron incrementado el HOMA, mediana de 4,53 (rango 0,59-18,68). No obstante, sólo 3 pacientes (21%) presentaron alteraciones de la glucemia en ayunas (AGA), mediana de 93 mg/dL (rango 61-122), y 4 pacientes (28%) mostraron elevación de HbA1c, mediana de 5,4% (rango 4,9-6).

Durante el seguimiento hasta la normalización del perfil glucémico, los pacientes mantuvieron elevaciones significativas en los niveles de insulina basal y HOMA. Las medianas de los valores máximos registrados fueron 22 µU/mL (rango 8-62) y 5 (rango 0,67-18,68), respectivamente. En cuanto a la glucemia, la mediana del valor máximo fue 94 mg/dL (rango 81-164), y la HbA1c alcanzó una mediana de 5,5% (rango 5,1 -6,2).

La mitad de los pacientes con alteración del metabolismo HC presentaron normalización espontánea, con mejoría en pocas semanas y resolución completa de la alteración a los 18 meses (rango 3-26). No obstante, 1 paciente requirió reducción de dosis de medicación y otro iniciar tratamiento con metformina, ambos con evolución favorable. Un paciente falleció por otro motivo. El resto (4 casos) mostraron discreta mejoría analítica, lo que permitió mantener actitud expectante. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento.

Conclusiones

Dado que la experiencia clínica con Alpelisib en población pediátrica es limitada, es fundamental la vi-

gilancia a nivel endocrinológico, realizando controles clínicos y analíticos con perfil glucémico completo (incluyendo siempre insulinemia e índice HOMA).

SP2/d1-070 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL METABÓLICO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON EL SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA MINIMED™ 780G EN FUNCIÓN DE LA TERAPIA PREVIA

Ruiz Márquez, José Antonio; Sánchez-Garrido Jiménez, Inmaculada; López Teijeiro, Marta; Chinea Rodríguez, Valeria; Espino Sánchez, Juana Rosa; Ontoria Betancort, María Cristina.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
Los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (*Advanced Hybrid Close Loop,* AHCL), constituyen un importante avance en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Previo a su instauración, se disponía de otros sistemas de infusión subcutánea continua de insulina: las bombas aumentadas por sensor (*Sensor Augmented Pump,* SAP) y los sistemas híbridos de asa cerrada (*Hybrid Closed Loop,* HCL)

Objetivo
Analizar la trascendencia clínica que supone el grado de automatización de los sistemas de AAI, comparando la evolución del perfil glucémico en función del dispositivo basal: Múltiples Dosis de Insulina (MDI), el sistema SAP MM640G o el sistema HCL MM670G.

Material y métodos
Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se analizan las variables de control metabólico: HbA1c (%), coeficiente de variación (CV%), tiempo en rango (TIR%), tiempo en hiperglucemia grados 1 y 2 (TAR1 y TAR2,%) y tiempo en hipoglucemia grados 1 y 2 (TBR1 y TBR2,%) en 72 pacientes pediátricos con DM1 y portadores del sistema AHCL MM780G en modo SmartGuard™. Las variables referidas se analizan en el momento basal y tras uno, tres, seis y doce meses de la implantación del sistema AHCL. Se determinó la adherencia terapéutica por el tiempo de uso de sensor (%), tiempo en modo SmartGuard™ (%) y cambio de equipo de infusión (días). Se comparan los resultados obtenidos atendiendo a la terapia anterior a la conformación de la cohorte. Esto es: MDI, sistema SAP MM640G y sistema HCL MM670G. Para los análisis se utilizó el software estadístico JAMOVI con la librería GAMLj3. Para las comparaciones bivariadas se han calculado ANOVA de un factor para la comparación de medias de muestras independientes. Para evaluar el efecto en las medidas de resultado a lo largo del tiempo en función del factor dispositivo previo se implementó un modelo de regresión mixto multivariante con medidas repetidas con un factor intersujetos que sería el dispositivo previo en el momento basal. Se consideró como significado un p-valor <0.05.

Resultados
Se analizaron 72 pacientes. El 44,4% (n = 32) eran usuarios de MDI antes de instaurar el dispositivo MM780G en modo SmartGuard™, el 32% (n = 23) tenían la BICI MM640G y el 23,6% (n = 17) tenían la MM670G. Se objetivó una mejora significativa en cada una de las variables analizadas en los diferentes tiempos de seguimiento, respecto al momento basal. Este cambio fue estadísticamente superior para los pacientes que recibían MDI respecto a los pacientes previamente portadores de MM640G o MM670G, en la HbA1c, CV, TIR, TAR1 y TAR2. Para las variables TBR2 (p-valor 0,462) y TBR1 (p-valor 0,610) no se encontraron diferencias en la evolución de los pacientes en estas medidas dependiendo del dispositivo previo. En las comparaciones realizadas dentro del mismo tipo de terapia previa, se observó que solo el grupo MDI mejoraba significativas para todas las variables de control glucémico en todos los tiempos respecto al basal. No se encontraron diferencias en la evolución de las variables relacionadas con la adherencia terapéutica dependiendo del dispositivo previo.

Conclusiones
En nuestra muestra se corrobora la superioridad de la automatización en los sistemas de administración de insulina. Este avance mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce la carga a las familias para el manejo de la diabetes, subrayando la relevancia de los desarrollos tecnológicos en el tratamiento de la DM1.

SP2/d1-071 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 MEDIANTE EL SISTEMA MINIMED™ 780G

López Teijeiro, Marta; Ruiz Márquez, José Antonio; Sánchez-Garrido Jiménez, Inmaculada; Chinea Rodríguez, Valeria; Espino Sánchez, Juana Rosa; Díaz Martín, Cristina.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
Los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (AHCLS) se asocian con una mejora significativa en

el control glucémico de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Mantener un óptimo control metabólico a lo largo del tiempo, supone un reto terapéutico en la edad pediátrica.

Objetivos
Evaluar la efectividad del sistema AHCL MM780G en modo SmartGuard™ en una muestra de pacientes con DM1 de 1-18 años, con al menos 6 meses de seguimiento y uso del modo automático >70% del tiempo desde la implantación del sistema. Valorar la adherencia terapéutica.

Material y métodos
Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se analizan los parámetros de control metabólico en el seguimiento de una cohorte de 72 pacientes, en el momento basal y tras uno, tres, seis y doce meses de la implantación del sistema AHCL MM780G en modo SmartGuard. Del software Carelink™ System se generaron los informes correspondientes al tiempo de observación referido desde la entrada en SmartGuard™. Se analizó la evolución de las variables relativas al control glucémico: HbA1c (%), coeficiente de variación (CV%), tiempo en rango (TIR%), tiempo en hiperglucemia grados 1 y 2 (TAR1, TAR2,%), tiempo en hipoglucemia grados 1 y 2 (TBR1,TBR2,%). Se determinó la adherencia terapéutica por el tiempo de uso de sensor (%), tiempo en modo SmartGuard™ (%) y cambio de equipo de infusión (días). Se empleó el programa estadístico JAMOVI. Para las comparaciones bivariadas se han calculado ANOVAs de un factor para la comparación de medias de muestras independientes, y un modelo de regresión mixto multivariante con medidas repetidas para analizar si los resultados medidos variaban con el tiempo. Si el efecto tiempo fue significativo se mostraron los p-valores ajustados por Bonferroni de las comparaciones múltiples del modelo para cada una de las comparaciones de interés. Se consideró como significativo un p-valor <0,05.

Resultados
Se analizaron 72 pacientes: 33 niñas (45,8%) y 39 niños (54,2%). De ellos, 67 llevaban al menos 12 meses con el dispositivo en modo automático. El 44,4% (n = 32) eran usuarios de MDI antes de instaurar el dispositivo MM780G en modo SmartGuard™, el 32% (n = 23) tenían la BICI MM640G y el 23,6% (n = 17) tenían la MM670G. La edad media de inicio del AHCLS fue 10,46 años (rango 0,84-16,62 años). Se objetiva a lo largo de los diferentes periodos de seguimiento, una mejora estadísticamente significativa en los diferentes parámetros de control metabólico analizados. El CV medio basal (35,46%) disminuye significativamente al primer mes y se mantiene en torno a 33,61% desde los tres meses hasta el año. El TIR medio inicial fue 57,25% y al mes del 73,19%, manteniéndose superior al 70% hasta los 12 meses. Los TAR2 y TAR1 basales (12,47% y 27,97%, respectivamente) alcanzan objetivos al mes (4,65% y 19,68%) y se mantienen al finalizar el periodo de observación. TBR2 y TBR1 previos a la automatización se encuentran en rango objetivo (0,6% y 1,69%) y se mantienen en el seguimiento. La HbA1c disminuye significativamente a los 3 meses y persiste entorno al 7%. Se objetivó una adecuada adherencia terapéutica.

Conclusiones
El sistema MM780G ha demostrado ser efectivo y seguro en nuestra muestra, con una mejora en el control clínico, relevante desde el primer mes de su instauración y persistente a lo largo del tiempo. Es posible conseguir una buena adherencia terapéutica.

SP2/d1-072 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL: CARACTERÍSTICAS Y CONTROL METABÓLICO

Armero Bujaldón, Cristina; Tomasini, Rosangela; Mate García, M.ª Angels; Sánchez de Valdez, Aracelis; Rodríguez Rodríguez, Silvia; Berrocal Casado, Belén.

Hospital Mutua, Terrassa, España.

Introducción
Los objetivos de buen control metabólico en diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) son difíciles de conseguir en la edad pediátrica sobre todo en períodos como la adolescencia.

En los últimos años el uso extendido de sistemas de monitorización y de infusión continua de insulina subcutánea (ISCI) han permitido mejorar el perfil metabólico, pero ¿es suficiente en nuestros pacientes?

Objetivos
Analizar las características clínicas de la población con DM1 en seguimiento en nuestras consultas de Endocrinología pediátrica. Determinar qué porcentaje de nuestros pacientes cumplen parámetros de buen control. Evaluar las posibles diferencias según grupos de edad.

Material y métodos
Estudio retrospectivo observacional de los pacientes con DM1 con el objetivo de valorar datos epidemiológicos y de control metabólico. Los criterios de inclusión correspondieron a pacientes con sistema de múltiples dosis de insulina e ISCI. Se analizaron los datos de monitorización continua de los últimos 90

días de los pacientes con sensor. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos para ver el impacto de la adolescencia tardía, correspondiendo el grupo 1 (6-14 años) y grupo 2 (14-17 años).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata/SE v.18. Los datos cuantitativos que no siguen una distribución normal se describen en medianas (rango intercuartílico 25-75%) según el test U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se determinó en $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyeron un total de 65 pacientes, con una edad media de 13,59 ± 3,04 años y un 54,7% de varones. La edad media al debut es de 9,3 años ± 3,88 años y el tiempo de evolución de 4,68 ± 3,25 años. Un 45,7% debutaron como cetoacidosis diabética (CAD). El 30% de los pacientes presentan antecedentes familiares de DM1. En cuanto a otras enfermedades autoinmunes, el 6,78% de los pacientes son celíacos y el 11,67% hipotiroideos. El 15% presenta obesidad y un 20% está en seguimiento por salud mental.

La mayoría (98,41%) utiliza sensor, de los cuales un 29,23% en terapia ISCI (17 pacientes conectados al sistema Minimed 780® y 2 en Tandem t:slim X2). Un 61,40% de los pacientes utiliza calculador de bolos.

La media de HbA1c en la última consulta es de 7,37 ± 1,18%.

La media global de TIR (tiempo en rango) es de 58,85% ± 17,90%. Para los pacientes en ISCI ésta se eleva a TIR 74,5% ± 8,30%.

Las medias observadas en la valoración de la monitorización los últimos 90 días de los dos grupos se adjuntan en la tabla 1. Observamos que el porcentaje de TIR es significativamente mayor en el grupo 1. Hay una tendencia a mayor tiempo en hiper e hipoglucemias en el grupo 2. No se encuentran diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que cumplen los objetivos de HbA1c<7% y TIR>70% ni en el coeficiente de variación (CV).

Tabla 1.

	Grupo 1 (6-13 años)	Grupo 2 (14-17 años)	Valor de p
HbA1c<7%-%	47,83	52,17	0,329
TIR>70%-%	45,00	55,00	0,421
t en hiperglucemia >180 mg/dl-% mediana (rango)	31,5 (20-42)	43,5 (26-57)	0,085
t en hipoglucemia 54-70 mg/dl-% mediana (rango)	2 (1-3,5)	3 (1,5-5)	0,073
CV-%media ± DE	37,26 ± 7,28	39,55 ± 6,08	0,212
t en objetivo 70-180-%media ± DE	66,18 ± 18,11	55,30 ± 17,12	0,035
DTTI UI/kg/día media ± DE	0,70 ± 0,22	0,88 ± 0,24	0,571

Durante su seguimiento encontramos descompensación con cetoacidosis en un 10,34% de los pacientes y un porcentaje <1% de episodios de hipoglucemia grave.

Conclusiones
Los pacientes en adolescencia tardía presentan valores de peor control metabólico con diferencias estadísticamente significativas respecto al TIR.

Es difícil alcanzar en esta población todos los criterios de buen control metabólico.

Para poder mejorar nuestros resultados debemos seguir fomentando el uso de tecnología como los sistemas ISCI.

Tampoco debemos olvidar la educación diabetológica, así como el apoyo psicológico, especialmente en los más mayores.

SP2/d1-073 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE SECUNDARIA A CETOACIDOSIS DIABÉTICA: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS EN EL INICIO DE DIABETES DE TIPO 1

Molina Giraldo, Paula Ximena; Suarez Ortega, Larisa; Pretel Echaburu, Carla; Díaz Naderi, Rubén; Fernández Vallespir, Laura; Cardona Hernández, Roque.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
La hipertrigliceridemia grave (triglicéridos > 1.000 mg/dL) es una complicación rara pero significativa en el contexto de la cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con debut de diabetes tipo 1 (DM1). El déficit de insulina inhibe la lipoproteína lipasa (LPL), aumentando los niveles de VLDL y quilomicrones en la sangre. También disminuye la inhibición de la lipasa sensible a hormonas (HSL), incrementando la lipólisis y los ácidos grasos libres circulantes. Este fenómeno puede exacerbar el estado clínico del paciente y complicar el manejo terapéutico. Hasta un 8% de los adultos con CAD pueden presentar hipertrigliceridemia grave, pero en población pediátrica ha sido raramente descrita.

Descripción de los casos
Caso 1: Niña de 2 años remitida por debut de DM1 en forma de CAD grave con sintomatología cardinal de una semana de evolución. A su llegada glucemia capilar inicial 290 mg/dL, cetonemia 6 mmol/L y acidosis metabólica grave (pH 7,13, bicarbonato 7,5 mmol/L y exceso de base (EB) -25,9 mmol/L). Se rea-

lizó perfil lipídico donde destacó hipertrigliceridemia 5618 mg/dL, hipercolesterolemia 993 mg/dL y muestra con claro aspecto lipémico. Recibió tratamiento con fluidoterapia e insulinoterapia intravenosa (dosis máxima de insulina 0,20 UI/kg/h) así como heparina intravenosa durante 24 horas para el manejo de la hipertrigliceridemia.

Caso 2: Niña de 6 años remitida desde oftalmología por presentar fondo de ojo con alteración de la vascularización y depósitos de lípidos generalizados *(lipema retinalis).* Refería orzuelo de evolución tórpida con disminución de la agudeza visual de 4 días. En anamnesis dirigida refería poliuria, polidipsia y dolor mesoabdominal intermitente de una semana de evolución. Analítica sanguínea con glucemia 501 mg/dL, cetonemia 7,2 mmol/L con acidosis metabólica grave (pH 6,98, bicarbonato 7 mmol/L y EB -21 mmol/L). Triglicéridos 25.460 mg/dL, colesterol total 1536 mg/dL y creatinina 0,88 mg/dL. Recibió tratamiento con sueroterapia, insulina endovenosa (dosis máxima de 0,22 UI/kg/h) y enoxaparina subcutánea. Ante el elevado riesgo de pancreatitis y creatinina en ascenso se decidió realizar 3 sesiones de plasmaféresis, tras las cuales disminuyeron rápidamente los valores de triglicéridos.

En los dos casos en la extracción de muestra sanguínea destacó hiperviscosidad de la sangre con aspecto lipémico y color rosado-blanquecino (Fig. 1).

Evolución
Las dos pacientes presentaron corrección progresiva de la cetoacidosis y normalización de la función renal. Se evidenció mejora progresiva del perfil lipídico, con normalización de los valores en las primeras 4 semanas posteriores al diagnóstico. Los niveles de triglicéridos se mantuvieron dentro de los parámetros normales sin necesidad de tratamiento hipolipemiante. Se realizó estudio genético de genes asociados a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia grave (*ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, CYP27A1,LDLR, LDLR-AS1, LDLRAP1, LIPA, PCSK9, APOA5, APOC2, APOC4-APOC2, CREB3L3, GPD1, GPIHBP1, LMF1, LPL*) con resultado negativo.



Figura 1.

Conclusiones/comentarios
La presencia de una muestra lipémica obliga a realizar una determinación del perfil lipídico en busca de alteraciones relacionadas.

En casos de hipertrigliceridemia grave es necesario un tratamiento específico para prevenir complicaciones agudas como la pancreatitis. La plasmaféresis, a pesar de ser una técnica invasiva, puede reducir rápidamente los niveles de triglicéridos, por lo que debe considerarse en casos de CAD con hipertrigliceridemia grave.

Estos casos subrayan la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo agresivo para prevenir complicaciones graves y mejorar los resultados clínicos en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con DM1.

SP2/d1-074 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES MITOCONDRIAL: UNA FORMA RARA QUE SE DEBE TENER EN CUENTA
Mansó Borràs, María; De Mingo Alemany, María del Carmen; Moreno Macián, Francisca; León Cariñena, Sara.

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción
El síndrome de MELAS es uno de los trastornos mitocondriales más frecuentes. Es una entidad rara (incidencia 1,6/10.000) y heterogénea que afecta a órganos con alto metabolismo aeróbico. Se produce por mutaciones en el ADN mitocondrial y es de herencia materna. Su presentación típica es durante la infancia y se caracteriza por episodios *"stroke like",* epilepsia, miopatía, cefaleas recurrentes con vómitos y acidosis láctica.

Los pacientes pueden presentar endocrinopatías, siendo la diabetes mellitus (DM) la más frecuente, con una prevalencia mayor (80%) en aquellos con mutaciones en m.3243A>G del gen MT-TL1.

Presentamos 2 pacientes con diabetes mitocondrial (DMm) asociada a síndrome de MELAS.

Caso 1
Niña de 13 años con síndrome de MELAS (mutación M.3243A>G en *MT-TL1*, heteroplasmia del 85-90%) presenta retraso psicomotor grave, encefalopatía epiléptica, paraparesia espástica y vómitos. La madre tiene hipoacusia neurosensorial y DMm con misma mutación y heteroplasmia del 30%, la abuela tiene DM (sin estudio genético).

Presenta coma hiperosmolar secundario a debut de DMm con glucemia 1357 mg/dL, natremia 152 mmol/L, osmolaridad 381 mOsm/kg y gasometría normal. HbA1c 10,1% y péptido C 0,09 ng/mL. Tras normalización de la glucemia y natremia se inicia insulina subcutánea.

Actualmente, a 3 años del debut, no precisa insulinoterapia y mantiene HbA1c y péptido C de 6,8% y 3,29 ng/mL respectivamente.

Caso 2
Niña de 12 años con síndrome de MELAS (mutación M.3243A>G en *MT-TL1*, heteroplasmia del 80-85%) presenta retraso psicomotor, epilepsia, miopatía y episodios "stroke like". La madre tiene DM, no estudiada. Debut DMm con hiperglucemia sin cetoacidosis, glucemia 381 mg/dL, gasometría normal y HbA1c 12%. Se inicia tratamiento con insulina subcutánea. Estaba en seguimiento por pubarquia precoz aislada, hipopituitarismo (hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal central) y talla baja.

Actualmente, a 10 años del debut, precisa tratamiento con levotiroxina, hidrocortisona e insulina subcutánea, mantiene HbA1c y péptido C de 7,5-8% y 2-3 ng/mL respectivamente.

Conclusiones
El espectro clínico de los pacientes con MELAS depende de la mutación y del grado de heteroplasmia.

La DMm suele aparecer de forma insidiosa y progresiva. Tiene un pico de incidencia a los 40 años aunque altos niveles de heteroplasmia predisponen a un debut temprano. Se presenta con insulinopenia dada la pérdida gradual de células beta pero también puede presentar insulinorresistencia dada la afectación muscular y hepática de la enfermedad. La metformina está contraindicada debido al riesgo de acidosis láctica.

El diagnóstico es importante dado su impacto en el manejo y el screening familiar. Deberemos pensar en DMm en pacientes con anticuerpos negativos y alta carga de diabetes e hipoacusia en rama materna.

Otras manifestaciones endocrinológicas descritas son: talla baja (30-80%), hipotiroidismo, hipogonadismo-hipogonadotropo, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y pubertad precoz.

SP2/d1-075 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVOLUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCADA EN PACIENTES CON DM1 A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS. ESTUDIO OBSERVACIONAL UNICÉNTRICO

Martínez García, Rosario[1]; García Zarzuela, Ana[1]; Santet Arellano, María de los Ángeles[2]; González Carrasco, Tatiana[1]; Domínguez Riscart, Jesús[1]; Lechuga Sancho, Alfonso M.[1].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz, Cádiz, España.

Introducción
Con el tiempo hemos tenido a nuestra disposición numerosos avances farmacológicos y tecnológicos para ayudar al control glucémico de nuestros pacientes con DM1. Si bien la hemoglobina glucada (HbA1c) no es ya el único parámetro que se valora en el análisis del control metabólico de los pacientes con Diabetes tipo 1, éste sigue siendo un parámetro muy relevante, objetivable, y que nos permite la comparación con años anteriores, en los que el resto de parámetros no estaban disponibles.

Objetivo
En este estudio nos proponemos revisar cómo ha sido la evolución del control metabólico de nuestros pacientes con DM1 (en cuanto a HbA1c se refiere), analizando el impacto de la aplicación de nuevas tecnologías, a lo largo de los últimos 15 años.

Pacientes y métodos
Estudio observacional retrospectivo unicéntrico, de práctica clínica habitual. Los datos se tomaron de las historias clínicas electrónicas de los pacientes con DM1 en seguimiento en nuestra Unidad de Diabetes en la edad pediátrica desde 2008 hasta 2023. Se excluyeron los pacientes con 12 meses de evolución o menos. La cifra de HbA1c media anual se calculó cuando disponíamos de al menos tres determinaciones capilares o al menos dos capilares y una venosa.

Resultados
Se incluyeron una media de 70,3 pacientes/año, (promedio de mujeres del 54%). Las cifras de HbA1c han ido disminuyendo desde un 8,72% inicial a un 7,32% en el último año (R2 = 0,919; con un promedio de descenso anual de 0,09%). Se observan tres periodos, un primer periodo con cifras medianas en torno a 8% (hasta 2014), otro con cifras medianas de 7,6%

(de 2015-2020), y desde el 2021 hasta la actualidad, cifras medianas de HbA1c de 7,25%.

Estos periodos se superponen prácticamente con la era previa a los infusores continuos de glucosa, la era de los infusores con monitorización, y la era de los sistemas híbridos artificiales y la monitorización continua de la glucosa intersticial.

Conclusiones
A lo largo de los últimos 15 años, y conforme hemos ido integrando las nuevas tecnologías en nuestra práctica clínica, se ha logrado un descenso de las cifras de HbA1c de aproximadamente 1,5 puntos en nuestra cohorte.

SP2/d1-076 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DURANTE EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA GALLEGA EN LOS ÚLTIMOS 24 AÑOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO MULTICÉNTRICO

Tejera Pérez, Roberto[1]; González Cabaleiro, Iris[2]; Prado Carro, A.M.[3]; Chamorro Martín, J.L.[2]; Borrajo Prol, R.J.[3]; Rey Cordo, C.L.[2]; Cabanas Rodríguez, Paloma[1]; Novoa Rodríguez, Gemma[4]; González Rodríguez, Lorena[2]; Castro-Feijóo, Lidia[5]; González Alonso, Natalia[6]; García Alonso, Laura[6]; Torrado Chouciño, Adriana[7]; Vilanova Gantes, Laura[7]; Padín Vázquez, V.M.[4]; Portela Liste, Ana[8]; Piñeiro Rodríguez, Loreley[9]; Santos Tapia, Maravillas[7]; Rodríguez Blanco, M.A.[10]; Rodicio García, M.M.[11]; Pita Pérez, María José[8].

[1]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [2]Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Vigo, España; [3]Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España; [4]Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España; [5]Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. USC. IDIS, Santiago de Compostela, España; [6]Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España; [7]Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, Ferrol, España; [8]Hospital Comarcal Monforte de Lemos, Monforte de Lemos, España; [9]Hospital Virxe de Xunqueira, CEE, España; [10]Hospital Da Barbanza, Ribeira, España; [11]Hospital Público Da Mariña, Burela, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica de origen autoinmune. Los estudios epidemiológicos sobre la DM1 realizados en múltiples países han contribuido al conocimiento de la enfermedad en menores de 15 años. El objetivo de este estudio es analizar las características epidemiológicas y clínicas, así como los factores asociados al diagnóstico de DM1 en pacientes pediátricos gallegos.

Material y métodos
Estudio observacional descriptivo multicéntrico llevado a cabo en los servicios de Endocrinología Pediátrica de hospitales públicos gallegos (n = 10 hospitales), durante el período 2000-2024. Fueron analizadas características clínicas, analíticas, demográficas, tasas de incidencia y el impacto de la pandemia COVID-19.

Resultados
Fueron diagnosticados 1466 nuevos casos. La edad media al debut fue de 8,4 ± 3,8 años con una HbA1c de 11,1 ± 2,1%, y glucemia 441 ± 168 mg/dL. La tasa de incidencia (TI) fue de 20,8 casos/100.000 habitantes/año con un incremento significativo en los últimos años ($p = 0,03$) (correlación de Mann Kendal: 0,57), presentando un pico de incidencia en 2021 hasta 28,5 casos/100.000 habitantes/año. Esta incidencia es más baja en menores de 4 años (11,7 casos/100.000 habitantes/año) ($p < 0,01$) sin hallarse diferencias significativas en cuanto al resto de variables.

Se observó un predominio estacional del diagnóstico en meses de otoño-invierno ($p < 0,01$) (correlación de Mann Kendal: 0,79). La tasa de cetoacidosis al debut fue del 32% (grave 10,4%) siendo más frecuente a edades extremas (≤ 4 años o ≥ 13 años). Se observó una disminución de la frecuencia de cetoacidosis moderada a favor de la leve en los últimos 10 años ($p = 0,012$) a excepción del periodo de confinamiento (2020-2021) donde se produjo un incremento significativo ($p < 0,05$) de la gravedad de la cetoacidosis hasta el 20%.

El 70% presentaba autoanticuerpos pancreáticos positivos en el momento del diagnóstico debut (IAA: 22,8%; ICA 39,5%; GAD 61,2%, IA2 63%). El 64,7% presentaba HLA-DR4 positivo. Un 16,5% reportó antecedentes familiares de DM1. Se observó comorbilidad autoinmune en el 15%, siendo la tiroiditis autoinmune la más frecuente seguida de la enfermedad celíaca.

Conclusiones
Galicia presenta una incidencia alta de DM1 con un incremento significativo en los últimos años en consonancia a otros estudios publicados, con un pico de incidencia en periodo de pandemia. En este estudio se observó mayor incidencia en otoño e invierno, lo cual, coincide con la mayoría de los datos publicados, pero esta diferencia es independiente del grupo de edad y demás variables analizadas. El grado de cetoacidosis al diagnóstico es similar a otros estudios españoles y europeos con predominio de cetoacidosis leve en los últimos años.

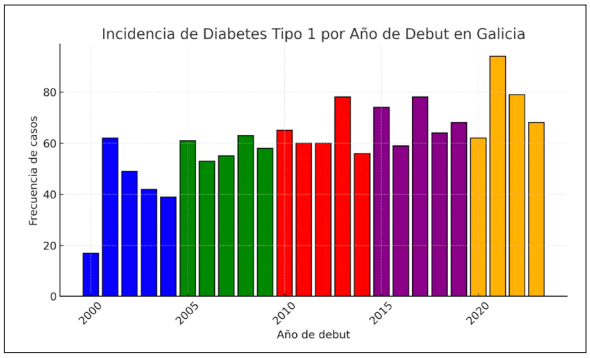


Figura 1.

SP2/d1-077 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CRIBADO DE ENFERMEDAD CELÍACA Y TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES DE TIPO 1. ¿QUÉ HACER?
Achón Buil, Ana Pilar; Matus Sáez, Tania Constanza; García-Boente Aguiar, Marina; Martin Frías, María; García Cuartero, Beatriz; Roldán Martín, Belén.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) tienen riesgo aumentado de presentar comorbilidades autoinmunes, entre las que destacan la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y la enfermedad celíaca (EC). La mayoría de guías clínicas recomiendan su cribado al diagnóstico de DM1, pero concluyen recomendaciones diferentes respecto al cribado posterior, de ahí la importancia de aportar nuevos datos en este grupo poblacional.

Objetivo
Analizar el seguimiento a largo plazo y los resultados del cribado de EC y ETA en una población de niños y adolescentes con DM1.

Métodos
Estudio descriptivo y retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, de una cohorte de pacientes entre los 6 meses y 18 años, diagnosticados de DM1 desde 1998 hasta 2024 en un hospital terciario. Se analizaron los anticuerpos antitransglutaminasa IgA (tTG-A) y antiendomisio para EC. Si presentaron déficit de IgA, se determinaron los anticuerpos antitransglutaminasa IgG o anticuerpos antipéptido desaminado IgG. Para la detección de ETA se analizaron los anticuerpos-antitiroideos (antitiroperoxidasa y antitiroglobulina), anticuerpos TSI y TSH.

Resultados
Se incluyen 490 pacientes con diagnóstico de DM1, edad media al diagnóstico 6,5 años (IQR: 3,2-10,4), el 50% sexo femenino, no existiendo diferencias en la edad al debut por sexo.

La prevalencia de EC fue del 7,9% (IC95% 5,5-10,3) con edad media al diagnóstico de EC de 5,6 años (IQR: 2,7-9,8). El 54,1% fue diagnosticado de EC durante el primer año tras el debut de DM1 y el 29,7% a partir del año (de ellos, el 81,8% antes de los 5 años de seguimiento y el 18,2% restante entre los 5 y 8 años posteriores al diagnóstico). El 16,2% habían sido diagnosticados de EC antes del inicio de la DM1. Los niveles de tTG-A se encontraron >10 veces LSN, en un 38,9% de todos los casos de EC, siendo la biopsia duodenal confirmatoria en todos ellos.

Un 26,8% de los pacientes con serología positiva de EC al diagnóstico de DM1 negativizaron los anticuerpos durante el primer año de seguimiento. 3 pacientes de la serie fueron diagnosticados de EC potencial, presentando valores de tTG-A elevados (aunque <10 veces el LSN) a los 3, 4 y 10 años del diagnóstico de DM1 respectivamente, haplotipos HLA de riesgo alto y biopsia intestinal normal.

La prevalencia de ETA fue del 14,9% (IC95% 11,8-18,1) con edad media al diagnóstico de 11,6 años (IQR: 9,1-14,3). Dos pacientes con ETA habían sido diagnosticados de hipotiroidismo previo al diagnóstico de DM1. Evolutivamente el 68,5% presentan normofunción tiroidea, un 28,7% hipofunción tiroidea y dos pacientes desarrollaron hipertiroidismo. El 30,9% se diagnosticó de ETA en el primer año tras el debut de DM1 y el 69,1% a partir del año (34,7% antes de los 5 años y 65,3% restante entre los 5 y 14 años posteriores). El 82,2% y el 72,6% presentaron ac-antiperoxidasa y ac-antitiroglobulina positivos, respectivamente. Autoinmunidad positiva para ambos anticuerpos en un 56,2%.

Conclusiones
- La autoinmunidad para EC puede ser transitoria al diagnóstico de DM1.
- El hallazgo de niveles de tTG-A superior a 10 veces el LSN puede ser suficiente para el diagnóstico de EC en pacientes con DM1.
- El cribado de EC y ETA es fundamental durante los 5 primeros años tras el diagnóstico de DM1, y debe continuarse más allá de este intervalo, al menos, durante la edad pediátrica

SP2/d1-078 *Diabetes/Páncreas endocrino*
UTILIDAD DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN AUTOMATIZADA DE INSULINA PARA EL MANEJO DEL INTESTINO CORTO EN PACIENTE CON DIABETES DE TIPO 1
Suárez Ortega, Larisa; Goicoechea Manterola, Irune; Pretel Echaburu, Carla; Molina Giraldo, Paula; Murillo García, Serafín; Cardona Hernández, Roque.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
El manejo de pacientes con intestino corto y diabetes tipo 1 presenta desafíos significativos. Este caso describe la evolución y manejo de una adolescente de 17 años con intestino corto, destacando la utilidad de un sistema de liberación automatizada de insulina (MiniMed 780G®) en la optimización del manejo glucémico.

Descripción del caso/evolución
Una adolescente de 17 años debutó con diabetes tipo 1 en forma de cetoacidosis grave, presentando coma y fallo multiorgánico. La isquemia intestinal extensa secundaria a shock distributivo requirió la resección del intestino delgado y colon, resultando en un síndrome de intestino corto y la necesidad de nutrición parenteral total (NPT) a través de una yeyunostomía.

Durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por 47 días, se inició tratamiento con bomba de infusión continua (BIC) de insulina endovenosa, logrando una normalización progresiva de los valores de glucosa y del estado de acidosis. Debido a la resección intestinal y la evolución clínica, se mantuvo la BIC de insulina endovenosa con ajustes horarios basados en los valores de glucosa.

En la planta de hospitalización la paciente continuó con BIC de insulina endovenosa. Con el ciclado de la NPT y la alimentación oral, se inició una pauta de insulina subcutánea en régimen bolo-basal, utilizando análogos de insulina de acción rápida (lispro) según la ingesta y análogo de insulina de acción prolongada (glargina). Se aumentó progresivamente la dosis de insulina basal para cubrir las horas de NPT nocturna y reducir la infusión de insulina EV, aunque se presentaron dificultades para alcanzar los objetivos glucémicos. Debido a la hiperglucemia mantenida durante las horas de NPT, se añadió insulina de acción intermedia (NPH), para intentar mejorar el perfil glucémico nocturno, aunque con alta variabilidad interdiaria.

La estabilidad clínica de la paciente y su mayor entendimiento de la diabetes permitieron un abordaje multidisciplinar en consultas externas. Se propuso la terapia con el sistema de liberación automatizada de insulina MiniMed 780G®. Durante la primera semana, el sistema se mantuvo en modo manual, ajustando progresivamente la configuración según los aportes de hidratos de carbono (HC) de la NPT nocturna (200 g HC en 15 horas, 13,3 g HC/hora) y aportes de HC en la ingesta vía oral. La basal programada en modo manual durante la NPT fue de 5 U/h. A la semana, se activó el modo automático, mejorando las métricas de glucosa respecto a los abordajes terapéuticos previos (tabla 1). Se realizaron valoraciones diarias y ajustes para optimizar el control glucémico.

Conclusión
Este caso destaca la utilidad del sistema de liberación automatizada de insulina en el manejo de pacientes con intestino corto y diabetes tipo 1, mejorando significativamente el control glucémico y la calidad de vida del paciente.

Tabla 1.

	BIC insulina	MDI + BIC insulina	+NPH	AID Modo Manual	AID 15d	AID 1m	AID 3m	AID 5m
%TIR	63	56	45	56	71	64	79	83
%TAR *>180*	29	28	24	21	25	35	20	15
%TAR *>250*	8	14	29	20	1	1	1	0
%TBR *<70*	0	2	2	1	3	0	0	2
%TBR *<54*	0	0	0	2	0	0	0	0
CV %	30	38,3	41	43,1	30,6	26,4	26,7	26,7
ICG %	7,3	7,6	7,9	--	6,8	7,1	6,8	6,8

TIR (Tiempo en rango 70 – 180 mg/dl). TAR (Tiempo por encima del rango). TBR (Tiempo por debajo del rango). CV (Coeficiente de Variación). ICG (Indice de control de la glucosa).
BIC insulina (Bomba de infusión continua de insulina endovenosa). MDI (Múltiples inyecciones de insulina sucbutánea). AID (Sistema de liberación automatizada de insulina - Minimed 780G®).

SP2/d1-079 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INFLUENCIA DE LA CARGA DE CARBOHIDRATOS EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Badenes Mechó, Aitana; Aguilar Janita, Beatriz; De La Fuente Arévalo, Araceli; Fernández Aliaga, Mauro; Gabarda Usach, Ana.

Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

Introducción
La dieta es fundamental en el manejo de la DM1. Para un control glucémico adecuado es importante considerar no solo la pauta de insulina, sino también la cantidad y calidad de los hidratos de carbono (HC). Dentro de las estrategias dietéticas, la dieta baja en HC ha adquirido interés como una herramienta para conseguir mejorar el control glucémico. No obstante, su implementación en pacientes pediátricos causa controversia debido a las particularidades del crecimiento y desarrollo en esta etapa de la vida.

Objetivo
El objetivo principal de este estudio es explorar si los pacientes que realizan una dieta baja en HC presentan mejor perfil glucémico que los pacientes que siguen una dieta tradicional, así como analizar su impacto en el crecimiento y perfil lipídico de estos pacientes.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes menores de 16 años con DM1 en segui-

miento en la Unidad de Endocrinología Pediátrica en un hospital terciario que siguen una pauta de tratamiento con insulina basal-bolo. Se recogió mediante una encuesta la cantidad de HC que consumen diariamente y se calculó la proporción de HC diarios en relación con las kcal que comportan su gasto energético total según la fórmula de Schofield. Se revisaron variables demográficas, antropométricas, analíticas y los datos de perfiles glucémicos. Se separó la muestra en dos grupos: el grupo 1 con los pacientes que consumían una dieta baja en HC, considerada como un consumo de HC ≤ 26% de las kcal diarias; y el grupo 2 con los que consumían una cantidad de HC >26%. Se comparó el control glucémico, el perfil nutricional y analítico entre ambos grupos.

Resultados
Se incluyeron 44 pacientes. El 56,8% fueron varones, con una media de edad de 10,9 años. El 22,7% realizaban una dieta baja en HC. En el grupo 1 la media de consumo de HC fue de 11,4 raciones/día, lo que suponía el 20,1% de las kcal diarias; frente a 20,6 raciones/día en el grupo 2, lo que equivalía al 38,9% de las kcal diarias.

El tiempo en rango en el grupo 1 fue mayor, con un 78,9% frente al 58% en el grupo 2 (p < 0,001). La glucosa promedio fue menor en el grupo 1, con una media de 136 mg/dL frente al 168,9 mg/dL en el grupo 2 (p = 0,005). El tiempo por encima de rango (>180 mg/dL) fue de 14,6% en el grupo 1 y de 33,8% en el grupo 2 (p > 0,001). Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo bajo rango. El coeficiente de variación fue menor en el grupo 1 con un 33,3%, frente al grupo 2 con un 38,9% (p = 0,031). El GMI fue de 6,5% en el grupo 1 y de 7,4% en el grupo 2 (p = 0,003).

Además, se comprobó que existe una correlación negativa entre la cantidad de HC y el TIR (r -0,51; p < 0,001).

No se observó deterioro del crecimiento en los pacientes del grupo 1. La media de colesterol y LDL fue mayor en el grupo 1, no obstante, esta diferencia no resultó significativa.

Conclusiones
En nuestro estudio, los pacientes con DM1 que seguían una dieta baja en HC consiguieron un mejor control glucémico. Esta dieta no mostró efectos analíticos significativos ni repercutió en el crecimiento. No obstante, se necesitan más estudios para respaldar estas conclusiones.

Tabla 1.

	Grupo 1: HC ≤26% de las kcal diarias	Grupo 2: HC>26% de las kcal diarias	p valor
Número de pacientes	10	34	
Edad (años)	10,1 (2,7)	11,2 (3,3)	
Edad al diagnóstico (años)	8 (2)	7,5 (3,5)	
Horas de ejercicio extraescolar a la semana	3,4 (2,1)	3,5 (2,1)	
Raciones de HC al día	11,4 (4,5)	20,6 (5,6)	
% de HC respecto a las kcal totales diarias	20,12%	38,9%	
Insulina/kg	0,62 (0,52)	0,93 (0,38)	
Glucemia media (mg/dL)	136,1 (19,2)	168,9 (31)	0,005
TIR (%)	78,9 (11,1)	58,1 (17,7)	<0,001
% tiempo por encima de 180 mg/dL	14,6 (8,7)	33,8 (16,7)	<0,001
% tiempo por encima de 250 mg/dL	3,2 (5,2)	14,5 (12,7)	0,000
% tiempo por debajo de 70 mg/dL	4,8 (4,5)	4,2 (4)	0,94
Coeficiente de variación	33,3 (7,6)	38,9 (7,1)	0,031
GMI (%)	6,56 (0,47)	7,4 (0,81)	0,003
Niveles colesterol (mg/dL)	184,7 (42,2)	166,5 (32,1)	0,086
Niveles LDL (mg/dL)	110,7 (36,5)	97,4 (29,2)	0,833
Niveles triglicéridos (mg/dL)	63,9 (23,2)	66,9 (28,8)	0,309

Media (DE)

SP2/d1-080 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿PRESENTAN UNA MEJORÍA DEL PERFIL GLUCÉMICO NUESTROS PACIENTES DIABÉTICOS CON ISCI?
Vives López, Ariadna; Llena Isla, Priscila; Riera Pinós, Alba; Àngel Solà, Judith; Nadal Rey, Gemma; Bosch Muñoz, Jordi.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción
En los últimos años se ha incrementado el uso de dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes pediátricos como alternativa a la terapia con múltiples dosis de insulina (MDI) con el objetivo de mejorar el perfil glucémico de éstos. Concretamente, se ha evidenciado una disminución de eventos de hipoglucemia, un descenso de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes tanto pediátricos como adultos.

Objetivos
Describir las características de los pacientes portadores de ISCI en nuestra consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de segundo nivel y comparar sus controles glucémicos previos al inicio de ISCI con los controles en los 12 meses posteriores.

Materiales y métodos
Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo recogiendo datos de todos los pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con ISCI en segui-

Tabla 1.

Descriptivas

	HbA1c PRE ISCI	HbA1c 1mes ISCI	HbA1c 3 meses ISCI	HbA1c 6 meses ISCI	HbA1c 12 meses ISCI	GMI 5 años ISCI	GMI 10 años ISCI
N	26	15	20	21	21	10	3
Perdidos	1	12	7	6	6	17	24
Media	7.82	7.07	7.18	7.11	6.96	7.09	6.83
Mediana	7.45	6.80	7.10	7.20	7.00	7.10	6.70
Desviación estándar	1.58	0.989	0.767	0.725	0.886	0.448	0.321
Mínimo	6.00	5.90	6.20	5.70	4.60	6.50	6.60
Máximo	14.0	9.50	9.50	8.30	8.70	7.90	7.20

miento en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de segundo nivel desde enero de 2015 hasta la actualidad.

Resultados
Se han analizado 27 pacientes (1 paciente excluido por no continuar con la terapia ISCI a los 3 meses). Un 59,3% corresponden a pacientes de sexo masculino (N = 16) y un 40,7% sexo femenino (N = 11). Un 55,6% se hallaban en fase puberal al inicio de la terapia y la mayoría proceden de zonas rurales (70,4%; N = 19). La media de edad de inicio de la terapia con ISCI ha sido 10 años y 10 meses [IC: 9,55-12,3] con una media de 4 años de evolución de la diabetes [IC: 2,77-5,59].

La situación de nuestros pacientes previa al inicio de ISCI era de una media de HbA1c de 7,84% [IC: 7,22-8,45] con TIR 53,9% [IC: 47,4-60,5] y unas necesidades de insulina de 0,77 UI/kg/día (DE 0,223]. A los 12 meses de terapia, los pacientes aumentaron su TIR a 69,9% [IC: 64,1-75,7] y mejoraron su HbA1c a 6,96% [IC: 6,55-7,36]. En 10 pacientes que reportan 5 años de terapia hemos apreciado cifras similares de TIR (68,6%) y HbA1c (7,09) e incluso 3 de ellos que ya cuentan con 10 años de tratamiento, mantienen TIR > 70% (71,7%, DE 0,321) y GMI 6,83% [IC: 6,03-7,63]. El perfil de hipoglucemias también ha mejorado siendo al inicio 5,44% (DE 4,98) y al año 2,20% (DE 2,18) con $p < 0,05$; especialmente las hipoglucemias inferiores a 54 mg/dL descendieron de 1,8% a 0,33% [DE 0,617] ($p = 0,015$).

A pesar de la mejoría del perfil glucémico de nuestros pacientes hemos apreciado un aumento de las necesidades de insulina con una mediana de 0,89 UI/kg/día [IC: 0,76-1,01] ($p = 0,091$). Este aumento puede deberse a que la mayoría de los pacientes se encontraban en edades puberales con más necesidades fisiológicas de insulina. Y también un aumento del IMC, a la instauración de la terapia el IMC era de 19 kg/m^2 [IC: 17,6-20,4] y a los 12 meses se había incrementado en 19,7 kg/m^2 [IC: 18,3-21,2] ($p < 0,001$ en prueba T-student).

Conclusiones
En nuestros pacientes hemos objetivado un descenso de la HbA1c de 0,86%, similar a estudios ya publicados.

La terapia con bomba de insulina es una opción eficaz tanto en niños y adolescentes, para optimizar su manejo glucémico; siempre y cuando cuenten con un apropiado asesoramiento diabetológico y un adecuado soporte familiar.

SP2/d1-081 *Diabetes/Páncreas endocrino*
NUEVAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2 EN NIÑOS: NUESTRA EXPERIENCIA CON LA EMPAGLIFLOCINA

Menéndez Fernández, Alma Raquel[1]; Montero Alonso, María del Rosario[2]; Bermejo Arrieta, María del Rocío[2]; Castilla Crespi, Joaquín Domingo[2].

[1]Hospital Comarcal de Inca, Islas Baleares, España; [2]Fundación Hospital Son Llàtzer, Son Ferriol, España.

Introducción
La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es una enfermedad de creciente importancia en la población pediátrica, como consecuencia del incremento de la prevalencia de la obesidad, si bien sabemos que otros factores de riesgo están implicados. Hasta el año 2019 los pediatras únicamente contábamos con la insulina y la metformina como fármacos disponibles para su manejo, pero en los últimos años se ha producido un incremento de opciones terapéuticas. Recientemente, en julio de 2024, la AEMPS ha aprobado el uso de la empagliflocina en niños. Hasta entonces disponíamos de los análogos de GLP-1, con indicación para pacientes con diabetes tipo 2 e Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m^2.

La empagliflocina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), que se expresa en el túbulo contorneado proximal de la nefrona y se encarga de la re-

absorción de hasta el 90% de la glucosa filtrada. La inhibición de estos cotransportadores permite incrementar la glucosuria disminuyendo la glucemia y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) sin llegar a producir hipoglucemia. Dentro de los efectos adversos descritos de estos fármacos los más frecuentes son las infecciones urinarias de repetición y el más grave el riesgo incrementado de cetoacidosis diabética.

Los estudios describen un descenso de la HbA1c a la semana 26 de tratamiento con empagliflocina de entre -0,5 y -0,86% de media, con una media de descenso de la glucemia en ayunas de 30 mg/dL. Presenta la ventaja de que es, junto a la metformina, el único fármaco que se puede administrar de forma oral.

Actualmente, según la guía de práctica clínica, está indicado como segunda línea de tratamiento en DM2 cuando tras los cambios de estilo de vida y la metformina no se alcanza el objetivo de HbA1c <6,5% tras tres meses de tratamiento. También en pacientes en tratamiento con insulina y metformina que no cumplen los objetivos de control para poder reducir y suspender de forma segura la insulina.

Descripción de los casos
Se presentan dos niñas con diagnóstico de DM2. Ambas pacientes se encontraban en tratamiento con metformina a dosis de 2 gramos al día y análogo de acción lenta (glargina) a 0,5 UI/kg/día y no cumplían objetivo de HbA1c menor de 6,5%. Ambas presentaban un IMC < 30 kg/m^2.

En ambos casos se inició tratamiento con empagliflocina a 10 mg/día. En la tabla adjunta se muestran las características de ambas pacientes.

La paciente A lleva un total de 5 meses de tratamiento y la paciente B 4 meses. En este tiempo no han referido efectos secundarios ni reacciones adversas.

Conclusiones
- La empagliflocina es un fármaco recientemente aprobado en niños mayores de 10 años que puede ayudar al control metabólico de los pacientes con DM2.
- La indicación de este fármaco es de segunda línea cuando con cambios en el estilo de vida, metformina e insulina, no se consigue un adecuado control.
- El efecto adverso descrito más frecuente son infecciones urinarias de repetición, aunque nuestros pacientes a corto plazo no lo han presentado.
- Es importante en pacientes con DM2 descartar otras comorbilidades asociadas dentro del síndrome metabólico.

Tabla 1.

Variable	Paciente A	Paciente B
Etnia	Pakistán	Europea
Edad del diagnóstico de DM2	10 años 3 meses	13 años 11 meses
Edad de inicio de empagliflozina	13 años 10 meses	14 años 10 meses
IMC al inicio de empagliflozina	25.1 kg/m2 (p87, 1.17 DE)	28.42 % (p97, 2.02 DE)
Esteatosis hepática	Moderada	Leve
Perfil lipídico:		
- TAG	272 mg/dL	247 mg/dL
- Colesterol total	158 mg/dL	187 mg/dL
- LDL	65 mg/dL	109 mg/dL
- No-LDL	119 mg/dL	158 mg/dL
- HDL	39 mg/dL	29 mg/dL
Perfil glucémico antes de iniciar empagliflozina:		
- Glucemia en ayunas	290 mg/dL	111 mg/dL
- HbA1C	9%	6.8%
Descarga del sensor previo inicio de empaglifozina:		
- >250 mg/dL	63%	2%
- 180-250 mg/dL	24%	12%
- 70-180 mg/dL	13%	86%
- <70 mg/dL	0%	0%
- <50 mg/dL	0%	0%
Descarga al mes de empezar el tratamiento:		
- >250 mg/dL	0%	0%
- 180-250 mg/dL	3%	2%
- 70-180 mg/dL	94%	98%
- <70 mg/dL	2%	0%
- <50 mg/dL	1%	0%
- GMI	6.1%	6.3%
HbA1C de control	11.3% a los 5 meses	6.1% a los 3 meses

- Más estudios son necesarios para valorar adecuadamente el efecto metabólico de este fármaco con mayor población.

SP2/d1-082 *Metabolismo y nutrición*
UTILIDAD DEL FIBROSCAN Y LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA CONTROLADA POR VIBRACIÓN PARA LA EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
Hernández Sierra, Begoña; Rubio Gómez, Irene; López Sánchez, María de los Ángeles; Molina Maldonado, Carolina; Fenoy, Andrea; Benavides, Rosario.

Hospital Poniente, El Ejido, Almería, España.

Introducción
La prevalencia de la obesidad está aumentando exponencialmente, al igual que sus comorbilidades asociadas, como la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MASLD), que abarca desde la simple infiltración grasa hepática (esteatosis hepática) hasta la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), caracterizada por inflamación hepática y distintos grados de fibrosis. Aunque la biopsia hepática sigue considerándose el estándar de oro para el diagnóstico, se buscan técnicas menos invasivas, rápidas y reproducibles, entre las que destacan la ecografía, la resonancia magnética abdominal (sensibilidad del 81% y especificidad del 100%) y la evaluación de aminotransferasas. Técnicas innovadoras, como FibroScan®, permiten cuan-

tificar el grado de fibrosis hepática, mientras que la medición del parámetro de atenuación controlada (Controlled Attenuation Parameter o CAP) mediante elastografía transitoria controlada por vibración (TE), evalúa la esteatosis hepática, ofreciendo un método no invasivo para el diagnóstico cualitativo y cuantitativo de MASLD/MASH.

Objetivos
Evaluación de eficacia del FibroScan® y la elastografía hepática en el diagnóstico del MASLD así como en la cuantificación de su gravedad.

Material y métodos
- Estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo de 58 pacientes pediátricos con obesidad moderada-grave y sospecha de MASLD (perímetro abdominal > +2-3 desviaciones estándar).
- Análisis estadístico de variables epidemiológicas mediante el software SPSS 1,5, así como de los datos obtenidos de la elastografía hepática (ET) mediante la medición de CAP y FibroScan® (Echosens).
- Medición de CAP en decibelios por metro (dB/m) para clasificación de la esteatosis:
  - » S1: 238-265 dB/m (11-33% de esteatosis)
  - » S2: 265-290 dB/m (34-66% de esteatosis).
  - » S3: 291-400 dB/m (>67% de esteatosis).
- Medición de fibrosis hepática mediante FibroScan® en kilopascales (KPa):
  - » F1: 5,5-7 KPa (fibrosis leve)
  - » F2: 7-9 KPa (fibrosis moderada)
  - » F3: >9 KPa (fibrosis establecida)
- Correlación de los datos de ET-CAP con la ecografía hepática morfológica (modo B) y los niveles de ALT como marcadores de daño hepático.

Resultados
- El 43,2% eran varones, edad media 12,67 años (rango 9-16 años). Medias: IMC 33,02 (+3,2 DS), P. abdominal (+4 DS).
- Esteatosis en ecografía: 34,48% (no diferencia por sexo). ALT elevada 34,48%.
- Alteración CAP como diagnóstico de esteatosis 28 pacientes (48% casos):
  - » S1: 33,33%.
  - » S2: 29,6%.
  - » S3: 40,7%.
- En un 14% la ecografía no detectó la esteatosis.
- En un 35% con alteración en CAP, no hubo elevación de aminotransferasas. Existía elevación de ALT en ⅓ de pacientes sin hallazgos en la ecografía y con CAP S0 (no datos de esteatosis).
- Detección de daño hepático mediante FibroScan®:
  - » F2 en el 36,3% de los casos.
  - » F3 en el 4,5% (1 caso).

En todos los casos con F2 o F3, la ecografía modo B fue patológica, pero no así la ALT.

Conclusiones
- La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica estuvo presente en casi la mitad de los pacientes evaluados.
- La elastografía hepática es una alternativa no invasiva útil para el diagnóstico de esteatosis y para la detección temprana de esteatohepatitis, aunque se requieren más estudios que correlacionen TE-CAP con biopsia hepática.
- La elastografía es una técnica más accesible y de menor costo en comparación con la RM para cuantificar la esteatosis hepática.
- La combinación de TE-CAP y FibroScan® permite identificar a pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de futuras dianas terapéuticas.



Figura 1.

SP2/d1-083 *Metabolismo y nutrición*
ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN DIFERENTES REFERENCIAS INTERNACIONALES Y SU COMPARATIVA SEGÚN SOFTWARE OBMETRICS
González Gayán, Laura[1]; Seral Cortés, Miguel[2]; Torres Martos, Álvaro[3]; Bustos Aibar, Mireia[4]; Requena, Francisco[5]; Alcalá Fernández, Jesús[6]; Leis Trabazo, Rosaura[7]; Aguilera García, M.ª Concepción[8]; Anguita Ruiz, Augusto[9]; Llorente Cereza, M.ª Teresa[10]; Bueno Lozano, Gloria[11].

[1]Hospital Reina Sofía, Tudela, España; [2]Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España; [3]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, Granada, España; [4]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, Granada, Universidad de Granada, España; [5]Instituto de Enfermedades Genéticas Imagine, INSERM, París, Francia; [6]Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial, Universidad de Granada, Granada, España; [7]Departamento de Pediatría, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [8]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular , Universidad de Granada, Granada, España; [9]Barcelona Institute for Global Health, Barcelona, España; [10]Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, España; [11]Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA²), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Universidad de Zaragoza. CIBEROBN, Zaragoza, España.

Introducción
El diagnóstico del Síndrome metabólico (SM) en la infancia es un desafío constante al no existir un consenso universal para su diagnóstico en edades pediátricas. La aplicación de herramientas de inteligencia artificial permite realizar otro tipo de abordaje al poder establecer una puntuación de riesgo continua que puede ser igual o superior a una puntuación de riesgo dicotómica para la estimación de la salud cardiometabólica en edades pediátricas. Así se podrían intentar solventar las limitaciones que surgen al adaptar los criterios de definición del SM en adultos a la población infantil. Los estudios son escasos en este sentido.

Objetivos
El objetivo del presente estudio fue aplicar las referencias internacionales para identificar el SM en una población infantojuvenil estratificada por Índice de Masa Corporal (IMC) según criterio IOTF (2012) y comparar dichos resultados al estudiar la población a través de un método basado en la utilización de las variables de tipo continuo como es el *software* Obmetrics (https://coblabugr.shinyapps.io/obmetrics/).

Material y métodos
Es un estudio observacional, caso-control, multicéntrico de niños/as y adolescentes españoles entre 6 y 18 años de edad, con una muestra final de 252 participantes procedentes del estudio GENOBOX. La muestra contó con 52% de varones, 54% prepúberes y 46% púberes; siendo niños con normopeso un 22%, con sobrepeso 22% y con obesidad 33%. Para la definición de SM fueron utilizados los criterios propuestos por *Cook et al*, de *Ferranti et al*, *Viner et al*, *Zimmet et al*, y *Stavnsbo et al*, Para el cálculo de los *z-scores* para los diferentes componentes de SM se utilizó la aplicación informática *Obmetrics*. que calcula automáticamente los z-scores de los componentes del SM (obesidad abdominal (PC), presión arterial (TA) perfil lipídico (TG y HDL-col), glucemia y HOMA-IR como índice de resistencia a la insulina). +1 z-score fue considerado como punto de riesgo metabólico.

Resultados
La aplicación de los diferentes criterios para la definición de SM en la cohorte estudiada mostró diferentes prevalencias: *Cook et al*, (5,6%), *De Ferranti et al*, (12,7%), *Viner et al*, (4,8%), *Zimmet et al*,.(0%).

Al valorar los componentes del SM en *z-score* siguiendo los criterios de *Stanvsbo et al*, el 82,7% de la población mostró un *z-score* de riesgo metabólico inferior a 1 DE; el 16,4% entre 1 y 2 DE; y solo el 0,4% (1 individuo) obtuvo un *z-score*> 2 DE, siendo varón prepúber con obesidad. El *z-score* del SM osciló entre 0,7 y 1,3 DE en ambos sexos, entre 0,2 y 0,7 DE en prepúberes, y entre 0,1 y 0,9 DE en púberes. A excepción de la glucemia, todos los componentes del SM y el riesgo metabólico general aumentaron significativamente con el grado de adiposidad expresado por IMC.

Conclusiones
Se detectaron diferencias en la prevalencia de SM según la clasificación empleada, siendo el criterio de *De Ferranti et al*, el que demostró mayores cifras. *Zimmet et al*, y *Stanvsbo et al*, fueron similares en su apreciación. Se subraya la necesidad de un criterio diagnóstico unificado y específico para la infancia, que considere la etapa puberal y que incluya variables continuas para mejorar la detección temprana dado que las alteraciones suelen ser subclínicas y el impacto a largo plazo es incierto.

SP2/d1-084 *Misceláneas*
DÉFICITS HORMONALES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Martín Costa, Ana; Moya López, Sara; Martínez García, José Andrés; Ferrer Lozano, Marta; Labarta Aizpún, José Ignacio; De Arriba Muñoz, Antonio.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
En los últimos años, los avances médicos han permitido que la supervivencia de los pacientes pediátri-

cos oncológicos aumente. Estos pacientes presentan elevada morbimortalidad secundaria al cáncer o a su tratamiento. En estudios previos se describe un aumento del riesgo de entre 40-60% de experimentar algún tipo de trastorno endocrino a lo largo de su vida.

Objetivo
Analizar las patologías endocrinas diagnosticadas en pacientes oncológicos pediátricos tratados en un hospital terciario para conocer la prevalencia y la temporalidad de aparición de las secuelas endocrinas y su relación con las diferentes patologías oncológicas infantiles y su tratamiento.

Material y método
Estudio observacional de pacientes desde 0 a 18 años que acuden a la consulta monográfica de endocrinología pediátrica de pacientes con diagnóstico oncológico y secuelas endocrinas. Se analiza el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2024. Se recogen datos demográficos, datos sobre diagnóstico oncológico y su tratamiento y datos sobre su seguimiento y tratamiento recibido.

Resultados
89 pacientes (50% mujeres), con una edad media al diagnóstico oncológico de 5,7 ± 3,8 años. Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron los tumores del sistema nervioso central con 44 casos, seguido de leucemias con 18 casos. El tratamiento oncológico más frecuente fue la quimioterapia (69,6%), seguido de la cirugía (66,3%) y de la radioterapia (29,2%). La edad media con la que se comenzó el seguimiento en endocrino es de 8,5 ± 3,8 años. 9 pacientes presentaron déficits endocrinos previos al diagnóstico oncológico. De los pacientes que han recibido radioterapia intracraneal, 22% presentan un panhipopituitarismo, 27% déficit de GH, 27% hipotiroidismo y 16% pubertad precoz central. De los que han recibido radioterapia abdominal el 47% presentaron fallo gonadal primario. 10 pacientes recibieron protonterapia objetivando en un 30% panhipopituitarismo y un 30% déficit de GH. En cuanto a los que recibieron quimioterapia, un 20% presentan síndrome metabólico, 13% fallo gonadal primario y un 3% osteoporosis. A 37 pacientes se les realizo una cirugía intracraneal siguiéndoles en endocrino por panhipopituitarismo (35%), déficit de GH (16%), pubertad precoz (13,5%), hipotiroidismo (10,8%) y diabetes insípida (2%). 8 pacientes recibieron trasplante de células hematopoyéticas; al 25% de ellos se le sigue por obesidad y ninguno ha presentado osteoporosis. Los pacientes con terapias nuevas como los inhibidores de tirosincinasa e inmunoterapia no han realizado ninguna de las complicaciones descritas en la bibliografía.

Conclusión
Se debe hacer un manejo interdisciplinar de los pacientes oncológicos pediátricos. La radioterapia o cirugía intracraneal son las terapias oncológicas que más consecuencias endocrinas concomitantes pueden conllevar. Las terapias más nuevas precisan de más estudios para relacionarse, si es el caso, con problemas endocrinos concretos. Se trata de pacientes complejos que en muchas ocasiones han recibido diversos tratamientos, siendo difícil establecer causa-efecto de los tratamientos oncológicos recibidos y su problema endocrino.

Tabla 1.

	RTC	RTAbd	RTotros	Protonterapia	QT	Qx craneal	Qx resto	TPH	iTK	IT
Panhipopituitarismo	4				3	4	13	1		1
DGH	5	2	1			14	6	3	3	1
Talla baja	3	4			3	17	5	7	1	
Pubertad precoz	3				1	6	5			
Déficit de ACTH	0					1	1			0
Diabetes insípida central						2	1	1		1
Hipotiroidismo	4				1	7	4	1	2	0	0
Hipertirotropinemia	1					2	1		1	
Nódulos tiroideos						2		1		
Fallo gonadal primaric	2	3				8	1	6	5	1	1
Osteoporosis/osteope	0					2		1	0	1	
Obesidad	2	0			1	13	3	4	2		
Alteración suprarrenal								2			
Valoración endocrina	1				2	2	3	2			

Tabla: Problemas endocrinológicos y tratamientos oncológicos recibidos. RTC: Radioterapia craneal. RT Abd: Radioterapia abdominal, pélvica y gonadal. RT otros: Radioterapia en otras localizaciones. QT: Quimioterapia. Qx craneal: Cirugía craneal en eje hipotálamo-hipofisario. Qx resto: Cirugía en otras localizaciones. TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos. ITK: Inhibidores de tirosin quinasa. IT: Inmunoterapia. Los recuadros grises son los problemas endocrinológicos relacionados en la bibliografía con la terapia oncológica

SP2/d1-085 *Misceláneas*
ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA A PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS EN SEGUIMIENTO POR DÉFICITS HORMONALES EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Martin Costa, Ana[1]; Martínez García, José Andrés[1]; Gallan Farina, Inés Loreto[1]; Hernández Suyo, Andrea[2]; Vara Callau, Marta[1]; De Arriba Muñoz, Antonio[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Hospital de Santa Bárbara, Soria, España.

Introducción
La supervivencia de los pacientes pediátricos oncológicos ha aumentado junto con la morbimortalidad secundaria al cáncer o a su tratamiento. Se describe un aumento del riesgo de entre 40-60% de experimentar algún trastorno endocrino. La calidad de vida se ha convertido en un concepto y un objetivo importante a valorar en las decisiones de los profesionales sanitarios.

Objetivo
Conocer la calidad de vida de los pacientes oncológicos con déficits hormonales. Y en particular, conocer cuánto les afecta su problema endocrinológico y tratamiento y satisfacción con su seguimiento.

Material y método
Estudio transversal mediante encuestas de calidad de vida a pacientes desde 0 a 18 años, que acuden

a la consulta monográfica de endocrinología pediátrica de pacientes con diagnóstico oncológico, entre julio del 2024 a enero de 2025. Además, se propone participar, desde consultas de oncología pediátrica, a pacientes ya dados de alta por endocrino. Se utiliza la encuesta PedsQL versión 4.0 que evalúa dimensiones del bienestar pediátrico, incluyendo el funcionamiento físico, emocional, social y escolar. Consta de 30 preguntas sobre situaciones que pueden resultar un problema para los pacientes en el último mes. Las preguntas se responden con una escala del 0 (nunca) al 4 (casi siempre). En el estudio se incluye preguntas sobre la afectación que les supone en el día a día el problema endocrino y el tratamiento recibido y sobre la satisfacción con la consulta de endocrino.

Resultado

Se invitó a participar a 46 pacientes, de los cuales 36 pacientes respondieron (17 mujeres y 19 varones). 38 pacientes derivados desde consulta de endocrinología (tasa de respuesta 84,2%) y 8 desde oncología (tasa de respuesta de 37%). Los diagnósticos oncológicos más comunes: tumores del sistema nervioso central (58,3%), leucemias (16,7%), neuroblastomas (8,3%). Los diagnósticos endocrinos más comunes: Déficit de GH (25%) (+ talla baja sin tratamiento (22,2%)), hipotiroidismo (22,2%), panhipopituitarismo (19,4%), diabetes insípida central (8,3%) y obesidad (8,3%). El 69,4% de las encuestas fueron contestadas con ayuda de un cuidador femenino. Los resultados indicaron un buen funcionamiento físico, destacando mayores dificultades en juegos activos y cansancio frecuente. En el ámbito emocional, los pacientes reportaron sentirse poco tristes, pero mostraron mayor tendencia a la irritabilidad. El funcionamiento social fue positivo, aunque en ocasiones tienen problemas para seguir el ritmo de sus iguales. La dimensión peor valorada fue el funcionamiento escolar, principalmente por problemas para finalizar tareas y absentismo debido a consultas médicas. En general, refieren buen bienestar. Los pacientes con dos o más déficits endocrinos manifestaron mayor impacto en su día a día, aunque aquellos que toman dos o más medicaciones reportaron menor afectación que los que toman solo una. El grupo con obesidad e hipotiroidismo es el más impactado por su patología endocrina, mientras que los pacientes con diabetes insípida central señalaron mayor carga por el tratamiento. La satisfacción con la consulta de endocrino es alta.

Conclusión

Los pacientes oncológicos con secuelas endocrinas refieren buena calidad de vida. El funcionamiento escolar es el ámbito más afectado, lo que resalta la necesidad de un manejo interdisciplinar conjunto para reducir el absentismo. Es llamativo que, según la encuesta, pacientes con diagnósticos como panhipopituitarismo, que se esperaría asociar una mayor carga de enfermedad, refieran menor afectación que aquellos con patologías como la obesidad o el hipotiroidismo. Al tratarse de valoraciones subjetivas, se requieren más estudios para contextualizar mejor estos hallazgos

Tabla 1.

N=36	En el último mes, problema en ... 0 nunca - 4 casi siempre	Media	± DE	Media grupal ± DE
La salud física y las actividades	Caminar	1,67	± 1,04	1,81 ± 0,13
	Correr	1,83	± 1,08	
	Participar en juegos activos o hacer ejercicio	1,92	± 1,16	
	Coger objetos pesados	1,81	± 0,95	
	Bañarse	1,58	± 1,16	
	Ayudar a recoger sus juguetes	1,89	± 1,21	
	Tener dolor	1,86	± 1,05	
	Sentirse cansado/a	1,94	± 0,86	
Estado emocional	Tener miedo	1,69	± 0,82	1,78 ± 0,26
	Sentirse triste	1,56	± 0,84	
	Enfadarse	2,22	± 0,83	
	Tener dificultad para dormir	1,64	± 0,93	
	Estar preocupado/a	1,78	± 0,96	
Actividades sociales	Jugar con otros niños/as	1,71	± 1,15	1,81 ± 0,43
	Los otros niños/as no quieren jugar con él/ella	1,39	± 0,73	
	Los otros niños/as se burlan de él/ella	1,43	± 0,70	
	Poder hacer las mismas cosas que otros niños/as de su edad	2,19	± 1,09	
	Seguir el ritmo de los otros niños/as cuando juega con ellos/as	2,31	± 1,19	
Actividades escolares	Prestar atención en clase	1,94	± 1,17	1,98 ± 0,26
	Olvidar cosas	1,94	± 1,00	
	Acabar todas las tareas del colegio	2,28	± 1,00	
	Perder clase por no encontrarse bien	1,58	± 0,94	
	Perder clase por tener que ir al médico o al hospital	2,14	± 0,72	
Bienestar	Se siente feliz	3,46	± 0,85	3,33 ± 0,24
	Se siente bien consigo mismo	3,25	± 1,00	
	Se siente bien con su salud	3,17	± 0,94	
	Obtiene el apoyo de familiares y/o amigos/as	3,77	± 0,73	
	Piensa que le sucederán cosas buenas	3,29	± 1,03	
	Piensa que su salud será buena en el futuro	3,32	± 0,88	
	En general, ¿Como es la salud de su hijo/a?	3,03	± 0,91	
Endocrino	¿Cómo afecta en el día a día el problema endocrinológico a su hijo/a?	1,78	± 0,83	1,72 ± 1,07
	¿Cómo afecta en el día a día el tratamiento endocrinológico a su hijo/a?	1,67	± 0,89	
	¿Cómo de satisfecho esta con la consulta de Endocrinología pediátrica?	3,57	± 0,92	

Tabla 1: Cuestionario de calidad de vida con media de puntuaciones por preguntas y media con desviación estándar por dimensiones de funcionamiento evaluadas. DS: Desviaciones estándar. Apartado de bienestar y satisfacción con consulta de endocrino no plantean situaciones que pueden causar problema al paciente.

SP2/d1-086 *Suprarrenales*

EVOLUCIÓN Y MANEJO DE UN CASO DE CARCINOMA SUPRARRENAL METASTÁSICO COMPLICADO

Ariza Jiménez, Ana Belén[1]; Ariza Jiménez, José Antonio[2]; García Aldana, David[1]; Mateos González, Elena[1]; De la Cámara Moraño, Carmen[1].

[1]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [2]Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

Introducción

Los signos de virilización pueden constituir la única clínica de debut de ciertos tumores, por lo que es importante su estudio.

Objetivos y métodos

Descripción de la presentación y manejo del carcinoma suprarrenal infantil y sus complicaciones, para difusión, dada su escasa frecuencia en la clínica.

Caso clínico

Presentamos niña de 3 años con vello púbico de 6 meses de evolución, acné y flujo vaginal intermitente. AF de neoplasias en rama paterna, ,y durante la enfermedad de la paciente diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas en el padre, BCRA2 mutado.

No uso de productos hormonales. A la exploración antropometría normal, P2S1A1 y clítoris elongado de 2,5 cm. Edad ósea adelantada de 6 años y 10 meses y analítica basal con 17-OHP y cortisol normal, pero testosterona aumentada. Ecografía normal. Se amplía a 17-beta pregnenolona (normal), se repite testosterona (elevada), y ecografía que muestra riñón izquierdo desplazado por masa suprarrenal heterogénea con zonas calcificadas y otras hipoecoicas, redondeadas de 9 × 7 cm. En TAC y RM se aprecian 4 nódulos pulmonares de distribución bilateral, el mayor de 6 mm en segmento 6 LII. Nódulo tercio medio riñón izquierdo 8 mm, hiperintenso en T2 y con realce tras contraste, compatible con lesión metastásica. Se diagnostica de carcinoma suprarrenal izquierdo estadio IV. Se realiza adrenalectomía radical izquierda, con confirmación histológica. Genética negativa. Inicia quimioterapia (protocolo ARAR0332), mitotano 3.750 mg/día, hidrocortisona 15 mg/m^2/día y fludrocortisona 0,2 mg/día. Durante su evolución requiere aumentar hidrocortisona hasta 100 mg/m^2/día por hasta 5 crisis adrenales en un año, no coincidentes con cirugías ni infecciones. Finalmente, ingresa para cortisol seriado determinándose dosis exactas y horas a las que precisa pauta con hidrocortisona. Al alta hidrocortisona 84 mg/m^2/día + cloruro sódico + fludrocortisona 0,3 mg, no permitiendo descensos a pesar de bajada de mitotano. Metastasectomías exitosas.

Inicia episodios, coincidentes con infecciones, de dolor abdominal y sangrado marronáceo profuso, con diagnóstico de pubertad precoz periférica que en principio se controla con tamoxifeno, precisando ascenso a dosis máxima, tranexámico y progesterona, por sangrados con infecciones intercurrentes. Finalmente inicia pubertad precoz central diagnosticada con luforan, asociando gonadorelina al tratamiento. Se detecta raquitismo vitamina D resistente tipo 2 controlado con colecalciferol 8500 UI/día.

Se objetiva captación leptomeníngea focal puntiforme, y en ambos lóbulos hepáticos hiperintensidad de señal en T2 mal definidas, que en difusión se muestran más hiperintensas y bien definidas (mayor de 6,4 mm), sin clara restricción. No se identifican en T1 ni tras contraste. Se identifican como nódulos de regeneración y se sustituye progesterona y tamoxifeno por letrozol. Tras 5 años de tratamiento, inicia de bajada de mitotano a 2250 mg/día, por lo que se realiza nueva seriación de cortisol en 24 horas permitiendo descenso de dosis de hidrocortisona a 42 mg/m^2/día. En la actualidad continua descenso de mitotano hasta 250 mg/día para retirada y descenso de hidrocortisona hasta 31 mg/m^2/día, presentando crisis adrenales si se intenta continuar descenso.

Conclusiones

- La aparición de vello púbico en edades tempranas debe ser motivo de estudio y seguimiento, ya que aunque los tumores adrenales en niños son raros, suelen ser malignos.
- La seriación de cortisol en 24 horas fue útil en nuestro caso para establecer las dosis y horas de tratamiento, siendo los requerimientos muy elevados por el mitotano
- Nuestra paciente asoció pubertad precoz periférica y central, menorragias, nódulos de regeneración hepáticos, y raquitismo vitamina D resistente como complicaciones
- Las menorragias secundarias se controlaron con tranexámico y progesterona

SP2/d1-087 *Suprarrenales*

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA EN PEDIATRÍA: UNA ENTIDAD RARA, PERO GRAVE

Murillo Valles, Marta; Gómez Puig, Julia; Castiello, Francesca; Vázquez Sanmiguel, Federico; Valls Llussà, Aina.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISRp) o hipocortisolismo es una enfermedad rara en pediatría. De inicio insidioso, puede ser muy grave, especialmente si no se sospecha a pesar de una presentación clínica característica. Su etiología más frecuente en la infancia es hereditaria, al contrario que en adultos cuyo origen más frecuente es el adquirido. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la primera causa en el periodo neonatal, y la forma autoinmune o enfermedad de Addison lo es en edades más tardías. Ésta se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes conformando un Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA). Existen otras causas menos frecuentes normalmente asociadas a otras enfermedades.

El objetivo del estudio es analizar los pacientes diagnosticados de ISRp en un hospital de tercer nivel.

Método

Estudio observacional unicéntrico retrospectivo en el que se evalúan todos los casos de ISRp (excluyendo la HSC) de diagnóstico en edad pediátrica (menores de 18 años) en los últimos 20 años. Se recogen datos demográficos, etiología, características al diagnóstico y tratamiento extraídos de las historias clínicas.

Resultados

Se recogieron seis pacientes diagnosticados entre 2004 y 2024.

Al diagnóstico la media de edad fue de 13,6 años (intervalo 7-13 años) y la mayoría de sexo masculino (5 de 6, 83%). En cuanto a la sintomatología, 5 pacientes (83%) debutaron con crisis adrenal a pesar de presentar sintomatología crónica insidiosa de semanas de evolución (media de 2 semanas, intervalo 3-30 días), 2 de ellos precisaron ingreso en UCI; un paciente se diagnosticó prácticamente asintomático por cribado debido a su enfermedad genética. El síntoma, signo y alteración analítica más frecuentes fueron la astenia, la hiperpigmentación cutáneo-mucosa, y la hiponatremia/hiperpotasemia. En cuanto a la etiología, 5 son por causa autoinmune (83%) y 1 caso por Adrenoleucodistrofia ligada al X (17%). Tres de las 5 causas autoinmunes se engloban dentro de un SPA (todos SPA tipo 2) siendo el hipocortisolismo de diagnóstico posterior al resto de enfermedades.

Respecto al tratamiento, todos los pacientes reciben tratamiento combinado con hidrocortisona y fludrocortisona desde el diagnóstico.

Conclusión
La ISRp en Pediatría es una entidad rara, pero con un alto riesgo de crisis adrenal, por lo que debemos tenerla presente ante un paciente con hiponatremia, hipoglucemia e hipotensión, especialmente si presentan previamente alguna enfermedad autoinmune. En nuestro centro hemos observado una elevada incidencia de presentación en forma de SPA 2, típico de edades tardías, lo que refuerza la importancia de prever la aparición de ISRp ante la sintomatología descrita en pacientes con autoinmunidad, para evitar crisis adrenales graves.

Tabla 1.

Caso	Sexo (V/M)	Edad al diagnóstico (años)	Etiología	Crisis adrenal	ACTH al diagnóstico (pg/mL)	Na/K al diagnóstico (mmol/L)	Sintomatología previa (días)	Ingreso en UCI
1	V	13	Autoinmune (SPA2) -hipotiroidismo -DM1	si	No consta	126/5.6	No consta	No
2	V	7	X-ALD	no	>1200	135/4	No	No
3	V	13	Autoinmune (SPA2) -hipotiroidismo -DM1	si	no consta (96.4 en España)	112/6	7	No
4	V	15	Autoinmune (SPA2) -hipotiroidismo -DM1	si	1249	129/4.6	4	Sí
5	M	17	Autoinmune (ISRp aislada)	si	1972	124/4.8	14	Sí
6	V	17	Autoinmune (ISRp aislada)	si	>1500	121/4.2	30	No

SP2/d1-088 *Suprarrenales*
SÍNDROME DE CUSHING YATRÓGENO
Almoguera Díaz Flores, Celia; Marbán Calzón, Mercedes; Pascual Morcillo, Carla; Gómez Áscariz, Almudena; Sahori Merino, Lola; González Jimeno, Alicia.

Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
El síndrome de Cushing yatrógeno es la causa más frecuente de hipercortisolismo exógeno en la infancia y adolescencia. La administración prolongada de glucocorticoides como parte del tratamiento de diversas patologías puede conllevar a la aparición clínica de un hipercortisolismo realmente evidente debido a la supresión de ACTH endógena, disminución de la síntesis adrenal de cortisol y por tanto la atrofia de las glándulas suprarrenales.

Descripción del caso
Lactante de 3 meses sin antecedentes de interés acude a Urgencias derivada desde su centro de salud por aumento de la ingesta y ganancia ponderal exponencial en los últimos 2 meses.

La madre comenta que aplica desde el mes de vida, durante 3 veces al día, corticoides tópicos de alta potencia (clobetasol propionato) en la zona del pañal por eritema. En la exploración física resalta un fenotipo cushingoide con obesidad grave generalizada, facies de luna llena, con ojos pequeños, boca en carpa, mejillas voluptuosas y acúmulo de grasa bitemporal y en cuello. Antropometría: Peso 8,62 kg (p>99, 2,72 DE), Longitud 60,5 (p35, -0,4 DE) e IMC 23,55% (p>99. 5 DE).

Se decide su hospitalización para estudio y realización de test de ACTH (vía intramuscular), junto con niveles de ACTH y cortisol basal y analítica completa con perfil tiroideo, hepatorrenal y lipídico.

En el test de ACTH se objetivó una ACTH disminuida (6,2 pg/mL) junto con cifras de cortisol basal de 1,53 ng/dL y pico de 11,2 y 11,3 ng/dL a los 30 y 60 minutos, respectivamente.

Evolución
La paciente durante su ingreso se mantuvo estable, y se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis fisiológica (13 mg/m^2/día) sin incidencias.

Seguimiento estrecho en Consultas de Endocrinología Pediátrica con mejoría de la clínica cushingoide, de la composición corporal; y analítica con resultados en último test de ACTH: cortisol basal 6,44 ng/dL y pico a los 60 minutos de 18,9 ng/dL y ACTH 16,8 pg/mL, por lo que se consiguió disminuir tratamiento de sustitución hasta suspender al 3º mes de su inicio.

No se pudo continuar el seguimiento de la paciente por traslado a su país de origen aunque se le proporcionó información por escrito.

Conclusiones
El uso indiscriminado de corticoides tópicos o sistémicos como tratamiento para enfermedades cu-

táneas puede ocasionar serios efectos adversos. Si bien la administración tópica reduce la posibilidad de su aparición, esto no significa que esté exenta de ellos.

Cuando se pautan estos fármacos debemos tener en cuenta que aparte del efecto secundario intrínseco del tratamiento, existen varios factores que pueden modificar la absorción y por tanto agravar las consecuencias: la potencia del corticoide, el tipo de preparación, las cantidades y frecuencia utilizadas, la superficie a tratar, la edad del paciente…

Ante un Síndrome de Cushing yatrógeno tenemos que saber que la supresión del eje es reversible y que se recuperará al bajar la dosis o interrumpir el tratamiento. Sin embargo, es importante recordar que no puede finalizarse de manera brusca sino gradualmente o sustituyendo con dosis de hidrocortisona fisiológicas como se hizo en nuestra paciente para evitar una insuficiencia adrenocortical.

SP2/d1-089 *Suprarrenales*

RELACIÓN DE LOS NIVELES DE INSULINA CON FACTORES PERINATALES Y CLÍNICO-METABÓLICOS EN PACIENTES CON PUBARQUIA PRECOZ AISLADA

Sánchez Escudero, Verónica; Ortiz Santamaría, María; López Sánchez, Patricia; Expósito Raspeño, Mónica; García Lacalle, Concepción; González Vergaz, Amparo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

Los niveles de insulina parecen ser un factor importante para la secreción de andrógenos, mediado además por la adiposidad.

Objetivos

Analizar en una cohorte de niños y niñas con pubarquia precoz aislada la relación entre los niveles de insulina y diversos factores familiares, perinatales y clínicos-metabólicos.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes diagnosticados en consulta de Endocrinología Infantil en 2024 de pubarquia precoz aislada entre los 5 y 8 años de edad (niñas) o 9 años (niños), todos prepuberales, no PEG. Se recogieron antecedentes perinatales y se analizaron antropometría, perímetro abdominal, composición corporal por bioimpedanciometría en primera consulta. Se recogió glucemia, perfil lipídico, insulina, IGF1 y andrógenos. La insulina se determinó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Las desviaciones estándar de la insulina e índice HOMA se calcularon a partir de valores de referencia de nuestra población según sexo y edad. Los andrógenos fueron determinados por quimioluminiscencia. Análisis estadístico con SPSS21.0. Nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes (75% mujeres) con edad media en primera consulta de 7,8 ± 0,89 años en varones y 7,2 ± 1,04 años mujeres.

Los niveles de insulina e índice HOMA en desviación estándar (DE) medios fueron de +0,70 DE ± 0,46 y +0,43 DE ± 0,49 en niños y +0,32 DE ± 0,27 y 0,31 DE ± 0,29 en niñas, respectivamente. 4 pacientes (10%) presentaron insulinorresistencia (2 varones, 2 mujeres); 22,5% mostraban sobrepeso/obesidad.

Los hijos de madre con SOP (12,5%) tenían un IMC-DE (1,65 ± 1,00 DE versus 0,51 ± 0,22 DE; $p = 0,04$) y un perímetro abdominal (72,5 ± 4,35 cm versus 62,9 ± 1,79 cm $p = 0,01$) respecto a hijos de madre sin SOP significativamente superior aunque no asociado a peor perfil metabólico. También obtuvimos estos resultados en aquellos pacientes con una aceleración de la maduración ósea.

Se objetivó una correlación positiva significativa entre niveles de insulina (en DE) e IMC-DE ($r = 0,36$; $p = 0,03$), masa grasa ($r = 0,74$; $p < 0,001$), índice TG/HDL ($r = 0,43$; $p = 0,002$) e índice TyG ($r = 0,67$; $p = 0,001$). No encontramos correlación con el perímetro abdominal ni con los niveles de andrógenos a excepción de con los niveles de 17 hidroxiprogesterona en varones ($r = 0,70$; $p = 0,03$).

Se comparó el perfil metabólico de pacientes que habían recibido los primeros meses de vida alimentación con lactancia materna exclusiva respecto a fórmula artificial mostrando niveles de insulina y HOMA superiores en el segundo grupo de forma significativa, sin mayor adiposidad asociada ni diferencias del perfil lipídico (ver tabla 1). Analizando exclusivamente los pacientes con normopeso estos mismos resultados se mantienen.

Además, encontramos una relación inversa entre el tiempo de lactancia materna y los meses de aceleración ósea: 15,30 ± 3,9 meses de lactancia para aquellos con edad ósea acorde versus 7,07 ± 1,36 meses para los de edad ósea acelerada ($p = 0,04$).

Conclusiones

1. En nuestra cohorte de pacientes con pubarquia precoz aislada los niveles de insulina y HOMA presentan una correlación positiva con el IMC-DE y la masa grasa.

2. La alimentación en los primeros meses de vida es determinante en su perfil metabólico: aquellos con lactancia materna exclusiva mostraron unos niveles de insulina y HOMA similar a la media poblacional mientras que los alimentados con fórmula presentaban niveles superiores, sin diferencias significativas en la adiposidad ni en el nivel de andrógenos.
3. Se precisan más estudios centrados en factores familiares, perinatales y de los primeros meses de vida para conocer las posibles comorbilidades de la pubarquia precoz aislada.

Tabla 1. Diferencias de parámetros clínico-analíticos en pacientes con pubarquia precoz aislada en función del tipo de alimentación (lactancia materna exclusiva versus fórmula artificial).

	Lactancia Materna	Fórmula Artificial	Significación
PRN-DE	0,16 ±0,17	-0,48 ±0,25	p=0,14
LRN-DE	0,38 ±0,23	-0,53 ±0,28	**P=0,02***
Peso-DE	0,62 ±0,27	0,85 ±0,48	P=0,66
Talla-DE	0,75 ±0,24	0,29 ±0,30	P=0,26
IMC-DE	0,33 ±0,23	0,85 ±0,45	P=0,27
Perímetro abdominal (cm)	62,36 ±2,15	65,12 ±3,58	P=0,48
Masa grasa (kg)	7,95 ±4,45	10,23 ±2,13	P=0,29
Porcentaje masa grasa (%)	23,50 ±2,08	23,90 ±2,90	P=0,88
Glucosa (mg/dl)	82,47 ±1,10	86,63 ±2,03	P=0,09
Insulina (mcu/ml)	6,18 ±1,00	9,86 ±1,10	**P=0,04***
Insulina-DE	0,11 ±0,25	1,21 ±0,52	**P=0,04***
I.HOMA	1,19 ±0,21	2,17 ±0,43	**P=0,03***
I.HOMA-DE	-0,01 ±0,24	1,30 ±0,60	**P=0,02***
Colesterol total (mg/gl)	171,27±5,50	161,24 ±9,28	p=0,34
Col-LDL (mg/dl)	106,40 ±4,76	96,33 ±10,31	p=0,31
Col-HDL (mg/dl)	54,30 ±2,26	55,00±2,46	p=0,87
Triglicéridos (mg/dl)	53,80 ±5,84	55,00 ±4,46	p=0,89
DHEA-S (mcg/dl)	88,03 ±9,96	105,00 ±25,17	p=0,45
Androstendiona (ng/ml)	0,46 ±0,04	0,46 ±0,04	P=0,96
17 OHprogesterona (ng/ml)	1,01 ±0,11	1,09 ±0,18	p=0,91
Testosterona total (ng/ml)	0,12 ±0,01	0,14 ±0,01	p=0,20
IGF1-DE	0,81 ±0,11	0,86 ±0,12	p=0,85

SP2/d1-090 *Suprarrenales*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS DE UNA COHORTE DE NIÑOS Y NIÑAS CON PUBARQUIA PRECOZ AISLADA

Ortiz Santamaría, María; Sánchez Escudero, Verónica; Expósito Raspeño, Mónica; López Sánchez, Patricia; García Lacalle, Concepción; González Vergaz, Amparo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción
La pubarquia precoz asilada es una entidad relativamente frecuente, pero de la que aún quedan muchos factores por dilucidar, como las posibles comorbilidades asociadas.

Objetivo
Analizar las características de una cohorte de niños y niñas con esta entidad, la prevalencia de alteraciones metabólicas y su posible relación con los niveles de andrógenos.

Material y métodos
Se incluyeron pacientes diagnosticados en consulta de Endocrinología Infantil en 2024 de pubarquia precoz aislada entre los 5 y 8 años de edad (niñas) o 9 años (niños), prepuberales y no PEG. Se analizaron antropometría, perímetro abdominal (PA), composición corporal por bioimpedanciometría en primera consulta. La insulina se determinó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Las desviaciones estándar de la insulina e índice HOMA se calcularon a partir de valores de referencia de nuestra población. Los andrógenos fueron determinados por quimioluminiscencia. Análisis estadístico con SPSS21.0. Nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyeron 40 pacientes (75% sexo femenino) con una edad media en primera consulta de 7,8 ± 0,89 años en varones y 7,2 ± 1,04 años mujeres. La antropometría media al nacimiento fue peso: +0,02 DE y longitud: +0,08 DE. 10% de los embarazos fueron por FIV, y 38 nacidos en España. Respecto a la etnia, 29 eran españoles, 5 latinos, 3 países del Este y 3 árabes.

12,5% de las madres tenía diagnóstico de SOP por un facultativo y 10% hirsutismo aislado. La edad media de menarquia materna fue 11,98 ± 1,32 años.

La antropometría en primera consulta fue: peso +0,83 DE ± 1,48; Talla +0,65 DE ± 1,13; IMC +0,61 DE ± 1,3; PA 64 cm ± 10,25 (+0,99 DE) y porcentaje de masa grasa 23,11% ± 9,12; sin diferencias significativas según sexo aunque tendencia de los varones a mayor IMC y PA. 1 paciente fue diagnosticado de sobrepeso y 8 de obesidad (22,5%; 4 varones, 5 mujeres).

Ningún paciente presentaba Síndrome Metabólico ni alteraciones glucémicas pero sí 4 de ellos insulinorresistencia. 4 tenían valores de LDL> 130 mg/dL y otros 3 HDL ≤40 mg/dL.

Los niveles medios de DHEA-S, androstenodiona, 17 hidroxiprogesterona y testosterona fueron de 91,88 ± 55,56 µg/dL, 0,47 ± 0,22 ng/mL, 1,02 ± 0,50 ng/mL y 0,12 ± 0,44 ng/mL respectivamente. En 10 pacientes se solicitó test de ACTH y en 2 el estudio molecular de 21-hidroxilasa mostró la presencia de una variante leve en heterocigosis.

Los niveles medios de IGF1-DE fueron +0,81 DE ± 0,53. Un 51,5% de los pacientes mostraba una edad ósea acorde a su cronológica y en un 48,5% estaba adelantada.

Excluyendo a los 2 pacientes prematuros, encontramos una correlación negativa significativa entre los valores de DHEA-S y el peso al nacimiento ($r = -0,47$; $p = 0,008$) y positiva con los niveles de glucosa ($r = 0,39$; $p = 0,018$), índice TG/HDL ($r = 0,58$; $p = 0,001$)

y meses de aceleración de edad ósea (r = 0,55; p = 0,003). También existía una correlación positiva entre los valores de 17 hidroxiprogesterona y el PA (r = 0,45; p = 0,02), IMC-DE (r = 0,42; p = 0,01) y porcentaje de masa grasa (r = 0,58; p = 0,001). Los valores de estos andrógenos en pacientes obesos tienden a ser ligeramente superiores a pacientes con normopeso (tabla 1).

Conclusiones

1. Nuestra cohorte de pacientes con pubarquia precoz aislada presenta una tasa de sobrepeso/obesidad del 40% en varones y 16,6% en mujeres.
2. En niños nacidos a término existe una correlación negativa significativa entre el peso al nacimiento y los niveles de DHEA-S.
3. Los niveles de DHEA-S y 17 hidroxiprogesterona presentan una correlación positiva significativa con parámetros clínicos y analíticos asociados a adiposidad.

Tabla 1. Valores de andrógenos en pacientes con normopeso versus pacientes obesos.

Andrógenos	IMC-DE < 2DE	IMC-DE ≥ 2DE	Significación
DHEA-S (mcg/dl)	89,25 ±10,12	95,87 ±15,34	P=0,88
Androstendiona (ng/ml)	0,47±0,04	0,40±0,09	P=0,29
17 hidroxiprogesterona (ng/ml)	0,92±0,10	1,14±0,16	P=0,41
Testosterona total (ng/ml)	0,12±0,00	0,12±0,18	P=0,34

SP2/d1-091 *Suprarrenales*

ADRENARQUIA PRECOZ RÁPIDAMENTE PROGRESIVA: CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Apolo Campoverde, Valeria; Rodríguez Fernández, María Teresa; Moreno Romero, Carmen; Remedios Mateo, Laura; Torres del Nuevo, Ainhoa; Corredor Andrés, Beatriz.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción

El carcinoma adrenocortical (CAC) es una neoplasia maligna endocrina poco frecuente, con un pronóstico desfavorable, su incidencia es de 0,2-0,3/1.000.0000 en menores de 20 años, presentándose con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. A diferencia de los adultos, el CAC en la infancia se caracteriza por una elevada producción de andrógenos, por lo que ante un niño o niña con sospecha de adrenarquia precoz y virilización rápidamente progresiva se debería considerar como diagnóstico diferencial.

El diagnóstico se basa en determinaciones hormonales y pruebas de imagen, requiriendo un diagnóstico diferencial con el feocromocitoma y neuroblastoma.

Descripción caso clínico

Lactante de 14 meses derivada a la consulta de Endocrinología Pediátrica por pubarquia. Sin antecedentes perinatales de interés, procedente de Rumanía, no realizado cribado endocrinometabólico ni vacunación por decisión materna.

Refieren aparición de vello púbico a los 7 meses de edad, asociado a aumento de vello en espalda y miembros inferiores junto con ganancia ponderal. Exploración física: Peso 12,08 kg (p93, 1,55 DE), Longitud 83 cm (p97, 2,05 DE) Perímetro cefálico 47 cm (p70, 0,55 DE), Tensión arterial sistólica 130 mmHg (p>99, 3,83 DE) y diastólica 88 mmHg (p>99, 3,97 DE), genitales externos virilizados con hipertrofia de labios menores y clitoromegalia. S1P3Aa. Tanner 1.

Se solicita estudio de primer nivel de hiperandrogenismo: testosterona libre calculada 348,69 pmol/L (3,20-29,50), Sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) >1000,0 µg/dL (1,7-15,7), 17 OH Progesterona 17,20 ng/mL (0,05-0,9) y Androstenediona delta-4 >10,0 ng/mL (0,3-3,3), IGF-1 361 ng/mL (22-145) IGFBP-3 3,39 (1,38-4,1). Edad ósea: 3 años.

Dada la rápida progresión de clínica con cifras extremadamente elevadas de andrógenos se sospecha tumor virilizante y se solicita ecografía abdominal visualizándose masa suprarrenal izquierda. Se amplia estudio con RM abdominal: Se visualiza glándula suprarrenal izquierda sustituida por una masa de aproximadamente 50 × 42 × 52 mm (AP × T × CC) de contornos lisos bien delimitada, de aspecto no infiltrativo (Figura 1).

Se realiza resección completa de la masa y suprarrenalectomía izquierda; con estudio anatomopatológico compatible con carcinoma adrenal cortical sin evidencia de infiltración adenopática y de grasa perirrenal.

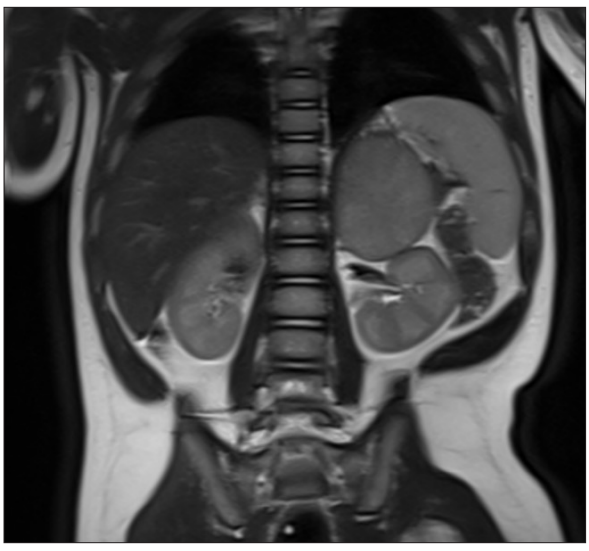


Figura 1.

Tras exéresis tumoral mantiene HTA por lo que se inicia tratamiento con amlodipino con lo que se consigue mantener tensiones normales retirándose posteriormente. Analítica hormonal tras exéresis con andrógenos en descenso (prepuberales)

Se solicita estudio genético para descartar síndromes asociados a esta patología, detectándose la variante c.198_213delTGAAGTTTCAGACAAT (u.Ile66MetfsTer5) clasificada como probablemente patógena en heterocigosis en el gen *PMS2*. Variantes patógenas en este gen se han asociado a síndrome de Lynch 4 siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante. Los familiares niegan antecedentes de neoplasias conocidas en la familia.

Conclusiones

- El carcinoma adrenocortical en la infancia puede ser esporádico o ligado a un síndrome con predisposición a neoplasias, por lo que es importante realizar un estudio genético.
- Este carcinoma tiene un pronóstico muy desfavorable, con una tasa de supervivencia del 30% a 5 años, excepto en tumores pequeños con resección completa, por lo que precisa de un seguimiento estrecho con imágenes PET-TAC.

SP2/d1-092 *Suprarrenales*

HIPOALDOSTERONISMO: ¿QUÉ PUEDE HABER DETRÁS DE UN NEONATO QUE NO RECUPERA EL PESO DEL NACIMIENTO?

Rivas Medina, María[1]; Montero Salas, Amparo[2]; Lechón Caballero, María del Carmen[1]; Mesa Vázquez, Juan Francisco[1]; Acero Cerro, Cristina Victoria[1]; Plácido Paias, Raquel[3].

[1]Hospital de Mérida, Mérida, España; [2]Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España; [3]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

El hipoaldosteronismo es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por una deficiencia en la producción de aldosterona, hormona crucial para la regulación del sodio y del volumen de líquido extracelular.

La aldosterona es la hormona mineralocorticoide más importante, estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos renales distales y su ausencia produce un síndrome pierde sal.

Este trastorno puede presentarse de manera congénita con herencia autosómica recesiva por mutaciones del gen CYP11B2 que codifica la enzima aldosterona sintetasa, esencial para la síntesis de aldosterona; o adquirida (hipoaldosteronismo hiporreninémico, sobre todo en pacientes con afectación renal).

Es importante diferenciarlo del pseudohipoaldosteronismo que se caracteriza por una resistencia a la acción de la aldosterona (que suele estar elevada).

Descripción del caso

Neonata de 20 días que ingresa por escasa ganancia ponderal sin recuperación del peso del nacimiento. Parto por cesárea programada por dos cesáreas anteriores con embarazo controlado y sin complicaciones. Peso al nacimiento de 3540 g. Como antecedentes familiares de interés destacan: consanguineidad de los progenitores y primo segundo con hipoaldosteronismo primario autolimitado (resuelto a los 4 años).

La familia refiere que la paciente realiza tomas completas con sensación de saciedad tras las tomas y sin presentar irritabilidad. No existe otra sintomatología de interés.

Al ingreso pesa 3370 g. La PA 94/59 mmHg (p78/98). La exploración física general fue normal, sin signos de deshidratación y con genitales femeninos sin signos de virilización.

Se solicita analítica sanguínea en la que destacan hiponatremia 127 mmol/L e hiperpotasemia 7 mmol/L. Orina con hipernatriuria y con sistemático y sedimento normales. Gasometría capilar normal.

Ante sospecha clínico-analítica de insuficiencia suprarrenal con fallo de medro se inicia tratamiento empírico inicialmente con hidrocortisona 2 mg/kg y aportes de cloruro sódico con mejoría progresiva.

Previo al inicio de tratamiento se realiza analítica completa en la que destaca aldosterona 30 pg/mL, actividad de renina plasmática (ARP) 28,1 ng/mL/h y resto de estudio hormonal con niveles plasmáticos normales de ACTH, cortisol, 17-hidroxiprogesterona y andrógenos suprarrenales, excluyendo el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Ante el aumento de ARP junto a una concentración inapropiadamente normal-baja de aldosterona se planteó el diagnóstico de hipoaldosteronismo primario congénito que se confirmó posteriormente en el estudio genético con presencia en homocigosis de variante patógena en el gen *CYP11B2.*

Previo a recepción de estudio genético y tras descartar déficit de cortisol con sospecha de hipoaldosteronismo primario aislado se sustituye progresivamente

el tratamiento con hidrocortisona por fludrocortisona con buena evolución.

Actualmente la paciente tiene 18 meses y realiza tratamiento con fludrocortisona manteniendo iones normales y ARP dentro de valores normales sin necesidad de suplementos de sodio más allá de sal en las comidas.

Conclusiones
Ante un cuadro de hiponatremia con síndrome de pérdida salina (hipernatriuria) asociada en mayor o menor grado a hiperpotasemia y/o acidosis metabólica se debe sospechar hipoaldosteronismo. Entre los síntomas destacan vómitos, deshidratación y retraso en el crecimiento.

En nuestra paciente tanto el antecedente de consanguineidad en los padres como el antecedente familiar de déficit de aldosterona en un primo nos hizo sospechar de esta rara entidad que confirmamos con el estudio genético.

El tratamiento se basa en la administración de mineralocorticoides como la fludrocortisona para corregir los desequilibrios electrolíticos y conseguir normalizar el crecimiento y desarrollo del niño.

SP2/d1-093 *Suprarrenales*
CRISIS EPILÉPTICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME DE ALLGROVE
Sánchez de Valdés, Aracelis Margarita; Sánchez Ruiz, Daniel.

Hospital Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de Allgrove también llamado triple AAA (alacrimia, acalasia y adrenoinsuficiencia), es una enfermedad rara con prevalencia desconocida. Se hereda de forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen *AAAS* (12q13), que codifica la proteína ALADIN. La alacrimia suele ser el primer signo clínico en manifestarse en los primeros meses de vida, aunque la disfagia causada por la acalasia del cardias suele ser el síntoma guía que conduce al diagnóstico. La insuficiencia suprarrenal suele ser de aparición más tardía, durante la adolescencia o incluso edad adulta. La asociación con clínica neurológica es poco frecuente, de aparición progresiva y pueden afectar el sistema nervioso central, periférico o autónomo, mostrando manifestaciones muy heterogéneas y variadas. Su aparición constituye el denominado síndrome “cuádruple A”.

Descripción del caso
Se presenta un caso clínico de un paciente varón de 3 años y 6 meses que acude a Urgencias por crisis convulsiva secundaria a hipoglucemia grave.

Entre los antecedentes familiares, destaca padres consanguíneos naturales de Marruecos. Antecedentes obstétricos y perinatales sin interés, destaca episodio de hipotonía en contexto de vómitos y diarreas a los 3 años, no estudiado.

En analítica sanguínea de primer nivel realizada en muestra crítica a su llegada a Urgencias presenta glucemia de 10 mg/dL, ionograma y amonio normales, insulina y péptido C suprimidos con cetonemia positiva. Muestra para cortisol insuficiente.

Ingresa en planta de hospitalización para completar estudio. Se realiza exploración física completa, con genitales masculinos normoconfigurados, no signos de hiperpigmentación. Antropometría: peso 15,6 kg (-0,25 DE), talla 105 cm (1,15 DE). IMC 14,15 kg/m^2 (-1,04 DE). Sc 0,67 m^2. Durante su ingreso no presenta nuevos episodios de crisis convulsivas y mantiene valores de glucemia capilar normales. Se amplía estudio analítico, obteniéndose iones, glucosa plasmática, 17-Oh progesterona, andrógenos, aldosterona y ARP normales. Resultado de cortisol plasmático matutino de 1,1 ug/dL (12-35) y ACTH > 1500 pg/mL (4,7-48,8), por lo que se inicia tratamiento con hidrocortisona a 20 mg/m^2/día ante sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria sin pérdida salina.

En el seguimiento en consultas externas se solicitan anticuerpos antiadrenales y ácidos grasos de cadena larga que se encontraron en rango de normalidad. Se solicita RM suprarrenal, sin hallazgos patológicos de interés. Se realiza estudio genético con exoma clínico dirigido donde se detecta una variante homocigota en gen *AAAS* que afecta a la región de splicing (*c.1331+1G>A)*, descrita como causante de la enfermedad.

A los 4 años inicia clínica de alacrimia y disfagia, por lo que se remite a consulta de Oftalmología y Digestivo. Se confirma en estudio endoscópico acalasia de cardias sin estenosis. Posteriormente, presenta ataxia y retraso en el desarrollo por lo que inicia seguimiento en consultas de Neurología.

Mantiene controles clínicos y analíticos en consulta de Endocrinología pediátrica, sin presentar nuevos episodios de crisis de insuficiencia suprarrenal. Actualmente presenta 9 años, antropometría normal, Tanner I. Realiza tratamiento con hidrocortisona (13 mg/m^2/día) y lágrimas artificiales.

Conclusión
Aunque es una causa poco común, el síndrome de Allgrove puede tener como primera manifestación una crisis suprarrenal. La acalasia y alacrimia son alteraciones que pueden aumentar el índice de sospecha diagnóstica pero no siempre se manifiestan al inicio pudiendo aparecer de forma más tardía.

SP2/d1-094 *Suprarrenales*
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA AUTOINMUNE: A PROPÓSITO DE TRES CASOS
Sánchez-Garrido Jiménez, Inmaculada; Ruiz Márquez, José Antonio; López Teijeiro, Marta; Ontoria Betancort, María Cristina; Díaz Martín, Cristina; García De Pablo, Inés.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
La insuficiencia suprarrenal (ISR) primaria tiene una incidencia baja, pero es importante sospecharla y diagnosticarla dada su potencial gravedad. La principal causa fuera del periodo neonatal, exceptuando la retirada brusca de corticoides, es la autoinmune (AI), formando parte en muchas ocasiones de síndromes poliglandulares autoinmunes (SPGA).

Descripción/evolución de los casos
Caso 1: varón de 14 años que ingresa por hiponatremia grave. Refiere cuadro de tres semanas de anorexia progresiva, náuseas, mareos, apatía, fatiga y pérdida de peso de 5,2 kg en 7 meses. Exploración física: hiperpigmentación cutánea e hipotensión arterial (87/43 mmHg, p<50). En pruebas realizadas se objetiva hiponatremia (122 mmol/L), hiperpotasemia (5,9 mmol/L) asociada a glucemia de 54 mg/dL, osmolalidad plasmática baja (264 mOsm/kg) y natriuria elevada (95 mmol/L). Inicialmente se estabiliza con volumen. Ante la sospecha de crisis adrenal se administra bolo de hidrocortisona (100 mg), mejorando el estado clínico del paciente y los niveles de sodio. En estudio hormonal destaca cortisol disminuido (<1 µg/dL), ACTH elevada (106 pg/mL), renina elevada (19020 µUI/mL) y aldosterona baja (2,54 ng/dL). Se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis fisiológica y fludrocortisona a 78 µg/m^2/día, presentando buena evolución. En estudio etiológico se objetivan anticuerpos anti-21-hidroxilasa (13,51 VN: 0-1) y anticápsulas suprarrenales (1:80).

Caso 2: Varón de 13 años que ingresa por shock hipovolémico e hiponatremia. Presenta cuadro de debilidad progresiva, hiperpigmentación cutáneo-mucosa y pérdida de peso, tras 10 días de administración de la vacuna SARS-CoV-2, asociando vómitos en posos de café. Exploración física: deshidratación, hipotensión (66/24 mmHg), taquicardia (107 lpm) y relleno capilar enlentecido (3-4 s). En pruebas complementarias se objetiva glucemia (58 mg/dL), hiponatremia (126 mmol/L) con discreta hiperpotasemia (6,1 mmol/L) y acidosis metabólica (HCO_3 9 mmol/L). En estudio hormonal destaca cortisol basal < 1 µg/dL, ACTH > 2000 pg/mL, ARB 86,3 pg/mL. Estabilización inicial con volumen, drogas vasoactivas y bolos de hidrocortisona (100 mg) hasta en 4 ocasiones. Posteriormente disminución de hidrocortisona a dosis fisiológica y fludrocortisona a 55 µg/m^2/día, objetivando mejoría clínica y resolución de las alteraciones analíticas. En su evolución presenta derrame pleural bilateral que no precisa drenaje (máx 1 cm) y ascitis. En estudio etiológico, positividad para anticuerpos anti-21-hidroxilasa (15,5 VN: 0-1) y anticápsulas suprarrenales (1:80). Se descarta SPGA y otras causas. Evolutivamente buen control de la enfermedad con tratamiento sustitutivo, persistiendo los anticuerpos positivos.

Caso 3: Varón de 10 años sin antecedentes de interés que ingresa por cuadro de gastroenteritis en el contexto de infección por SARS-CoV-2, con deshidratación e hiponatremia. Exploración física: deshidratación, resto anodina. En pruebas complementarias presenta hiponatremia (123 mmol/L) con glucemia de 55 mg/dL, cortisol 2,6 µg/dL, ACTH 174 pg/mL y ARB 80,2 pg/mL. Se diagnostica de ISR primaria y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona con mejoría clínica. En estudio etiológico presenta positividad para anticuerpos anti 21-hidroxilasa (13,32 VN: 0-1) y anticápsulas suprarrenales (1:320). Descartado SPGA y otras causas. En su evolución se objetiva Ac antitransglutaminasa y endomisio positivos, en seguimiento por digestivo. Buena evolución con tratamiento sustitutivo.

Conclusión
La ISR tiene una incidencia baja, no obstante, es una patología grave, con riesgo de mortalidad, por lo que es importante sospecharla ante una clínica sugestiva para iniciar tratamiento sustitutivo y evitar complicaciones. En la etiología AI, los anticuerpos más frecuentes son los 21 hidroxilasa, como se objetiva en los casos presentados. La ISR requiere descartar otras enfermedades autoinmunes en su evolución.

SP2/d1-095 *Suprarrenales*
ADRENOLEUCODISTROFIA. SERIE DE CASOS
Ponce Chazarri, Laura[1]; Navarro Moreno, Constanza[1]; Gómez Gila, Ana Lucía[1]; Gómez Llorente, José Luis[2]; Pérez Hurtado De Mendoza, José María[3]; Muñoz Cabello, Beatriz[4].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil. HHUU Virgen del Rocío, Sevilla, Sevilla, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Princesa Leonor, Almería, Almería, España; [3]Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Infantil. HHUU Virgen del Rocío, Sevilla, Sevilla, España; [4]Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil. HHUU Virgen del Rocío, Sevilla, Sevilla, España.

Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es una enfermedad neurodegenerativa causada por mutaciones del gen *ABCD1.* La prevalencia es de 1:17.000 nacimientos. Se caracteriza por un acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en sustancia blanca cerebral, médula espinal, corteza adrenal y testículos; su aumento en plasma es el marcador diagnóstico. Los fenotipos clínicos son: adrenomieloneuropatía de progresión lenta, leucodistrofia cerebral (ADLC) y/o insuficiencia adrenal primaria (IAP).

La ALD-X es la causa más frecuente de IAP en varones menores de 15 años. El 80% de los varones afectos padecerán IAP a lo largo de su vida.

Objetivos

Revisión de siete casos de ALD-X. Se describen aspectos clínicos, pruebas complementarias y tratamiento al diagnóstico (Tabla 1) y evolutivos (Tabla 2).

Se diagnostica IAP en 6/7 pacientes (85,7%), con un rango de edad de 2 a 7 años. Es la forma de presentación en 2 pacientes (3 y 4), permitiendo la detección de lesiones cerebrales y TPH precoces. Los casos 5 y 6 presentaban alteraciones bioquímicas de IAP sin sintomatología. Ninguno ha presentado crisis adrenales ni precisa mineralocorticoides. Cinco casos (2, 3, 4, 6 y 7) tienen una ADLC y otro (5) se encuentra neurológicamente asintomático. El caso 1 presenta un TEA sin lesiones en resonancia. El caso 7 corresponde a una niña con importante afectación neurológica que asocia IAP, en la que se diagnóstica

Tabla 1.

Caso	Edad (años)	Sintomatología	AGCML	Mutación	IAP (ACTH/cortisol)	RM (escala Loes)
1	3	Trastorno del neurodesarrollo	Elevados	p.Arg189Gln	No 30 pg/mL/10,4 µg/dL	0
2	5	Hipertonía generalizada. Retraso psicomotor	Elevados	p.Arg324His	No 12,9 pg/mL/10,3 µg/dL	1
3	6	Hipoglucemias, deshidratación en procesos febriles leves Hiperpigmentación cutánea	Elevados	p.Gln574Argfs*62	Sí >1500 pg/mL/6,42 µg/dL	0
4	3	Hiperpigmentación cutánea. Decaimiento marcado en procesos febriles leves	Elevados	p.Gln574Argfs*62	Sí 707,4 pg/mL/8,56 µg/dL	0
5	6	Asintomático. Estudio de segregación	Elevados	p.Trp77Ter	Sí 843 pg/mL/<1 µg/dL	0
6	7	TDAH Inestabilidad y torpeza motora	Elevados	pLeu654Arg	Sí 243,2 pg/mL/8,4 µg/dL	12
7	2	Sd. Turner (45,X) Regresión psicomotora	Elevados	p.Gly131Trpfs*64	Sí >2000 pg/mL/1,3 µg/dL	-

Tabla 2.

Caso	Edad	Fenotipo neurológico	IAP (ACTH / cortisol)	RM (escala Loes)	Tratamiento
1	9	No progresión	No 13 pg/mL/ 3,5 µg/dL	0	Aceite de Lorenzo
2	10	ADLC no progresiva	No 10,4 pg/mL/ 12,3 µg/dL	1	Ninguno
3	8	ADLC progresiva	Sí 1100 pg/mL	2	Hidrocortisona. Leriglitazona Trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH)
4	6	ADLC progresiva	Sí 174,9 pg/mL	2	Hidrocortisona TPH
5	14	Asintomático	Sí 274,5 pg/mL	0	Hidrocortisona
6	8	ADLC rápidamente progresiva	Sí 314,7 pg/mL	18	Hidrocortisona. Leriglitazona
7	6 (exitus)	ADLC rápidamente progresiva	Sí 129 pg/mL	-	Hidrocortisona

en primer lugar síndrome de Turner (45,X) y seguidamente ADL-X, siendo un caso excepcional.

Conclusiones
Ante un diagnóstico de IAP en un niño menor de 15 años se debe descartar ADL-X.

- La IAP puede desarrollarse de forma precoz y ser asintomática.
- En varones con ADL-X la función suprarrenal debe monitorizarse periódicamente, con mayor intensidad hasta los 10 años.
- La normalización de ACTH no debe ser un objetivo terapéutico dado el grado de resistencia adrenal.
- La ADL-X es una enfermedad compleja que precisa seguimiento multidisciplinar. La creación de unidades de referencia y estudios multicéntricos resultan fundamentales para avanzar en su conocimiento y manejo.

SP2/d1-096 *Suprarrenales*
ESTUDIO DEL GRADO DE BIENESTAR PSICOSEXUAL EN PACIENTES MAYORES DE EDAD AFECTAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

García Fernández, Laura[1]; Oliva García, Laura[1]; Sanz Fernández, María[1]; Mora Sitjà, Marina[1]; Martínez Urrutia, María José[2]; Rodríguez Sánchez, Amparo[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
Las pacientes 46 XX con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD), forma clásica, presentan androgenización fetal con distintos grados de virilización de genitales externos. Como consecuencia de ello, pueden verse afectados aspectos físicos, psicológicos y sociales. Aunque el tratamiento médico ha evolucionado en los últimos años, persisten dificultades en la comprensión del impacto psicosexual y la calidad de vida de estas pacientes.

Objetivos
Evaluar el conocimiento sobre su enfermedad en pacientes diagnosticadas de formas clásicas de HSC y analizar aspectos psicosexuales derivados de esta patología con el fin de identificar necesidades mejorables en su manejo integral.

Materiales y métodos
Se realizó una encuesta estructurada a 6 pacientes mujeres, mayores de 18 años, con formas clásicas de HSC por déficit de 21OHD. Las preguntas abordaban aspectos sobre el conocimiento de la enfermedad e impacto consecuente de la patología a nivel de función genital, relaciones sexuales, percepción corporal, orientación sexual y relaciones sociales. Las respuestas se analizaron de manera cualitativa y cuantitativa.

Resultados
El diagnóstico de HSC se realizó en las 6 pacientes en periodo neonatal, en 4 de ellas a partir del programa de cribado neonatal y en 2 por sintomatología compatible (pérdida salina + genitales ambiguos). Cuatro pacientes presentaban forma de pérdida salina y dos virilizante simple. El diagnóstico molecular confirmó el diagnóstico clínico. En todas ellas se realizó cirugía feminizante antes de los 2 años de vida.

Los resultados de la encuesta muestran que, en relación con el conocimiento de la enfermedad, una paciente lo definió como “muy bueno”, cuatro como “bastante bueno” y una como “adecuado”, expresando todas ellas adherencia total a la medicación.

Atendiendo a la percepción de sus genitales, 2 pacientes se encontraban “satisfechas”, 3 manifestaron estar satisfechas, pero “les gustaría que pudiesen mejorar” y una expresó estar “muy descontenta”.

En cuanto a la percepción de género: cuatro pacientes se sentían “muy contentas” con su género femenino, mientras dos estaban “bastante contentas”. Dos pacientes señalaron haber sentido en algún momento el deseo de ser hombres.

En el ámbito de la sexualidad, cuatro pacientes identificaron preferencia exclusiva por parejas masculinas, mientras que dos manifestaron atracción por hombres y mujeres. Las 6 pacientes refirieron haber tenido relaciones sexuales. La edad de la primera relación sexual osciló entre 14-20 años. Dos de las 6 indicaron haber tenido problemas derivados del aspecto de sus genitales o de la falta de dilatación.

Respecto a la pregunta de haber alcanzado el orgasmo, 3 refieren haberlo conseguido tras estimulación del clítoris, 1 no ha alcanzado el orgasmo por dolor asociado a las relaciones sexuales, 1 no ha tenido oportunidad de experimentarlo y otra no ha respondido a esta pregunta.

En relación con la función genital, cuatro pacientes reportaron poder usar tampones sin dificultad, mientras que una no lo intentó y otra tuvo problemas. Por otro lado, tres afirman experimentar dolor durante y después de la penetración (Tabla 1).

Tabla 1.

PREGUNTA	OPCIONES	RESULTADOS
1. Conocimiento sobre la HSC	Muy bueno, bastante bueno, adecuado, pobre, no quiero responder	Muy bueno: 1/6, Bastante bueno: 4/6, Adecuado: 1/6
2. Quién informó sobre la enfermedad	Padre/Madre, endocrinólogo, cirujano, psicólogo/psiquiatra, no quiero responder	Padre/madre: 5/6, Endocrinólogo 6/6, Cirujano 1/6
3. Adherencia al tratamiento	Siempre, habitualmente, la mitad de las veces, pocas veces o nunca, no quiero responder	Siempre: 6/6
4. Impacto en relaciones sociales	Sí, No	Sí: 2/6 (incontinencia, miedo a mostrar genitales), No: 5/6
5. Impacto en relaciones sexuales	Sí, No	Sí: 2/6 (dificultades por aspecto y falta de dilatación), No: 4/6
6. Satisfacción con género femenino	Muy contenta, bastante contenta, ni contenta ni descontenta, bastante descontenta, muy descontenta, no quiero contestar	Muy contenta: 4/6, Bastante contenta 2/6
7. Sentirse diferente a otras mujeres	No diferente, un poco diferente, bastante diferente, muy diferente, completamente diferente, no quiero contestar	No diferente: 2/6, Un poco diferente: 2/6, Bastante diferente: 1/6, Muy diferente: 1/6
8. Querer ser un hombre	Nunca, de vez en cuando, a veces, la mayor parte del tiempo, siempre, no quiero contestar	Nunca: 2/6, De vez en cuando: 2/6, A veces: 1/6, No quiero contestar: 1/6
9. Opinión sobre apariencia genital	Satisfecha, mejorable, no contenta, muy descontenta, no quiero contestar	Satisfecha: 2/6, Mejorable: 3/6, Muy descontenta: 1/6
10. Sensación tras estimulación de clítoris	Muy buena, buena, adecuada, no tengo, no estimulada, no quiero contestar	Muy buena: 1/6, Buena: 3/6, Adecuada: 1/6, No estimulada: 1/6
11. Orgasmos tras esti mulación genital	Sí, No	Sí: 3/6, No: 3/6 (por dolor, no estimulada, no responde)
12. Preferencia por género de atracción sexual	Hombres, hombres y mujeres, mujeres, no quiero contestar	Solo hombres: 4/6, Hombres y mujeres: 2/6
13. Función genital	Diferentes aspectos evaluados	Puede usar tampones: 4/6 Dificultad para la penetración: 1/6, Dolor durante/tras las relaciones: 3/6

Conclusiones
Los resultados de este estudio limitado por el número de pacientes sugieren niveles adecuados de autoconocimiento de la enfermedad. La mayoría se identificó como mujer y expresó satisfacción con su aspecto genital y su género. Sin embrago, persisten dificultades en la función genital y el bienestar psicosexual, lo que subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinar que incluya apoyo psicológico para mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

SP2/d1-097 *Suprarrenales*
CRIBADO NEONATAL DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA: DESCRIPCIÓN DE CASOS EN SIETE AÑOS

Sánchez Prieto, Carmen; Regueras Santos, Laura; Quiroga González, Rocío; Martínez Pérez, María; Ricoy Chaín, Elia.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) forma clásica tiene una incidencia aproximada de 1:15000, su detección precoz es fundamental para evitar la aparición de crisis graves de pérdida salina, ya que tiene posibilidad de tratamiento sustitutivo glucocorticoide y mineralocorticoide. En el cribado neonatal se miden los niveles de 17-OH-Progesterona (17OHP), metabolito previo a la reacción realizada por la 21-α-hidroxilasa.

Objetivo
Analizar los casos de HSC detectados en nuestra provincia en el cribado neonatal desde el año 2016

Material y métodos
Se realiza un estudio observacional retrospectivo descriptivo de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita detectados por cribado neonatal en nuestra provincia (con unos 2.170 nacimientos anuales), en los últimos 7 años, recogiendo los siguientes datos de los pacientes que han dado positivo: antecedentes obstétricos, valores analíticos de iones y hormonas; clínica presentada, variantes genéticas, tratamiento instaurado en aquellos que lo precisen.

Resultados
En total se recogieron 11 casos con cribado positivo para HSC.

Se confirmó un caso de HSC de forma clásica en un varón con cifras de 17OHP de 415 ng/mL en el cribado y 56,3 ng/mL en analítica posterior. Se inicia la terapia sustitutiva a los 4 días de vida con hidrocortisona y fludrocortisona de forma precoz y evoluciona favorablemente. El estudio genético detecta el alelo c.293-13C>G en homocigosis. Como hallazgos clínicos presentaba un pene engrosado y sigue controlándose por parte de endocrinología infantil.

Se diagnosticaron dos casos de HSC en su forma no clásica. Ambos pacientes han estado asintomáticos hasta la fecha, no se ha iniciado tratamiento.

Uno de ellos es un varón con 17OHP de 140 ng/mL en el cribado y 62,25 ng/mL en analítica posterior. Se explica a los padres la indicación de tratamiento habitual hasta tener diagnóstico definitivo genético pero deciden bajo su responsabilidad no iniciarlo. Se realizaron controles clínicos y analíticos sin incidencias. En estudio genético presenta heterocigosis para la mutación grave c.955C>T (pGln319), y la mutación leve c.92C>T (p.Pro31Leu).

El otro caso de forma no clásica es una mujer con 17OH de 33,1 ng/mL en cribado y valores de 7,8 -10-16 ng/mL en analíticas posteriores. En estudio genético presenta la mutación c.844G>T (p.Val282Leu) en homocigosis.

En 6 de ellos no se confirma el diagnóstico posteriormente, con valores analíticos dentro de la normalidad, uno de ellos con estudio genético normal. Dentro de este grupo dos de los pacientes, un varón y una mujer, fueron prematuros extremos.

Los 2 pacientes restantes se perdió el seguimiento, uno por fallecimiento neonatal a los 11 días de vida en contexto de afectaciones relacionadas con su prematuridad extrema de 24 semanas; y el otro paciente por desplazamiento a otro país.

Tabla 1.

casos	aviso (ddv)	17 OH Crib	Confirmación	forma	Genética	variante	observaciones	17OH A/S	síntomas	tratamiento
caso 1	3	415,4	SI	clásica	Homocigosis - c.293-13C>G			56,3	aceleración EO	hidrocortisona fludrocortisona
caso 2	23	107,2	NO		no				no	
caso 3	5	54,3	NO		no				no	
caso 4	5	18,3	NO		normal				no	
caso 5	29	33,1	SI	no clásica	Homocigosis - c.844G>T (p.Val282Leu)	moderada		7,8	no	
caso 6	4	100,3	si				en otro país	19,6	no	
caso 7	11	420	NC				exitus			
caso 8	15	140	SI	no clásica	Heterocigosis - c.955C>T (p Gln 319) / c.92C>T (p.Pro 31 Leu)	grave/leve		62,25	no	
caso 9	11	177,7	NO				gran prematuro	25,6	no	
caso 10	4	15,4	no					5,26	no	
caso 11	7	175,8	no				gran prematuro	31,4	no	

Comentarios
El cribado neonatal en los últimos 7 años en nuestra provincia ha permitido el tratamiento precoz de un caso de HSC clásica y el seguimiento pertinente de dos pacientes con la forma no clásica.

La prematuridad es una causa bien documentada de falsos positivos que es tenida en cuenta en la práctica habitual.

El estudio genético es de gran ayuda para la confirmar los diagnósticos y filiar la gravedad de las distintas variantes.

SP2/d1-098 *Suprarrenales*
HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: DESCRIPCIÓN Y FACTORES ASOCIADOS
Cumeras Osuna, Júlia; Campos Martorell, Ariadna; Giralt Arnaiz, Marina; Pérez Beltrán, Víctor; Yeste Fernández, Diego; Clemente León, María.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) plantea un reto terapéutico; compensar el déficit de cortisol, prevenir la virilización y la pérdida salina, minimizando los efectos adversos de glucocorticoides y mineralocorticoides. Estudios recientes destacan una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en niños con HSC 21-OH, especialmente en edades tempranas.

Objetivos
Describir la prevalencia de HTA en pacientes pediátricos con HSC 21-OH y analizar los factores que influyen en su tensión arterial (TA).

Pacientes y métodos
Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo y analítico. Recogida de datos mediante revisión de historia clínica electrónica. Se incluyeron pacientes diagnosticados de HSC 21-OH forma clásica seguidos en consultas externas de endocrinología pediátrica. Criterios de exclusión: tiempo seguimiento <1 año y diagnóstico de HTA de etiología conocida.

Las mediciones de TA se realizaron mediante un dispositivo automatizado (3 determinaciones, paciente tranquilo, descartando valores extremos). HTA se definió como TA>p95 (2016 ESH pediatric HTN guidelines) en 3 visitas consecutivas.

El control de la enfermedad se clasificó como mal-control, buen-control y sobretratamiento, en función de niveles de androstenodiona según valores de referencia ajustados por estadio puberal.

Se utilizó el entorno integrado de desarrollo “IDLE” para ejecutar los paquetes estadísticos Pandas y Statsmodels. Se realizó una regresión lineal de los mínimos cuadrados (OLS), determinando R^2, para analizar la relación entre TA diastólica (TAD) (variable dependiente) y variables independientes (edad, sexo, SDS IMC (Carrascosa, 2010), talla, dosis de fludrocortisona, hidrocortisona y sodio y niveles de 17-OH y androstenodiona). Resultados expresados en media ± DE. Nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyeron 23 pacientes (65,2% mujeres) de los cuales se analizaron 231 visitas a lo largo de 6,35 ± 4,71 años. Edad inicio del seguimiento 4,24 ± 4,2 años.

7 pacientes (26,1%) presentaron ≥3 determinaciones de TAD>p95 en visitas consecutivas a los 2,22 ± 1,13 años de edad (0,9-4,18). Uno de estos pacientes fue valorado por nefrología, con MAPA normal, los otros normalizaron las determinaciones de TAD<p95 tras 1,44 ± 0,95 años (2 casos asociado a reducción de fludrocortisona). Actualmente solo un paciente de 4,2 años presenta determinaciones de TAD>p95.

Las determinaciones de TAD>p95 se observaron mayormente en pacientes <6 años (77,2% vs 22,8% en >6 años). Al comparar estos dos grupos de edad, destacaba mejor control metabólico en los <6 años con niveles inferiores de androstenodiona y 17-OH ($p < 0,01$), a pesar de recibir dosis menores de hidrocortisona 12,44 ± 2,93 mg/m^2/día vs 15,44 ± 5,59 mg/m^2/día ($p < 0,01$)

En los pacientes >6 años, los pacientes con buen-control recibían dosis mayores de hidrocortisona 18,79 ± 6,6 mg/m^2/día vs 14,15 ± 3,12 mg/m^2/día (p < 0,01) y fludrocortisona 102,6 ± 37,12 µg/día vs 88,4 ± 36,78 µg/día (p < 0,01) respecto los mal-control, sin presentar mayor número de determinaciones de TAD > p95.

El análisis OLS mostró que dosis mayores de fludrocortisona asociaban un aumento discreto de TAD (5 mmHg por cada 100 µg; p = 0,005) tras corregir por variables independientes. La TAD no se correlacionó significativamente ni con la dosis de hidrocortisona, ni de sodio ni con los niveles de androstenodiona o 17-OH.

Conclusiones
Las determinaciones de TAD>p95 son frecuentes en niños con HSC 21-OH forma clásica, especialmente en <6 años, con tendencia a la normalización a mayor edad.

En pacientes entre 6-18 años una mayor dosis de fludrocortisona (hasta 200 µg/día) no parece asociar mayor porcentaje de TAD>p95.

Es necesaria una monitorización estrecha de la TA, especialmente en pacientes <6 años y ajustar la dosis de fludrocortisona en caso necesario. Se requieren más estudios para valorar la repercusión clínica de las determinaciones mantenidas de TAD>p95.

Tabla 1.

EFECTO ESTUDIADO	AJUSTADO POR	EFECTO ESTIMADO SOBRE LA TAD (95% CI)	R^2 DEL MODELO PARA TAD (95% CI)
Efecto de la dosis de hidrocortisona (mg/m2/dia) sobre la tensión arterial diastólica (TAD)	*Edad, sexo, SDS talla (Carrascosa,2010), SDS IMC (Carrascosa,2010), dosis de hidrocortisona, dosis de fludrocortisona, dosis de Sodio, niveles de 17-OH, niveles de androstendiona*	-0.0454 (-0.307 a 0.216) p 0,732	0,358 p <0,01
Efecto de la dosis de fludrocortisona (mcg/dia) sobre la TAD		0.0586 (0.023a 0.094) **p < 0,01**	
Efecto de la dosis de Sodio (Meq/kg/dia) sobre la TAD		0,639 (-1,229 a 2,507) p 0,501	
Efecto de la talla (SDS talla Carrascosa,2010) sobre la TAD		-3,57 (-4,61 a -2,5) **p <0,01**	
Medida en que la 17OHP (ng/mL) predice la TAD		-0.1268 (-0.292 a 0.039) p 0.132	
Medida en que la androstendiona (ng/mL) predice la TAD		0.3518 (-0,088 a 0.792) p 0,116	
Un aumento de 100 microgramos de fludrocortisona se relaciona de forma estadísticamente significativa con un aumento de tensión arterial diastólica de 5.8 mmHg.			
Un aumento de 1 SDS de Talla se relaciona de forma estadísticamente significativa con una disminución de la tensión arterial diastólica de 3,5 mmHg			
Este modelo explica un 35,8% de la variabilidad de la tensión arterial diastólica.			

SP2/d1-099 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ESTUDIO DE CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 Y SUS CUIDADORES
Castañares Saiz, Mirian[1]; Ferrer Lozano, Marta[2]; Ruiz del Campo, María[1]; García Navas, Patricia[1]; Camacho Fernández, Valerio Alejandro[1].

[1]Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción y objetivo
En varios se estudios se ha comparado la repercusión en la calidad del sueño en pacientes con DM1 y controles sin ella, en la que se observa menor duración, disminución de calidad del sueño y mayor somnolencia diurna. Asimismo, el peor descanso lleva mayor insulinorresistencia y peor control metabólico. Evaluamos el control metabólico de los pacientes seguidos en la consulta y la posible repercusión de la calidad del sueño en dichos parámetros.

Métodos
Se realiza un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo en el que se incluye un total de 55 pacientes. Los datos de control se obtienen a partir de los dispositivos de MCG. 55 cuidadores principales rellenaron cuestionarios de: calidad de sueño del niño (SDSC), calidad del sueño del adulto (PSQI) y un diario de sueño del adulto durante 7 días. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de control glucémico; incluyéndose variables analizadas como tiempo de evolución de enfermedad, datos de calidad de sueño, número de despertares y causa de los mismos.

Resultados
La edad media fue de 10,45 años (DE 3) y el tiempo medio desde el debut fue de 4,25 años (DE 3,34). El 65,5% varones eran varones. Un 60% es tratado con múltiples dosis de insulina y el 40% con sistema AID. La media de HbA1c fue de 7,9% (DE 1,19), con un tiempo de evolución 4,25 años (DE 3,34). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ni tiempo de evolución desde el debut. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,01) con relación a la edad, presentado mayor edad media (11,73, ED 2,09) aquellos pacientes portadores de un sistema AID. Se encontraron valores superiores de Hemoglobina glucosilada en los pacientes tratados con MDI (7,41%) y de 6,98% en los portadores de un sistema AID, aunque no es estadísticamente significativo. En el cuestionario de niños se observa, un 12,7% duerme 9-11 horas, un 70,9% duerme una media 8-9 horas, un 14,5% 7-8 horas y un 1,8% de 5-7 horas; también se muestra una calidad del sueño alterada en un 56,4%. En las encuestas del sueño de cuidadores: la duración del sueño fue de >7 horas en un 36,4% y de 6-7 horas en un 54,5% y <6 horas en un 9,1%, siendo en el diario de sueño el tiempo de horas de sueño fue de 7,53 horas. 30 de los cuidadores consideraron tener una alteración de su calidad del sueño, un 29,1% tenía una calidad bastante mala, y un 25,5% muy mala. Se

encontró una correlación positiva entre el número de despertares y las hipoglucemias y las hiperglucemias, siendo las principales causas de interrupción del sueño referidas en los diarios.

Conclusiones
La población pediátrica con diabetes mellitus de tipo 1 del estudio muestra un control metabólico aceptable, con más de la mitad de los pacientes en objetivo de HbA1c menor del 7%. Los pacientes tratados con sistemas de liberación automatizada de insulina presentan mejor control glucémico que los tratados con múltiples dosis de insulina. La calidad de sueño de los pacientes es deficiente, con menor número de horas de sueño de las recomendadas, aunque mejor calidad del mismo que en estudios publicados. La repercusión tanto en la calidad del sueño, duración del sueño y tiempo de conciliación están alteradas en un mayor porcentaje en los cuidadores que en los pacientes.

SP2/d2-100 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y AUTOINMUNIDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS

Oliva García, Laura; Ojeda Velázquez, Inés; Molina Bañón, María; Gil Ángel, Irene; Sanz Fernández, María; Mora Sitja, Marina.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune, con anticuerpos pancreáticos positivos en más del 90% de los casos. En España la prevalencia es del 0,2% y la incidencia en pediatría es de 11-15 casos por cada 100.000 habitantes-año. Sigue una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 4-6 años y otro en la pubertad. En nuestro país, la cetoacidosis diabética (CAD) es la forma de presentación del 25-40% de los casos según distintas series, siendo más frecuente en niños menores de 6 años y en aquellos procedentes de entornos desfavorables.

Objetivos
Describir la autoinmunidad y las características epidemiológicas y clínicas del debut diabético de pacientes diagnosticados de DM1 seguidos en consulta de Endocrinología Pediátrica.

Materiales y métodos
Se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico en un servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. Se recogen datos a través de historia clínica de pacientes de 0-16 años con debut de DM1 desde 2008 hasta 2024.

Resultados
Se incluyen 133 pacientes con diagnóstico de DM1 (49,63% mujeres y 50,37% varones). La edad media al diagnóstico es de 8,5 ± 4 años. Aproximadamente la mitad (51,59%) debuta como CAD, predominando las moderadas, que suponen un 41,54% del total de las cetoacidosis. En pacientes de menor edad es más frecuente el debut en forma de CAD grave (forma de presentación del 22,7% de los menores de 4 años, del 10,86% de pacientes entre 5-9 años y del 6,9% de los mayores de 10 años). La hiperglucemia sin cetosis es la forma menos frecuente al diagnóstico, siendo más habitual a mayor edad del paciente (4,5% de los menores de 4 años, frente al 10,86% de los niños entre 5-9 años y al 15,5% de los mayores de 10 años).

El valor medio de glucemia al diagnóstico es 454 ± 186,12 mg/dL, con una HbA1c media de 11,64 ± 2,27%. El 17,3% presenta antecedentes de enfermedad autoinmune en familiares de primer grado, siendo lo más frecuente la tiroiditis autoinmune. Seis pacientes tienen antecedentes familiares de primer grado de DM1.

La autoinmunidad pancreática es positiva en el 85,71% de los pacientes de nuestra muestra. De ellos, el 50% presenta un anticuerpo positivo, el 46,61% dos anticuerpos positivos y el 3,9% tres anticuerpos positivos. El anticuerpo más frecuente es anti-GAD, presente en 91 de los 114 pacientes positivos (79,82%), seguido de anti-IA2 en 78 (68,42%) y de antiinsulina en 7 (6,14%). Por franjas etarias, los menores de 4 años presentan autoinmunidad pancreática positiva en un 91,66% de los casos, entre 5-9 años en un 91,83% y entre 10-16 años en un 80%. En todos los grupos de edad el anticuerpo más frecuente también fue anti-GAD (Tabla 1).

Conclusiones
En nuestra serie de pacientes, la forma más frecuente de debut es la CAD, siendo más grave en pacientes de menor edad. La autoinmunidad está presente en la mayoría de nuestros pacientes y el anti-GAD es el

Tabla 1.

	Autoinmunidad positiva	Sexo	Anti-GAD		Anti-IA2		Anti-insulina	
			+	u/ML	+	u/ML	+	u/ML
GLOBAL 133 pacientes 67 varones, 66 mujeres	114/133 (85,71%)	Varones 88% Mujeres 83%	91/114 (79,82%)	373,97 ±138,38	78/114 (68,42%)	1738 ±769	7/114 (6,14%)	6,14 ±14,36
0-4 AÑOS 24 pacientes 17 varones, 7 mujeres	21/24 (87,5%)	Varones 88,2% Mujeres 100%	15/21 (71,42%)	139,14 ±240,95	12/21 (54,54%)	1258,55 ±1701,89	2/21 (9,09%)	23,4 ±11,77
5-9 AÑOS 49 pacientes 17 varones, 32 mujeres	45/49 (91,83%)	Varones 100% Mujeres 87,5%	37/45 (82,22%)	329,93 ±450,14	30/45 (66,66%)	208,53 ±1730,03	1/45 (2,22%)	Desconocido
10-16 AÑOS 60 pacientes 33 hombres, 27 mujeres	48/60 (80%)	Varones 84,84% Mujeres 74%	39/48 (81,25%)	380,72 ±459,63	36/48 (75%)	1647,12 ±1725,42	4/48 (8,33%)	12,47 ±1,91

anticuerpo que se detecta con mayor frecuencia, tanto de forma global como en grupos etarios. Algunos pacientes pueden no presentar autoinmunidad positiva al diagnóstico, lo que podría estar relacionado con otros subtipos de diabetes o con anticuerpos no testados.

SP2/d2-101 *Diabetes/Páncreas endocrino*
RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCADA Y PARÁMETROS GLUCOMÉTRICOS RECOGIDOS EN LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN INTERSTICIAL DE GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

García-Ochoa Fernández, Elena; Rivero Martín, María José; Alcázar Villar, María José; Gálvez Villarrubia, Victoria; Cristóbal Quevedo, Elena; Reino Reñón, María Begoña.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción
La hemoglobina glucada (HbA1c) es la prueba de referencia para evaluar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Refleja la concentración promedio de glucosa de las 8-12 semanas previas. Es bien conocida la asociación de cifras elevadas con mayor riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo.

No obstante, presenta una serie de limitaciones, ya que existen circunstancias que pueden afectar a su utilidad, como patologías hematológicas o variabilidad interracial. Además, no refleja la existencia de variabilidad glucémica, situación en la que las cifras de glucemia media y HbA1c pueden ser normales pese a no presentar un buen control de la enfermedad.

La implementación progresiva de los sistemas de monitorización intersticial de glucosa (MCG) en pacientes con DM1 ha permitido un cambio de percepción del control glucémico, ya que nos permite conocer una gran cantidad de datos más allá de la HbA1c.

Objetivos
El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre la HbA1c y los parámetros glucométricos recogidos por los MCG en una cohorte de pacientes pediátricos con DM1.

Material y métodos
Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron inicialmente 74 pacientes en seguimiento en Endocrinología Infantil de un hospital secundario portadores de MCG, en el periodo del 01/11/2023 al 31/12/2024.

Se excluyeron 23 pacientes por seguimiento irregular, ausencia de HbA1c registrada en el laboratorio del centro en ese periodo, error en la fecha de registro, cambio de tipo de MCG o tiempo de uso < 70%.

Se evaluaron datos clínicos, analíticos y parámetros glucométricos de la descarga del MCG de los 60 días previos a la realización de la HbA1c.

Se compararon mediante el coeficiente de correlación de Pearson tras comprobar la normalidad de la muestra. Se realizó estudio de regresión lineal multivariante teniendo en cuenta posibles variables de confusión.

Resultados
Se incluyeron finalmente 51 pacientes (60,8% varones y 39,2% mujeres), con una edad media de 11,81 ± 3,91 DE años. El tiempo de evolución de la DM1 fue de 5,31 ± 3,58 DE años (58,82% < 5; 27,45% entre 5-10; y 13,73% > 10).

El 84,31% estaba en tratamiento con insulina en pauta bolo-basal y el 15,69% con infusión subcutánea continua de insulina.

El 32,25% tenían patologías concomitantes, ninguna hematológica que interfiriera con las cifras de HbA1c.

Los resultados del control metabólico de la muestra se recogen en la figura 1.

La evaluación de la relación entre el TIR y la HbA1c mostró una correlación lineal fuerte negativa ($R = –0,851$; $R^2 = 0,725$; $p < 0,001$), representado gráficamente en la imagen 1. Esta relación no se modificó significativamente al ajustar las cifras de HbA1 por edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento, ni CV.

En el modelo de regresión múltiple con HbA1c como variable dependiente (siendo las variables independientes el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tipo de tratamiento, el TIR, la CV y el tiempo de uso del sensor), solo el TIR mantuvo la significación estadística ($\beta = –0,906$; $p < 0,001$).

Conclusiones
Existe una correlación estrecha entre el TIR registrado en los sistemas MCG con la HbA1c, siendo una herramienta de mucha utilidad en los pacientes con DM1.

No obstante, la evidencia actual sugiere que se empleen de forma conjunta, sin existir evidencia suficiente para poder sustituir un parámetro por otro.

RESUMEN CONTROL METABÓLICO DE LA MUESTRA	
HbA1c (%)	Media 7,42 ± 0,96 DE - ≤7%: 33,33% - >7%: 66,67%
Uso de sensor (%)	Media 91,82 ± 8,62 DE
Glucosa promedio (mg/dL)	Media 165,49 ± 25,34 DE - ≤ 154 mg/dL: 33,33% - > 154 mg/dL: 66,67%
CV (%)	Media 38,26 ± 6,04 - ≤ 36%: 39,22% - > 36%: 60,78%
Tiempo en rango (70-180 mg/dL) %	Media 60,80% ± 14,37 DE - < 70%: 72,55% - ≥ 70%: 27,45%
Tiempo por debajo de rango (< 70 mg/dL) %	Media 3,39% ± 2,75 DE - < 4%: 70,59%
Tiempo por encima de rango (> 180 mg/dL) %	Media 36,20% ± 14,47 DE

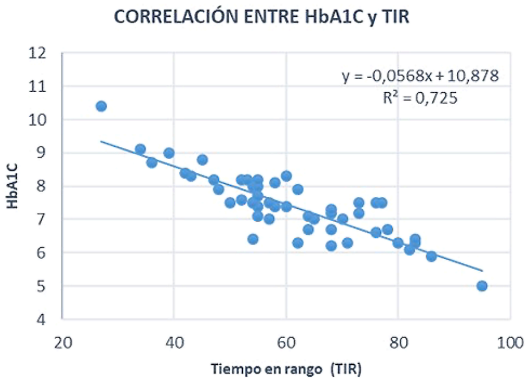


Figura 1.

SP2/d2-102 *Diabetes/Páncreas endocrino*

INFLUENCIA DE UN CAMPAMENTO DE VERANO EN EL PERFIL GLUCÉMICO Y DE INSULINOTERAPIA EN UN GRUPO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Martínez García, José Andrés[1]; Vara Callau, Marta[1]; Martín Costa, Ana[1]; Hernández Suyo, Andrea[2]; Ferrer Deuce, María Pilar[1]; Ferrer Lozano, Marta[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Hospital de Santa Bárbara, Soria, España.

Introducción

La actividad física regular es uno de los fundamentos del manejo de la diabetes tipo 1 (DM1). Mejora el control glucémico, el bienestar emocional y previene complicaciones a corto y largo plazo. Los campamentos de verano para niños con diabetes son una herramienta para promocionar el deporte y la actividad física, además de reforzar la educación diabetológica y mejorar su calidad de vida.

Objetivos

Analizar la influencia de la estancia en un campamento de verano en el control glucémico y las necesidades de insulinoterapia de un grupo de niños con DM1. Determinar si el uso de sistemas de liberación automatizada de insulina (AID) presenta ventajas sobre el tratamiento con múltiples inyecciones de insulina (MDI) en el control de la diabetes durante el campamento.

Materiales y métodos

Estudio analítico retrospectivo de un grupo de niños con DM1 entre 9 y 17 años que acudieron a un campamento de verano de 9 días de duración. Se recogieron los datos referentes al perfil de glucemia del periodo del campamento y las dos semanas previas con dispositivos de monitorización continua de glucosa, incluyendo: glucemia media, tiempo en rango (TIR), tiempo de hiperglucemia e hipoglucemia y coeficiente de variación (CV). Se obtuvieron los datos sobre la insulinoterapia: dosis diaria total por peso (DDTI),% insulina basal y en bolo. Se compararon los datos del periodo previo al campamento respecto al periodo en el que se desarrolló este, utilizando los test pertinentes y analizando previamente la normalidad de las variables.

Resultados

La muestra estaba compuesta por 36 pacientes, 50% de mujeres, 67% portadores de AID. Edad media 12,8 años (±2,04 DE). Durante el campamento se objetivó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de hipoglucemias 54-70 mg/dL (5,06 ± 3,59 DE vs 2,11 ± 2,11 DE, $p < 0,01$), disminución en la glucemia media (140,75 ± 16,86 DE vs 155,75 ± 21,85 DE, $p < 0,01$) y porcentaje de hiperglucemias 180-250 mg/dL (15,64 ± 5,81 vs 20,08 ± 6,66, $p < 0,01$). Respecto a la insulinoterapia, se constató un descenso en el porcentaje de insulina basal (39,18 ± 10,63 DE vs 44,07 ± 12,73 DE, $p < 0,01$),) y% de autocorrección en portadores de AID (19,35 ± 6,67 DE vs 28,1 ± 9,11 DE, $p < 0,01$). El factor de sensibilidad aumentó significativamente durante el campamento (55,37 ± 28,07 DE vs 49,49 ± 20,44 DE, $p = 0,048$). Al comparar el grupo de niños con AID respecto al de MDI, se encontró que los primeros presentaban mayor TIR (75,67 ± 6,02 DE vs 62,46 ± 9,4 DE, $p < 0,01$), menor tiempo de hiperglucemia 180-250 mg/dL (16,21 ± 4,2 DE vs 21,17 ± 4,2 DE, $p < 0,01$), y de >250 mg/dL (4,58 ± 2,94 DE vs 10,2 ± 5,55 DE, $p < 0,01$), y menor glucemia media (143,19 ± 10,26 vs 158,38 ± 10,26 DE, $p < 0,01$). No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave ni cetoacidosis.

Conclusiones

La participación en un campamento de verano para niños con DM1 se asoció con una menor glucemia media, mayor tiempo en hipoglucemia leve, menor en

hiperglucemia y menor dosis de insulina basal, debido a la mayor actividad física. El uso de AID mostró ventajas sobre MDI, con un mayor tiempo en rango. Estos resultados respaldan la utilidad de los campamentos como estrategia para mejorar el control metabólico y fomentar hábitos saludables en niños con DM1.

SP2/d2-103 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE TRANSICIÓN ESTRUCTURADA DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL A ADULTOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Ibarra Solís, Silvia; Morales Palacios, Ana Cecilia; Itza Martín, Nerea; Carcavilla, Atilano; Moreno Domínguez, Óscar; González Pérez De Villar, Noemí; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La transición de los pacientes adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) desde endocrinología infantil a endocrinología de adultos es una fase crítica en esta patología, que puede generar pérdidas de seguimiento y deterioro del control metabólico.

Material y métodos

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo, analizando adolescentes con DM1 transferidos desde la unidad de endocrinología infantil al servicio de adultos entre 2018 y 2023. Se comparan dos modelos de transición: transferencia directa, sin intervenciones adicionales, frente a transición estructurada: programa de cuatro talleres de reciclaje de educación diabetológica y una sesión de acogida conjunta con enfermeros y facultativos de ambas unidades antes de la primera consulta en el servicio de endocrinología de adultos. Se evalúa la adherencia al seguimiento en consultas durante el primer año y la evolución del control metabólico. Se consideran pérdidas de seguimiento las faltas de asistencia a la segunda y a la tercera consulta en la unidad de adultos. Se define como clínicamente significativo un cambio de al menos un 1% en la HbA1c. El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS®, empleando las pruebas Chi-cuadrado y t-Student para la comparación de variables.

Resultados

Realizaron transición a adultos 87 pacientes con DM1, el 66% mediante transferencia directa (mayoritariamente desde Enero de 2020 hasta Junio de 2023, debido a una interrupción del programa de transición estructurada en este periodo en relación a la pandemia COVID-19) y el 33% mediante transición estructurada (en el periodo restante del estudio). El 52,9% eran mujeres y el 94,3% caucásicos. La edad media al alta a adultos fue de 18,18 años (DE 0,56), con una duración media de DM1 de 10,22 años (DE 4,25). Un 28,7% utilizaban sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) al alta, frente al 71,3% en tratamiento con múltiples dosis de insulina. El 54% de los pacientes portaban sensor de monitorización continua de glucosa (MCG) en el momento de la transición. La HbA1c media previa a la transición fue de 7,5% (DE 0,93) y el tiempo en rango (TIR) medio en pacientes portadores de MCG fue de 55,45% (DE 15,99), con un coeficiente de variabilidad (CV) de 40,65% (DE 10,18).

Tabla 1.

	Transferencia directa	Transición estructurada	p
Edad (años)	18,21 (DE 0,52)	18,14 (DE 0,64)	0,592[a]
Sexo (% mujeres)	50	58,6	0,500[b]
Duración media DM1 (años)	10,76 (DE 4,36)	9,14 (DE 3,88)	0,094[a]
Uso de MCG (% pacientes)	67,2	27,6	**<0,001**[c]
Uso de ISCI (% pacientes)	25,9	34,5	0,402[c]
HbA1c media (%)	7,57 (DE 0,96)	7,49 (DE 0,90)	0,705[a]
TIR medio (%)	56,39 (DE 16,95)	51,01 (DE 10,10)	0,428[a]
CV medio (%)	40,00 (DE 10,74)	43,58 (DE 7,11)	0,444[a]
Pérdidas seguimiento (% pacientes)	12,1 (7/58)	6,9 (2/29)	0,712[b]
Empeoramiento HbA1c: aumento >1% (% pacientes)	21,6 (11/51)	11,5 (3/26)	0,550[c]
Mejoría HbA1c: disminución >1% (% pacientes)	5,9 (3/51)	7,7 (2/26)	
Estabilidad HbA1c: aumento/disminución < 1% (% pacientes)	72,5 (37/51)	80,8 (21/26)	
Empeoramiento TIR: disminución > 10% (% pacientes)	10,7 (3/28)	14,3 (1/7)	0,922[c]
Mejoría TIR: aumento > 10% (% pacientes)	10,7 (3/28)	14,3 (1/7)	
Estabilidad TIR: aumento/disminución < 10% (% pacientes)	78,6 (22/28)	71,4 (5/7)	
Empeoramiento CV: aumento > 5% (% pacientes)	25 (5/20)	0 (0/6)	0,238[c]
Mejoría CV: disminución > 5% (% pacientes)	10 (2/20)	0 (0/6)	
Estabilidad CV: aumento/disminución <5% (% pacientes)	65 (13/20)	100 (6/6)	

DM1: diabetes mellitus tipo 1
MCG: monitorización continua de glucosa
ISCI: sistemas de infusión continua de insulina
[a] Prueba t-Student
[b] Prueba exacta de Fisher
[c] Chi-cuadrado

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en cuanto a características demográficas, duración de DM1, uso de ISCI ni control metabólico previo a la transición.

Las pérdidas de seguimiento fueron del 12,1% en la cohorte de transferencia directa frente al 6,9% en la de transición estructurada (p = 0,712). En cuanto al control metabólico, en la cohorte de transferencia directa se observó un empeoramiento de HbA1c ≥1%

en un 21,6% de los casos (frente al 11,5% en la cohorte de transición estructurada) y una disminución ≥1% en un 5,9% de los casos (frente al 7,7% de la cohorte de transición estructurada). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la evolución del TIR y CV en los pacientes con MCG.

Conclusión
Nuestros resultados sugieren que la transición estructurada se asocia a una mayor adherencia al seguimiento y podría contribuir a mejorar el control metabólico, aunque sin alcanzar significación estadística, en probable relación con el tamaño muestral. Son necesarios estudios prospectivos de mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo para confirmar estos hallazgos y evaluar el impacto completo de los modelos de transición organizados.

SP2/d2-104 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPLEMENTACIÓN DE UNA VÍA CLÍNICA DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN LA HISTORIA ELECTRÓNICA
Cruz Rojo, Jaime; De Cos Igartúa, María; Marijuan, Clara; Esteban Dorado, Sara; Barrios Machain, Ursino Adrián; Pérez Segura, Pilar.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
Las vías clínicas son guías estructuradas que estandarizan la atención de pacientes con una condición clínica específica, basándose en la mejor evidencia disponible. Su utilidad radica en la optimización de los procesos asistenciales, reduciendo variabilidad, mejorando resultados y eficiencia en el uso de recursos. Asimismo, para poder comparar dichos resultados es importante incorporar pacientes a los registros nacionales e internacionales específicos de la enfermedad a tratar. Para evitar que los profesionales tengan que invertir su valioso tiempo registrando la misma información en varios sistemas, es crítico que las vías clínicas estén implementadas en la historia electrónica, así como que los registros se alimenten de forma semiautomática desde la propia historia clínica del paciente. En este trabajo describimos la implementación de una vía clínica de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en la historia electrónica de un hospital terciario, así como los principales indicadores de buen control de esta enfermedad generados tras la implementación.

Metodología
Se identificó la cohorte de pacientes con DM1 mediante la generación de un proceso asistencial al que se vincularon todos los episodios ambulatorios, de hospitalización, peticiones y prescripciones de los pacientes con DM1 (pediátricos y de adultos); para el etiquetado de este proceso asistencial se usó el código SNOMED-CT de Diabetes Mellitus tipo 1 (46635009). Se incorporó en la historia electrónica un formulario de registro con las variables de cardinalidad única (fecha de debut, tipo de debut, autoinmunidad en el debut, HbA1c en el debut) y las de cardinalidad múltiple (tiempo en rango, HbA1c en la visita, ….) necesarias para los principales registros de DM1 (Sweet, registro nacional de DM1). Se incorporó la rutina de rellenar dichos formularios en la atención habitual de los pacientes con DM1. Se preparó en la historia electrónica una descarga de los datos registrados y se hizo disponible para los profesionales encargados directos de la atención de los pacientes con DM1. Se preparó una descarga de datos automatizada (ETL) mediante instrucciones SQL en la base de datos de la historia electrónica destinada a extraer las variables necesarias para el registro Sweet.

Resultados
En el hospital tenemos 203 pacientes con DM1 en seguimiento activo (13,3 +/- 4,5 años de edad; 55,4% mujeres; 4,8 +/- 5,0 años de seguimiento). De estos pacientes 42 pacientes (23,7%) están en tratamiento con microinfusora de insulina (BICI). Se encontraron de forma significativa mejores indicadores en los pacientes en tratamiento con BICI frente a los de múltiples dosis de insulina (MDI) en casi todos los parámetros (tiempo en rango 66,5 +/-13,6 vs 56,7 +/- 17,7; tiempo en hiperglucemia 9,6% +/- 12,5 vs 16,0 +/- 15,8%; HbA1c 6,9% +/- 0,7% vs 7,4% +/- 0,7%).

Conclusiones
Es importante poder monitorizar los resultados de los pacientes con diabetes a tiempo real y de forma automática, evitando registrar y analizar en otras plataformas los datos que ya dispone la historia electrónica. El etiquetado de vías clínicas con terminologías estándar permite y facilita incorporar a los pacientes con DM1 en registros nacionales e internacionales de forma ágil y eficiente.

SP2/d2-105 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPACTO DEL USO DE UN DISPOSITIVO DE INSULINA CONECTADO (PLUMA INTELIGENTE) EN EL CONTROL METABÓLICO DE NIÑOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1
Pérez Sánchez, Jacobo; Ribes Cajas, Paula; Palacio Marco, Mónica; Couto Rosende, Yolanda; Corripio Collado, Raquel.

Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
En niños y adolescentes, el control metabólico de la diabetes mellitus de tipo 1 puede verse dificulta-

do por varios factores: problemas para calcular los hidratos o la insulina de las comidas, dificultad para mantener un hábito regular, olvidos de dosis, desconocimiento de cómo realizar correcciones con dosis extra de insulina… El uso de herramientas tecnológicas que ayuden a superar estas dificultades puede mejorar el control metabólico de la enfermedad. Los dispositivos de administración de insulina conectados (DIC) a teléfonos inteligentes (conocidos como plumas inteligentes de insulina) con aplicaciones que incluyan herramientas de cálculo y alarmas pueden ser especialmente útiles en estos casos.

Objetivo
Valorar el impacto metabólico del uso de plumas de insulina conectadas con aplicaciones de ayuda al tratamiento de la diabetes.

Material y métodos
Estudio de cohortes longitudinal en el que se valora el control metabólico de un grupo de niños con diabetes mellitus de tipo 1 antes y después de tres meses de uso de un DIC para la administración de insulina rápida. Se utilizó la pluma InPen® de Medtronic® y se incluyeron todos los pacientes pediátricos (de 0 a 18 años) portadores de un sistema de monitorización de glucemia intersticial (MCG) compatible, en este caso Simplera®. Se realizaron las visitas rutinarias de seguimiento. Se recogieron mediante entrevista los hábitos de tratamiento de la diabetes y los datos de MCG de las últimas dos semanas junto con la hemoglobina glucosilada (HbA1c) capilar en la visita basal y en el seguimiento a los tres meses. Se evaluó a su vez la experiencia del usuario y calidad de vida. Se analizaron los datos utilizando el software R (versión 2024) y los paquetes estadística, psych, ggplot y dplyr.

Resultados
Se incluyeron 44 pacientes (mitad de cada sexo) con edades comprendidas entre los 1 y 18 años (media 11,5 ± 4 años) y con un tiempo de evolución medio de la DM1 de 2,9 ± 3,2 años. Se excluyó uno de los casos en el seguimiento por abandono del tratamiento. En la tabla adjunta se pueden observar los valores medios y desviación estándar de las métricas de MCG y de HbA1c en la visita basal y a en el seguimiento, así como aquellos cuyas diferencias son estadísticamente significativas. Destaca la mejoría de la HbA1c, que es estadísticamente significativa.

Tabla 1.

	Basal	3 meses	cambio (IC95%)
HbA1c (%)	8.15 +/- 1.01	7.69 +/- 0.79	-0.45 (-0.84, -0.07) *
TIR (70-180 mg/dl)	55.8 +/- 21.1	58 +/- 17.3	2.19 (-5.98, 10.36)
TAR (>180 mg/dl)	42.5 +/- 21.7	39.6 +/- 18.5	-2.98 (-11.5, 5.54)
TBR (<70 mg/dl)	1.6 +/- 1.9	2.4 +/- 2.2	0.79 (-0.08, 1.66)
Media (mg/dl)	176.1 +/- 34.8	169.2 +/- 30.6	-6.86 (-20.72, 7)
CV (%)	34.1 +/- 4.9	35.7 +/- 5.9	1.6 (-0.67, 3.88)
GMI (%)	7.49 +/- 0.76	7.41 +/- 0.72	-0.07 (-0.41, 0.27)

** Diferencia estadísticamente significativa*
Abreviaturas: IC95%: Intervalo de confianza del 95% calculado mediante T de Student, TIR: tiempo en rango, TAR: tiempo sobre rango, TBR: tiempo bajo rango, GMI: Indicador de control de glucosa

En la visita de control el uso del calculador es de un 81,3% ± 25%. Se detectaron más de 3 omisiones de insulina por semana en un 22% de los niños y se incrementó la dosis de insulina en un 112%, sin que ninguno de estos parámetros se relacionara con cambios en el control metabólico en un análisis de regresión. Tanto niños como padres mostraron un elevado grado de satisfacción con el dispositivo, puntuándolo en promedio 7,8 y 7,9 sobre 10, respectivamente.

Conclusiones
El uso de plumas de insulina conectadas muestra una mejora significativa y precoz en los niveles de HbA1c en niños y adolescentes, aunque sólo se utilicen en 4 de cada 5 dosis de insulina.

La frecuencia de uso del dispositivo puede mejorar con el tiempo y con un conocimiento más detallado de su utilización, lo que a su vez mejoraría el resto de parámetros de control metabólico. Cabe destacar la buena aceptación y percepción positiva de su uso.

SP2/d2-106 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERIZACIÓN DE DIABETES MONOGÉNICA EN HOSPITAL TERCIARIO

González Rodríguez, Rosa María[1]; Gallego Gutiérrez, Silvia[2]; Serrano Carreño, Irene[1]; De La Torre Martín, Lydia[3]; Rivera Cuello, Mercedes[2]; Leiva Gea, Isabel[2].

[1]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [3]Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España.

Introducción
El estudio de hiperglucemia en pacientes pediátricos con historia familiar en varias generaciones sucesivas y autoinmunidad pancreática negativa debe hacernos pensar en la posibilidad diagnóstica de diabetes monogénica, que supone en torno al 5% de diabetes en la infancia.

Objetivo
Describir las características demográficas, clínicas, analíticas y la necesidad de tratamiento en pacientes diagnosticados de diabetes MODY.

Material y método
Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo MODY nacidos a partir

de enero de 2007 hasta la actualidad en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Resultados
Nuestra revisión incluye a un total de 18 pacientes, lo que supone una prevalencia de 4,5% del total de personas con diabetes atendidas en nuestro hospital. La edad mediana al debut es de 9 años. 12 son pacientes femeninas (66,6%) y 6 son varones (33,3%).

10 de nuestros pacientes presentan variante patógena en heterocigosis en GCK (MODY 2), 5 de ellos en HNF1A (MODY 3, con glucosuria al debut), 2 pacientes en gen HNF1b (asociado a MODY 5 y nefropatía) y 1 paciente en gen PAX4 (MODY 9).

Al debut, la mediana de glucemia en ayunas ha sido 117 mg/dL, la HbA1c de 6,2% y la autoinmunidad pancreática fue negativa en el 94,4%.

El paciente con mutación en gen PAX4 presentó anticuerpos anti glutamato descarboxilasa (GAD65) positivos en títulos bajos y cetoacidosis moderada, siendo diagnosticado inicialmente de diabetes mellitus (DM) tipo 1. Dada la edad del paciente al debut (12 meses) y la autoinmunidad descrita, se solicitó panel genético de diabetes monogénica.

Casi la totalidad tiene antecedentes familiares conocidos de diabetes: 7 presentan un progenitor portador conocido; 2 pacientes tienen un progenitor mal diagnosticado de DM tipo 1 (11,7%); 5 madres asocian diabetes gestacional e historia familiar de DM tipo 2 y; 2 pacientes tienen familiares en estudio de hiperglucemia y, por último, 1 paciente tiene antecedente de familiar de 2º grado con DM tipo 1 (pendiente estudio en progenitores).

44,4% debutan con glucemia basal alterada en controles analíticos. 16,6% debutan con hiperglucemia al azar (> 200mg/dL) en contexto de clínica de mareo. Tres pacientes (16,6%) son erróneamente diagnosticados de DM tipo 1, dos de ellos sin cetoacidosis al debut y uno con cetoacidosis moderada. En el 11,1% la hiperglucemia se constata en contexto de valoración por obesidad. Los dos pacientes restantes (11,1%) son derivados desde la consulta de Nefrología pediátrica por hallazgo genético (seguimiento por displasia renal quística).

Con respecto a comorbilidad asociada 2 pacientes presentan obesidad, 1 paciente hipercolesterolemia y 2 pacientes hipertrigliceridemia (todos con mutación en GCK).

El 66,6% logran adecuado control con dieta y educación. Los pacientes con afectación en HNF1A (27,7%) precisan tratamiento con antidiabéticos orales (3 gliclacida y 2 repaglinida), en tres de ellos asociados a AAL de forma intermitente. El paciente diagnosticado recientemente de mutación en PAX4 ha iniciado tratamiento con ISCI.

Conclusiones
- La prevalencia de diabetes monogénica en nuestro centro coincide con la descrita en la bibliografía, siendo más de la mitad por afectación en gen GCK.
- Dada la prevalencia de obesidad en pediatría, la presencia de la misma no debe hacernos excluir diabetes tipo MODY.
- Es conveniente realizar estudio genético de diabetes monogénica en pacientes menores de 1 año con debut diabético y autoinmunidad débilmente positiva.

SP2/d2-107 *Diabetes/Páncreas endocrino*
IMPACTO DE LA TERAPIA CON PLUMA CONECTADA INTEGRADA CON CALCULADORA DE BOLO Y MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN LA CALIDAD DE VIDA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM1 DE NUESTRO CENTRO
Palacio Marco, Mónica; Pérez Sánchez, Jacobo; Ribes Cajas, Paula; Couto Rosende, Yolanda; Corripio Collado, Raquel.

Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica.

La calidad de vida (CdV) en la diabetes pediátrica es un concepto multidimensional que abarca las evaluaciones subjetivas de los aspectos positivos y negativos de la vida, enfocándose en los desafíos y experiencias de niños y adolescentes con DM1, así como el impacto en sus familias. La evaluación de la CdV es esencial para desarrollar y evaluar intervenciones de apoyo a la educación y el autocontrol de la diabetes.

La terapia con sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) se considera a menudo, el tratamiento de referencia, para el control intensivo de la diabetes. Los dispositivos de insulina con conexión (DIC) ofrecen una alternativa viable para aquellas personas con diabetes que encuentran la ISCI desafiante o prefieren las multidosis de insulina (MDI). En la actualidad existen terapias que incluyen el uso de DIC combinada con MCG y calculadora de bolo que pueden incidir sobre el control metabólico, aunque hay poca evidencia del impacto en la CdV.

Objetivos
Valorar la diferencia en la CdV, antes y 3 meses después de la introducción de un DIC integrada con calculadora de bolo y MCG, así como la experiencia del paciente y cuidadores con el uso de la terapia.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio de cohortes longitudinal con niños y adolescentes con DM1 usuarios de sensor continuo de glucosa Simplera®, con edades entre 1 y 18 años, después de la introducción de un DIC integrado con calculadora de bolo y MCG. Se realizó educación terapéutica en el uso del sistema Inpen® siguiendo la práctica clínica habitual.

Se registraron variables antes del inicio de la terapia y 3 meses después, incluyendo la CdV mediante el test PedsQL módulo diabetes 3.2, adaptado por grupo de edad, tanto en cuidadores como en niños mayores de 8 años.

La experiencia del usuario y cuidadores se evaluó mediante el sistema NPS.

Resultados
Participaron 44 pacientes (50% chicos), de edad media 11.5 (±4) años en terapia con múltiples dosis de insulina. Tiempo desde el diagnóstico DM1 medio de 2,9 (±3,2) años. Se excluyeron 11 casos debido a abandono o falta de datos.

La tabla adjunta muestra los valores medios y desviación estándar de los resultados obtenidos mediante test PedsQL, antes y después del inicio de la terapia. Se observa un aumento no significativo en la CdV global de pacientes y cuidadores. Destaca un aumento significativo en las esferas relacionadas con la adherencia al tratamiento y comunicación en niños. También se observa un aumento significativo en la espera de síntomas de la diabetes en los cuidadores.

Tabla 1.

	Basal	3meses	cambio (IC95%)
Global niños	71.03	74.5	3.47 (-0.17,7.11)
Global padres	69.51	71.75	2.24 (-0.42,4.91)
Diabetes niños	67.14	69.1	1.96 (-2.56,6.48)
Barreras tratamiento niños	75.78	79.01	3.23 (-2.29,8.75)
Adherencia tratamiento niños	80	85.42	5.42 (0.81,10.02)*
Preocupación niños	57.29	60.42	3.12 (-6.09,12.34)
Comunicación niños	76.65	83.59	6.94 (0.93,12.96)*
Diabetes padres	67.25	71.42	4.17 (0.1,8.24)*
Barreras tratamiento padres	66.02	71.21	5.19 (-0.03,10.41)
Adherencia tratamiento padres	81.31	79.55	-1.77 (-5.81,2.28)
Preocupación padres	60.86	62.5	1.64 (-9.4,12.68)
Comunicación padres	71.59	69.7	-1.89 (-8.39,4.6)

Los pacientes y cuidadores valoran positivamente la experiencia del tratamiento con un NPS de 30 (valor 7,8/10) y un 80% lo recomendaría.

Conclusiones
La introducción de DIC integrado con calculadora de bolo y MCG en la población pediátrica, se asocia a un aumento de la CdV, en las áreas de adherencia al tratamiento y comunicación en niños y en los problemas relacionados con los síntomas de la enfermedad en cuidadores.

SP2/d2-108 *Diabetes/Páncreas endocrino*
RESULTADOS PRELIMINARES DE UN PROGRAMA DE CRIBADO A FAMILIARES JÓVENES DE PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 1

Cabanas Rodríguez, Paloma[1]; Prado Carro, Ana[2]; Rodríguez Carneiro, Gemma[3]; Tejera, Roberto[4]; Gómez Rial, José[5]; Castro-Feijóo, Lidia[6].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [2]Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España; [3]Servicio de Endocrinología. Complexo Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [4]Complexo Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [5]Lab. Inmunología. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [6]Complexo Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, Santiago de Compostela, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune poligénica que a menudo se presenta con autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos de los islotes pancreáticos. Los familiares de pacientes con DT1 tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad. En los últimos años se ha puesto en evidencia la importancia de la detección de la diabetes en estadios precoces mediante el estudio de estos autoanticuerpos, por lo que se ha establecido en nuestra población un programa de cribado a familiares jóvenes de pacientes con DT1.

Objetivos
1. Establecer el grado de aceptación entre las familias con DT1 de un programa de cribado a familiares.
2. Evaluar la presencia y estimar la prevalencia de autoanticuerpos relacionados con DT1, en familiares de primer grado jóvenes de pacientes con esta patología.

Material y métodos
Se estableció un programa de detección y seguimiento de familiares de pacientes con DT1, incluyendo inicialmente a familiares de primer grado con edad < 20 años.

Se evaluó la presencia de 4 autoanticuerpos de los islotes (autoanticuerpos contra GAD (GADA), IA-2 (IA-2A) y transportador de zinc 8 (ZnT8A) y autoanticuerpos contra la insulina mediante método ELISA.

Criterios de inclusión: familiares de primer grado de pacientes con DT1 seguidos en las unidades de endocrinología pediátrica de los hospitales participantes. Haber tenido consulta médica programada durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: Edad <2 o >20 años. Grado de parentesco mayor a primer grado. Diagnóstico previo de DT1. Rechazo a participar en el estudio.

Resultados
Se valoraron 107 familias con algún familiar afecto por DT1 entre 09/2024 y 12/2024. Hemos observado una participación del 98,2% . Fueron descartadas 25 familias por no tener familiares de primer grado menores de 20 años, pero aceptaron participar en una fase posterior. Tres familias, con sujetos <2 años, completaron los programas de formación y también aceptaron la participación después de esta edad.

Tres familias fueron descartadas al tener todos los familiares <20 años ya afectos de DT1.

De los 57 resultados obtenidos hasta la fecha:

- 52 son hermanos de un caso índice y 5 son hijos.
- 6 pacientes han presentado positividad: 2 para ≥2 autoanticuerpos (3,5% del total) y 4 para 1 único autoanticuerpo.
- Un 9,62% de los hermanos con DT1 estudiados presentaban autoinmunidad positiva.

Conclusiones
1. El grado de aceptación de los familiares de DT1 para participar en el programa de cribado ha sido elevado, con una participación >95%.
2. El cribado de autoanticuerpos en familiares de primer grado permite identificar a individuos con diferente grado de riesgo para DT1.

SP2/d2-109 *ADS*
UTILIDAD DE LA QF-PCR EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE DETECTADO EN EL NACIMIENTO
Corrales González, Alba; Gilabert Martínez, Noelia; Gea Ros, Juan Manuel; Caballero Caballero, José Manuel.

Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, España.

Introducción
El desarrollo sexual diferente (DSD) detectado en el recién nacido representa un desafío diagnóstico para el endocrinólogo pediatra. Un paso inicial clave es determinar la constitución cromosómica sexual, junto con la ecografía pélvica y el análisis hormonal. Aunque el cariotipo es el método estándar, la QF-PCR *(Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction)* permite obtener esta información en 24-48 horas, favoreciendo un diagnóstico temprano y ofreciendo un marco inicial para la asignación de género y la orientación familiar.

Objetivos
Señalar la utilidad de la QF-PCR como herramienta diagnóstica de primera línea en recién nacidos con DSD, destacando su rapidez, fiabilidad y capacidad para orientar decisiones iniciales en el manejo clínico.

Métodos
Se describen dos casos clínicos atendidos en un hospital de segundo nivel asistencial, enfatizando el papel de la QF-PCR en el proceso diagnóstico y la toma de decisiones tempranas.

Casos clínicos
Caso 1
Recién nacido a término tras embarazo de curso normal, con asignación prenatal de sexo femenino mediante ecografía. Al nacimiento presenta clítoris/pene de 2 cm, labios mayores escrotalizados y posible seno urogenital común sin gónadas palpables (Prader 4). A las 12 horas de vida se realiza QF-PCR, con resultado 46,XX a las 36 horas. La ecografía pélvica muestra un útero normoconformado. Mantenemos ingresado al paciente en espera de resultado hormonal por alta sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). La familia realiza una asignación provisional de sexo femenino, aunque retrasamos la definitiva al resultados de las pruebas. Estudio hormonal compatible con HSC y confirmado con genética molecular. Asignación definitiva femenina.

Caso 2
Recién nacido a término, con diagnóstico prenatal de 46,XY mediante ADN fetal en el primer trimestre, pero genitales femeninos en ecografías fetales. Al nacimiento presenta clítoris/pene de 1,5 cm, meato uretral centrado, labios mayores escrotalizados no fusionados y gónadas palpables (Prader 3, escala de masculinización 9). Se realiza QF-PCR a las 12 horas, con resultado 46,XY a las 36 horas de vida. La ecografía pélvica no evidencia útero. La familia asigna provisionalmente el sexo masculino y el recién nacido es dado de alta a las 48 horas por no haber sospe-

cha de enfermedad potencialmente letal, pendiente de completar estudio.

Conclusiones

- El DSD representa un reto diagnóstico complejo para el endocrinólogo pediatra, siendo la HSC la causa más frecuente y potencialmente grave.
- La QF-PCR permite obtener de forma temprana la constitución cromosómica sexual, lo que:
  - » Acelera la planificación de los estudios de segundo nivel.
  - » Incrementa la sospecha de HSC en casos 46,XX, permitiendo vigilancia clínica estrecha y tratamiento precoz.
  - » Reduce la incertidumbre familiar. Aunque la asignación definitiva de género puede demorar meses, la asignación provisional contribuye al vínculo familiar y facilita trámites administrativos.
- La QF-PCR ya forma parte de algoritmos diagnósticos en países como Reino Unido y Australia, siendo una prueba rápida, económica y ampliamente disponible en los hospitales españoles.

SP2/d2-110 *ADS*

SÍNDROME DE FRASIER EN DOS HIJAS DE PADRES SANOS

García García, Emilio; Casal Beloy, Isabel; Roldán Pérez, Sebastián; Romero Ruíz, Rosa; Sánchez García, Javier; Fernández García, Raquel M.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

El síndrome de Frasier es uno de los síndromes englobados en los trastornos del gen *WT1.* Se produce por variantes patógenas en heterocigosis de este gen que en la inmensa mayoría de los casos surgen *de novo.* Solo en casos excepcionales se ha descrito herencia autosómica dominante. Se caracteriza por síndrome nefrótico corticorresistente por glomeruloesclerosis segmentaria y focal que evoluciona a insuficiencia renal terminal en la segunda o tercera década de la vida, disgenesia testicular y riesgo de gonadoblastoma en individuos 46,XY. A diferencia de otros síndrome asociados a *WT1,* el tumor de Wilms es muy poco frecuente. Si la disgenesia testicular es completa el aspecto será femenino al nacimiento. Ante el riesgo de gonadoblastoma está indicada la exéresis de las gónadas disgenéticas.

Descripción de los casos

Caso 1. Mujer de 6 años primera hija de padres sanos y no consanguíneos. Presentaba genitales femeninos. Tras ser diagnosticada de síndrome nefrótico se estudió el panel de genes asociados al mismo encontrando una variante patógena en heterocigosis (NM_024426.4:c.1432+5G>A) en el gen *WT1*. El análisis de esta variante en los padres fue negativo y se interpretó como una mutación *de novo*, por lo que no se amplió el estudio a su hermana pequeña. El cariotipo fue 46,XY y se indicó exéresis de las cintillas gonadales, que aún no tenían signos de neoplasia.

Caso 2. Mujer de 3 años hermana del caso 1 que tras hallazgo casual de proteinuria se diagnostica de síndrome nefrótico. Sus genitales también eran femeninos. En el estudio del gen *WT1, a*parece la misma variante de su hermana. También su cariotipo era 46,XY, por lo que se procedió a su gonadectomía.

Comentarios y conclusiones

Los hallazgos anteriores son compatibles con la existencia en alguno de los progenitores de un mosaicismo germinal de la variante patógena hallada en las hijas. Esto explica que el estudio del gen fuera normal en el ADN procedente de sangre periférica de los padres y sin embargo han transmitido la enfermedad a su descendencia. Debido a este fenómeno, el riesgo de recurrencia de síndrome WT1 para hermanos de un paciente es ligeramente superior al de la población general y se recomienda el estudio genético presintomático de los mismos. Además, es posible ofrecer un diagnóstico genético prenatal o preimplantacional a los padres para futuros embarazos. Antes de considerar como *de novo* una alteración en este gen, debemos estudiar a todos los hermanos del caso índice.

SP2/d2-111 *ADS*

LA NOVEDOSA IMPLICACIÓN DE *DHX37* EN EL DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Ovejero, María Teresa; Sáez, Blanca; Garnier, María Beatriz; Molina, Ruth; Lasso, Chelsy.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

Las DSD (Desarrollo Sexual Diferente) 46,XY se producen por la existencia de variantes genéticas que ocasionan alteraciones en el desarrollo testicular o en la correcta síntesis o acción de los andrógenos.

El espectro de las posibles manifestaciones es amplio, pudiendo manifestarse como genitales femeninos, ambigüedad genital, micropene, hipospadias, y un desarrollo total o parcial de las estructuras müllerianas.

La incidencia se estima en 1 de 20,000 nacimientos.

A pesar de los avances, el origen genético se identifica en menos del 40% de los casos.

Caso clínico
Niña de 9 años en seguimiento por nuestro servicio desde los 6 años.

Antecedentes:
Adoptada a los 2 años, procedente de China. Se desconocen antecedentes familiares, personales y antropometría neonatal. Fecha de nacimiento orientativa.

Genitales ambiguos al nacimiento.

Pruebas complementarias:
- Cariotipo: 46,XY.
- Analítica realizada a los 2 años y 5 meses: FSH 80,3 mUI/mL, LH 3,26 mUI/mL, testosterona total <0,20 ng/mL y antimülleriana <0,1 ng/mL.
- Exoma DSD: Variante patógena en el gen *DHX37* en heterocigosis, c.923 G>A (p.Arg308Glc).

Intervenciones quirúrgicas:
A los 5 años y 8 meses se realiza laparoscopia exploradora y gonadectomía bilateral tras hallazgo de gónadas intraabdominales.

Se observa remanente vaginal con entrada amplia desde uretra. Ausencia de estructuras müllerianas.

Seguimiento en consulta:
Asocia talla baja (-2,35 DE) con enlentecimiento en la velocidad de crecimiento (<p25) en los dos últimos años. Estudio basal de talla baja (factores de crecimiento, hormonas tiroideas, cribado de celiaquía, perfil fosfocálcico) sin alteraciones.

Test de propranolol-ejercicio con respuesta adecuada (pico de GH de 19 ng/mL).

Se descarta haploinsuficiencia del gen SHOX.

Retraso óseo de 1 año para sexo sentido (identificada con el género femenino).

Exploración física:
Edad actual: 9 años y 4 meses.

Antropometría (mujer): Peso 23,4 kg (p9, -1,37 DE). Talla 122 cm (p<1, -2,35 DE). IMC 15,72 kg/m^2 (p23, -0,75 DE). Vc 4,5 cm/año (p15, -1,07 DE).

Tanner 1 (S1P1Aa). Labios escrotalizados y fusionados. Micropene con orificio uretral de locación normal en él. Escala de masculinización 6 puntos.

Conclusiones
- Las variantes patógenas en *DHX37* (12q24.31) son una causa reciente de un elevado número de DSD 46,XY, pudiéndose manifestar como disgenesia gonadal parcial o síndrome de regresión testicular. La variante más frecuente descrita es precisamente la que presenta nuestra paciente (p.Arg308Glc).
- Aunque es un gen que se expresa en varios tejidos, las alteraciones en heterocigosis sólo causan DSD, siendo más frecuente la herencia materna, aunque la herencia paterna y los casos *de novo* también están descritos. Las alteraciones en homocigosis dan lugar a alteraciones cerebrales con o sin anomalías vertebrales o cardíacas.
- No existe correlación genotipo-fenotipo, el diferente grado de virilización variará según la presencia de tejido testicular.
- La gonadectomía está indicada en todos los pacientes con DSD 46,XY y gónadas intraabdominales, ya que el riesgo de malignización es alto (15-35%), aunque aún no existen suficientes datos en esta entidad.
- Hasta el momento, sólo hay otro caso descrito con talla baja y genitales ambiguos, aunque con diferente variante (p.Ser408Leu). En nuestra paciente, el origen de la talla baja probablemente sea multifactorial: Posible PEG, mal control del embarazo, deprivación afectiva…

SP2/d2-112 *ADS*
DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE, UN RETO DIAGNÓSTICO EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Carmona Ponce, Juan Diego; López Monge, Diego; Herranz Llorente, Mercedes; Mora Palma, Cristina; Montero Salas, Amparo.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Introducción
El desarrollo sexual diferente (DSD) abarca un gran número de cuadros que presentan discrepancias entre los criterios cromosómicos, gonadales y genitales que establecen la diferenciación sexual. Cualquier noxa, medioambiental o genético, que influya a alguno de estos niveles puede determinar el desarrollo inadecuado de gónadas, de genitales internos o externos.

Descripción del caso clínico
Recién Nacido a término en el que se evidencia ambigüedad genital tras el nacimiento. Ingresa en Neonatología en las primeras horas de vida para estudio.

Gestación no controlada por desconocimiento hasta la semana 20 de embarazo en las que la madre realizaba tratamiento anticonceptivo. Ecografías gestacionales posteriores a la semana 20, normales.

Infección por herpes genital recidivante tratada con varios ciclos de valganciclovir oral. Sin lesiones genitales en el momento del parto. Al nacimiento con somatometría adecuada a su edad gestacional. En la exploración clínica genital destaca criptorquidia bilateral, escroto rudimentario, no se palpan testes en canal inguinal. Micropene (8 mm). Rafe medio en escroto. Ano normal.

Se realiza estudio analítico con perfil bioquímico, hemograma, perfil tiroideo normal. Hormonas sexuales con perfil de hipogonadismo: FSH 1,1 U/L, LH 0,57 U/L, estradiol 5 pg/mL, progesterona 6,13 ng/mL, testosterona 0,38 ng/mL, dehidroepiandrosterona-sulfato 90,6 µg/dL, 17-OH progesterona 6,6 ng/mL, delta-4 androstenodiona normal. Serología VHS con IgG positiva e IgM negativa. Gasometría, iones, glucemia y TA normal.

Se solicita cariotipo que confirma fórmula cromosómica 46,XY con presencia del gen SRY. La familia decide asignación de sexo masculino, coincidente con el cromosómico.

En la ecografía abdomino-pélvica y testicular no se evidencia útero ni anejos. No se identifican testes en bolsa escrotal ni canal inguinal ni intraabdominales. Resto normal. Se realiza test de beta-hCG con ausencia de producción de testosterona. Hormona antimülleriana descendida.

Se valora en Cirugía pediátrica que indica laparoscopia exploradora con numerosas biopsias a diferentes estructuras sexuales que confirma AP como fragmentos, fragmentos de epidídimo y tejido fibrovascular con mínimo resto de epitelio mülleriano compatible con oviducto.

Se amplia estudio genético con CGH array y con exoma. El resultado del estudio muestra tres variantes de significado incierto en el panel de agenesia/disgenesia gonadal en el gen DHX37 que influye en el desarrollo embrionario del testículo y se asocia a regresión testicular.

Se solicita estudio de segregación familiar, siendo negativo para la presencia de mutaciones en el gen DHX37 en el hermano menor del mismo, en su madre y en su padre. Se concluye que la disgenesia gonadal del caso se debe a mutaciones de novo en dicho gen.

El plan de actuación de nuestro caso consiste en iniciar tratamiento con testosterona cuando llegue a la adolescencia, plantear prótesis testiculares cuando el paciente exprese su propio deseo de asignación de sexo y nueva valoración urológica para plantear exéresis de restos gonadales.

Conclusiones

El desarrollo sexual diferente supone un reto diagnóstico en la práctica de la endocrinología pediátrica. Se requiere de un equipo multidisciplinar que tiene por objetivo ocuparse de la asignación de género, del tratamiento médico hormonal en función de las deficiencias hormonales y la etapa del desarrollo, así como de posibles cirugías y la transición clínica a adultos. El apoyo psicológico y familiar en fundamental para conseguir un desarrollo socioemocional adecuado en este tipo de pacientes.

SP2/d2-113 *Genética*

SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO Y SUS DIVERSAS PRESENTACIONES: IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO INTEGRAL

Ayala Martínez, Sara; Travieso Suárez, Lourdes; Marcelo Hernández, Diego; Casado Puente, Marta; Novoa Medina, Yeray; Santana Rodríguez, Alfredo.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción

El Síndrome Tricorrinofalángico (TRPS) agrupa un conjunto de entidades poco frecuentes de herencia autosómica dominante, alta penetrancia y expresividad variable. Se caracteriza por: alteraciones del cabello (escaso y corto), dismorfia facial (nariz bulbosa, *filtrum* largo y plano, labio superior fino y orejas prominentes) y anomalías esqueléticas (talla baja, braquidactilia, epífisis falángicas cónicas, displasia de caderas y osteopenia).

Según su etiopatogenia se clasifican en varios tipos:

1. TRPS I y III (ORPHA 77258), provocados por variantes genéticas de secuencia heterocigotas en el gen *TRPS1*. El tipo III presenta mayor gravedad en la talla baja y braquidactilia.
2. TRPS II (ORPHA 502), causado por una deleción de genes contiguos en la región 8q23-8q24 (Síndrome de Langer-Giedion), incluyendo, como mínimo, a *TRPS1* y *EXT1*. Asocia osteocondromas y discapacidad intelectual.

Descripción del caso

Niña de 25 meses valorada en consulta por talla baja. Padres no consanguíneos, talla diana 163,5 ± 5 cm (p47, -0,1 SDS). El embarazo cursó con detección ecográfica de fémur corto, por lo que se realizó cariotipo (46,XX), descartándose cromosomopatías. Parto eutócico a las 40 semanas. Antropometría neonatal: Peso 2.975 g (p50), Longitud: 48 cm (p75). Posteriormente, se objetivó una disminución postnatal de percentiles hasta el momento de la visita: peso 10,4

kg (p6, -1,58 SDS), talla 79 cm (p<1, -2,74 SDS). A la exploración destacaban: cabello corto, escaso y ralo, dolicocefalia, orejas aladas, nariz bulbosa con *filtrum* largo y labios finos. Desarrollo psicomotor normal. La madre refería que la niña nunca había necesitado un corte de cabello.

El estudio analítico general de talla baja resultó normal, incluyendo valores basales de IGF-1 e IGFBP-3.

El diagnóstico diferencial genético comenzó con el rastreo del gen *SHOX* que resultó negativo en la detección de variantes de dosis. Tras la reevaluación dismorfológica, con alta sospecha para TRPS, se realizó un a-CGH que descartó TRPSII. Dado que, pese a estos resultados, persistía la alta sospecha de TRPS, y ante la ausencia de CNV patógenas regionales, se realizó secuenciación completa de los genes *TRPS1*, *EXT1* y *RAD21*. Finalmente, se identificó, en heterocigosis, una única variante SNV –NM_014112.4: c.1023dup; p.(Asn342Glufs*8)– en *TRPS1*. Dicho cambio no ha sido previamente descrito en bases de datos clínicas, pero los análisis *in silico* predicen una pérdida de la función proteica permitiendo clasificarla como patógena. La paciente quedó diagnosticada de TRPS-I permitiendo realizar un adecuado asesoramiento genético y un manejo y seguimiento adecuado en función del previsible pronóstico asociado.

Conclusiones
Se presenta una paciente con una variante patógena puntual en el gen *TRPS1*, no descrita previamente en la literatura, como causa de TRPS.

Ante sospecha clínica de TRPS es necesario cubrir las diferentes posibilidades etiopatógenas mediante las adecuadas aproximaciones genéticas.

Este caso resalta la importancia, en general, de la evaluación clínica detallada, el conocimiento etiopatógeno y el uso de estrategias genéticas correctas para el diagnóstico eficaz de enfermedades raras.

SP2/d2-114 *Genética*
EVALUACIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON RASOPATÍA RELACIONADA CON CBL

Carcavilla, Atilano[1]; Fernández Camuñas, María[1]; Guerrero Fernández, Julio[1]; Seidel, Verónica A.[2]; Arriba Domènech, María[2]; Suárez Ortega, Larisa[3]; Ramón Krauel, Marta[3]; Siccha Arancibia, Sofía Maritza[1]; González Casado, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [3]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
El síndrome CBL (sCBL), también denominado síndrome Noonan-like, se debe a mutaciones germinales en heterocigosis en el gen *CBL*, y es una condición infrecuente y heterogénea caracterizada por alteraciones musculoesqueléticas, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita, y un riesgo aumentado de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). CBL es un miembro de una familia de ubiquitinligasas que regulan negativamente la señalización intracelular posterior a receptores tirosincinasa, implicada en la vía de las RAS-MAP-cinasas.

Objetivos
Describir clínica y molecularmente una cohorte de pacientes con alteración en el gen *CBL*.

Pacientes y métodos
Se recogieron datos clínicos y moleculares de pacientes con variantes en *CBL* diagnosticados en el territorio nacional utilizando una base de datos diseñada para este propósito, y se compararon con los datos disponibles en la literatura. Para la comparación de variables cuantitativas se empleó la U de Mann-Whitney, y para la comparación de variables ordinales se empleó la prueba de Chi cuadrado con corrección de Fisher.

Resultados
Describimos 6 casos (3 niños y 3 niñas) con una mediana de edad de 6,2 años (rango de 4,6-20,4 años, algo mayor que la edad media de los pacientes descritos con sCBL, p = 0,046). Los datos clínicos y moleculares más sobresalientes están resumidos en la tabla 1. Se identificaron 5 variantes en *CBL,* dos de ellas consideradas variantes de significado incierto (VUS) con posible implicación en el fenotipo de los pacientes. Las otras variantes fueron consideradas patógenas, y habían sido descritas previamente en otros pacientes con sCBL. Uno de los pacientes con variante patógena había heredado la variante de su madre, asintomática. Otra paciente heredó una VUS de su padre, afecto de talla baja, y en otro paciente con una VUS el estudio de segregación está en curso. En dos casos el motivo del diagnóstico fue el desarrollo de una LMMJ diagnosticada en la primera infancia. En otros dos el estudio se realizó por retraso psicomotor, sin una sospecha orientada a RASopatía. En otro paciente el estudio fue solicitado por talla baja con rasgos de resistencia a GH, y en el último por cardiopatía congénita con talla baja. Ninguno de los pacientes tenía un fenotipo facial característico del síndrome de Noonan (SN). La frecuencia de cardiopatía congénita (2/6) fue algo mayor que la documentada previamente en sCBL (7,7%, p = 0,018) y mucho menor que la documentada en SN (93,8%, p < 0,001). La frecuencia de LMMJ (2/6) fue algo mayor

Tabla 1. Datos clínicos y moleculares de pacientes con síndrome CBL.

Sexo	Edad (años)	Talla-SDS	IMC-SDS	Cardiopatía congénita	Facies Noonan	Neoplasia	Discapacidad	Variante (patogenicidad)
V	6	-1,69	-0,81	No	Sugestivo - inespecífico	LMMJ	Trastornos de conducta	c.1228-2A>G (patogénica)
M	20,4	-0,53	-0,99	No	No	No	Retraso psicomotor, discapacidad intelectual	c.1228-2A>G (patogénica)
M	6,3	-2,96	0,17	CIA y DAP intervenido	No	No	No	c.1753C>T (VUS)
M	4,9	-4,02	-0,33	EM, CIV, ESubAo intervenida	Sugestivo - inespecífico	No	Retraso psicomotor	c.1705_1707del (VUS)
V	12,9	-1,95	-0,95	No	No	LMMJ	Retraso del lenguaje	c.1111T>C (patogénica)
V	4,6	0,53	-0,09	No	Sugestivo - inespecífico	No	Retraso madurativo leve	c.1259G>A (patogénica)

V: varón; M: mujer; CIA: Comunicación interauricular; DAP: ductus arterioso persistente; EM: estenosis mitral; CIV: comunicación interventricular; ESubAo: estenosis subaórtica

que la encontrada en sCBL (8,3%, p = 0,027) y mucho mayor que la descrita en SN (3,6%, p < 0,001). La frecuencia de talla baja en nuestra muestra (2/6) fue mayor que la descrita en sCBL (7,9%, p = 0,021) y menor que en el SN (67%, p = 0,08). El retraso psicomotor fue más prevalente en nuestros pacientes (4/6) que en el sCBL (14,8%, p < 0,001) y que en el SN (47,6%, p = 0,36).

Conclusiones

Nuestra cohorte de pacientes con sCBL presenta manifestaciones similares a las descritas en otras cohortes de pacientes con síndrome CBL, aunque al igual que en descripciones previas se caracteriza por la heterogeneidad clínica. A pesar de compartir un sustrato bioquímico con la familia de las RASopatías, en la mayoría de nuestros casos se llegó al diagnosticó por una LMMJ o como un hallazgo casual. Consideramos que la denominación síndrome de Noonan-like es equívoca, y es preferible referirse a esta entidad como síndrome CBL o RASopatía relacionada con *CBL.*

SP2/d2-115 *Genética*

LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL HIPERINSULINISMO NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Rosillo Martín, Cristina; Lee, Isabel; Álvarez Gil, Noelia; Muñoz, Soraya; García Bermejo, Alba; Buceta Cuéllar, Laura.

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, España.

Introducción

La hipoglucemia hiperinsulínica, especialmente en periodo neonatal, habitualmente presenta buena respuesta terapéutica al diazóxido por vía oral, aunque su curso va a depender de su etiología. Las mutaciones más frecuentemente estudiadas son las de los genes KCNJ11 y ABCC8, asociadas a los canales KATP pancreáticos, ya que causan aproximadamente el 50% de las formas genéticas. Algunos de estos genes se asocian asimismo al desarrollo posterior de una diabetes tipo MODY (presentación bifásica), como es el caso del gen HNF4A, que codifica un factor de transcripción expresado en las células beta del páncreas, así como en otros órganos como son el hígado, riñón e intestino. Estos pacientes suelen presentarse con elevado peso al nacimiento y un hiperinsulinismo generalmente transitorio, aunque con variabilidad en curso clínico según genotipo.

Descripción del caso

Recién nacido a término de 37 semanas, sin antecedentes prenatales de interés, con peso elevado para edad gestacional (4.845 g, p97). Antecedente de diabetes tipo 2 en abuelo paterno.

A la hora de vida presenta hipotonía con hipoglucemia mínima de 4 mg/dL, precisando aportes intravenosos de glucosa hasta 12 mg/kg/min. Ante necesidades elevadas de aportes para mantener glucemias en rango de la normalidad, se inicia estudio etiológico a las 38 horas de vida con test de glucagón positivo. Insulina y péptido C elevados. Se inicia tratamiento con diazóxido 5 mg/kg/día, precisando su aumento hasta 15 mg/kg/día.

Al mes de vida se disminuye dosis de diazóxido a 3 mg/kg/día. Debido a que mantiene controles seriados de glucemia normales con dosis infraterapéuticas, se realiza test de ayuno de curación a los dos meses, sin hallazgos analíticos compatibles con hiperinsulinismo. Finalmente se decide suspender tratamiento farmacológico y mantener seguimiento.

En los resultados del test genético solicitado, se objetiva la presencia de mutación en heterocigosis de la variante patógena C.869G>A en el gen *HNFA4*. Este resultado genético está asociado a diabetes MODY, diabetes mellitus no insulinodependiente o síndrome de Fanconi renotubular 4.

Nuestro paciente actualmente tiene 13 meses de vida, en seguimiento en consultas de Endocrinología Infantil, con buen desarrollo ponderoestatural –última somatometría: peso: 8,28 kg (p32, -0,47 DE), talla: 75,5 cm (p96, 1,77 DE), IMC: 14,53% (p3, -2,02 DE). Superficie Corporal: 0,42 m^2. Velocidad de crecimiento: 21,6 cm/año: (p>99, 8,85 DE)–. No ha presentado otras comorbilidades asociadas hasta el momento actual.

Conclusiones

El diagnóstico genético desempeña un papel crucial en el manejo del hiperinsulinismo neonatal. Este estudio debe incluir un panel completo con una serie de genes, como el descrito HNF4A en nuestro caso; sobre todo en pacientes con hipoglucemia de inicio en la primera semana de vida, con respuesta a diazóxido y antecedente de macrosomía neonatal. Este diag-

nóstico puede predecir asimismo el posible desarrollo de una diabetes tipo MODY en la edad adulta, con buena respuesta a sulfonilureas. Además, se debe valorar el consejo genético en la familia del paciente afecto.

SP2/d2-116 *Genética*
MUTACIÓN EN EL GEN *IHH:* SERIE DE TRES CASOS

Ruiz Márquez, José Antonio; Sánchez-Garrido, Inmaculada; Ontoria Betancort, María Cristina; Díaz Martín, Cristina; López Teijeiro, Marta; García De Pablo, Inés.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
El gen *IHH (Indian Hedgehog)* juega un papel clave en la regulación del crecimiento y diferenciación ósea, siendo esencial durante el desarrollo esquelético. Las mutaciones en este gen pueden generar un espectro clínico que varía desde displasias leves hasta alteraciones graves en la formación de los huesos. Presentamos tres casos clínicos que ilustran las manifestaciones fenotípicas asociadas a mutaciones en *IHH,* así como los retos diagnósticos y terapéuticos que conllevan.

Descripción de los casos
Caso 1: Niña de 9 años y 7 meses afecta de talla baja no armónica. A la exploración física presenta peso 50,2 kg (p 95; 1,7 DE) y talla 130 cm (p 10; -1,3 DE). Llama la atención la desproporción de los segmentos corporales. Ts/T 0,587 (p89, 1,25 DE), envergadura 122 cm con braquidactilia en los dedos cuarto y quinto, obesidad y una mutación en heterocigosis confirmada también en su padre. En el entorno familiar paterno se reportan antecedentes de talla baja y braquidactilia. Diagnóstico genético: mutación en heterocigosis NM_002181.3:c.446G>A (p.Arg149His) confirmada también en su padre. Recibe tratamiento con hormona del crecimiento (rhGH) durante 4 años, con buena respuesta al mismo y evaluación endocrinológica y metabólica normales.

Caso 2: Niña de 4 años con antecedentes personales de escoliosis y antecedentes familiares de talla baja en la rama paterna. Su exploración somatométrica al inicio del seguimiento fue: Peso: 12,6 kg (p3, -1,98 DE). Talla: 88,5 cm (p < 1, -4,14 DE). Velocidad de crecimiento 5,3 cm/año: (p5, -1,72 DE), segmento superior: 50,5 cm; segmento inferior: 38 cm; cociente SS/SI: 1,3 Braza: 78,5 cm (disminuida). Ratio talla sentado/talla: 0,584 (p67, 0,44 DE). Presentaba braquidactilia en los dedos cuarto y quinto y dedos de los pies con morfología palillo de tambor y uñas en garra. Diagnóstico genético: mutación en heterocigosis NM_002181.3:c.446G>A;p.(Arg149His), en el exón 2 del gen *IHH*. El padre no accede a realizarse prueba genética. No inicia terapia con rhGH.

Caso 3: Paciente de 6 años y 4 meses con exploración somatométrica al inicio del seguimiento de peso: 28,3 kg (p89, 1,27 DE). Talla: 103,5 cm (p < 1, -3,07 DE), *ratio* talla sentado/talla: 0,575 (p74, 0,65 DE) y braquidactilia de los dedos cuartos y quintos de ambas manos. Asocia macrocefalia relativa, paladar ojival y maloclusión dental. Diagnóstico genético: mutación en heterocigosis NM_002181.3:c.446G>A (p.Arg149His) no ha sido posible realizar el estudio de segregación familiar. Buena respuesta antropométrica al tratamiento con rhGH. No obstante, asocia una ginecomastia prepuberal derecha que resuelve tras la interrupción momentánea del tratamiento. Actualmente en tratamiento con evolución satisfactoria.

Conclusiones
La braquidactilia tipo IA es una condición genética poco conocida e infradiagnosticada. De ahí la importancia de tener una alta sospecha ante los hallazgos fenotípicos descritos, como fue en nuestros tres casos, que permitan la realización del diagnóstico de mutaciones del gen *IHH.* Se requiere una mayor investigación sobre las opciones terapéuticas, incluyendo el uso de hormona del crecimiento, para establecer estrategias eficaces y seguras.

SP2/d2-117 *Genética*
SÍNDROME DE NOONAN DEBIDO A VARIANTE EN EL GEN *LZTR1*

Rodríguez Fernández, María Teresa; Apolo Campoverde, Valeria; Moreno Romero, Carmen María; Gratacós Gómez, Alejandro Raúl; Remedios Mateo, Laura; Corredor Andrés, Beatriz.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción
El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad de origen genético que se caracteriza por presentar talla baja, cardiopatía congénita y anomalías craneofaciales. Está causado por mutaciones que afectan a la señalización a través de RAS y la cascada MAPK. Recientemente, la exploración del genoma ha descubierto nuevos genes implicados en el SN, entre los cuales se encuentra el gen *LZTR1*. Variantes patógenas en el gen *LZTR1* han sido relacionadas con el SN, pudiendo tener una herencia autosómica dominante o autosómica recesiva. Presentamos un caso con una variante en heterocigosis en *LZTR1*, no descrita previamente, con fenotipo compatible con SN.

Descripción del caso
Lactante de 15 meses derivado desde consulta de Neonatología por talla baja patológica.

Como antecedentes: detección en semana 20 del embarazo aumento del tamaño de los ventrículos laterales con huesos largos cortos. Se realiza amniocentesis con array-CGH sin alteraciones y fórmula masculina 46,XY. No polihidramnios y movimientos fetales normales. Cesárea con antropometría normal según estudio transversal español de 2010: peso: 3050 g (p39, -0,3 DE), longitud: 48 cm (p18, -0,92 DE) y perímetro cefálico: 36 cm (p89, 1,28 DE).

Ingresa en primeras horas de vida por mala tolerancia enteral, que mejora progresivamente. Durante el ingreso se realiza ecografía abdominal y transfontanelar sin alteraciones; y ecocardiografía donde se objetiva una comunicación interauricular tipo ostium secundum sin repercusión, comunicación interventricular muscular sin repercusión y vena cava superior izquierda persistente.

En la exploración física presenta antropometría, según estudio transversal español de 2010, con peso: 7,96 kg (p<1, -2,42 DE), longitud: 71,5 cm (p<1, -3,04 DE) y perímetro cefálico: 49 cm (p82, 0,95 DE); macrocefalia relativa con frente prominente, inclinación de hendiduras palpebrales, cabello rubio, fino, hipertelorismo ocular, raíz y puente nasal plano, punta bulbosa, narinas antevertidas, columela corta, *filtrum* largo poco marcado, labio superior fino y orejas de implantación baja. Además cuello corto, tórax ancho, mamilas separadas y pezones umbilicados. Acortamiento rizomélico de miembros superiores, no de miembros inferiores. Manos con forma normal, pliegue simiano izquierdo. Pies con diástasis entre 1.er y 2.º dedo y criptorquidia izquierda.

Ante la sospecha de rasopatía, es valorado por el servicio de Genética, quien realiza exoma clínico dirigido a genes relacionados con el SN, detectándose una variante de significado incierto en el gen *LZTR1*: c. 2339C>A; p.Ala780Asp en heterocigosis, siendo una mutación de novo.

Actualmente presenta seguimiento multidisciplinar en consultas de neurología con desarrollo psicomotor normal, cardiología estable sin repercusión clínica, oftalmología sin alteraciones, otorrinolaringología por apneas nocturnas, gastroenterología para seguimiento ponderal y endocrinología.

En tratamiento actual con hormona del crecimiento desde los 2 años y 11 meses con adecuada respuesta, última valoración con edad de 3 años y 11 meses con peso: 15,2 kg (p23, -0,77 DE), talla: 93,8 cm (p<1, -2,34 DE) y velocidad de crecimiento de 11,7 cm/año.

Conclusiones
El síndrome de Noonan es un trastorno genético con afectación multisistémica y expresión clínica variable.

A pesar del avance en genética, el diagnóstico del SN sigue siendo fundamentalmente clínico, con un elevado porcentaje de casos donde no se encuentra mutación causal. Por tanto, es importante la descripción de nuevas variantes patógenas que puedan explicar esta patología.

Los pacientes con mutaciones patógenas en *LZTR1* parecen mostrar rasgos faciales característicos del SN, pero una expresión variable en afectación cardiaca, talla y neurodesarrollo, presentando la herencia dominante un fenotipo más leve.



Figura 1.

SP2/d2-118 *Genética*
TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTE CON MUTACIÓN EN EL GEN *SHOC2*
Achón Buil, Ana Pilar; Matus Sáez, Tania Constanza; Alkadi Fernández, Khusama; Martín Frías, María; García Cuartero, Beatriz; Roldán Martín, Belén.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
Las indicaciones aprobadas para el uso de hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) han sido ampliadas progresivamente. Sin embargo, existen grupos de pacientes, entre los que se encuentran

aquellos con rasopatías diferentes al síndrome de Noonan, que aún quedan excluidos. El estudio genético-molecular y una mejor caracterización clínica de los pacientes con rasopatías, abre la indicación de tratamiento con rhGH a nuevos candidatos haciendo necesaria una revisión y actualización del tema.

Descripción del caso/evolución
Niña de 2 años y 10 meses de edad en seguimiento por talla baja y fenotipo peculiar. Embarazo controlado sin incidencias, cesárea urgente a las 37 semanas por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Antropometría neonatal: peso -1,18 DE, longitud -0,44 DE y perímetro cefálico 0,07 DE. Periodo perinatal normal. Durante los primeros dos años de vida presentó discreta hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. Sin antecedentes familiares de interés, talla diana 161+/-5 cm (-0,5 DE).

En la exploración física en consulta, talla -2,7 DE (según OMS), IMC -0,3 DE (según OMS), perímetro cefálico +2,9 DE (según OMS) y velocidad de crecimiento -2,3 DE. Presenta frente amplia, fisuras palpebrales descendentes, hipertelorismo, orejas de implantación baja, micrognatia, cuello amplio y cabello muy fino (Imagen 1). Mácula hipocrómica en cara lateral de muslo derecho de 8 × 10 cm, tórax amplio con mamilas separadas y actitud escoliótica. Auscultación cardíaca rítmica con soplo sistólico en BEI (II/VI). Resto normal.

Pruebas complementarias: analítica sanguínea sin hallazgos patológicos, edad ósea acorde a su edad cronológica, ecocardiograma en el que se evidencia estenosis pulmonar leve e hipertrofia septal leve del ventrículo izquierdo. RM cerebral normal.

Estudio genético mediante (NGS) de un panel de genes asociados a patologías cardiacas incluyendo genes implicados en rasopatías, en el que se detecta la variante patógena en el exón 2 del gen SHOC2 en heterocigosis c.4A>G (NM_007373.4), p.(Ser2Gly), ID (rs267607048), asociada a Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto (MIM_607721) de herencia autosómica dominante, probable caso de novo.



Figura 1.

Previo al inicio de tratamiento la paciente presenta talla -2,9 DE (según OMS) y velocidad de crecimiento -2,6 DE. Inicia Somatropina a los 3 años y 6 meses, a dosis de 0,035 mg/kg/día administrada vía s.c. Tras 12 meses de tratamiento, talla -2,4 DE (según OMS), IMC -0,3 DE (según OMS) y velocidad de crecimiento 7,9 cm/año (p49, +1,1 DE) sin que se hayan objetivado efectos secundarios.

Conclusiones
La correcta clasificación de los pacientes con rasopatías es fundamental para decidir si son candidatos a tratamiento con rhGH, teniendo en cuenta posibles riesgos asociados. La revisión de casos y la bibliografía publicada ampliará la experiencia de uso de rhGH en otras rasopatías diferentes al síndrome de Noonan, como el Síndrome similar a Noonan con cabello anágeno suelto.

SP2/d2-119 *Crecimiento*
EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA DE UNA CAUSA INFRECUENTE DE TALLA BAJA

Barrios Machain, Ursino; Areal Hidalgo, Pilar; Quesada Espinosa, Juan Francisco; Lázaro Rodríguez, Irene; Cos Igartua, María; Pérez Segura, Pilar.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Shwachman-Diamond es una de las causas genéticas más frecuentes de fallo medular. Considerada actualmente como una ribosomopatía, asocia en su evolución riesgo oncológico (síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda), insuficiencia pancreática exocrina con malabsorción intestinal que mejora con la edad y alteraciones endocrinológicas varias, siendo la más frecuente la talla baja (TB). La TB se debe en algunos casos a déficit de GH, en otros se atribuye a alteraciones displásicas esqueléticas (displasia espondilometafisaria) y, por último, a aquella puede contribuir el problema nutricional. Recientemente (2024) se ha publicado unas gráficas de crecimiento realizadas en población europea (italiana) describiendo el crecimiento en una cohorte de pacientes con este diagnóstico, es el segundo estudio en que se referencia el crecimiento en estos pacientes (mismo grupo investigador) y nos permite tener una referencia de las tallas que manejan los mismos de cara a buscar alguna intervención médica en caso se alejen de sus gráficas de referencia. Referenciamos 3 pacientes con este diagnóstico y aportamos tanto las gráficas comentadas como las

correspondientes a Carrascosa (España-2010) para su comparación.

Descripción del caso
Se referencia la antropometría de nuestros pacientes en la figura 1.

Caso 1: niña diagnosticada a los 4 años y 1 mes ante fallo de medro y neutropenia de larga duración, inicia tratamiento con enzimas pancreáticas al constatarse malabsorción intestinal desde el momento del diagnóstico. Mutación SBDS (doble heterocigoto).

Caso 2: niño diagnosticado a los 2 años ante clínica de fallo de medro pese a optimización nutricional, inicia tratamiento con enzimas pancreáticas tras el diagnóstico, se constata en serie ósea displasia espondilo-metafisaria. Mutación SBDS (doble heterocigoto).

Caso 3: niña diagnosticada a los 4 años ante clínica de fallo de medro, inicia tratamiento con enzimas pancreáticas desde su diagnóstico. Mutación SBDS (doble heterocigoto).

Evolución
Durante la evolución nuestros pacientes no presentaron complicaciones hematoncológicas ni disfunción hormonal. En el caso 2 ante mala evolución de la talla con disminución VC se solicita test funcionales de GH (clonidina y propranolol + ejercicio), ambos patológicos, se realiza serie ósea para descartar displasias óseas y se constata una displasia espondilometafisaria, esto junto a que se realiza un aspirado medular en el que se detecta alto porcentaje de displasia motiva el que no se decida tratar, pasado el tiempo mejora la VC, se observa que no presenta malos percentiles para las gráficas referenciadas de su síndrome recientemente publicadas.

Conclusiones
Se observa que respecto a nuestra gráfica poblacional los casos 1 y 3 no llegan a presentar TB, la primera llega a talla diana y la segunda incluso la supera; en el caso masculino (caso 2) presentan TB pero no se ubican en malos percentiles según la gráfica específica de su síndrome recientemente publicada.

El tener una gráfica referenciada para este síndrome nos ayudará a solicitar estudios y prever intervenciones en caso se alejen de lo establecido, ninguno de nuestros pacientes se ha alejado de las gráficas para su síndrome, si bien se planteó tratamiento con GH para el caso 2. Existe muy poca experiencia acerca del tratamiento con GH en estos pacientes por el riesgo oncológico, recientemente se ha publicado por una serie de pacientes con GH en los que no se presentaron complicaciones, de igual manera, la serie es corta y se necesitan más estudios para validar sus resultados y el riesgo oncológico futuros.

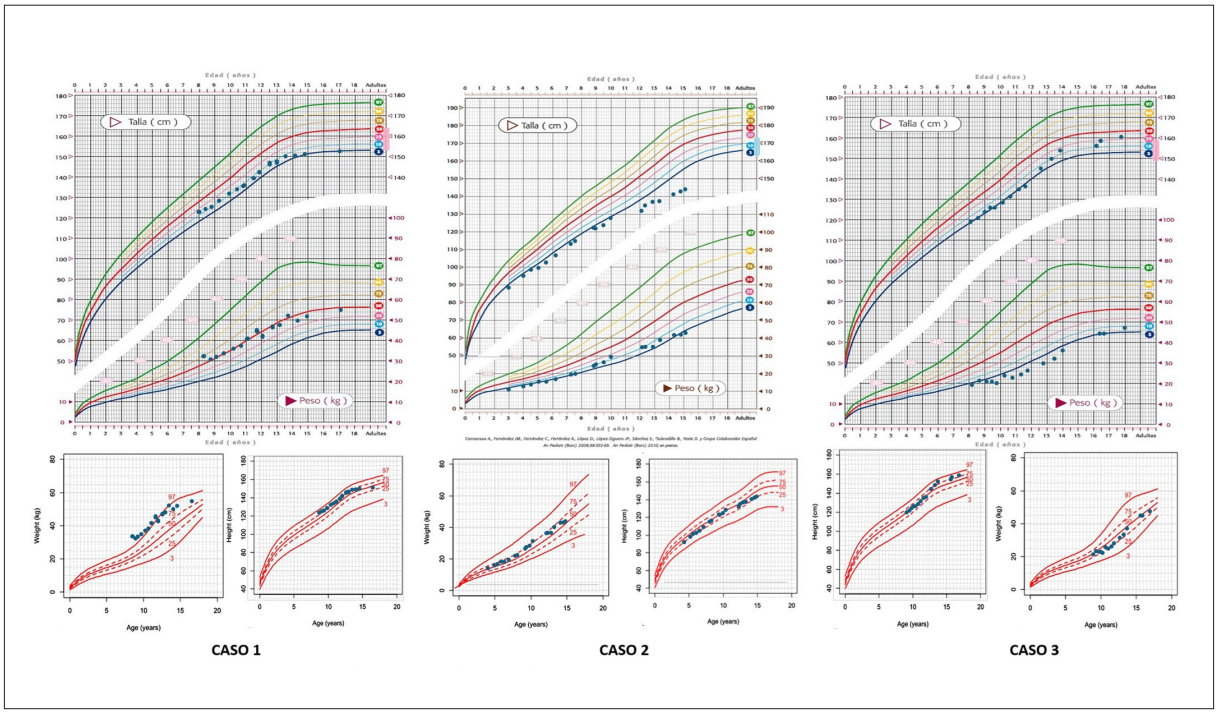


Figura 1. Antropometría según gráficas nacionales y sindrómica.

SP2/d2-120 *Crecimiento*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICA DE UNA SERIE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

Mulero Collantes, Inés; Salamanca Zarzuela, Beatriz; Urbano Martin, Mario; Delgado Lafuente, Andrea; Bullón González, Isabel.

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción

El Síndrome de Noonan es un trastorno genético autosómico dominante con gran heterogeneidad clínica y genética, debido a mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de señalización de las RAS-MAP-cinasas. Entre sus características es frecuente que los pacientes presenten talla baja, un fenotipo facial característico y problemas cardiacos.

Objetivo. Describir las características fenotípicas y genotipo de nuestra serie de pacientes con Síndrome de Noonan de un hospital de tercer nivel.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan que ha sido confirmado genéticamente, seguidos en la consulta de endocrinología pediátrica en el momento actual.

Resultados

Se obtuvieron un total de once pacientes (5 mujeres y 6 varones). La edad media al diagnóstico fue 4,57 años (±4,48 años) con el diagnóstico más temprano en el primer mes de vida y el más tardío a los 15 años. Actualmente su edad media es de 8,16 años (±4,5 años). Todos tienen confirmación genética de su síndrome siendo la mayoría de las variaciones patógenas en el gen *PTPN11* (6 pacientes, 54% del total) y el resto en *SOS1* (2 casos) *KRAS* (2 casos) y *MAP2K1* (1 caso). En 6 de los 11 pacientes, dicho cambio fue *de novo.*

En cuanto a las características clínicas, todos presentaban una facies típica. Presentaban cardiopatía un 54,5%, siendo en la mitad de dichos casos, una estenosis pulmonar. Cinco pacientes tenían alteraciones torácicas (dos presentaban pectus excavatum, dos pectus carinatum y otro escoliosis) que precisaban tratamiento ortopédico. Un paciente presentó criptorquidia y otro hernia inguinal. En un paciente se encontró alteración en la coagulación. Sólo tres pacientes (27,2%) tenían reconocido algún grado de discapacidad intelectual.

Al nacer sólo un paciente presentaba longitud baja para su edad gestacional. El Z score de la talla diana era -0,6 DS (±0,9). Cuatro pacientes han precisado tratamiento con hormona del crecimiento (36,3%) con un Z score de talla al inicio del tratamiento de media en esos pacientes de -3,3 DS (±0,41). La ganancia media de talla tras el primer año de tratamiento ha sido de 0,61 DS (±0,43) sin aparecer efectos secundarios relativos a la medicación hasta la fecha.

Conclusiones

El fenotipo de los pacientes con Síndrome de Noonan es muy heterogéneo. Coincidiendo con la mayoría de series, la mayoría de nuestros pacientes presentaban una variante patógena en el gen PTPN11, siendo la mayoría de novo. Algunos pacientes pueden ser candidatos a tratamiento con hormona del crecimiento. En nuestra serie un 36%, con buena respuesta al mismo, si bien no contamos con datos de talla final.

SP2/d2-121 *Crecimiento*

PACIENTE CON TALLA BAJA SECUNDARIA A MUTACIÓN EN GEN *GH1*, RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH Y EVOLUCIÓN HASTA TALLA FINAL

Naranjo González, Cristina; Bertholt, M. Laura; Alonso Rubio, Pablo; Portal Buenaga, Marina.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

El déficit aislado de GH se estima que es familiar entre el 5-30% de los casos. El gen de la GH, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24), es un grupo de 5 genes, siendo uno de ellos el gen *GH1.* Defectos en el gen *GH1* se han asociado a déficit aislado de GH tipo II con herencia AD, clínicamente caracterizada por talla baja, niveles bajos de GH y buena respuesta a rhGH. Presentamos el caso de una paciente y su evolución hasta talla final.

Caso clínico

Niña remitida por talla baja a los 21 meses de edad. Refieren caída progresiva de percentil de talla a partir de los 12 meses.

Antecedentes: Embarazo FIV (sin donación). Ecografías prenatales normales. Parto eutócico, Edad gestacional 38 + 5 SG, Peso nacimiento 2980 g (SDS -0,48), Longitud 48 cm (SDS -0,79).

Talla diana 150,25 cm, talla madre 149,2 cm, padre 164,3 cm.

Primera consulta EC 1,78 años, talla 73,7 cm (SDS -3,35), peso 10,2 kg (SDS -1,33). Exploración física

destaca frente ancha prominente, paladar ojival, fontanela anterior abierta, linfedema en extremidades.

Estudio inicial talla baja normal. Cariotipo 46,XX. Hormonas tiroideas normales. IGF1 <25 ng/mL.

Estudio GH con 3,09 años de edad: Test secreción GH con estímulo Clonidina con pico 6,26 ng/mL y test generación IGF1 positivo (IGF1 basal <25 ng/mL y tras 5 dosis de rhGH 44,1 ng/mL, IGFBP3 basal 585 ng/mL y tras 5 dosis 2550 ng/mL).

Evolución Se solicita tratamiento con rhGH al comité de nuestra comunidad que inicia a los 4,34 años, con talla 92,5 cm (SDS -3,96). Dosis inicio 0,035 mg/kg/día. Buena respuesta, mejoría progresiva de percentil talla, sin efectos adversos.

A los 10,71 años inicia desarrollo puberal, con talla 142,4 cm (SDS -0,27). Menarquia con 12,36 años, talla 150,4 cm (SDS -0,5). Última consulta a los 16,24 años, alcanzada talla final 152,8 cm (SDS -1,51). Continúa en tratamiento con rhGH, se intenta disminuir a dosis adulto 0,5 mg/día, pero dada la sintomatología de astenia y debilidad muscular vespertina que presenta, se plantea aumentar a dosis de transición. No repetido test secreción GH en adultez por negativa de la paciente a suspender temporalmente tratamiento dada la sintomatología grave que refiere incluso cuando se omite solo 1 dosis (astenia, debilidad, mialgias, hipoglucemias…).

Realizado estudio genético se encuentra variante en heterocigosis p.Arg209His en el gen *GH1* (antigua nomenclatura p.Arg183His). Pendiente resultado estudio genético en progenitores.

Conclusiones
Los individuos con mutaciones en el gen *GH1* presentan una talla baja de aparición temprana, la respuesta a pruebas farmacológicas de estimulación de GH puede ser normal y presentan buena respuesta al tratamiento con rhGH. Además, estos individuos cumplen criterios de continuidad del tratamiento tras alcanzar talla adulta, que deberá considerarse e individualizarse según la evolución y sintomatología asociada. Nuestra paciente presentó una buena respuesta al tratamiento con rhGH, acorde con su talla genética, y mantiene tratamiento en la actualidad tras alcanzar talla final.

SP2/d2-122 *Displasias óseas*
FENOCOPIAS DE CONDRODISPLASIAS CON TALLA BAJA DE DISTINTAS ETIOLOGÍAS

Barreda Bonis, Ana Coral[1]; Parrón, Manuel[1]; Salcedo, María[1]; González, Gaspar[1]; Guerrero-Fernández, Julio[1]; Carcavilla Urquí, Atilano[1]; Moreno Macián, Francisca[2]; Modamio Høybjør, Silvia[1]; Heath, Karen[1]; González Casado, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción
Se define fenocopia como aquel individuo con un fenotipo similar a un cuadro genético establecido, que, sin embargo, carece de dicho genotipo. En ocasiones suponen trastornos adquiridos o noxas ambientales que remedan otros trastornos genéticos. Es interesante conocer este hecho ya que marca una evolución y manejo diferentes.

Objetivo
Revisar una casuística de fenocopias de displasias esqueléticas de un hospital de referencia.

Material y métodos
Revisión clínica, radiológica y genética de un serie de 14 casos retrospectiva de fenocopias evaluados en la unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas de un hospital terciario desde su fundación en 2015.

Resultados
Globalmente encuadramos las fenocopias que encontramos en 5 subgrupos:

1. Condrodisplasias *punctatas* (CDP): definidas por la presencia de calcificaciones puntiformes en múltiples localizaciones, habitualmente tarso y columna vertebral. Existen causas genéticas múltiples: CDP ligadas al X (tipo 1- gen *ARSL*; tipo 2: gen *EBP*), dominante (gen desconocido) y recesivas (rizomélicas 1-3 y s Keutel) entre otras. Como fenocopias presentaremos un caso secundario a warfarina y otra en contexto de madre con S Sjögren (imagen 1).
2. Despegamiento subperióstico. Simulando una enfermedad de Caffey-Silverman (gen *COL1A1*) existen múltiples etiologías: escorbuto, infusión de PGE2, infecciosas (sífilis, TBC, osteomielitis), maltrato, sarcoma de Ewing… Presentamos imágenes de neonato con despegamiento notable tras infusión de PGE2 (imagen 5).
3. Secuelas postsepticemias semejantes a displasias metafisarias, especialmente cuando existe un compromiso importante en talla con deformidad y desproporción (varios casos con diferente gravedad) (imágenes 4a-d).
4. Trastornos hematológicos. Se presenta el caso de un varón con talla baja y deformidad secundaria a enfermedad injerto contra receptor en el seno de un trasplante de progenitores hematopoyéticos por leucemia linfática aguda (imagen 3); y

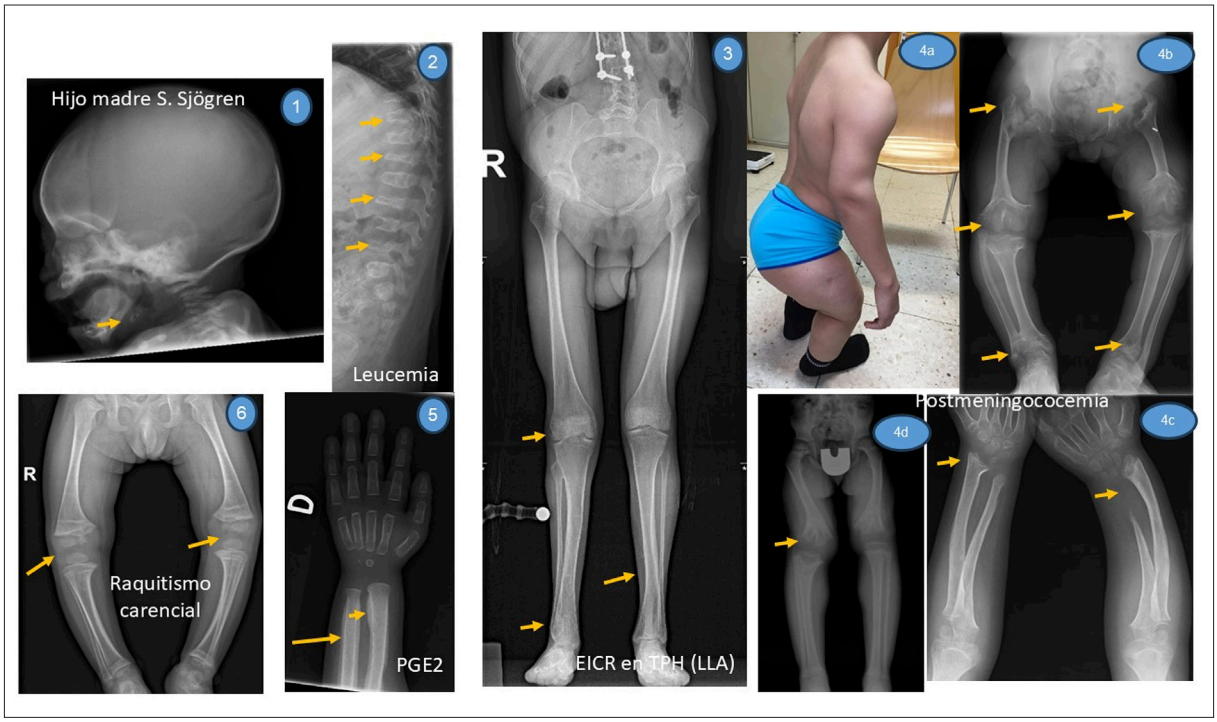


Figura 1.

otro caso con infiltración ósea de una leucemia simulando una osteogenia imperfecta con aplastamientos vertebrales (imagen 2).

5. Otras patologías que simularían displasias metafisarias serían los raquitismos carenciales (imagen 6). Dentro del tratamiento de la osteoporosis pediátrica encontraríamos las bandas metafisarias que dejan los bifosfonatos, con imágenes de radioesclerosis en la fisis.

Conclusiones

Ante un caso con sospecha de displasia esquelética es fundamental conocer todos los antecedentes del paciente, tratamientos o cirugías previas, e incluir otras patologías dentro del diagnóstico diferencial. En el caso de las fenocopias implica un manejo posterior diferente y de consejo genético, al no suponer causas heredables. En ocasiones algunos casos precisarán estudio genético al tratarse de un diagnóstico de exclusión.

SP2/d2-123 *Displasias óseas*

ENCUESTA IMPACT EN ESPAÑA: PRUEBAS GENÉTICAS Y EXPERIENCIAS DE DIAGNÓSTICO DE LAS PERSONAS CON OSTEOGENIA IMPERFECTA

López Barrena, Nuria[1]; Westerheim, Ingunn[2]; Semler, Oliver[3]; Pérez Román, Inés[4]; Prince, Samantha[4]; Lande Wekre, Lena[5].

[1]Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España; [2]Osteogenesis Imperfecta Federation Europe, Heffen, Belgium, Heffen, Bélgica; [3]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Paediatrics, Cologne, Alemania; [4]Wickenstones Ltd, United Kingdom, Wickenstones Ltd, United Kingdom, Reino Unido; [5]TRS National Resource Center for Rare Disorders, Sunnaas Rehabilitation Hospital, Norway, Norway, Noruega.

Introducción

La situación de los españoles con osteogenia imperfecta (OI) no es conocida del todo.

Objetivos

Este análisis tiene como objetivo proporcionar información sobre los patrones de las pruebas genéticas, y las experiencias de los individuos con OI en el momento del diagnóstico en España.

Material y métodos

La encuesta IMPACT fue desarrollada por la OI Federation Europe, la OI Foundation y un comité directivo internacional de expertos para explorar el impacto clínico, humanístico y económico de la OI. La encuesta se realizó entre julio y septiembre de 2021 y estuvo abierta a adultos (≥18 años) y adolescentes (entre 12 y 17 años) con OI, cuidadores (GC, con o sin OI) y otros familiares cercanos. Este análisis presenta los resultados de los cuidadores que respondieron en nombre de las personas a su cargo: niños (de 0 a 17 años) y de los adultos con OI que respondieron a la encuesta por sí mismos.

Resultados
Entre los encuestados (n = 253), 59 eran GC que proporcionaban respuestas para niños con OI (n = 65) y 144 eran adultos con OI. La distribución por sexos de los niños estaba muy equilibrada (55% mujeres) con una edad media de 8,7 años (desviación estándar [DE] 4,6). La mayoría de los adultos (71%) eran mujeres con una edad media de 42,2 años (DE 12,8). Se observó que la percepción de la gravedad que declaraban de la OI era similar en niños que en adultos (niños: leve 55%, moderada 34% y grave 11%; adultos: leve 47%, moderada 36% y grave 13%). La OI de tipo I fue la más frecuente tanto en niños como en adultos (42% y 44%, respectivamente). Mientras que el 100% de los niños habían recibido una confirmación genética de su estado de OI, sólo el 69% de los adultos la habían recibido. La principal razón aducida para un diagnóstico genético no confirmado fue que no se les ofreció una prueba (49% de los casos). La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 0,5 años (rango intercuartílico [IQR] 2,0) para los niños y de 3,0 años (IQR 14,0) para los adultos; el 13% de los adultos no recibió un diagnóstico hasta después de los 30 años. 3 niños (7%) y 25 adultos (17%) informaron de que inicialmente se les había diagnosticado erróneamente una enfermedad diferente. En los niños displasia de cadera (n = 1), esclerótica azul (n = 1) y soplo cardíaco funcional (n = 1). En los adultos, los diagnósticos erróneos más frecuentes fueron fragilidad ósea (n = 4), raquitismo (n = 3) y osteoporosis (n = 2). Cabe destacar que el 30% y el 18% de los niños y adultos respectivamente indicaron que su OI había sido inicialmente un caso sospechoso de maltrato infantil; la sospecha de maltrato infantil se notificó con frecuencia independientemente de la gravedad de la OI.

Conclusiones
Los datos de este estudio indican que las pruebas genéticas para la OI en España pueden haber llegado a ser más fácilmente disponibles en los últimos tiempos, pero también pone de relieve los retos en torno al diagnóstico para las personas con OI y sus familias. Un mayor conocimiento de la OI y una diferenciación frente a otras enfermedades relacionadas pueden ayudar a acceder a la orientación y el apoyo que necesitan hacia el diagnóstico de OI.

SP2/d2-124 *Displasias óseas*

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES CON VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN *IHH* DEL REGISTRO NACIONAL DE PACIENTES CON DISPLASIAS ESQUELÉTICAS CON AFECTACIÓN LEVE

Heath, Karen E[1]; Sentchordi, Lucía[2]; Díaz, Francisca[1]; Modamio, Silvia[1]; Domínguez, Jesús[3]; Ariza, Ana Belén[4]; Barreda, Ana Coral[1]; Bezanilla, Carolina[5]; Martínez, Francisco[6]; Hontoria, María Cristina[6]; Lázaro, Irene[7]; Casano, Paula[8]; Prieto, Pablo[9]; Escudero, Verónica[10]; Alcón, José Juan[11]; Cabanas, Paloma[12]; Pereda, Arrate[13]; Pérez de Nanclares, Guiomar[13]; González, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [3]Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España; [4]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [5]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [6]Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [7]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; [8]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [9]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [10]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [11]Consorcio Hospital General de Valencia, Valencia, España; [12]Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España; [13]Hospital Universitario de Araba, Vitoria, España.

Introducción
Las variantes en heterocigosis en *IHH* son responsables de la braquidactilia A, que cursa con talla baja y acortamiento e incluso ausencia de la falange media de los dedos de las manos. El empleo de la secuenciación masiva en el diagnóstico de los pacientes con talla baja ha permitido ampliar el espectro clínico de estas variantes. En la última década se han descrito pequeñas cohortes de pacientes con talla baja leve-moderada, micromelia leve y acortamiento variable de las falanges. El Registro Nacional de pacientes con displasias esqueléticas con afectación leve de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica nos brinda la oportunidad de reunir mayor número de pacientes y presentar una cohorte significativa profundizando en el conocimiento clínico y genético de esta entidad.

Objetivos
- Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares de la cohorte de pacientes con variantes en *IHH* del registro nacional.
- Exponer la respuesta al tratamiento con análogos de GnRH y hormona del crecimiento (GH).

Material y métodos
Revisión de los pacientes con variantes en heterocigosis en *IHH* incluidos en el registro nacional a lo largo del primer año. Se revisaron datos clínicos, radiológicos y genéticos así como los datos de familiares disponibles y datos retrospectivos de crecimiento. Para el análisis se utilizó Excel y el paquete estadístico SPSS v23.

Resultados
Se registraron en la base de datos 34 probandos con variantes en *IHH*. Tras la revisión de las varian-

tes según la clasificación ACMG 11 de ellos fueron reclasificados: 2 fueron excluidos por considerarse variantes benignas, 8 fueron consideradas variantes probablemente patógenas (LP) y 1 como variante de significado incierto (VUS). La cohorte definitiva se compone de 32 pacientes (37,5% varones y 62,5% mujeres); de ellos 21 presentan variantes LP y 11 VUS. La variante más frecuente fue c.228_229delinsAA p.(Arg77Ser), presente en 8 pacientes. La variante fue confirmado en un progenitor en 12 casos (37,5%). En la tabla se muestran las principales características clínicas y radiológicas de la cohorte de probandos. Cuatro pacientes recibieron tratamiento con GH y tres pacientes recibieron análogos de GnRH de forma independiente. No se describen efectos adversos. Se obtuvieron datos clínicos de 8 familiares afectos: en 75% se reportó braquidactilia. La media de talla (DE) encontrada fue -2,32 (rango -3,66/0,72).

Conclusiones

- Se trata de la mayor cohorte de pacientes con variantes en heterocigosis en *IHH* recogida hasta la fecha.
- Al igual que en las series publicadas en la literatura los pacientes con variantes en heterocigosis en *IHH* presentan talla baja leve-moderada y braquidactilia variable.
- Los pacientes con variantes LP presentan menor cociente envergadura/talla con respecto a los pacientes con VUS de manera estadísticamente significativa.
- Los pacientes con VUS pueden presentar acortamiento de las falanges medias de 2º y/o 5º dedos; sin embargo no presentan otro tipo de acortamientos más complejos al contrario de lo que sucede en los pacientes con variantes LP, diferencia que es estadísticamente significativa.
- Los datos previos nos inducen a considerar que muchas de las VUS son probablemente benignas.
- No disponemos de datos suficientes para evaluar la respuesta al tratamiento con análogos de GnRH y/o GH.
- Ampliar esta cohorte y conseguir registros de mayor calidad nos podrá ayudar a obtener conclusiones más robustas.

Tabla 1.

Media ± DE *Mediana* Rango	COHORTE GLOBAL N= 32 (21 LP, 11 VUS)	PACIENTES CON VARIANTES LP N= 21 (65,6%)	PACIENTES CON VUS N= 11 (34,4%)	P valor <0,05
Longitud al nacimiento (DE)	-1,28±1,27 *-1,13* -3,98/1,98	-1,27 ± 1,47 *-1,17* -3,98/1,98	-1,11 ± 0,85 *-1,03* -2,54/2,54	
Talla padre (DE)	-1,47± 1,39 *-1,74* -3.66/1.6	-1,32 ±1,47 *-1,74* -3,66/1,6	-1,77 ±1,25 *-1,55* -3,66/-0,24	
Talla madre (DE)	-1,71 ± 1,36 *-1,95* -4,2/0,99	-1,84±1,09 *-2,25* -3,7/0,87	-1,49 ±-1,76 *-1,36* -4,2/0,99	
Talla genética (DE)	-1,62 ± 0,97 *-1,54* -3,7/0,7	-1,59 ±0,86 *-1,53* -2,75/0,7	-1,68 ±1,18 *-1,55* -3,7/0,27	
Edad (años)	7,43 ± 2,71 *7,7* 0,1/11,8	7,84 ±2,93 *8,1* 0,1/11,83	6,63±2,11 *7,2* 3,1/9,4	
Talla (DE)	-1,93 ± 1,05 *-1,88* -4/0,8	-1,85 ±1,14 *-1,83* -4/0,8	-2,06±0,92 *-2* -4/-0,8	
Env/talla	0,967 ± 0,025 *0,971* 0,926/1,005	0,959±0,025 *0,960* 0,926/1,003	0,986 ± 0,011 *0,984* 0,976/1,005	*
Tsentado/Talla	0,545± 0,021 *0,545* 0,511-0,587	0,547 ±0,023 *0,544* 0,514/0,587	0,539±0,199 *0,545* 0,511/0,557	
Estadío de Tanner	Tanner 1: 75% Tanner 2: 12,5% Tanner 3: 6,3% Tanner 4: 3,1% Tanner 5: 3,1%	Tanner 1: 76% Tanner 2: 9,5% Tanner 3: 4,8% Tanner 4: 4,8% Tanner 5: 4,8%	Tanner 1: 72,7% Tanner 2: 18,2% Tanner 3: 9,1%	
Edad ósea	7,3 ± 3,1 *8,7* 2,5-12,6	7,93 ± 3,12 *9* 3/12,6	6,14 ±3,12 *5* 2,5/11	
Braquidactilia	77,4%	90%	54.5%	
Acortamiento falange media 5º dedo	8 (25,8%)	4 (20%)	4 (36.4%)	
Acortamiento falange media 2º y 5º dedos	8 (25,8%)	6 (30%)	2 (18.2%)	
Otros acortamientos	8 (25,8%)	8 (40%)	0%	*
No acortamiento	7 (22,6%)	2 (10%)	5 (45,5%)	

SP2/d2-125 *Displasias óseas*

LAS DELECIONES EN *ACAN* CAUSAN TALLA BAJA MODERADA A GRAVE CON RIESGO INCREMENTADO DE PATOLOGÍA ARTICULAR

Modamio-Høybjør, Silvia[1]; Sentchordi-Montané, Lucía[2]; Díaz-González, Francisca[1]; Lucas Castro, Elsa[1]; Nevado, Julián[3]; Carcavilla, Atilano[4]; Van Duyvenvoorde, Hermine A.[5]; González-Cabaleiro, Iris[6]; Cancela-Muñiz, Vanesa[7]; Alcón-Sáez, José Juan[8]; Parrón-Pajares, Manuel[9]; Sousa, Sergio B.[10]; Heath, Karen E.[11].

[1]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz; Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor; Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; [3]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España; [4]Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz; Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [5]Laboratory for Diagnostic Genome analysis (LDGA), Dept. of Clinical Genetics, LUMC, Leiden, Países Bajos; [6]Servicio de Pediatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España; [7]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Donosti. Donosti, España; [8]Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; Servicio de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España; [9]Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz; Servicio de Radiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [10]Unit of Medical Genetics (ERN-BOND), Pediatric Hospital, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; University Clinic of Genetics, Faculty of Medicine, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; [11]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario

la Paz; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

Introducción
Agrecano, la proteína no colagenosa más abundante en el cartílago, es esencial para mantener su estructura y función. Además, desempeña un papel crucial en el desarrollo del sistema esquelético. Está codificada por el gen *ACAN*, localizado en el cromosoma 15q26.1. Las alteraciones en heterocigosis en *ACAN* pueden causar la displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley o talla baja con/sin edad ósea acelerada, que puede cursar con osteocondritis disecante. Esta última se ha descrito como la segunda causa monogénica más frecuente de la talla baja idiopática, después de las alteraciones del gen *SHOX* y sus regiones reguladoras. Se han descrito diferentes tipos de variantes en *ACAN*, sin observarse una correlación genotipo-fenotipo. Hasta la fecha, sólo se han reportado tres deleciones de uno o más exones de *ACAN* (exón 12, exones 3-6 y deleción completa).

Objetivos
Analizar, mediante estudio retrospectivo, la prevalencia de deleciones en nuestra cohorte de pacientes con alteraciones en *ACAN*, y evaluar la posible relación entre el genotipo y el fenotipo.

Materiales y métodos
Los probandos fueron referidos por talla baja al servicio de endocrinología pediátrica o genética clínica de su hospital. Las deleciones fueron detectadas mediante análisis de CNV del panel o exoma, confirmadas y delimitadas mediante MLPA, array de SNP, PCR específica y secuenciación o un segundo panel independiente. Se evaluó la clínica y características radiológicas de los pacientes.

Resultados
Se identificaron seis deleciones (6 parciales y 6 completas) en un total de 71 probandos con variantes en *ACAN*, lo que supone un 8,5% de las variantes en esta cohorte. El tamaño de las deleciones se extendía entre 9,9 kb y 4,32 Mb. Las deleciones parciales incluían los exones 2, 3 al 5 y 7 al 12, respectivamente. Las 3 deleciones completas se extendían a genes adyacentes. Se estudió la clínica y radiología de un total de 15 individuos con deleciones en *ACAN* (6 probandos y 9 familiares; 8 varones y 7 mujeres). Los signos clínicos más frecuentes fueron talla baja entre -2,41 y -5,38 DE (14/15; 93,3%), una *ratio* incrementada braza/talla (8/15; 53,3%), acortamiento de miembros inferiores (7/15; 46,6%), tronco corto (8/15; 53,3%) y macrocefalia o frente abombada (10/15; 66,6%). De ellos, 9/15 (60%) individuos presentaban patología articular, dos de ellos con osteocondritis disecante. A nivel radiológico, se detectó braquidactilia en 7/15 (46,6%) individuos, escoliosis en 6/15 (40%) y edad ósea avanzada solamente en 2/15 (13,3%). Un probando fue tratado con GH, con buena respuesta.

Conclusiones
1. Esta cohorte de pacientes con deleciones de *ACAN* es la más grande reportada hasta la fecha.
2. Todas las deleciones identificadas en este estudio causan un fenotipo moderado, edad-dependiente, caracterizado por talla baja moderada a grave y un riesgo elevado de patología articular, en forma de osteoartritis precoz u osteocondritis disecante.
3. No se observa una correlación entre el tipo o tamaño de la deleción y el fenotipo, aunque se trata de un estudio limitado. Sin embargo, en comparación con otro tipo de variantes, las deleciones en *ACAN* parecen causar un fenotipo más grave en cuanto a la talla y patología articular.
4. Dada la frecuencia de las deleciones en este gen, se recomienda su análisis en pacientes con clínica compatible.

SP2/d2-126 *Displasias óseas*
TALLA BAJA POR MUTACIÓN EN EL GEN *POC1A*

Sanz Fernández, María; Mora Sitja, Marina; García Fernández, Laura; Carrascón González-Pinto, Lucía; Martínez Rodríguez, Eduardo; Oliva García, Laura.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de SOFT es una displasia ósea primaria, caracterizada por talla baja grave, onicodisplasia, dismorfismo facial e hipotricosis (del acrónimo de sus siglas en inglés). Está causado por una mutación en el gen *POC1A*, con herencia autosómica recesiva. Tiene una prevalencia menor de 1/1.000.000.

Descripción del caso
Presentamos dos hermanas gemelas, derivadas a consulta de Endocrinología Pediátrica por talla baja por debajo de -6 DE a los 10 años. Son fruto de una gestación espontánea, gemelar monocoriónica, diamniótica, de padres consanguíneos, sin antecedentes de tallas bajas patológicas en la familia. Nacen en la semana 32 de gestación por eco-Doppler patológico de la 2ª gemela, precisando ingreso en Neonatología por prematuridad. Al nacimiento presentan 1ª gemela: peso 1100 gramos (-1,17 DE), longitud desconocida; 2ª gemela: peso 960 gramos (-1,53 DE), longitud 34 cm (-2,5 DE). Presentan además rasgos dismórficos y micromelia, por lo que se inicia estudio

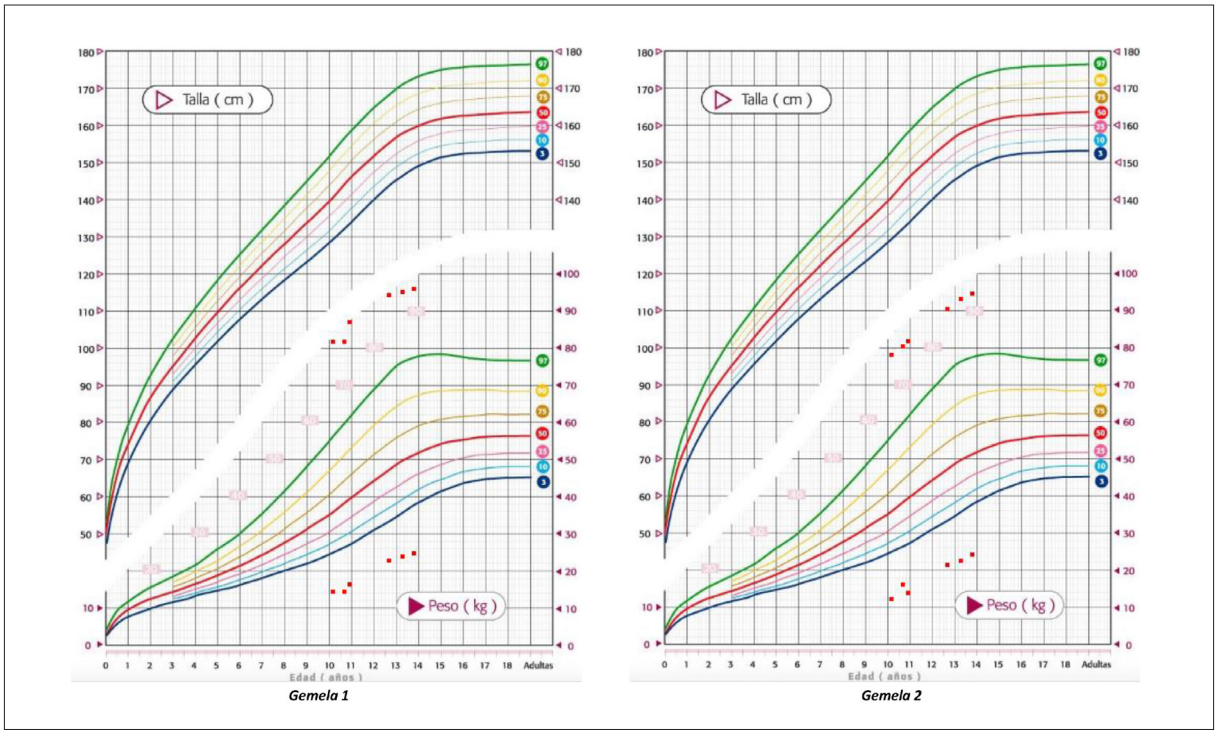


Figura 1.

de displasia ósea, con hallazgos compatibles con la misma en la serie ósea realizada en periodo neonatal.

Durante los primeros años de vida perdieron seguimiento, siendo derivadas de nuevo a consulta a los 10 años. En este momento, a la exploración física destaca un fenotipo con rasgos dismórficos (cara alargada, frente amplia, implantación alta del pelo, mentón y perfil afilados, paladar normal, cejas despobladas en tercio lateral, ojos estrechos, columela marcada, orejas bajas y rotadas, hiperlordosis lumbar, manos y pies anchos y toscos con braquidactilia de manos y caderas anchas). Ambas con pubertad en curso (Tanner 3 y 2 respectivamente).

La gemela 1 presenta talla 101,5 cm (-6,05 DE), peso 14,2 kg (-2,69 DE), braza 94,5 cm (cociente B/T 0,93). Segmento inferior 45 cm, segmento superior 56,5 cm (cociente SS/SI 1,3). Talla sentada 56,5 cm (*ratio* talla sentado/talla 0,69, +0,69 DE).

La gemela 2, talla 97,8 cm (-6,61 DE), peso 12 kg (-2,96 DE), braza 93,5 cm (cociente B/T 0,96). Segmento inferior 46 cm, segmento superior 51,8 cm, (cociente SS/SI 1,1). Talla sentada 53 cm (*ratio* talla sentado/talla 0,542, +0,39 DE).

Se realiza analítica sanguínea, en la que se detecta déficit de vitamina D en las dos pacientes, por lo que se inicia suplementación con calcifediol mensual. Resto de metabolismo fosfocálcico y factores de crecimiento normales. La edad ósea es acorde a edad cronológica en ambas pacientes. Se realiza también estudio genético, que confirma el diagnóstico de síndrome de SOFT secundario a una variante patógena en homocigosis en el gen *POC1A*, con herencia autosómica recesiva.

Evolución

Ambas pacientes han mantenido una talla baja patológica muy grave. En la última revisión a los 13 años y 3 meses presentan una talla de 115 cm (-6,94 DE) la primera gemela y de 113 cm (-7,26 DE) la segunda. Mantienen edad ósea acorde a la edad cronológica. Ambas han presentado menarquia a los 12 años.

Durante el seguimiento, además del déficit de vitamina D por el que mantienen la suplementación con calcifediol, se ha evidenciado hipertrigliceridemia persistente con cifras máximas de 441 mg/dL y 327 mg/dL respectivamente.

Conclusiones

Las displasias óseas son entidades poco frecuentes y conocidas. El estudio genético es útil no solo para el diagnóstico de la enfermedad, sino también para poder agrupar a pacientes en síndromes conocidos. Esto permite conocer posibles complicaciones y asociaciones, permitiendo así un conocimiento mayor sobre el mismo.

SP2/d2-127 *Displasias óseas*
BRAQUIDACTILIA DE TIPO A2 ASOCIADA A TALLA BAJA: INFORME DE UN CASO

Pérez Segura, Pilar; Pérez de Nanclares, Guiomar; Pereda Aguirre, Arrate; Soengas Gonda, Emma María; Barrios Machain, Ursino Adrián; Cruz Rojo, Jaime.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La braquidactilia tipo A2 es un trastorno autosómico dominante poco frecuente caracterizado por el acortamiento y desviación lateral de las falanges medias de los dedos índices y, en menor grado, de los primeros y segundos dedos de los pies.

Se ha asociado a mutaciones en los genes *BMPR1B, BMP2* y *GDF5,* todos ellos involucrados en la vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), esenciales en la formación de las falanges. Presentamos el caso de un paciente con talla baja y hallazgo incidental de braquidactilia tipo A2, asociado a una variante probablemente patógena en GDF5.

Descripción del caso
Niño de 6 años y 9 meses, nacido en China, remitido a consulta por talla baja.

Como antecedentes familiares presenta padres sanos no consanguíneos de origen chino. Talla materna: 156 cm; Talla paterna: 170 cm; Talla diana: 169,5 cm (-1,2 DE); Hermano gemelo (2014) con retraso del lenguaje y 2 hermanos más, sanos.

Como antecedentes personales de interés se trata de un recién nacido pretérmino de 32+3 semanas de un embarazo gemelar bicorial, biamniótico con antropometría al nacimiento normal: peso: 2160 g (p88, 1,18 DE), longitud: 49 cm (p>99, 3,82 DE) y perímetro cefálico: 31 cm (p79, 0,84 DE) según el estudio transversal español de 2010. Además, presenta hidronefrosis derecha grado IV con atrofia renal derecha en seguimiento por nefrología. Diagnosticado de retraso del lenguaje, iniciado a los 3 años de edad.

Refieren crecimiento desde siempre por debajo de p3 con velocidad de crecimiento normal.

A la exploración física presenta talla -2,4 DE, peso en -1,7 DE e IMC en -1,2 (según estudio transversal de 2010) con fenotipo facial normal, extremidades sin alteraciones evidentes y sin otros hallazgos reseñables con estadio puberal I de Tanner.

Se solicita estudio inicial de talla baja con analítica normal incluyendo perfil tiroideo, celiaquía y metabolismo fosfocálcico sin alteraciones. En la edad ósea se objetiva un retraso de 2 años respecto a la edad cronológica con epífisis medial en cono en segundo y quinto dedo, compatible con braquidactilia tipo A2.

Se solicitó estudio genético mediante NGS identificando la variante heterocigota c.1349A>C (p.Gln450Pro) en el gen GDF5, de origen paterno, catalogada como probablemente patógena.

Tras este hallazgo se realizó una radiografía de ambas manos al padre, aparentemente asintomático, donde se objetivó un leve acortamiento de las falanges medias.

Conclusiones
Este caso resalta la relevancia del diagnóstico temprano y la evaluación genética en pacientes con talla baja que asocian anomalías esqueléticas.

La braquidactilia tipo A2 se ha vinculado con alteraciones en la vía de señalización BMP con un fenotipo característico. La identificación de una variante en GDF5 en este paciente refuerza la implicación de esta vía en la patogenia de la enfermedad y enfatiza la importancia del seguimiento clínico y el estudio familiar para una mejor caracterización fenotípica y asesoramiento genético.



Figura 1.

SP2/d2-128 *Displasias óseas*
DISPLASIA ESPONDILOEPIMETAFISARIA CON LAXITUD ARTICULAR POR VARIANTES BIALÉLICAS EN *B3GALT6*
Gómez Cano, María Ángeles; Parrón Pajares, Manuel; Lucas Castro, Elsa; Barreda Bonis, Ana Coral; Rikeros Orozco, Emi; Heath, Karen E.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
Los proteoglucanos (PG) son macromoléculas complejas que forman parte de la matriz extracelular del tejido conectivo. Están constituidos por una proteína central a la que se unen cadenas laterales de glucosaminoglucanos (GAG) a través de una región "enlazadora". Esta región se sintetiza mediante un mecanismo complejo y coordinado en el que intervienen diferentes enzimas, entre las que se encuentran la galactosiltransferasa I *(B4GALT7)* y II *(B3GALT6).*

Las "linkeropatías" son enfermedades recesivas causadas por alteraciones en los genes que codifican las enzimas responsables de la síntesis de la "región enlazadora" de los PG. Concretamente alteraciones en los genes *B4GALT7* y *B3GALT6* se han asociado con enfermedades que cursan con manifestaciones esqueléticas y del tejido conectivo, incluyéndose en el grupo 5 de la Clasificación de las Displasias Esqueléticas (Unger S, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision).

Descripción de los casos
Se presentan dos pacientes con alteraciones bialélicas en *B3GALT6*.

Niña de 2 años con antecedente de pie equinovaro unilateral congénito y atresia de vía biliar extrahepática que precisó trasplante hepático por evolución a cirrosis. Talla baja atribuida a desnutrición crónica, evidenciándose posteriormente desproporción de segmentos. Pruebas de primer nivel sin alteraciones. Talla baja grave (77,5 cm, -4,11 DE), macrocefalia relativa con abombamiento frontal y macizo facial aplanado, extremidades con leve acortamiento rizomélico, hiperlordosis lumbar y *genu varo* y *recurvatum*. Serie ósea con hallazgos compatibles con osteopenia, cuerpos vertebrales lumbares con hipoplasia de la porción anterosuperior, ilíacos cortos con escotaduras ciáticas cortas y acetábulos irregulares y huesos largos cortos con metáfisis distal de los cúbitos ensanchadas. Nefromegalia e hipertensión arterial en tratamiento con Amlodipino. Desarrollo psicomotor normal. Exploración oftalmológica normal. Exoma en el que se detectan dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *B3GALT6* (NM_080605.4): c.201_210del, p.(Arg68Serfs*5) y c.193A>T, p.(Ser65Cys), clasificadas como probablemente patógenas, que confirman el diagnóstico.

Niño de 13 años con antecedente de artrogriposis congénita. Crecimiento en percentiles bajos con cifoescoliosis progresiva. Macrocefalia relativa, macizo facial aplanado con ojos grandes, cuello corto, limitación a la extensión de codos y a la prono-supinación de antebrazos, hiperlaxitud articular muy marcada de predominio distal e hiperelasticidad cutánea. Serie ósea con huesos largos ligeramente cortos y anchos con metáfisis anchas e irregulares, aplanamiento de epífisis, radios proximales de aspecto displásico, cabezas femorales aplanadas con cuellos femorales anchos y en valgo con subluxación de ambas caderas, ilíacos cortos con acetábulos irregulares, costillas ligeramente anchas (más marcado en porciones anteriores), platispondilia con prominencia de porción anterior de cuerpos vertebrales y pies planos con hallux valgus. Intervenido de coxa valga bilateral. Dolores óseos frecuentes pero no fracturas. Densitometrías seriadas normales. Desarrollo psicomotor normal. Valoración cardiológica y oftalmológica sin alteraciones. Panel de genes asociados con displasias esqueléticas en el que se detectan dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *B3GALT6* (NM_080605.3): c.200C>T, p.(Pro67Leu) y c.883C>T, p.(Arg295Cys), clasificadas como probablemente patógenas, que confirman el diagnóstico.

Conclusiones
Ante manifestaciones solapantes entre una posible displasia esquelética y trastornos del tejido conectivo deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial las "linkeropatías". Al igual que en otras muchas enfermedades, un diagnóstico molecular preciso es fundamental para un adecuado manejo y seguimiento clínico de los pacientes, pudiéndose así prevenir y anticipar posibles complicaciones y establecer un adecuado asesoramiento genético familiar.

SP2/d2-129 *Crecimiento*
REEVALUACIÓN DE PACIENTES CON DÉFICIT DE GH AL FINALIZAR EL CRECIMIENTO
Turón Viñas, Anna; Tirado Capistros, Mireia; Carreras González, Gemma.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción
Tras la aprobación en 1998 del tratamiento del déficit de GH en el adulto, empezamos a reevaluar a los pacientes pediátricos con déficit de GH al finalizar el tratamiento. Inicialmente se trataron sólo los déficits graves, con pico de GH <3 ng/dL, aunque posterior-

mente se ha considerado que un valor < 5 ng/dL es patológico en la etapa de transición entre la adolescencia y la edad adulta, en que la GH es importante para alcanzar una composición corporal óptima,

Objetivos
- Analizar los resultados de la reevaluación de la función somatotropa tras retirar el tratamiento en pacientes con déficit de GH pediátricos.
- Valorar la estrategia planteada.
- Identificar las variables que se asocian a un mayor riesgo de déficit persistente

Materiales y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes tratados por déficit de GH que finalizaron tratamiento entre los años 2000-2024.

Se reevalúan al finalizar el crecimiento mediante hipoglucemia insulínica, o bien por test de esfuerzo seguido de comprobación por hipoglucemia insulínica si es patológico. En los casos con alta sospecha de déficit persistente (alteración genética, estructural u orgánica con 3 o más déficits asociados) se transfiere el paciente a endocrinología sin retirar el tratamiento ni reevaluarlo.

Resultados
Se recogen datos de 95 pacientes con déficit de GH que finalizaron el crecimiento entre 2000 y 2004. 2 pacientes con panhipopituitarismo post craneofaringioma, se remitieron a Endocrinología sin retirar la GH y el resto se reevaluaron tras retirarlo.

De los 93 pacientes reevaluados, 10 se catalogan de orgánicos (4 síndrome de interrupción del tallo hipofisario - PSIS, 4 hipoplasia hipofisaria, 2 antecedente de radioterapia holocraneal craneal por meduloblastoma) y el resto de déficit idiopático, con o sin otros déficits hipofisarios asociados.

Comparados con los pacientes idiopáticos, los pacientes orgánicos (tabla 1) tenían talla inicial más baja,

Tabla 1.

	Orgánico (n=10)	No orgánico (n = 83)	Significación
Talla inicial (SDS)	-3,36 ± 1.04	- 2,59 ± 0,71	p <0,001
IGF1 previa (ng/mL)	47,04 ± 33.9	116,34 ± 77,34	p <0,01
Pico GH pre-tratamiento (ng/mL)	3,17 ± 2,0600	5,9 ± 2,8	p<0,01
Déficit severo	60%	2,6%	p<0,001
IGF1 post-tratamiento (ng/mL)	281,62 ± 150,37	396,48 ± 126,58	p<0,05
Pico GH post-tratamiento (ng/mL)	11,5 ± 11	22,03 ± 16,85	p<0,05
Déficits asociados persistentes	50%	15,7%	P<0,05
Ganancia de talla (SDS)	2,55 ± 1,65	1,72 ± 0,91	p<0,01
Déficit persistente	4/10	0	P<0,01

con IGF1 y pico de GH inicial más bajos y presentaban mayor proporción de déficit grave inicial. Al finalizar el tratamiento, tenían también una IGF-I y un pico de GH en la reevaluación más bajos, y una mayor proporción de déficits hormonales asociados. La ganancia de talla final fue similar

Los 4 pacientes con déficit persistente se diagnosticaron por hipoglucemia insulínica, con pico <3 ng/dL; todos eran orgánicos (2 PSIS, 2 radioterapia) y todos presentaban déficits asociados, aunque la presencia de déficit asociado de sólo TSH no fue discriminante. 3 de los 4 reiniciaron tratamiento.

Sólo 2 pacientes presentaron un pico de GH entre 3-5 ng/mL postratamiento, con IGF1 normal.

De los 51 pacientes reevaluados mediante test de esfuerzo, en sólo 5 se tuvo que practicar una hipoglucemia insulínica por pico <3 ng/mL y fueron normales.

Conclusiones
Ningún paciente con déficit idiopático de GH presentó persistencia de déficit en la reevaluación. Los pacientes con afectación orgánica presentan una mayor gravedad del déficit de GH inicial, y son los que persisten en la etapa adulta, aunque no todos ellos. La estrategia de reevaluar inicialmente con prueba de esfuerzo ha sido coste-efectiva, aunque tras los resultados a largo plazo no está ya justificada en los déficits idiopáticos.

SP2/d2-130 *Crecimiento*

TRATAMIENTO PRECOZ CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI: ESTUDIO DESCRIPTIVO Y ANALÍTICO EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Cerdá Checa, Susana[1]; Gallego, Silvia[2]; Fuentes Castelló, Miguel Ángel[1]; Ferrández Berenguer, María Jesús[1]; Leiva Gea, Isabel[2].

[1]Hospital General Universitario, Elche, España; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
El tratamiento temprano con hormona del crecimiento (GH) en el síndrome de Prader-Willi (SPW) ha demostrado aportar múltiples beneficios en la composición corporal, el perfil metabólico y la función cognitiva de estos pacientes, sin aumentar los efectos secundarios.

Objetivos
- Analizar la relación entre el tratamiento precoz con hormona del crecimiento antes del año de

vida y la prevención de comorbilidades en pacientes con SPW.
- Describir las características, comorbilidades y tratamiento recibido de los pacientes con SPW de un hospital terciario.

Materiales y métodos
Estudio observacional analítico de carácter retrospectivo de pacientes diagnosticados entre 2000 y 2024 en un hospital terciario. Se analizaron datos perinatales, antropométricos y comorbilidades asociadas; así como edad de inicio y/o interrupción del tratamiento con GH y sus causas.

Se clasificó la muestra en dos grupos: inicio de tratamiento con GH antes y después del año de vida y se analizaron variables resultados como IMC, SAOS, escoliosis y retraso global del desarrollo, en cada uno de los grupos.

Se realizó un análisis bivariado usando el test exacto de Fisher, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyeron 31 pacientes, 9/31 sexo masculino (29%) y 22/31 mujeres (71%), de los cuales 7/31 (22,5%) fueron prematuros (28-36 semanas). Al nacimiento, SDS de peso -1,11 (± 0,03) y SDS longitud -0,46 (± 3,21 DE). La edad media al diagnóstico 13 meses (± 5,2), siendo en etapa neonatal el 46,4% (13/28).

La alteración genética más frecuente fue deleción paterna (54,2%), seguido de disomía uniparental materna (37,5%) y otros mosaicismos (8,4%). Dentro del grupo de deleción paterna, se documentaron 5 casos de deleción de clase 1 y solo uno de clase 2. En la Tabla 1 se refleja el resto de comorbilidades.

Tabla 1.

COMORBILIDADES	% (casos/n)
Hipotonía neonatal	100 (27/27)
Dificultades en la succión	71 (22/23)
Criptorquidia	71,4 (5/7)
Talla baja	23,3 (7/30)
Obesidad	61,3 (19/31)
Hipoacusia	3,2 (1/30)
Hipertrofia amigdalar	9,7 (1/30)
SAOS	19,4 (6/31)
Portador de CPAP nocturna	66,7 (4/6)
Escoliosis	51,6 (16/31)
Tratamiento con corsé de escoliosis	50 (8/16)
Hipogonadismo	32,3 (10/31)
Tratamiento del hipogonadismo	50 (5/10)
Hipotiroidismo	9,7 (3/31)
Diabetes mellitus	9,7 (3/31)
Insulinorresistencia	12,9 (4/31)
Hipercolesterolemia	3,2 (1/31)
Hipertrigliceridemia	3,2 (1/31)
Alteraciones hepáticas	3,2 (1/31)
Insuficiencia adrenal	0 (0/31)
Displasia de cadera	9,7 (3/31)
Pies planos	12,9 (4/31)
Disfagia	9,7 (3/31)
Estrabismo	16,1 (5/31)
Hipermetropía	16,1 (5/31)
Epilepsia	3,2 (1/31)
Retraso global del desarrollo	92,9 (26/28)

Actualmente, la edad media de los pacientes incluidos es de 12,4 años (1,2-24,6 años) y 10/31 (32,3%) han hecho transición a Unidad de Endocrinología de adultos con edad media al alta 16,7 años (± 2,4).

El 96,8% (30/31) de los pacientes recibieron tratamiento con GH, siendo la edad media de inicio 2,7 años (± 2,27 DE; 0,3-9,1 años). En 12/30 pacientes (40%) se interrumpió el tratamiento en algún momento, siendo reintroducido posteriormente en 2 de ellos.

Los pacientes con inicio de tratamiento con GH antes del año de vida son 26,7% (8/30) de la muestra, siendo el 73,3% (22/30) restante los que lo hicieron después del año. Se analizó el desarrollo de obesidad, SAOS, escoliosis y grado de retraso psicomotor en cada uno de los grupos, resultando significativa la menor presentación de casos de escoliosis en el grupo de inicio antes del año ($p = 0,015$).

Conclusiones
Es necesario continuar con investigaciones evaluativas tratamiento precoz con GH pacientes con SPW a través de estudios multicéntricos prospectivos, con un mayor tamaño muestral y un seguimiento multidisciplinar prolongado que permitan fortalecer la evidencia científica en cuanto a sus riesgos y beneficios.

SP2/d2-131 *Hipotálamo-Hipófisis*
ADENOMAS HIPOFISARIOS EN PEDIATRÍA. UN RETO EN EL PASO DEL TIEMPO

Cifuentes Zamalloa, Claudia; Sánchez Arlegui, Amaia; Portillo Nájera, Nancy Elizabeth; Martínez de Lapiscina Martín, Idoia; Rica Echevarría, Itxaso.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción
Los adenomas hipofisarios siguen siendo un reto en pediatría dada la diversidad clínica que presentan, conllevando un enfoque diagnóstico y terapéutico muy heterogéneos.

Presentamos dos casos clínicos que muestran este desafío, así como el papel de la genética en la predicción de la evolución y apoyo al manejo terapéutico de los adenomas hipofisarios.

Descripción de los casos y evolución
Caso clínico 1
Niña de 3 años y 6 meses con crecimiento acelerado desde los 2 años, talla 125 cm (p>97), carácter más irritable y sudoración profusa, sin otra clínica ni antecedentes de interés. A la exploración física destaca telarquia II. En las pruebas complementarias se observa

elevación de prolactina basal (111 ng/mL), elevación basal de hormona del crecimiento (GH), respuesta paradójica tras sobrecarga oral de glucosa (basal 196 ng/mL, pico 236 ng/mL) y silla turca agrandada sin expansión supraselar. Se establece el diagnóstico de gigantismo por adenoma hipofisario productor de GH y prolactina. A los 3 años de vida, se interviene quirúrgicamente por vía transesfenoidal. Su evolución clínica es desfavorable a pesar de tratamiento médico y radioterapia, requiriendo una segunda cirugía a los 10 años. Se realiza hipofisectomía que conlleva un panhipopituitarismo, presentando talla final de 183 cm.

El resultado del estudio genético muestra el hallazgo de una variante patógena "De Novo" Autosómica Dominante en *Xq26.3* responsable del síndrome de Acro-Gigantismo Ligado al X, que explicaría la clínica y evolución tórpida de esta paciente.

Caso clínico 2
Mujer transexual de 14 años y 11 meses con exploración física y pruebas de primer nivel compatibles con retraso puberal simple (testes 4 mL). Se realizan sucesivos controles clínicos y analíticos. A los 16 años, ante falta de progresión de pubertad estando en tratamiento exclusivo con estradiol, se reevalúa función gonadal. En la analítica se objetiva eje gonadal prepuberal y una prolactina 543,7 ng/mL. Se solicita resonancia magnética que objetiva tumoración compatible con macroprolactinoma. El estudio genético de adenomas hipofisarios muestra una alteración del gen *CABLES1*. La respuesta clínica inicial al tratamiento es adecuada, pero no se consigue remisión de la enfermedad por lo que se interviene quirúrgicamente a los 20 años presentando un hipopituitarismo secundario a la cirugía.

Conclusiones
- Ante adenomas hipofisarios en edad pediátrica debemos plantear la realización de estudio genético, sobre todo en aquellos con mala respuesta a tratamientos habituales.
- Una comprensión más precisa de los mecanismos etiológicos (genéticos), patógenos y clínicos es necesaria para establecer un adecuado diagnóstico y tratamiento.
- Los estudios genéticos son una herramienta actual y accesible.

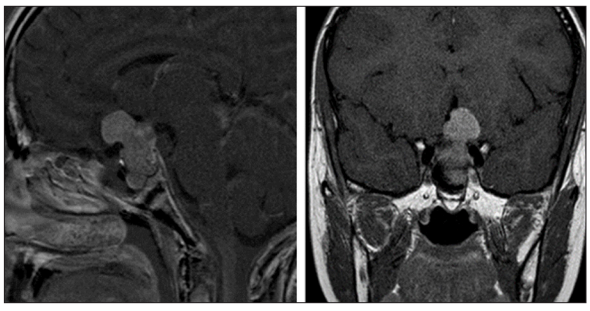


Figura 1.

SP2/d2-132 *Hipotálamo-Hipófisis*
DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Raya Tejero, Cristina; Gil Poch, Estela; Arroyo Díez, Francisco Javier.

Hospital Materno Infantil de Badajoz, Badajoz, España.

Introducción
Se define como déficit combinado de hormona hipofisaria (DCHH) a aquella afectación de la secreción de una o más hormona a nivel hipofisario. Su etiología es variada, aunque la causa más frecuente es adquirida, secundaria a los tumores intracraneales por cirugía o secundario a tratamiento con radioterapia craneal. No debemos olvidar aquellos déficits de presentación congénita. En estos casos, deberían realizarse pruebas de diagnóstico genético. El diagnóstico de esta entidad está basado en la sospecha clínica junto con la determinación de las hormonas hipofisarias y pruebas de imagen (RM).

Objetivos
1. Descripción de los casos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias en nuestro centro.
2. Clasificación de los casos descritos en función de su etiología.
3. Aproximación al abordaje inicial y a largo plazo de la patología.

Material y métodos
Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo del tipo serie de casos. Hemos recogido 12 casos en los últimos 18 años mediante la revisión de las historias clínicas.

Resultados
De los 12 casos recogidos en nuestro centro, el 66,6% (8/12) se tratan de DCHH de etiología congénita, el 75% de ellos son disgenesias hipofisarias (6/8). Entre ellos, se describen dos parejas de hermanos con etiología genética conocida (alteración del gen *FOX2* y síndrome de Culler-Jones). En cuanto a la etiología adquirida (33,3%) se tratan de casos tumorales; 2 como secuela de haber recibido tratamiento radioterápico y 2 secundarios a la cirugía (2 casos de craneofaringioma, 1 caso de meduloblastoma y 1 caso de tumor de células germinales). De los 12 pacientes, en 4 de ellos la diabetes insípida ha sido una de las manifestaciones clínicas (3 son de origen tumoral y 1 ha sido de presentación congénita).

Conclusiones
A pesar de que la etiología más frecuentemente relacionada con el DCHH sea la derivada de tumores del sistema nervioso central, en nuestro centro se han detectado más casos de presentación congénita. Dichos resultados nos hacen plantearnos la importancia de un diagnóstico genético en esta patología.

SP2/d2-133 *Hipotálamo-Hipófisis*
¿ES TODO FISIOLÓGICO EN ESTA MINIPUBERTAD? UN RETO DIAGNÓSTICO
Pata de los Reyes, Silvia; Pérez Hernández, Ana; Mier Palacios, María Mercedes; Jiménez Fernández, Eugenio; Pérez Hernández, Pilar; Román del Río, María del Mar.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción
Los tumores hipofisarios son una patología muy infrecuente en la edad pediátrica, representando menos del 2% de los tumores intracraneales. Dentro de los tumores hipofisarios, un 40-50% de los casos según las series, corresponden a prolactinomas. Su prevalencia estimada es de 50-100 casos por millón de habitantes. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del sexo, el tamaño del tumor y la edad de inicio, pudiendo incluir alteraciones en el crecimiento, retraso puberal, disfunción menstrual en niñas, galactorrea, o síntomas por efecto masa como cefalea y alteraciones visuales. Debido a su baja frecuencia y presentaciones clínicas diversas, el diagnóstico a edades tempranas puede representar un desafío en la práctica clínica.

Caso clínico
Paciente varón en seguimiento desde los 2 meses de vida por fallo de medro postnatal progresivo, CIA y rasgos dismórficos. Desde los 4 meses se evidencia botón mamario bilateral, característico de la minipubertad fisiológica. Estudio analítico con perfil tiroideo, gonadal, glucídico y screening de metabolopatías sin hallazgos. RM craneal y selar normal. A los 7 meses se evidencian niveles de prolactina de 68,5 ng/mL (5,3-63,3 ng/mL), que se catalogan como posible falso resultado, dada la labilidad de dicha hormona en su análisis. Paralelamente se realiza estudio genético identificándose una variante patógena en heterocigosis c.1914T>G en el gen BRAF, asociada a síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Noonan tipo 7 y síndrome de Leopard tipo 3.

Progresivamente en el seguimiento, no se produce la regresión del botón mamario, sino que aparece progresión del mismo y se evidencia ginecomastia bilateral (S3 de Tanner) con galactorrea franca. Se confirma presencia de tejido glandular mediante ecografía, y se realizan analíticas seriadas en condiciones óptimas para evitar alteraciones por estrés debido a la venopunción, confirmándose la hiperprolactinemia en ascenso (Fig. 1) con valor máximo obtenido de 158 ng/mL (rango normal por edad: 4,40-29,7 ng/mL).

Se repite la RM selar a los 18 meses que revela una glándula hipofisaria de aspecto globuloso, con altura en los límites superiores de la normalidad (6 mm), y una lesión nodular de aproximadamente 2,5 mm localizada en el margen derecho de la adenohipófisis sin presentar realce en ninguna fase del estudio, siendo sugestiva de microadenoma hipofisario de tipo prolactinoma dado el contexto clínico y analítico del paciente.

Se realiza estudio genético para descartar MEN1 y MEN4, sin resultados patológicos.

Ante estos hallazgos, a la edad de 22 meses se decide inicio de tratamiento médico con cabergolina a dosis de 0,25 mg/semana, resultando en una notable mejoría clínica, con desaparición de la ginecomastia y galactorrea, así como normalización de los niveles de prolactina. En la RM craneal de control realizada a los 24 meses, el microadenoma hipofisario se observa estable, sin cambios respecto al estudio previo. No ha precisado subida de dosis.

Conclusión
El prolactinoma en la población pediátrica, aunque raro, debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas como retraso en el crecimiento, ginecomastia o galactorrea. Dada su baja prevalencia, especialmente a edades tan precoces como en nuestro caso, y la existencia de una minipubertad fisiológica, el diagnóstico temprano puede resultar un auténtico desafío. El tratamiento de elección es médico con agonistas dopaminérgicos. Debe indicarse en microprolactinomas sintomáticos y macroprolactinomas no complicados para reducir su tamaño y restaurar la función del eje hipófiso-gonadal alterado.

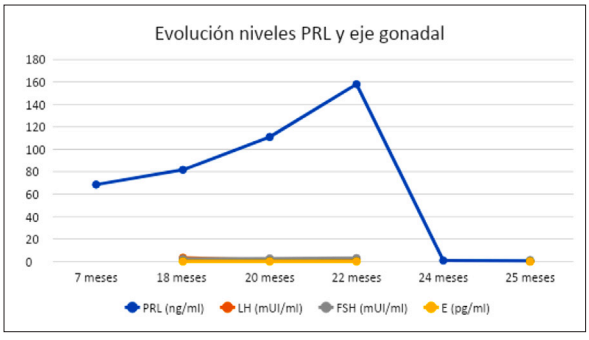


Figura 1.

No hemos encontrado relación de la mutación del paciente con la hiperprolactinemia.

SP2/d2-134 *Hipotálamo-Hipófisis*
MÁS ALLÁ DE LA OBESIDAD: SÍNDROME DE ROHHAD Y SUS DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS
Morillas Amat, Pilar; León Cariñena, Sara; De Mingo Alemany, Carmen; Suay Romero, Raquel; Castillo Benet, Carlos; Moreno Macián, Francisca.

Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España.

Introducción
El síndrome de ROHHAD *(Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic Dysfunction, and Autonomic Dysregulation)* es una entidad muy infrecuente de presentación generalmente en la infancia (2-4 años), que se caracteriza por un rápido aumento de peso, hipoventilación alveolar, disfunción hipotalámica y alteraciones en el sistema nervioso autónomo.

Su etiología actualmente es desconocida, aunque se sospecha un origen autoinmune y en el 40% de los casos se asocia a tumores de la cresta neural (ROHHANET).

El pronóstico es devastador, con una alta mortalidad en etapas tempranas, principalmente asociadas a la insuficiencia respiratoria o disautonomía grave. El diagnóstico temprano es crucial para un manejo adecuado. El tratamiento es de soporte, dirigido al manejo de las múltiples manifestaciones del síndrome, por lo que requiere un enfoque multidisciplinario. A día de hoy no hay tratamiento etiológico curativo para la enfermedad.

Presentación del caso
Paciente de 4 años, sin antecedentes de interés, remitido por polifagia y ganancia ponderal excesiva de rápida evolución (aumento de 15 kg en 7 meses) asociado a un cambio de conducta.

A la exploración física en primera visita presenta: talla 114 cm, peso 37,4 kg, IMC 28,7 kg/m^2 (percentil >99, +6,06 desviaciones estándar), obesidad de predominio central sin estigmas cushingoides. Destaca lenguaje disártrico, bradipsiquia y estrabismo.

Como estudio inicial se realizó bioquímica y hormonas tiroideas que fueron normales, cortisol libre urinario y test corto de frenación con dexametasona que descartó un síndrome de Cushing y estudio genético de Prader-Willi y panel de obesidad monogénica que fueron negativos.

Durante su seguimiento a los 3 meses, se objetivó hipernatremia de 156 mEq/L con osmolaridad en sangre y orina aumentados (302 mOsm/kg y 1005 mOsm/kg respectivamente), compatible con una hipernatremia adípsica, hipotiroidismo central (T4 0,58 ng/dL y TSH 2,85 mU/L) e hiperprolactinemia (prolactina > 60 ng/mL en varias determinaciones). En ese momento se sospechó un Síndrome de ROHHAD por lo que se amplío estudio con polisomnografía y se diagnosticó de síndrome de apnea-hipopnea leve, por lo que inició tratamiento con BiPAP y oxigenoterapia nocturna. Además, durante el seguimiento se objetivaron alteraciones disautonómicas: episodios de hipertermia con sudoración profusa, cianosis acra, estrabismo, ausencia de lagrimeo y se evidenció un alto umbral para el dolor. No se objetivaron alteraciones de frecuencia cardíaca ni tensión arterial. La valoración cardiológica fue normal.

Ante diagnóstico de síndrome de ROHHAD sin patología tumoral subyacente, se inició tratamiento con inmunoglobulinas mensuales a 1 g/kg sin evidenciar mejoría por lo que se continuó tratamiento con rituximab.

Actualmente, se realiza periódicamente cribado de tumores de cresta neural mediante resonancia magnética corporal total anual, así como ecografía abdominal, radiografía de tórax y determinación de enolasa neuronal específica, que han sido normales hasta el momento.

Conclusiones
Ante un paciente pediátrico con obesidad de rápida evolución y afectación hipotalámica se debe sospechar un Síndrome de ROHHAD. Precisa de un abordaje multidisciplinar dada la complejidad de síntomas y la afectación multisistémica.

Según la literatura publicada hasta el momento, el tratamiento es de soporte e incluye terapia inmunomoduladora.

SP2/d2-135 *Hipotálamo-Hipófisis*
HIPERNATREMIA ADÍPSICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CASO DE SÍNDROME DE ROHHAD-NET
Clemente León, María[1]; Sabater, Lidia[2]; Zamora Talento, Elda Lucrecia[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España; [2]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de ROHHAD se caracteriza por obesidad de rápida progresión, disfunción hipotalámica,

hipoventilación y desregulación autonómica. Es un trastorno muy poco frecuente, pero de gran morbimortalidad. Aproximadamente el 40% de los casos presentan tumores de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma) y esta entidad es denominada ROHHAD-NET. La etiología es desconocida, aunque se postula que podría tratarse de un síndrome neurológico paraneoplásico autoinmune debido a la presencia de anticuerpos específicos frente al antígeno ZSCAN1 *(zinc finger and SCAN domain-containing protein 1)* en SNC. La disfunción hipotalámica se manifiesta generalmente en forma de deficiencia de GH, hiperprolactinemia e hipernatremia adípsica causada por un defecto selectivo en la osmorregulación hipotalámica de la sed con secreción de arginina-vasopresina normal.

Descripción del caso
Niño de 4 años 10 meses que presenta cuadro de ataxia con tendencia a la somnolencia, irritabilidad, odinofagia, tos y rinorrea. No antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales de obesidad de inicio temprano (2,5 años) con hiperfagia, retraso del crecimiento, trastorno de lenguaje y hábito de poca ingesta de agua. A la exploración física destaca IMC 23 kg/m^2 (+5,9 DE), Talla 99 cm (-1 DE, Carrascosa 2017) boca seca, piel caliente y sudorosa. Bioquímica sanguínea evidencia sodio 192 mmol/L, urea 96 mg/dL, creatinina 0,72 mg/dL, osmolaridad plasmática 369 mOsm/kg y osmolaridad urinaria 1264 mOsm/kg. Con diagnóstico de deshidratación hipernatremia grave con adipsia, el paciente es estabilizado en UCI-P corrigiendo progresivamente la hipernatremia y reduciendo paulatinamente la sueroterapia endovenosa hasta su retirada. Se establece una ingesta hídrica oral obligada de agua 1300 cc/día. Por presentación de hipernatremia adípsica y antecedentes personales de obesidad temprana se realiza estudio hormonal objetivando copeptina: 9,8 pmol/L, prolactina 75,3 ng/mL, IGF1 22 ng/mL, TSH: 1,26 Mu/L y T4L: 1,20 ng/dL. La RM hipotálamo-hipofisiaria normal. Rx de tórax, abdominal, ecocardiograma, ECG y exploración oftalmológica normales. Ante la sospecha síndrome de ROHHAD se realiza estudio en suero y LCR de anticuerpos específicos con el resultado de: Anticuerpos IgG-ZSCAN1 (CBA): positivo en LCR, negativo en suero y anticuerpos IgG-MOG (CBA *in vivo*), anticuerpos IgG-GlyR: (CBA *in vivo*) y anticuerpos IgG-GFAP (CBA fijada) negativos. En su evolución se objetivan desaturaciones nocturnas sin dificultad respiratoria en contexto de cuadro de vías altas, por lo que se realiza posteriormente polisomnografía con resultados normales. Tras el alta se objetiva velocidad de crecimiento patológica por lo que se realiza test de glucagón con resultado de pico de GH de 0,7 ng/mL y pico de cortisol 20,1 µg/dL. Se realiza estudio genético (Panel ROAD, Rare Obesity Advanced Diagnosis): negativo (80 genes). Ante el hallazgo de Anticuerpos IgG-ZSCAN1 positivos en LCR se realiza RM toraco-abdominal como estudio de extensión que muestra lesión focal de 27 × 22 × 15 mm entre el pilar diafragmático derecho, lóbulo caudal y lóbulo hepático izquierdo sugestivo de tumor de estirpe neural (ganglioneuroma). Se realiza exéresis con anatomía patológica que confirma ganglioneuroma. Actualmente sigue controles periódicos en endocrinología, soporte nutricional y oncología. Recibe ingesta hídrica obligatoria de 1300-1500 mL/día, IMC estable en último año pendiente de inicio de tratamiento con GH y PLSG anual.

Conclusiones
En pacientes con deshidratación hipernatrémica e ingesta libre de agua es fundamental descartar la presencia de adipsia. En pacientes con sospecha de síndrome de ROHHAD la determinación de anticuerpos anti-ZSCAN1 en suero y LCR es de gran utilidad, ya que permite confirmar el diagnóstico y establecer una pauta de seguimiento para descartar la presencia de tumores de cresta neural.

SP2/d2-136 *Tiroides*
BULTOMA CERVICAL COMPLICADO: PENSANDO EN LO INFRECUENTE

Gómez Roca, Pablo; Barrios Machain, Ursino Adrián; Cruz Rojo, Jaime; Esteban Dorado, Sara; De Cos Igartúa, María; Lázaro Rodríguez, Irene.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La tiroiditis supurativa es un cuadro poco frecuente en la infancia en el que debemos pensar ante la presencia de una glándula tiroidea dolorosa en la exploración. Por lo general, el tiroides es un órgano resistente a la infección debido a su elevada vascularización y drenaje linfático, su alto contenido en yodo y la presencia de una cápsula fibrosa que lo aísla de las estructuras vecinas. Ante un cuadro de tiroiditis supurativa deberemos plantearnos la posibilidad de una anomalía anatómica predisponente o un estado de inmunodepresión subyacente.

Descripción del caso
Niña de 12 años procedente de Venezuela, con único antecedente personal de trastorno específico del lenguaje, que es derivada por el pediatra de Atención Primaria al servicio de Urgencias Pediátricas (UP) para valoración por cuadro de dolor cervical de 6 días de evolución, asociando fiebre en las últimas 48 horas.

A su llegada destaca en la exploración física postura antiálgica (inclinación cefálica a la izquierda con

elevación del hombro ipsilateral) con bultoma latero-cervical izquierdo, muy doloroso a la palpación, sin fluctuación ni eritema cutáneo asociado. Se extrae analítica en la que se objetiva hemograma sin alteraciones con elevación de reactantes (PCR de 13,3 mg/dL, PCT 0,06 ng/dL) e hipertiroidismo primario (TSH 0,03 mU/mL, T3L 7,02 pg/mL, T4L 3,71 ng/dL). Se realiza ecografía cervical urgente en la que se encuentra una gran masa dependiente de lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) de aspecto heterogéneo que desplaza grandes vasos. Se completa estudio con TC cervical que evidencia desestructuración completa del LTI, que se encuentra reemplazado por una colección multiloculada y cambios inflamatorios circundantes sin signos de fistulización. Se realiza ECG con único hallazgo de taquicardia sinusal. En UP se inicia tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima IV 150 mg/kg/día y clindamicina IV 30 mg/kg/día ante la posibilidad de etiología resistente (paciente migrante).

Durante su estancia en UP presenta episodio de taquicardia y sudoración por lo que, ante sospecha de crisis tirotóxica, se inicia tratamiento con propranolol 0,3 mg/kg/día vía oral mantenido durante 3 días y dexametasona 0,3 mg/kg/día inicialmente intravenoso, mantenido 4 días con adecuado control de síntomas.

Dos días después, tras nueva ecografía cervical de control en la que se objetiva empeoramiento radiológico con compresión de vena yugular interna y sin presentar mejoría clínica se realiza drenaje ecoguiado de la colección con salida de abundante material purulento en el que se cultiva *Eikenella corrodens* y *Streptococcus constellatus*. Tras el drenaje la paciente presenta mejoría clínica progresiva. Tras siete días de antibioterapia intravenosa se desescala a amoxicilina-ácido clavulánico por ausencia de aislamiento de gérmenes resistentes. Es dada de alta tras 2 semanas de ingreso y completa un total de 24 días de antibioterapia con buena evolución. Pendiente al alta de RM para cribado de fístula del seno piriforme como causa anatómica predisponente.

Conclusiones

La tiroiditis supurativa aguda es una entidad poco frecuente pero potencialmente grave debido al efecto masa que puede producir sobre estructuras vasculares y/o aéreas. Su tratamiento es médico, basado en la antibioterapia, pudiendo asociarse drenaje quirúrgico del mismo cuando dichas complicaciones están presentes. La inflamación tiroidea puede desencadenar una crisis tirotóxica secundaria potencialmente grave que tendremos que sospechar ante clínica de taquicardia, hipertensión arterial, fiebre y agitación.

SP2/d2-137 *Tiroides*

BOCIO HIPOTIROIDEO FETAL

Lázaro Rodríguez, Irene; Pérez Segura, María del Pilar; Esteban Dorado, Sara; Gómez Roca, Pablo; Barrios Machain, Ursino Adrián; Garzón Lorenzo, Lucía.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

El bocio fetal es una entidad infrecuente con una incidencia estimada de 1 en 40.000 nacimientos. Sus causas incluyen la exposición a fármacos antitiroideos maternos, alteraciones en la ingesta de yodo y patologías autoinmunes maternas o dishormonogenia fetal. Puede estar asociado con mayor frecuencia a hipotiroidismo fetal pero también hipertiroidismo o un estado eutiroideo. El diagnóstico prenatal se realiza mediante ecografía, y su confirmación requiere la evaluación hormonal fetal, idealmente mediante cordocentesis o con la determinación hormonal en líquido amniótico. Puede asociarse con complicaciones como polihidramnios y obstrucción de la vía aérea y si la disfunción tiroidea fetal no es identificada y tratada a tiempo, puede aumentar significativamente la morbimortalidad neonatal, incluyendo alteraciones en el neurodesarrollo. El tratamiento intrauterino con levotiroxina intraamniótica ha demostrado ser una estrategia eficaz para corregir el hipotiroidismo fetal y reducir el tamaño del bocio, minimizando el impacto perinatal, sin embargo, no existe un consenso sobre su manejo óptimo, y el procedimiento conlleva ciertos riesgos. Presentamos un caso de bocio fetal hipotiroideo tratado exitosamente con esta estrategia terapéutica.

Caso clínico

Se describe el caso de un feto con diagnóstico ecográfico de bocio a las 24 semanas de gestación. La madre, con antecedente de bocio multinodular eutiroideo, presentó hipertiroidismo gestacional con anticuerpos anti-TPO positivos, tratado transitoriamente con metimazol. La evaluación endocrinológica fetal mediante amniocentesis mostró niveles elevados de TSH en líquido amniótico (1,45 uU/mL [VN 0,065-0,278 uU/mL]) y niveles bajos de T4 libre (0,24 ng/dL), confirmando un hipotiroidismo fetal.

Ante estos hallazgos, se decidió iniciar tratamiento intraamniótico con 250 µg de levotiroxina sódica cada 10-14 días, con un total de 5 dosis administradas durante el seguimiento. Este tratamiento logró la normalización de los niveles hormonales fetales determinados en líquido amniótico y la reducción progresiva del tamaño del bocio.

Resultados y evolución

El neonato presentó antropometría y exploración física normales al nacimiento. La ecografía tiroidea neo-

natal mostró una glándula de ecogenicidad homogénea, sin alteraciones estructurales, con dimensiones en el límite inferior de la normalidad. Analíticamente mantuvo normofución tiroidea desde el nacimiento con autoinmunidad tiroidea negativa. Se realiza seguimiento posterior confirmando la normalidad clínica y analítica, hasta los 8 meses de edad.

Conclusión
Este caso demuestra la importancia del diagnóstico prenatal del bocio fetal hipotiroideo y su tratamiento intrauterino. La administración intraamniótica de levotiroxina permitió corregir la disfunción tiroidea fetal, evitando complicaciones neonatales y mejorando el pronóstico endocrino y neurológico del paciente.

El manejo multidisciplinario, incluyendo especialistas en obstetricia, endocrinología fetal y neonatal, es fundamental para optimizar la evolución de estos casos. La ecografía seriada y el monitoreo hormonal fetal son herramientas clave en la evaluación y tratamiento. En este contexto, la terapia intraamniótica con levotiroxina representa una estrategia efectiva y relativamente segura en casos seleccionados de bocio fetal hipotiroideo, con potencial para prevenir las secuelas del hipotiroidismo congénito.

SP2/d2-138 *Tiroides*
SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN TIROIDEA: ASPECTOS CLAVE QUE SE DEBEN CONSIDERAR

Gaitero Pérez, Alicia; Martínez del Río, Carmen; Martín Uceda, Sara; Abelaira García, María; Villanueva Guerra, Alessandra Georgina; Pérez Rodríguez, Olga.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción
La parálisis periódica tirotóxica (PPT) es una enfermedad neurológica rara caracterizada por episodios recurrentes de parálisis e hipopotasemia durante un estado tirotóxico. Es más común en hombres asiáticos (hombre-mujer 50:1) durante la tercera década de vida pero debido a la globalización cada vez es más frecuente diagnosticarlo en países occidentales.

Presentación del caso
Varón de 17 años, procedencia china, sin antecedentes de interés excepto obesidad y fumador que acude por debilidad y parestesias en miembros inferiores de 6 horas de evolución. No clínica infecciosa ni otra sintomatología neurológica añadida. Niega tóxicos o consumo de fármacos. Dos episodios de características similares en el último mes. Exploración física destaca fuerza disminuida en miembros inferiores (1/5) con imposibilidad para deambular, debilidad en cintura escapular sin afectación de miembros superiores. Reflejos osteotendinosos presentes, sensibilidad conservada. FC y TA normal. En gasometría venosa pH en rango e iones normales excepto potasio 2,3 mmol/L. ECG bloqueo AV de primer grado con intervalo PR 200 ms, aplanamiento generalizado de onda T en precordiales y onda U. La bioquímica confirma hipopotasemia 3 mmol/L y magnesio 1,7 mg/dL, resto de iones, hemograma y perfil renal normal. Ingresa para monitorización y corrección de hipopotasemia con sueroterapia. Neurología desestima la realización de pruebas de imagen. Tóxicos y alcohol negativos, serologías negativas. Bioquímica en orina normal con cociente potasio/creatinina normal (16 mmol/g) y gradiente transtubular de potasio de 2,2 que descarta pérdida de potasio. Se amplía analítica durante su ingreso con CK 193 U/L y perfil tiroideo que muestra TSH <0,01 µUI/mL, T3L 8,37 pg/mL, T4L 33,06 pg/mL. Anticuerpos Anti-Receptores de TSH 11,3 UI/L, Ac. Anti Tiroglobulina (TG) 19,6 UI/mL, Ac. Anti Microsomales TPO 34,2 UI/mL, diagnosticándose de Enfermedad de Graves-Basedow. Normalización de potasio a las 3 horas y mejoría progresiva de la clínica. Se inicia metimazol 10 mg/8 horas y propanolol 10 mg/12 horas. No antecedentes familiares de alteraciones tiroideas excepto tía paterna hipotiroidismo. No clínica cardinal de hipertiroidismo. Ecografía de cuello compatible con tiroiditis. Ingresa a los 9 días de nuevo por cuadro de debilidad generalizada con potasio 1,7 mmol/L, resto normal. Tras corrección de hipopotasemia y resolución de la clínica se da de alta con suplementos de potasio oral. Seguimiento en consultas con normalización de perfil tiroideo, se retira suplemento de potasio y se mantiene propranolol si precisa, no nuevos episodios.

Conclusiones
- La triada característica está definida por tirotoxicosis, hipopotasemia y debilidad muscular proximal simétrica de inicio súbito en extremidades inferiores.
- El diagnóstico diferencial debe incluir tanto causas neurológicas como no neurológicas. La evaluación de la función tiroidea en pacientes con parálisis hipopotasémica distingue la PPT de otras formas de parálisis periódica hipopotasémica.
- En la mayoría de los casos se asocia a Enfermedad de Graves, pero los síntomas clásicos de hipertiroidismo están con frecuencia ausentes en el momento del primer ataque.
- La patogenia es aún desconocida. La hipopotasemia es debida a un incremento de la actividad de la bomba Na/K-ATPasa en respuesta directa a la hormona tiroidea, no a un déficit real de este ion.
- Variantes en *KJCN18* y *KJCN2* se han asociado en poblaciones orientales a mayor susceptibilidad.

- El tratamiento durante el episodio agudo se basa en la reposición de potasio, posteriormente se emplearán fármacos antitiroideos y betabloqueantes para prevenir futuros episodios.

SP2/d2-139 *Gónadas-Pubertad*
ESTUDIO DEL PERFIL HORMONAL Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE NIÑAS DIAGNOSTICADAS DE ADRENARQUIA PREMATURA IDIOPÁTICA Y PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA
Mejorado Molano, Francisco Javier; Sanz García, María De Las Mercedes; Parra Rodríguez, Alejandro; Pérez Nadador, Iris; Garcés Segura, Carmen; Soriano Guillén, Leandro.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
La adrenarquia prematura idiopática (API) y la pubertad precoz central idiopática (PPCI) se han relacionado con distintas comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular como son el exceso de peso, la insulinorresistencia y las alteraciones del perfil lipídico. La leptina es un péptido secretado por el tejido adiposo cuyos valores elevados mantenidos en el tiempo se han relacionado con incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivos
Hipotetizamos que las niñas con API y PPCI presentarían peor perfil de riesgo cardiovascular que el grupo control. Para demostrarlo se plantean los siguientes objetivos:

- Comparar los datos antropométricos, la composición corporal y el perfil metabólico de niñas con API y PPCI frente a un grupo control.
- Estudiar las posibles diferencias hormonales existentes al diagnóstico entre los grupos a estudio.
- Analizar los datos antropométricos perinatales entre los tres grupos.

Pacientes y Métodos
Tipo de estudio: transversal.

Criterios de inclusión:
- *API*: aparición de vello púbico y/o axilar <8 años tras excluir otras patologías causantes de hiperandrogenismo tales como patología tumoral (ovárica y suprarrenal) e hiperplasia suprarrenal congénita.
- *PPCI*: aparición de telarquia bilateral progresiva <8 años, edad ósea (EO)-edad cronológica (EC) >1 año, pico de LH >7 UI/L tras test de LHRH, resonancia magnética craneal normal.
- *Grupo control*: niñas sanas 6-8 años sin patología crónica, incluidas API y PPCI.

Variables incluidas en el estudio:
- Datos antropométricos perinatales: peso de recién nacido (PRN) y longitud de recién nacido (LRN) según tablas de referencia para edad gestacional y sexo.
- Datos al diagnóstico: EC (años), EO (años), talla (SDS), índice de masa corporal [IMC (SDS)].
- Composición corporal al diagnóstico mediante impedanciometría (Tanita MC-780MA).
- Valores de laboratorio al diagnóstico:
  a. Metabolismo hidrocarbonado: glucosa (mg/dL), insulina (µUI/mL), índice HOMA, HbA1c (%).
  b. Perfil lipídico: colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), colesterol-LDL (mg/dL), colesterol no-HDL (mg/dL).
  c. Perfil hormonal: LH basal (UI/L), FSH basal (UI/L), 17-β-estradiol (pg/mL), IGF-I (ng/mL), IGFBP-3 (µg/mL), testosterona (ng/mL), 17-OH-progesterona (ng/mL), androstenodiona (ng/mL), DHEA-S (µg/dL), leptina (ng/mL).

Análisis estadístico:
Con el programa SPSS 25, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para constatar la distribución normal de las variables y se utilizó test ANOVA para comparar sus valores medios entre grupos.

Resultados
Se incluyeron un total de 60 niñas: a) 29 con API y edad media 7,41 años; b) 17 con PPCI y edad media 7,39 años; c) 14 niñas sanas con edad media 7,30 años.

En la Tabla 1 se observa que las niñas API presentaron de forma significativa mayores IMC y porcentaje de masa grasa que el grupo control, así como menor porcentaje de masa magra que controles y niñas PPCI. Asimismo, mostraron valores de insulina y HOMA significativamente más elevados que el grupo control.

No hubo diferencias en el perfil lipídico ni en la tensión arterial entre los tres grupos incluidos en el estudio.

Respecto al perfil hormonal, destacamos que las niñas API mostraron valores significativamente más elevados de DHEA-S que el grupo control y niñas PPCI. Por otra parte, las niñas con PPCI presentaron valores aumentados de FSH, LH, 17-β-estradiol e IGF-I que niñas API y controles. Finalmente, queremos enfatizar la elevación significativa de leptina en niñas API respecto a controles.

Conclusiones
En nuestro estudio, las niñas API presentan peor perfil de factores de riesgo cardiovascular que las niñas

Tabla 1.

Variables	API[1] (n=29)	Control[2] (n=14)	PPCI[3] (n=17)	ANOVA/Post hoc (p)
Edad gestacional (semanas)	38,24 (37,17-39,32)	38,57 (37,94-39,20)	39,31 (38,74-39,89)	NS
PRN (SDS)	0,08 (-0,40-0,56)	-0,48 (-1,14-0,18)	-0,19 (-0,54-0,16)	NS
LRN (SDS)	0,36 (-0,12-0,85)	-0,32 (-1,07-0,43)	-0,03 (-0,31-0,26)	NS
EC al diagnóstico (años)	7,41 (7,24-7,58)	7,30 (7,01-7,60)	7,39 (7,14-7,64)	NS
Talla al diagnóstico (SDS)	1,57 (1,15-1,98)	0,51 (-0,18-1,19)	1,66 (1,20-2,13)	<0,01
				1-2*
				2-3*
IMC (Hernández 1988, SDS)	0,84 (0,41-1,27)	-0,57 (-0,99-0,14)	0,17 (-0,38-0,73)	<0,001
				1-2***
IMC (Carrascosa 2010, SDS)	0,68 (0,32-1,04)	-0,46 (-0,81-0,1)	0,08 (-0,37-0,54)	<0,001
				1-2***
Masa grasa (%)	27,55 (25,77-29,33)	22,77 (21,11-24,44)	24,53 (22,16-26,89)	<0,01
				1-2***
Masa magra (%)	66,84 (62,67-71)	72,90 (70,54-75,26)	72,81 (70,45-75,17)	<0,05
				1-2*
				1-3*
TAS (mm de Hg)	94,70 (90,03-99,37)	96,57 (90,85-102,29)	96,50 (89,33-103,66)	NS
TAD (mm de Hg)	64,55 (60,72-68,38)	62,71 (56,70-68,72)	57,50 (52,90-62,10)	NS
Colesterol total (mg/dl)	150,65 (140,09-161,22)	169,21 (153,04-185,38)	160,40 (147,01-173,79)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	58,96 (50,83-67,10)	52,57 (44,10-61,04)	61,47 (44,86-78,07)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	56,28 (51,21-61,34)	61,50 (54,38-68,62)	58,13 (52,16-64,10)	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	82,65 (73,60-91,70)	97,21 (84,15-110,28)	89,93 (78,13-101,73)	NS
Colesterol no-HDL (mg/dl)	94,38 (85,05-103,71)	107,71 (93,59-121,84)	102,27 (89,86-114,67)	NS
Glucosa (mg/dl)	80,62 (77,90-83,38)	76,43 (72,30-80,55)	81,13 (76,86-85,40)	NS
Insulina (µUI/ml)	10,43 (8,87-11,98)	6,44 (4,26-8,62)	11,85 (7,53-16,18)	<0,05
				1-2**
HOMA	2,42 (1,45-3,38)	1,26 (0,79-1,74)	2,09 (1,76-2,42)	<0,05
				1-2*
LH basal (UI/l)	0,52 (0,39-0,66)	0,36 (0,27-0,44)	2,02 (1,41-2,64)	<0,001
				1-3***
				2-3***
FSH basal (UI/l)	1,93 (1,42-2,44)	1,93 (1,35-2,52)	4,54 (3,29-5,79)	<0,001
				1-3***
				2-3***
17-β-estradiol (pg/ml)	8,55 (5,64-11,47)	5,58 (4,33-6,83)	31,60 (20,06-43,14)	<0,001
				1-3***
				2-3***
Testosterona (ng/ml)	0,03 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,03 (0,01-0,04)	NS
DHEA-S (µg/dl)	75,88 (62,16-89,60)	40,44 (22,75-58,12)	41,95 (26,13-57,76)	<0,001
				1-2***
				1-3***
IGF-I (ng/ml)	239,68 (208,10-271,26)	181,36 (141,90-220,82)	333,60 (280,10-387,11)	<0,001
				1-3**
				2-3***
IGFBP-3 (µg/ml)	4,47 (4,15-4,78)	4,01 (3,68-4,52)	4,73 (4,26-5,20)	NS
Leptina (ng/ml)	4,90 (3,53-6,26)	2,31 (1,13-3,49)	3,34 (1,76-4,92)	<0,05
				1-2**

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%.
NS: no significativo; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

con PPCI. Este hecho podría explicarse, al menos parcialmente, por las diferencias observadas en los valores de DHEA-S y leptina.

SP2/d2-140 *Gónadas-Pubertad*

AMENORREA PERSISTENTE A PESAR DE MEJORÍA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA. ¿ EN QUÉ DEBEMOS PENSAR?

Pérez Hernández, Ana; Espigado Colombo, Elena; Pata de los Reyes, Silvia; Jiménez de los Santos, Carmen; González Fuentes, Concepción; Román del Río, María del Mar.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un grupo de afecciones en las cuales existe una alteración grave en la ingesta de alimentos asociada a una distorsión de la imagen corporal. Tras la pandemia por COVID y el periodo de confinamiento se ha detectado un aumento de TCA en la población joven. Esta patología asocia a su vez, una desregulación de distintos ejes endocrinológicos debido al estado de malnutrición que ocasiona las conductas restrictivas (ingestas hipocalóricas) y las conductas compensatorias (exceso de deporte para quemar calorías).

La amenorrea o falta de menstruación, es una alteración frecuente en las pacientes con TCA, producida por la falta de pulsatilidad de la GnRH traduciendo un hipogonadismo hipogonadotropo de origen hipotalámico, que suele resolverse cuando la paciente se recupera de los malos hábitos alimenticios.

Descripción del caso clínico

Niña de 13 años que acude a consultas para valoración nutricional por TCA. La paciente refiere que pone un límite calórico diario (300 Kcal/día), retira alimentos de la dieta y realiza ejercicio intenso 4-5 días a la semana, presentando pérdida ponderal de 28 kg en los 6 meses. En la exploración se aprecia índice de masa corporal (IMC) 17,40 kg/m^2 (P25). Menarquia a los 12 años descrita como un manchado marronáceo escaso en los meses previos. Presenta una evolución favorable durante el seguimiento ambulatorio conjunto con psiquiatría. Comienza con mejoría clara en el cumplimiento de la dieta y deja de contar las calorías de las comidas. Presenta adecuada ganancia ponderoestatural asociada a mejora de su percepción de la imagen corporal. A pesar de ello, persiste amenorrea, por lo que se decide iniciar estudio. En el perfil gonadal destaca un hipogonadismo hipergonadotropo (FSH 63,12 mUI/mL, LH 29,55 mUI/mL, progesterona 0,05 ng/mL, estradiol 10 pg/mL) no esperado. Se comprueban resultados en nueva a analítica y se realiza ecografía abdomino-pélvica en la que aparece un útero de características morfológicas puberales, con *ratio fundux*/cuerpo aumentado y línea endometrial de 4,5 mm, y ovarios de 16,4 cc y 15,6 cc sin visualizar folículo dominante. Se solicita RM selar en la que se objetiva discreta hipertrofia/hiperplasia adenohipofisaria sin claras lesiones focales ni otros hallazgos. Se extrae cariotipo en el que se constata traslocación (46,X,t(X;8)(q25;21.1). Esta traslocación está asociada a disfunción gonadal, amenorrea secundaria y fallo ovárico precoz.

Es valorada por ginecología iniciándose tratamiento hormonal sustitutivo con anticonceptivos orales, apareciendo menarquia.

Conclusiones

Es frecuente encontrar una amenorrea en pacientes con trastorno de la conducta alimentaria debido a una pérdida de pulsatilidad de la GnRH (hipogonadismo hipogonadotropo). No obstante, es importante ante una amenorrea persistente una vez que se logra la recuperación de la situación ponderal ideal, realizar estudio para identificar otras posibles causas de este trastorno.

En nuestro caso se detectó un hipogonadismo hipergonadotropo, contrario a lo esperado en un caso de TCA por lo que se trata de un fallo primario o gonadal,

explicado por traslocación recíproca entre brazo q del cromosoma X y brazo q del cromosoma 8.

SP2/d2-141 *Gónadas-Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ DE ETIOLOGÍA INESPERADA: LA IMPORTANCIA DE INVESTIGAR LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS
Jurado Martínez, Natalia; Corrales González, Alba; Gilabert Martínez, Noelia; Gea Ros, Juan Manuel.

Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, España.

Introducción
La pubertad precoz se define por la aparición prematura de caracteres sexuales secundarios, adelanto de la edad ósea y aceleración del crecimiento antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños. Se clasifica en pubertad precoz central (PPC), cuando la activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal es la causa subyacente, y pubertad precoz periférica (PPP), cuando la etiología no depende de dicho eje. La pubertad precoz periférica es menos frecuente y puede tener causas tanto genéticas como adquiridas.

Descripción del caso
Varón de 8 años y 4 meses que consulta por pubertad precoz ya diagnosticada, en tratamiento con triptorelina. Valorado a los 7 años y 9 meses en consulta privada de Endocrinología de adultos por aparición de ginecomastia, adrenarquia, aceleración de progresión del crecimiento y aumento de tamaño del pene de meses de evolución, sin aumento de volumen testicular (4 cc). A la exploración, indican no presenta asimetría testicular, no masas testiculares ni abdominales palpables. Realizan edad ósea, con adelanto de 1 año y medio, y analítica sanguínea, con gonadotrofinas bajas, testosterona < 0,025 ng/mL, estradiol 45,55 pg/mL, estrona 55 pg/mL. DHEAS y 17 hidroxiprogesterona no elevadas. Además, realizan RM craneal y ecografía testicular, que descartan causas secundarias. Ante sospecha de pubertad precoz central, inician tratamiento con triptorelina mensual, posteriormente dosis trimestral.

Como antecedente personal de interés, el paciente es exprematuro de 28 SG, con desarrollo perinatal sin incidencias. Diagnosticado de TDAH en tratamiento con Lisdexanfetamina y TEA leve. Antecedentes familiares: Madre menarquia a los 12 años. En tratamiento con estrógenos en comprimidos desde el nacimiento del niño. No historia familiar de hirsutismo, pubertad precoz ni otros antecedentes de interés para el caso.

Al revisar el caso en nuestra consulta de Endocrinología Pediátrica, se observó que no había evidencia clara de pubertad precoz central. Un examen detallado y la indagación sobre posibles disruptores endocrinos revelaron que la madre había estado en tratamiento con estrógenos tópicos debido a su historia de histerectomía.

Ante la sospecha clínica de pubertad precoz periférica de origen exógeno por exposición a estrógenos maternos, se suspendió tratamiento con triptorelina y se recomendó a la madre suspensión de estrógenos tópicos y evitar otros posibles disruptores endocrinos.

Dos meses después, el paciente acudió a revisión, mostrando una notable mejoría: la ginecomastia disminuyó y no hubo progresión de los demás caracteres sexuales secundarios. Los análisis hormonales mostraron una disminución significativa de estradiol a 12,5 pg/mL, sin cambios en el resto de las hormonas. En seguimiento posterior mantiene mejoría. Edad ósea estable y pronóstico de talla similar a talla diana desde el inicio del seguimiento.

Conclusiones
El diagnóstico de pubertad precoz requiere una evaluación detallada para diferenciar entre causas idiopáticas y secundarias, como neoplasias, malformaciones, infecciones, o exposiciones a agentes exógenos.

La pubertad precoz periférica es una entidad infrecuente que puede ser el resultado de trastornos de origen genético, como la testotoxicosis, el síndrome de McCune-Albright o la hiperplasia suprarrenal congénita, o de patologías adquiridas de etiología muy diversa tales como tumores o la exposición a esteroides exógenos, como es el caso de nuestro paciente. A pesar de su baja frecuencia, la exposición a esteroides debe ser considerada y evaluada activamente, dado que su tratamiento, basado en la eliminación del agente causal, es efectivo y sencillo.

SP2/d2-142 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y GENÉTICA DE UNA SERIE DE CASOS PEDIÁTRICA
De Cos Igartua, María; Gómez Rodríguez, María José; Garzón Lorenzo, Lucía; Barrios, Ursino; Lázaro Rodríguez, Irene; Cruz, Jaime.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una alteración hereditaria benigna del metabolismo del calcio causada por mutaciones inactivadoras en el

gen del receptor sensible al calcio *(CASR),* de herencia autosómica dominante. A pesar de su evolución asintomática en la mayoría de los casos, su reconocimiento es importante para evitar tratamientos innecesarios.

Objetivos
Describir las características clínicas, bioquímicas, genéticas y el manejo de cuatro pacientes con HHF en seguimiento en nuestro hospital.

Material y métodos
Se recopilaron datos clínicos, bioquímicos y genéticos de los pacientes atendidos en nuestro hospital con diagnóstico de HHF confirmado mediante secuenciación genética. Se realizó un seguimiento periódico con evaluaciones clínicas y bioquímicas cada 6-12 meses.

Resultados
Se analizaron cuatro pacientes, tres mujeres y un varón, con edades entre 6 y 20 años en el momento del diagnóstico. Tres de ellos presentaban antecedentes familiares de hipercalcemia. Todos los casos eran asintomáticos al momento del diagnóstico, uno de ellos asociaba trastorno del espectro autista sin relación directa con la HHF.

En los estudios bioquímicos iniciales, se observó hipercalcemia leve a moderada (calcio sérico: 10,2-13,5 mg/dL), hipocalciuria (relación calcio/creatinina urinaria: 0,03-0,17 mg/mg) y niveles de PTH normales o levemente elevados (20,7-59,8 pg/mL). Todos mostraron valores normales de 25-OH vitamina D y de función renal.

El estudio genético confirmó mutaciones en el gen *CASR* en los cuatro casos: c.1394G>A (p.Arg465Gln) en tres pacientes y c.554G>A (p.Arg185Gln) en uno. No se identificaron mutaciones en otros genes asociados.

Durante el seguimiento, ninguno presentó nefrocalcinosis ni nefrolitiasis. El manejo se basó en medidas conservadoras, como limitar la ingesta excesiva de calcio. Todos permanecieron estables clínicamente, sin progresión de las alteraciones bioquímicas.

Conclusiones
Los pacientes con HHF presentan hipercalcemia persistente pero estable, sin complicaciones graves durante el seguimiento. El diagnóstico temprano basado en antecedentes familiares y estudios genéticos evita tratamientos innecesarios y mejora el manejo clínico.

SP2/d2-143 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
MEJORÍA DE LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11 TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PLAN FUNCIONAL

Suárez Lascano, Ana Belén; Amat Bou, Montserrat; Casano Sancho, Paula; Martínez Montseny, Antonio Federico; Ramon Krauel, Marta; Marín del Barrio, Silvia.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
En 2015, nuestro grupo presentó en el 37 Congreso de la SEEP un estudio descriptivo de una cohorte de 35 pacientes afectos de síndrome de deleción 22q11 (SD22q11) controlados en el Hospital Sant Joan de Déu entre 1991 y 2014. En éste se concluía la necesidad de protocolizar un seguimiento multidisciplinar a largo plazo, y la realización de controles seriados de calcemia.

En 2017, se instauró en el hospital un plan de seguimiento protocolizado multidisciplinar con el objetivo de mejorar y homogeneizar el manejo de estos niños.

Objetivos
Valorar el grado de cumplimiento de las recomendaciones internacionales (analítica mínimo bianual con calcemia, 25-hidroxivitamina D y función tiroidea) para el cribado analítico de comorbilidad endocrinológica en niños con SD22q11, antes y después del plan funcional.

Evaluar si existen diferencias en la forma de presentación de los casos de hipoparatiroidismo (hipo-PT) antes y después del plan de seguimiento protocolizado.

Materiales y métodos
Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de SD22q11 en seguimiento desde noviembre del 2003 a diciembre del 2024 en un hospital de tercer nivel. Se compara una cohorte retrospectiva (2003-2016) con una cohorte prospectiva tras el inicio del plan funcional

Tabla 1.

CUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO	Antes del plan funcional n (%)	Durante el plan funcional n (%)	p
Despistaje analítico de todos los SD22q11 (n=92)			
Calcio iónico o total (mínimo bianual)	27/45 (60)	47/47 (100)	<0.0001
25-hidroxivitamina D (mínimo bianual)	15/45 (33.3)	44/47 (93.6)	<0.0001
Función tiroidea (mínimo bianual)	25/45 (55.6)	45/47 (95.7)	<0.0001
Monitorización de los pacientes con hipoPT (n=18)			
Calcio iónico o total (mínimo anual)	9/10 (90)	8/8 (100)	1
25-hidroxivitamina D (mínimo anual)	7/10 (70)	8/8 (100)	0.216
Índice calcio/creatinina (mínimo bianual)	3/10 (30)	7/8 (87.5)	0.025
Ecografía renal (mínimo bianual)	2/10 (20)	6/8 (75)	0.054

(2017-2024). Se recogen variables clínicas y analíticas al diagnóstico y durante el seguimiento.

En el plan protocolizado, todos los pacientes son visitados por un único pediatra endocrinólogo, realizándose una valoración analítica, dándose recomendaciones para la prevención de hipocalcemia y evaluándose el crecimiento de los niños, utilizando gráficas específicas de población con SD22q11. Durante su seguimiento, a todos se les solicita una analítica anual que incluye metabolismo fosfocálcico, 25-hidroxivitamina D y función tiroidea.

Para analizar las variables cualitativas, se utiliza el test Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño de la muestra. Se considera significativo una $p < 0,05$.

Resultados
Se incluyeron 92 pacientes (56,5% varones) con diagnóstico de SD22q11, 45 pertenecían a la cohorte anterior al plan funcional y 47 a la posterior.

Del total de pacientes con SD22q11, durante el plan funcional el 100% tenían una determinación bianual de calcemia, un 93,6% de 25-hidroxivitamina D y un 95,7% de función tiroidea. Antes del plan funcional, la realización de estos controles analíticos fue menor (60%, 33,3% y 55,6%, respectivamente), siendo una diferencia estadísticamente significativa en los tres ($p < 0,0001$).

De los 92 pacientes, 18 (19,5%) se diagnosticaron de hipo-PT. De éstos, 10 se diagnosticaron antes de instaurar el plan funcional y 8 después. Se observó una tendencia a no presentar síntomas al diagnóstico del hipo-PT durante el plan funcional, comparado con el periodo previo a su instauración (70% vs 25%, $p = 0,053$). De los diagnosticados después del periodo neonatal de hipo-PT, un 100% presentaron clínica al diagnóstico antes del plan funcional frente sólo un 33% después.

Respecto al seguimiento de los pacientes con hipo-PT, se observó una tendencia a realizar más determinaciones durante el plan funcional que previamente de calciuria (87,5 vs 30%, $p = 0,025$) y ecografía renal (75% vs 20%, $p = 0,054$).

Conclusiones
- La implantación del plan funcional ha permitido mejorar el manejo de estos pacientes al:
- Mejorar el cumplimiento de las recomendaciones internacionales respecto al cribado analítico de comorbilidad endocrinológica.
- Diagnosticar un mayor número de hipo-PT de forma asintomática.
- Realizar un mejor seguimiento de los pacientes con hipo-PT, con determinación de calciuria y ecografía renal de forma periódica.

SP2/d2-144 *Paratiroides - Metabolismo óseo*
SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES

Garzón Lorenzo, Lucía; Gómez Roca, Pablo; Camacho Salas, Ana; Pérez Segura, Pilar; Esteban Dorado, Sara; Lázaro Rodríguez, Irene.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular grave y progresiva ligada al cromosoma X debida a la ausencia de distrofina. Es la distrofia muscular más frecuente en la infancia, afectando a 1:3500 recién nacidos varones. Su abordaje multidisciplinar es vital para el correcto manejo de estos pacientes, permitiéndoles demorar el curso natural de la enfermedad. Los pacientes con DMD precisan durante su vida de corticoterapia prolongada, que unido a la miopatía progresiva, resulta en fragilidad ósea y fracturas patológicas. El manejo endocrinológico además comprende el seguimiento del crecimiento, el desarrollo puberal por la posible asociación con hipogonadismo y la aparición de insuficiencia suprarrenal secundaria al tratamiento corticoide crónico.

Objetivos
Describir las características clínicas y el seguimiento endocrinológico de una serie de pacientes con Enfermedad de Duchenne seguidos en el servicio de Endocrinología Infantil de un hospital de tercer nivel.

Material y método
Estudio descriptivo retrospectivo del seguimiento y manejo de los pacientes con Enfermedad de Duchenne mediante revisión de historias clínicas. Se revisaron las historias de pacientes con seguimiento activo por parte del servicio de Endocrinología Infantil en un periodo entre enero de 2020 y diciembre de 2024.

Resultados
En el periodo de estudio 14 pacientes con DMD se encuentran en seguimiento por parte del servicio de Endocrinología Infantil, con una mediana de edad de 15 años (RIC 7,15).

Las patologías más frecuentemente objetivadas fueron la baja densidad mineral ósea (71%. Rango de z-score de DMO lumbar de -2 a -4,5 DE), asociando

aplastamientos vertebrales o fracturas de huesos largos (el 50%) como primera complicación; la talla baja (64%) y la obesidad (50%) en relación al tratamiento corticoide crónico y la disminución de la movilidad. Otras patologías asociadas con menor prevalencia en nuestra muestra fueron: insulinorresistencia (21%), sobrepeso (14%), hipogonadismo hipogonadotropo (2/7 pacientes >14 años en la cohorte, 28%). En los dos pacientes de menor edad de la cohorte (14%. Edad: 7-8 años) no se ha objetivado patología endocrinológica y se realiza seguimiento activo.

El tratamiento más frecuentemente recibido por estos pacientes fue la suplementación con vitamina D (71%), asociando en ocasiones suplementación con calcio oral (21%). La administración de bifosfonatos i.v. se utilizó en cinco pacientes (35%) por haber presentado fractura de hueso largo o aplastamiento vertebral con ≥ 25% de pérdida de altura del cuerpo vertebral (Genant > 1). Otros tratamientos menos prevalentes fueron: hormona del crecimiento (en 2 pacientes), tratamiento inductor de la pubertad (HCG + FSH o testosterona: 28%), y metformina (7%).

Conclusiones
La DMD es una enfermedad neuromuscular progresiva sin tratamiento curativo en el momento actual. Sin embargo, su manejo multidisciplinar permite el diagnóstico y tratamiento paliativo de los eventos naturales de la misma y las complicaciones derivadas del tratamiento, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes, frenando el ritmo de progresión de la enfermedad. Es imprescindible en estos pacientes el seguimiento activo de la posible fragilidad ósea con DMO y radiografía de columna dorso-lumbar periódicas y su suplementación con vitamina D con o sin calcio, así como tratamiento con bifosfonatos i.v. en los casos en los que esté indicado. Es preciso, a su vez, un seguimiento del crecimiento, de la aparición de sobrepeso/obesidad con o sin insulinorresistencia y finalmente seguimiento del desarrollo puberal.

SP2/d2-145 *Metabolismo y nutrición*
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Salamanca Fresno, Luis; Ibarra Solís, Silvia; Barreda Bonis, Ana Coral; Itza Martín, Nerea; Rodríguez Novoa, Sonia; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH) es un trastorno metabólico que afecta aproximadamente a 1 de cada 250 personas. Cursa con elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDLc), lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para niños con HeFH, pero la eficacia relativa de los diferentes tratamientos hipolipemiantes solos o en combinación sigue sin quedar clara.

Objetivos
Determinar las características de presentación clínico/analítico/genéticas de un grupo de pacientes pediátricos con confirmación diagnóstica de HeFH.

Resultados
Se presentan un total de 8 casos pediátricos con mutación confirmada asociada a HeFH. De ellos 7 presentaron mutaciones en el gen *LDLR* y tan sólo un paciente presenta variante patógena en *ABCG8 (adenosine triphosphate-binding cassette G8),* sin encontrar en ningún paciente variantes en los genes *APOB, PCSK9, ABCG5*. De los pacientes con mutaciones de *LDLR*, 5 presentan variantes clasificadas como patógenas, una probablemente patógena y la restante de significado incierto.

La mayoría de los pacientes (5/8) fueron derivados a endocrinología por historia de hipercolesterolemia en familiares de primer grado. Siendo en los 3 restantes hallazgo casual analítico por otros motivos.

En todos los pacientes se solicitó el estudio genético en base a sospecha de probable hipercolesterolemia familiar según el score holandés (DLCNS: *Dutch Lipid Clinical Network Score*). Dicho score en todos nuestros pacientes con mutación fue > 6.

La edad media al diagnóstico fue de 7 años y 2 meses (2-12) Las cifras medias al diagnóstico en el perfil lipoproteico con sus valores mínimos y máximos fueron: LDLc: 229,2 mg/dL (121-311); colesterol total: 294,3 mg/dL (173-372); colesterol no HDL: 236,2 mg/dL (136-325); HDLc: 49,8 mg/dL (37-67)y triglicéridos: 76,5 mg/dL (57-96). Los niveles medios de APOB y Lp(a) fueron de 146,5 y 69,4 mg/dL respectivamente. Ningún paciente presentaba estigmas cutáneos como xantomas tendinosos ni arco corneal. El tratamiento además de dieta baja en grasas saturadas y ejercicio físico incluyó farmacoterapia en 6 pacientes, siendo las estatinas a dosis entre 5-30 mg/día el tratamiento de primera elección. 2 pacientes (hermanos) suspendieron estatinas iniciando Ezetimiba por elevación de CPK.

Conclusiones
1. Probablemente la cifra de HeFH en la edad pediátrica esté infraestimada. En nuestro estudio hasta la fecha sólo se solicitaba el estudio genético en caso de puntuaciones en DLCNS > 6 (hipercolesterolemia familiar probable).

2. El tratamiento de primera línea son las estatinas, mostrándose particularmente efectivas en nuestros pacientes en la reducción del LDLc. Es importante recalcar que son pacientes con mayor grosor de la íntima media carotídea (cIMT) y por tanto necesitan control y tratamiento enérgicos. Se han utilizado inhibidores de PCSK9 en diversos estudios para ayudar a la regresión del cIMT.
3. Son necesarios más estudios a largo plazo para evaluar efectos a largo plazo de estos tratamientos y de la evolución de estos pacientes. Se plantea bajar el rango del score DLCNS para posible captación de más pacientes.

SP2/d2-146 *Metabolismo y nutrición*

ANÁLISIS METABOLÓMICO DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES EN NIÑAS PREPUBERALES CON OBESIDAD EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE PUBARQUIA

García Zarzuela, Ana; Martínez García, Rosario; Domínguez Riscart, Jesús; González Domínguez, Álvaro; González Domínguez, Raúl; Lechuga Sancho, Alfonso M.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

La relación entre la obesidad y el desarrollo de pubarquia es controvertida. Fisiológicamente, el exceso de adiposidad favorece la resistencia insulínica y la disminución de niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, y ambos factores explicarían que hubiera una mayor prevalencia de pubarquia en niñas con obesidad. Sin embargo, estudios epidemiológicos no han confirmado esta asociación.

Objetivo

Nos propusimos analizar si existen diferencias en los niveles de andrógenos suprarrenales y de estrógenos, en niñas prepuberales, con obesidad, en función de si presentan pubarquia o no.

Pacientes y método

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico, de práctica clínica habitual. Los datos se tomaron de las historias clínicas electrónicas de las pacientes prepuberales con obesidad vistas en consultas a lo largo del año 2023, que quisieron participar en el estudio. Se excluyeron niñas con base orgánica conocida, o que hubieran recibido tratamiento con corticoides en las dos semanas anteriores a la analítica. A las pacientes incluidas se les realizó una valoración antropométrica y bioquímica habitual, incluyendo un test de sobrecarga oral de glucosa. Se realizó un análisis de metabolómica no dirigida por espectrometría de masas en tándem. Se aplicó la U de Mann-Whitney para analizar diferencias entre los grupos. Se consideró una diferencia como significativa cuando el valor de p fue < 0,05.

Resultados

Se incluyeron un total de 25 niñas con una media de edad de 8,89 años. De ellas, 9 tenían pubarquia y 16 no, en el momento del análisis. Ambos grupos fueron comparables en las características antropométricas y en las variables del metabolismo hidrocarbonado excepto en las cifras basales de glucosa, en las que las niñas con pubarquia tenían valores menores que las que no tenían pubarquia (ver Tabla 1).

Encontramos un aumento del 300% en las cifras de DHEA-S, del 200% en los niveles de Androstenodiol sulfato y en los de Androstenol glucurónido, del 60% en los de Androstenodiona Sulfato, del 65% en los de androsterona disulfato, del 55% en los de Androstenodiona sulfato.

Por el contrario, no encontramos ningún cambio en los niveles de glucocorticoides, mineralocorticoides, ni sus metabolitos. Tampoco encontramos cambios en los niveles de estrógenos.

Conclusiones

Las niñas con obesidad en edad prepuberal que presentan pubarquia, muestran niveles marcadamente más elevados de DHEA-S, y de metabolitos de la androsterona, sin cambios en los niveles de glucocorticoides ni mineralocorticoides. Esta mayor producción de andrógenos suprarrenales no parece ser por el acúmulo de metabolitos de las vías de síntesis de glomerular y fascicular de la corteza suprarrenal, sino más bien a un exceso de actividad de la zona reticular, que no se justifica por la adiposidad ni por la resistencia insulínica.

Tabla 1.

Variable	Total	Con Pubarquia	Sin Pubarquia	p
n	25	16	9	
Edad (años)	8,894 ± 1,43	8,73 ± 1,17	8,987 ± 1,58	0,905
IMC (Z Score)	4,20 ± 1,49	4,24 ± 1,83	4,18 ± 1,34	0,663
Perim Cin (Z score)	4,31 ± 1,64	4,4 ± 2,51	4,26 ± 0,96	0,628
TAS (Z score)	1,38 ± 0,96	1,39 ± 1,14	1,37 ± 0,89	0,834
TAD (Z score)	1,16 ± 0,8	1,27 ± 0,77	1,1 ± 0,83	0,569
iHOMA	3,49 ± 1,92	3,55 ± 1,79	3,46 ± 2,03	0,751
Glucemia Basal (mg/dl)	84,39 ± 6,29	79,29 ± 6,21	86,63 ± 5,02	0,011**
Glucemia 120' (mg/dl)	123,39 ± 26,91	132,75 ± 38,96	118,40 ± 17,38	0,437
Insulina Basal (mcU/ml)	16,26 ± 8,87	16,39 ± 7,30	16,19 ± 9,8	0,551
Insulina 120' (mcU/ml)	107,34 ± 67,61	124,75 ± 37,37	96,62 ± 80,49	0,165

SP2/d2-147 *Metabolismo y nutrición*

UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN DE LA GRASA HEPÁTICA EN LA OBESIDAD

Martínez Rodríguez, Eduardo Enrique[1]; Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma[2]; Salamanca Fresno, Luis[2]; Alonso Gamarra, Eduardo[2]; Carcavilla Urquí, Atilano José[2]; González Casado, Isabel[2].

[1]Hospital General de Villalba, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La obesidad es considerada una pandemia mundial, con una prevalencia en nuestro país en la población infantil del 13%. Dentro de las múltiples comorbilidades asociadas a esta patología se encuentra la enfermedad hepática grasa, y su detección precoz es importante para reducir las complicaciones a largo plazo.

En los últimos 10 años se han desarrollado técnicas de cuantificación de grasa hepática no invasivas como UGAP® (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter). Sin embargo, hasta la fecha no existe un consenso en los criterios ecográficos diagnósticos de esta entidad para población pediátrica.

Objetivos
El objetivo principal del estudio es valorar si existe una correlación entre el grado de esteatosis hepática mediante elastografía hepática y el de obesidad. Como objetivos secundarios, describir las alteraciones metabólicas de los pacientes de nuestra muestra.

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo realizado en el servicio de Endocrinología Infantil de un hospital terciario. Como criterios de inclusión se utilizaron: edades comprendidas entre 6 y 17 años, diagnóstico de obesidad exógena (IMC >+2 DE según las gráficas del Estudio Transversal Español de Crecimiento del año 2010). Se excluyeron pacientes con antecedentes personales o toma de fármacos que pudiesen interferir en la ganancia ponderal.

La relación entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados
Se incluyeron 17 pacientes, 7 varones (41,2%) y 10 mujeres (58,8%). La mediana de edad de la muestra fue de 11,47(9,57-13,58)años. Un 76,47% presentaban algún antecedente familiar de primer grado de obesidad. La mediana de IMC fue de 2,94(2,67-3,6) DE. Todos los pacientes analizados presentaban un perímetro abdominal mediano aumentado (+3,96 DE). En la exploración física, un 41,17% de la muestra presentaba acantosis.

En cuanto a las alteraciones analíticas relevantes objetivadas, un 41,17% presentaban hiperinsulinismo basal, y un índice HOMA elevado en un 46,6%. Todos los pacientes analizados presentaron insulinorresistencia en SOG (cociente I/G mediano 0,77), y ninguno presentó alteración glucémica. La tasa de dislipemia fue de un 47%. Un paciente cumplía criterios de síndrome metabólico (dislipidemia + HTA).

La tasa de atenuación hepática mediana obtenida mediante la técnica UGAP fue de 224(201,4-236,9) dB/m, y el coeficiente de atenuación mediano fue de 0,64(0,57-0,68) dB/cm/MHz. Estos valores fueron superiores a los obtenidos en la población sana infantil de referencia analizada en nuestro centro(n = 9): tasa atenuación mediana 197 dB/m, coeficiente atenuación mediano 0,56 dB/cm/MHz. Según los estándares de referencia utilizados en adultos, 5 pacientes presentaban coeficientes y tasas de atenuación en rango de esteatosis hepática leve (S1), y 2 pacientes en rango de esteatosis moderada (S2). En solamente 3 de estos 7 pacientes se había detectado esteatosis mediante ecografía convencional. 1 de los pacientes con esteatosis leve presentaba disfunción hepática leve.

No se objetivó una correlación entre la tasa y coeficiente de atenuación hepáticos y el grado de obesidad (r = 0,08; p = 0,76) ni de insulinorresistencia (r = 0,3; p = 0,26).

Se realizó un estudio del grosor mediano de la íntima media carotídea (GIM) derecha y su relación con el grado de esteatosis hepática en elastografía, sin apreciarse correlación entre variables(r = 0,16; p = 0,5). El GIM mediano fue de 0,46(0,39-0,54)mm, y solamente un paciente presentó un GIM superior al p97 para su edad.

Conclusiones
Se muestran los resultados preliminares de un estudio de cuantificación de grasa hepática como herramienta de detección precoz de esteatosis en niños con obesidad. Son necesarios más estudios para establecer estándares de referencia en edad pediátrica.

SP2/d2-148 *Metabolismo y nutrición*
EFECTOS SECUNDARIOS ENDOCRINOLÓGICOS DE LA DIETA CETÓGENA EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA
Abelaira García, María; Martínez del Río, Carmen; Vecino López, Raquel; Pérez Gaitero, Alicia; Pérez Rodríguez, Olga.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción
La dieta cetógena (DC) es una herramienta terapéutica diseñada para imitar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno, permitiendo al organismo utilizar cuerpos cetónicos en lugar de glucosa como fuente de energía, con el objeto de lograr el mismo efecto del ayuno en el control de las crisis epilépticas. Entre sus indicaciones se encuentra la epilepsia refractaria.

En la DC la distribución de macronutrientes difiere de la de una dieta equilibrada, con un incremento en las grasas, una disminución en los hidratos de carbono y la cantidad mínima necesaria de proteínas.

Como todo tratamiento, tiene efectos secundarios. Desde el punto de vista endocrinológico destacan la hiperlipemia y el retraso del crecimiento.

Objetivo
Evaluar los efectos secundarios endocrinológicos de la dieta cetógena en una serie de casos.

Materiales y métodos
Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de los pacientes con epilepsia refractaria que han recibido dieta cetógena en nuestro hospital en el periodo comprendido entre 2017 y 2024. Se han evaluado los efectos secundarios endocrinológicos.

Resultados
Se incluyeron 14 pacientes, los cuales habían recibido DC durante una mediana de 8,5 meses.

El 57% de los pacientes presentaron hiperlipemia, objetivándose, en la mayoría de ellos, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de manera concomitante. El tiempo de inicio de la hiperlipemia tras comenzar la DC es precoz aunque variable, objetivándose inicio de esta en el primer mes en el 62,5% de los pacientes. Se han registrado valores máximos de colesterol toral de 290 mg/dL, LDL de 198 mg/dL y triglicéridos de 393 mg/dL. En todos los casos se continuó la dieta cetógena, mejorando su calidad nutricional sin cambiar la *ratio.* Ningún paciente precisó tratamiento farmacológico para la hiperlipemia y esta se resolvió espontáneamente tras la finalización de la DC.

Ningún paciente presentó retraso del crecimiento, manteniendo en todos los casos, una velocidad de crecimiento adecuada.

Conclusiones
La dieta cetógena es un tratamiento muy efectivo en la reducción de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia refractaria. Aunque es segura, como cualquier otro tratamiento tiene efectos secundarios que son, en la mayoría de los casos, leves y autolimitados, sin obligar a su retirada.

Desde el punto de vista endocrinológico, el principal efecto adverso es la hiperlipemia, por el alto contenido en grasas de la dieta, que conlleva una elevación de triglicéridos y ApoB, y una disminución del HDL. Esta alteración remite espontáneamente al finalizar la DC, sin requerir tratamiento farmacológico ni cese de la dieta por dicha causa.

Otro efecto adverso descrito en la literatura es el retraso del crecimiento. El impacto de la DC sobre el crecimiento es controvertido. Es un efecto secundario muy poco frecuente y que se objetiva principalmente en pacientes con DC prolongadas durante varios años.

SP2/d2-149 *Misceláneas*
LA HUELLA QUÍMICA EN NEONATOS PREMATUROS: DISRUPTORES ENDOCRINOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Ventura, Paula Sol[1]; Ocaña, Marta[2]; Callejas, Sandra[3]; Carbó, Anna[3]; Porta, Roser[2]; Eljarrat, Ethel[3].

[1]Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España; [2]Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [3]Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, España.

Introducción
Los disruptores endocrinos (EDC) son sustancias químicas capaces de interferir con el sistema hormonal, causando posibles efectos adversos en la salud. Entre ellos, los ftalatos, los ésteres organofosforados (OPE) y los parabenos son compuestos ampliamente utilizados en materiales médicos y productos de cuidado personal señalados por la ECHA (European Chemicals Agency) como disruptores endocrinos, ya sea confirmados o bajo evaluación. Los recién nacidos prematuros, al tener un sistema biológico inmaduro y encontrarse en un periodo de pleno desarrollo, son particularmente vulnerables a la exposición a estos químicos, lo que podría tener implicaciones negativas para su salud a corto y largo plazo.

Objetivos
Este estudio pretende evaluar la presencia de ftalatos, OPE y parabenos en muestras de orina de recién nacidos pretérminos hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), utilizando técnicas analíticas avanzadas, con el objetivo de identificar posibles riesgos de exposición y su relación con factores asociados al entorno hospitalario.

Metodología
Se analizaron muestras de orina recolectadas de pacientes prematuros mediante cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas con tiempo de vuelo (LC-QTOF). Para la preparación de las muestras se empleó el método de extracción QuEChERS, enfocado en la identificación y cuantificación de compuestos considerados EDC.

Resultados
Se analizaron 48 muestras de orina correspondientes a 24 neonatos (8 niñas; 16 niños), con una edad

gestacional promedio de 31,5 semanas (± 2,8) y un peso al nacer de 1518 g. (± 393), correspondientes a un z-score: -0,45 (± 1,07). Los pacientes prematuros presentaron mayores concentraciones de OPE (25,9 ± 31,5 µg/L) en comparación con otros grupos de compuestos, seguidos por los ftalatos (24,9 ± 19,9 µg/L), mientras que los parabenos (1,91 ± 3,48 µg/L), aunque detectados en más muestras, se encontraron en menores concentraciones, coincidiendo con la política estricta dentro de la UCIN de evitar cremas, geles o lociones durante las tres primeras semanas de vida en estos pacientes. Además, se observó que los niveles detectados de estos compuestos fueron inversamente proporcionales a la edad gestacional, lo que sugiere que la exposición podría variar según el entorno y los materiales utilizados en diferentes etapas.

Conclusiones
Los niveles detectados de ftalatos, OPE y parabenos en neonatos hospitalizados no representan un riesgo inmediato para la salud, pero subrayan la necesidad de un monitoreo continuo y de estrategias para reducir la exposición, particularmente en entornos hospitalarios como la UCIN. Es crucial evaluar factores adicionales, como el tipo de materiales utilizados y las características de los neonatos, para minimizar los riesgos asociados. Estos hallazgos destacan la importancia de desarrollar normativas más estrictas sobre el uso de aditivos químicos en ambientes médicos y hospitalarios.

SP2/d2-150 *Misceláneas*
EXPOSICIÓN A PLASTIFICANTES EN NIÑOS Y NIÑAS DE UNA COMARCA PIRENAICA

Bosch, Jordi[1]; Ventura, Paula Sol[1]; Fernández Arribas, Julio[2]; Callejas, Sandra[2]; Caubet, Inma[3]; Eljarrat, Ethel[2].

[1]Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España; [2]Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, España; [3]Espitau Vall d´Aran, Viella, España.

Introducción
La exposición infantil a contaminantes asociados a plásticos plantea preocupaciones significativas por su posible impacto en la salud a mediano y largo plazo. Entre estos contaminantes se encuentran los ésteres organofosforados (OPE) y los ftalatos (mPAE), aditivos químicos ampliamente utilizados en la fabricación de plásticos se para aumentar la flexibilidad, elasticidad y durabilidad de estos materiales. Estos compuestos son señalados por la ECHA como disruptores endocrinos (EDC) con diferentes grados de evidencia. Las fuentes de exposición incluyen diversas vías, como el consumo de agua, la dieta, el contacto con la piel y la inhalación. Evaluar esta exposición es crucial para identificar riesgos y desarrollar estrategias que minimicen sus efectos.

Objetivos
El objetivo principal de este estudio fue analizar la presencia de OPE y ftalatos, en el agua del grifo de hogares ubicados en una comarca pirenaica. También se buscó determinar la relación entre los niveles de metabolitos de plastificantes en la orina de niños y niñas de entre 3 y 10 años y las concentraciones detectadas en el agua.

Métodos
Se recogieron muestras de agua del grifo de 18 hogares, en los que vivían 10 niños y 10 niñas de entre 3 y 10 años. Además, se obtuvieron muestras de orina de los menores para analizar los niveles de metabolitos de plastificantes, incluidos los metabolitos de ésteres organofosforados (mOPE) y ftalatos (mPAE). Las muestras de agua se analizaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), mientras que las muestras de orina se procesaron mediante espectrometría de masas de alta resolución (UHPLC-qTOF).

Resultados
Las concentraciones totales de OPE en el agua del grifo oscilaron entre 3,47 y 41,7 ng/L. En cuanto a los niveles de mOPE en la orina, estos se encontraron en un rango de 0,70 a 94,6 µg/g de creatinina. Por otro lado, los niveles de mPAE en la orina variaron entre 1,48 y 27,6 µg/g de creatinina. Estos valores son comparables a los observados en investigaciones previas.

Se halló una correlación negativa significativa entre los niveles de mOPE y mPAE en la orina ($p = 0,027$), pero no se identificó una correlación significativa entre las concentraciones de contaminantes en el agua y los metabolitos en la orina. Esto sugiere la existencia de otras vías relevantes de exposición, como la dieta, la inhalación o el contacto dérmico.

Conclusiones
Este estudio subraya la exposición de poblaciones vulnerables a sustancias consideradas potenciales EDC, derivadas de plastificantes en una región pirenaica, aportando datos relevantes sobre las concentraciones de estos compuestos en el agua y en los metabolitos urinarios. Aunque no se encontró una relación directa entre el agua y los niveles en orina, los resultados destacan la necesidad de explorar otras rutas de exposición y de continuar investigando para mitigar los riesgos asociados con estos compuestos. Proteger la salud infantil frente

a la exposición a contaminantes plásticos debe ser una prioridad en investigaciones futuras y en políticas de salud pública.

SP2/d2-151 *Misceláneas*

PROYECTO EUROPEO HYPIEND: COMPRENDIENDO Y PREVINIENDO EL IMPACTO DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN POBLACIONES VULNERABLES

Ventura, Paula Sol[1]; Castiello, Francesca[2]; Sala, Anna[1]; Rodríguez, Raquel[2]; Velasco, Inés[1]; Ocaña, Marta[2].

[1]Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España; [2]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción

La exposición a los disruptores endocrinos (EDC, por sus siglas en inglés: *Endocrine Disrupting Compounds*) ha sido asociada con efectos negativos en la salud infantil, como alteraciones hormonales y metabólicas. En Europa, investigaciones recientes han revelado niveles alarmantes de exposición en grupos vulnerables. El proyecto europeo HYPIEND tiene como finalidad investigar los efectos de la combinación de EDC en la función y programación epigenética del eje hipotálamo-hipofisario, y desarrollar medidas de intervención para disminuir la exposición y sus consecuencias durante dos etapas críticas de la vida: el período perinatal y prepuberal.

Objetivos

HYPIEND incluye dos estudios diseñados para evaluar la efectividad de una intervención multicomponente en mujeres embarazadas y sus recién nacidos (estudio perinatal), así como en niños/as en edad escolar prepuberal, con el propósito de reducir la concentración de EDC en los fluidos biológicos. También se busca medir la disminución de los efectos de los EDC en la salud y aumentar la concienciación sobre los riesgos asociados con esta exposición.

Método

1. El proyecto, de carácter multicéntrico (realizado en Polonia, Bélgica y España), se desarrollará bajo un diseño controlado y aleatorizado por conglomerados, con dos grupos de intervención:
2. Intervención holística multicomponente (activa): incluye talleres prácticos orientados a promover hábitos saludables y fomentar la reducción de la exposición a EDC. Además, se utilizará una aplicación móvil educativa creada específicamente para este proyecto, que ofrece pautas sencillas para minimizar la exposición y también un sistema de monitoreo telefónico.

Intervención general (informativa): consiste en la distribución de material impreso con información sobre los riesgos asociados a los EDC y recomendaciones generales de salud, pero sin asesoramiento personalizado ni acceso a la aplicación.

En el estudio perinatal, las intervenciones se llevarán a cabo desde el primer trimestre de embarazo hasta los 18 meses de vida del bebé. En el caso del estudio escolar, estará dirigido a niños/as de 6 a 8 años y tendrá una duración de 2,5 años. Durante el desarrollo del proyecto, se realizarán visitas regulares para recolectar muestras biológicas, registrar datos antropométricos y completar cuestionarios mediante la aplicación móvil. El proyecto prevé la participación de 700 escolares y 810 mujeres embarazadas. Las muestras recolectadas incluirán: orina y leche materna (para determinar niveles de EDC); heces (para analizar la microbiota intestinal); y sangre capilar (para estudios metabolómicos).

Resultados esperados

Se espera que la intervención multicomponente logre una reducción significativa en los niveles de EDC detectados en los fluidos biológicos de las participantes, así como mejoras en los indicadores de salud metabólica y hormonal. Además, se anticipa un aumento en el nivel de concienciación sobre los riesgos asociados a los EDC en las poblaciones estudiadas. Los datos obtenidos servirán para respaldar el diseño de políticas preventivas efectivas a nivel europeo.

Conclusión

Este estudio propone una intervención educativa innovadora y multicomponente que podría convertirse en un modelo replicable para disminuir la exposición a EDC en mujeres embarazadas y niños/as. Los hallazgos contribuirán al diseño de políticas públicas y estrategias de prevención más efectivas a nivel europeo.

SP2/d2-152 *Misceláneas*

PROGRAMA ESTRUCTURADO DE TRANSICIÓN DE ADOLESCENTES TRANS DESDE UNA UNIDAD DE GÉNERO PEDIÁTRICA A UNA DE ADULTOS

Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma[1]; Moreno Domínguez, Óscar[1]; Martínez Rodríguez, Eduardo Enrique[2]; Mora Palma, Cristina[3]; Itza Martín, Nerea[1]; Guerrero Fernández, Julio[1]; Carcavilla Urquí, Atilano José[1]; González Casado, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital General de Villalba, Madrid, España; [3]Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Introducción
La transición de adolescentes desde servicios pediátricos a servicios de adultos supone un momento crítico en su seguimiento, y su éxito está relacionado con la reducción de complicaciones y la mejora en la continuidad del tratamiento.

No están documentados en la literatura programas estructurados de transición a adultos en personas trans.

Para coordinar el traspaso de cuidados entre la Unidad de Género (UG) Infantil y la UG de adultos de nuestro centro, nuestro programa estructurado de transición incluye una consulta médica, en la que participan un endocrinólogo de cada unidad, y se realiza un repaso de la historia clínica del adolescente desde el inicio de su seguimiento.

Objetivos
El objetivo principal es evaluar las ventajas de realizar una transición a adultos mediante un programa estructurado. Como objetivo secundario, describir las características de los pacientes involucrados en el programa.

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo realizado en la Unidad Multidisciplinar de Género de un hospital terciario. Se recopilaron datos de 61 personas trans que participaron en el programa de transición estructurado, desde su inicio en noviembre de 2022 hasta mayo de 2024.

Resultados
Se incluyeron 61 adolescentes: 39 chicos trans (63,93%), 21 chicas trans (34,45%) y una persona de género no binario (1,63%). La edad media durante la consulta de transición fue de 18,81 (1,95) años. Un 75,41% (n = 46) de la muestra referían identidad diferente a la asignada al nacer desde la infancia (antes de los 10 años).

Un 22,95% (n = 14) habían iniciado terapias hormonales en estadios iniciales de la pubertad (Tanner II-III), y un 75,41% (n = 46) en estadios finales (Tanner IV-IV). La duración promedio de la terapia hormonal afirmativa de género (THAG) hasta el momento del estudio fue de 4,88 (1,55)años. La vía de administración de THAG más frecuente fue la transdérmica (71,42%) en chicas y la subcutánea en chicos (69,23%). Un 53,84% de los chicos trans se sometieron a cirugía de masculinización torácica, y un 14,28% de las chicas a vaginoplastia, ambas en centros privados.

Un 58,97% de los chicos trans (n = 23) presentaron algún efecto secundario (ES) a la testosterona, siendo el más frecuente la poliglobulia (41,02%) seguido del acné (17,94). La prevalencia de poliglobulia fue ligeramente superior en tratados con cipionato de testosterona intramuscular vs subcutánea (55% vs 37%). Solamente 4 chicas trans (19,04%) presentaron algún ES a la terapia hormonal, siendo el más frecuente la osteopenia (n = 2) en probable relación a terapia concomitante con frenadores de la pubertad.

Solamente se identificaron 3 casos de abandono de tratamiento (4,92%), todos ellos chicos trans, 6 años en promedio después de su inicio, debido a efectos secundarios y dudas sobre su deseo de corporalidad. Ninguna chica trans abandonó THAG.

Ocho adolescentes(13,11%) abandonaron el seguimiento, uno de ellos por suspensión de THAG. El motivo de abandono fue desconocido en el resto de la muestra.

No se registraron casos de detransición primaria entre los participantes.

El tiempo promedio desde la consulta de transición hasta la primera consulta en la UG de adultos fue de 3,88(2,45) meses, con una duración máxima de 8,77 meses.

Conclusiones
El programa estructurado de transición desde la UG pediátrica a la UG de adultos ayudó a reducir el tiempo de espera y el impacto asociado al cambio de especialistas, facilitando el seguimiento en una nueva unidad. No se observó ningún caso de detransición primaria en los participantes del programa.

SP2/d2-153 *Misceláneas*
ALTERACIÓN EN EL GEN *PIK3CA* Y SUS MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Sánchez Peñarrubia, María Isabel; Barreda Bonis, Ana Coral; Guerrero Fernández, Julio; López Gutiérrez, Juan Carlos; Fernández Camuñas, María; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El espectro de “síndromes de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA*” (PROS) es un grupo de trastornos causados por variantes activadoras poscigóticas en el gen *PIK3CA*, en los que se encuadra el síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP).

PI3K media la señalización a través de diversos receptores de factores de crecimiento y hormonas de la

superficie celular, incluyendo la insulina. Su activación deletérea remeda hipoglucemias hiperinsulínicas además de otras alteraciones endocrinológicas.

Se describe el caso de un paciente con MCAP y sus endocrinopatías.

Descripción del caso
Varón de 11 años. Detección a la 29º semana de gestación polihidramnios, macrocefalia, sindactilia de 3º y 4º dedo bilateral y tórax hipoplásico, realizándose prenatalmente QF-PCR, cariotipo y estudio molecular de acondroplasia y craneosinostosis, siendo normal. Nacimiento en semana 38, parto instrumental por macrosomía. Peso: 4340 gramos (+2,89 DS), longitud: 53 cm (+2,05 DS), PC: 41 cm (+4,53 DS). Megalencefalia, rizomelia de extremidades, malformación linfática cervical, sindactilia, fenómenos vasculares intermitentes generalizados, y malformaciones capilares en labios y espalda.

Hipoglucemia a los 4 días de vida, hipocetósicas con insulinemia indetectable e hiperrespuesta a glucagón (aportes máximos de glucosa de 14 mg/kg/min). Alta domiciliaria con soporte enteral continuo nocturno mediante SNG que precisa escalada a diazóxido a los dos meses de vida, con respuesta parcial (dosis máxima de diazóxido evolutiva 5,5 mg/kg/día), sin poder retirarlo.

Desde el primer mes de vida hipertirotropinemia con autoinmunidad negativa y ecografía cervical normal, iniciándose tratamiento con levotiroxina (dosis actual 2,4 µg/kg/día)

Valores disminuidos de IGF-1 y BP3 (-2/3 DE) en controles periódicos con mantenimiento de la velocidad de crecimiento. Se solicitó resonancia magnética sin hallazgos a nivel hipofisario salvo hidrocefalia que precisa VDVP.

El estudio genético detectó una variante patógena c.353G>A en *PIK3CA* (mosaicismo cutáneo 27%, saliva 30% y sangre 0%), confirmando el diagnóstico de MCAP, dando explicación al cuadro de hipoglucemias mediante hiperactivación de la vía AKT2.

A los 7 años, como tratamiento indicado por Cirugía Plástica para las malformaciones linfáticas y capilares, se inició Alpelisib (inhibidor selectivo de la vía PI3K/AKT/mTOR dependiente de *PIK3CA)* y dieta cetógena como potenciador del fármaco, con mejoría del perfil glucémico, que permitió la retirada del diazóxido. Sin embargo, ha marcado una disminución franca de la velocidad de crecimiento.

Otras complicaciones durante el seguimiento fueron: Arnold Chiari tipo I, hidrocefalia con colocación de VDVP, polimicrogiria con crisis epilépticas, siringomielia, linfedema y laringomalacia grave con necesidad de múltiples intervenciones.

Conclusiones
- Se presenta un caso con expresividad profunda del espectro PROS.
- Ante hipoglucemia hipocetósica es preciso tener en cuenta la hiperactivación de la vía AKT en pacientes con este fenotipo. Alpelisib ha mejorado el manejo de las hipoglucemias en nuestro paciente.
- La hiperactivación de AKT conduce a nivel hipotalámico a un patrón hiposecretor de GH al imitar el efecto de IGF1, conduciendo a niveles de somatomedinas bajas. El crecimiento de los tejidos se debe a la hiperactivación de la vía IGF1, independientemente de sus niveles.
- Se plantea el dilema si en pacientes con PROS e hipocrecimiento, se debe reemplazar la GH a pesar de que algunos tejidos experimenten una actividad similar a la misma.
- Hay que realizar más estudios sobre el efecto de Alpelisib en el crecimiento lineal y el eje GH-IGF-1.

SP2/d2-154 *Misceláneas*
ATENCIÓN A PERSONAS TRANS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA: 10 AÑOS DEL GRUPO DE TRABAJO MULTIDISCIPLINAR

Bertholt Zuber, María Laura[1]; Alonso Rubio, Pablo[2]; Portal Buenaga, Marina[2]; Naranjo González, Cristina[2]; Pazos Toral, Fernando[3]; Canceller Meseguer, Telva[4].

[1]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL, Santander, España; [2]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [3]Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Psicosexología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
El grupo de atención a personas trans de nuestra comunidad autónoma se creó en enero de 2015, cumpliéndose actualmente 10 años. El número de menores atendidos previamente en la consulta de endocrinología pediátrica resulta anecdótico. En dicha consulta se atienden a todos los menores de 16 años, realizando entre los 16 y los 18 una atención conjunta con Endocrinología, para su posterior transición a adultos.

Objetivo
Evaluar las características de los menores de 16 años derivados a la consulta de endocrinología pediátrica desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2024, dentro del protocolo de atención a personas trans de nuestra comunidad autónoma. Valorar evolución y seguimiento.

Resultados
Durante este período consultaron un total de 55 personas, media anual 6,1 ± 3,6 personas (rango 3-12), con un aumento significativo en el intervalo 2021-2023 (58%). 73% (40) asignados mujeres al nacer (AMAN). Edad media a la primera consulta en endocrinología pediátrica 13,2 años (rango 5,2-16,2): en AMAN 13,5 ± 2,2 años (rango 6,5-15,8) y en asignados varones al nacer (AVAN) 12,4 ± 5,3 años (rango 5,3-16,2). Estadio puberal primera consulta: 64% (35) pubertad completa, 18% (10) Tanner II-III, 18% (10) Tanner I. 75% ya había realizado transición social. Comorbilidad en 38% (21): 29% (16) problemas de salud mental, 9% (5) obesidad.

En la actualidad: edad media 16,8 ± 3 años (rango 9,7-22,7). Diagnóstico: trans chico 58% (32), trans chica 22% (12), disforia de género 14,5% (8), persona no binaria 5,5% (3). En cuanto al tratamiento, 64% (35) recibió bloqueo puberal (análogos de GnRH): 26 AMAN, edad media 14,3 ± 1,5 años (rango 8,9-16), 22 con pubertad completa (2 Tanner II); y 9 AVAN, edad media 14,0 ± 2,1 años (rango 10,1-16,4), 3 Tanner II y 2 Tanner III. Veinte personas (36%) recibieron tratamiento hormonal de reafirmación: 15 AMAN, edad media 16,3 ± 0,5 años (rango 15,5-17,4); y 5 AVAN, edad media 16,0 ± 1,4 años (rango 14,2-17,4). 80% (44) ha realizado transición social y 49% (27) transición legal. 34% (19) sin seguimiento por parte del equipo de trabajo en la actualidad: 2 por desear pausa en proceso, 3 por traslado de comunidad autónoma, 3 por identificación cisgénero, 5 por detransición, 6 por causa desconocida.

Comentarios
El número de personas menores remitido a endocrinología pediátrica dentro del protocolo de atención a personas trans se ha incrementado significativamente en los últimos años. Un alto porcentaje de estas personas presenta comorbilidad, destacando los problemas de salud mental. Además un gran número abandona el seguimiento, incluso realizando detransición social, lo que refuerza la necesidad de ser muy prudentes a la hora de iniciar tratamientos, sobre todo aquellos potencialmente irreversibles. Este contexto vuelve a poner de manifiesto el papel fundamental del psicosexólogo dentro del equipo de trabajo.

SP2/d2-155 *Misceláneas*
IMPACTO DEL MOMENTO DE INICIO DE TERAPIAS HORMONALES EN LA TALLA ADULTA DE PERSONAS TRANS

Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma; Sánchez Peñarrubia, María Isabel; Itza Martín, Nerea; Guerrero Fernández, Julio; González Casado, Isabel; Carcavilla Urquí, Atilano José.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El impacto de la frenación puberal (FP) y la terapia hormonal de afirmación de género (THAG) en la talla adulta (TA) en sujetos con diversidad de género ha sido poco estudiado, a pesar del impacto que un rasgo sexualmente dimórfico como la talla puede tener en la imagen corporal de estas personas.

Objetivos
Evaluar el impacto del momento de inicio de los tratamientos farmacológicos en la TA de personas trans, comparándola con su talla diana (TD). Como objetivos secundarios, evaluar el ritmo de crecimiento y la fiabilidad del método Bayley-Pinneau (BP) de pronóstico de TA (PTA).

Material y métodos
Estudio observacional retrospectivo realizado en la Unidad Multidisciplinar de Género de un hospital terciario. Participaron 48 personas trans mayores de 16 años que habían alcanzado su TA (velocidad de crecimiento (VdC) inferior a 1 cm/año).

Se dividieron en dos grupos: cohorte de inicio precoz de la terapia hormonal (estadios puberales II-III, CIP) e inicio tardío (estadios IV-V, CIT), con la siguiente distribución: 36 chicas trans (n = 18 CIP, n = 18 CIT), y 12 chicos trans (n = 4 CIP, n = 8 CIT). Las chicas trans recibieron tratamiento con FP y estrógenos en ambas cohortes; los chicos trans recibieron FP y testosterona en CIP, y solamente testosterona en CIT.

Para la comparación de variables con distribución normal se empleó una t de Student, y para aquellas que no seguían una distribución normal se empleó la U de Mann-Whitney.

Resultados
- *Chicos trans:*
  El incremento de talla desde el inicio de THAG hasta TA fue mayor en la CIP vs CIT: +8,65 cm vs +1,4 cm ($p < 0,01$). La VdC durante el primer año de testosterona fue de +6,25 DE en CIP y +2,34 DE en CIT. Ambas cohortes superaron su potencial de crecimiento, aunque la ganancia fue mayor en la CIP que en la CIT (6,75 cm vs 2,5

cm, p = 0,09). El PTA realizado en la CIP antes del inicio de tratamiento usando el sexo asignado al nacimiento (SAN) infraestimó la TA (-6,75 cm), mientras que el cálculo del PTA usando el género afirmado (GA) lo sobreestimó (+2,75 cm), siendo este último más preciso.

- *Chicas trans:*
  Las chicas también presentan un mayor incremento de talla desde el inicio de THAG hasta TA en la CIP respecto a la CIT (+10,96 cm vs +2,51 cm, p < 0,01). La VdC durante el primer año de estrógenos fue de +2,55 DE en CIP y -0,83 DE en CIT (p < 0,01). Las TA se aproximaron a las TD en ambas cohortes (-2,12 cm en la CIP vs -0,8 cm en la CIT, p = 0,53). En cuanto al PTA realizado antes del inicio de los tratamientos en la CIP, sobreestimó la TA cuando se empleó el SAN (+4,62 cm) y la infraestimó cuando se usó el GA (-3,46 cm), siendo este último más preciso.

Conclusiones
El inicio precoz de bloqueadores de la pubertad, seguido de THAG, aumenta el potencial de crecimiento en chicos trans.

Las chicas trans no presentan un ritmo de crecimiento significativamente diferente en función del momento de inicio de las terapias hormonales.

Los pronósticos de talla son más fiables cuando se calculan según género sentido vs sexo asignado al nacer.

Se requiere un mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra.

	CHICOS TRANS		CHICAS TRANS	
	Cohorte inicio precoz (CIP)	Cohorte inicio tardío (CIT)	Cohorte inicio precoz (CIP)	Cohorte inicio tardío (CIT)
N	4	8	18	18
Edad inicio FP (años)	11,28 [10,59; 11,94]	-	12,21 (1,54)	15,17 (1,24)
Edad ósea inicio FP (años)	11 [10,87; 11]	-	12,28 (1,53) *(n=10)*	16,16 (1,06) *(n=16)*
Edad inicio THAG (años)	14,12 [13,82; 14,4]	15,91 [15,23; 16,38]	14,45 (0,9)	15,49 (1,2)
Edad ósea inicio THAG (años)	12,75 [12,35; 13]	16 [15,85; 16,25]	14,06 (1,11) *(n=9)*	16,35 (1,08) *(n=14)*
Talla adulta (cm)	171 [169,42; 173,5]	165 [163,62; 167,05]	174,35 (8,22)	171,5 (7,01)
Talla adulta SAN (DE)	1,15 [0,89; 1,57]	0,16 [-0,05, -0,49]	-0,48 (1,28)	-0,87 (1,11)
Talla diana SAN (cm)	164,5 [163,37; 165,75]	163,5 [161,75; 164,87]	176,47 (5,12)	172,31 (4,98)
Talla diana SAN (DE)	0,06 [-0,12; 0,27]	-0,1 [-0,39; 0,13]	-0,15 (0,8)	-0,86 (0,73)
	Variables expresadas en medianas e intervalos intercuartil [p25; p75]		*Variables expresadas en medias y desviaciones estándar*	

Abreviaturas: FP (frenación puberal), THAG (terapia hormonal afirmativa de género), SAN (sexo asignado al nacer).

SP2/d2-156 *Misceláneas*
EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOLÓGICOS SECUNDARIOS AL USO DE FÁRMACOS POR VÍA TRANSCUTÁNEA

Faus Pérez, Alba[1]; Riera Rubió, Sara[2]; Quilis Esquerra, Josep[1]; Estomba Aramburu, Lucía[1]; Sánchez Garre, M. Consuelo[1].

[1]Hospital de Terrassa, Terrassa, España; [2]Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

Introducción
La administración transcutánea de fármacos, ya sea por aplicación directa o por exposición indirecta tras contacto con otra persona, representa una vía importante de absorción, pudiendo provocar efectos adversos graves. Esta modalidad es especialmente relevante en niños por su estrato córneo más delgado, mayor permeabilidad cutánea y capacidad de absorción. Presentamos tres niños con manifestaciones clínicas secundarias a la absorción de fármacos por vía transcutánea.

Descripción
Caso 1. Lactante mujer de 4 meses que consulta a urgencias por lesiones cutáneas pruriginosas de 1-2 semanas de evolución. Por este motivo le estaban aplicando una pomada, propionato de clobetasol, 2 veces al día, no prescrita por pediatra. Otros convivientes también presentaban prurito cutáneo nocturno. Familia procedente de Pakistán, padres consanguíneos. Auxología al nacimiento: peso 2.480 g (-0,4 DE), longitud 46 cm (-1,6 DE), perímetro cefálico 34 cm (0 DE). Ingreso neonatal por hipoglucemia que precisó glucosa endovenosa (4 mg/kg/min). Nuevo ingreso a los 22 días de vida por vómitos: peso 2.840 g (-1,7 DE), glucemia y ecografía abdominal normales y evolución favorable. Desde entonces no había seguido controles por pediatra. A la exploración física a los 4 meses destaca peso 6,9 kg (+0,4 DE), longitud 59 cm (-1,2 DE), facies de luna llena con giba cervical, hipertricosis generalizada y exantema maculopapular eritematoso generalizado con hiperqueratosis palmo plantar y lesiones de rascado. En el análisis de sangre presenta glucemia e ionograma normales con cortisol y ACTH disminuidos: 0,21 µg/dL y 1,81 pg/mL respectivamente. Con los diagnósticos de insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides tópicos y sarna hiperqueratósica inicia tratamiento con hidrocortisona oral e ivermectina. 3 meses después del diagnóstico continua con hidrocortisona y han disminuido el vello corporal y peso (7,6 kg, -0,6 DE).

Caso 2. Niño de 17 meses remitido a consulta por ginecomastia bilateral de un mes de evolución. Entre los antecedentes destaca pubarquia a los 10 meses, con estudio hormonal normal. Gestación por

fecundación in vitro con ovodonación debido a menopausia precoz. Madre en tratamiento actual con estradiol en solución para pulverización transdérmica. Exploración física: peso 11 kg (-0,7 DE), longitud 85,2 cm (+0,9 DE), ginecomastia bilateral, pene normoconfigurado con testes de 2 cc en bolsa y vello fino en pubis. Estudio hormonal: estradiol 34 pg/mL y gonadotropinas disminuidas. Tras suspender la exposición materna al fármaco se observa regresión progresiva de la ginecomastia y disminución de los valores de estradiol, 6,2 pg/mL 6 días después del primer control.

Caso 3. Niña de 2 años remitida a consulta por aumento progresivo de vello en cara, espalda y extremidades en los últimos 8 meses. No refieren antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración se confirma hipertricosis generalizada, sin hipertrofia de clítoris ni telarquia. Se realiza estudio analítico hormonal que es normal. Al reinterrogar a los cuidadores descubrimos que el padre se aplica loción de minoxidil en cuero cabelludo por las noches y que a veces duermen juntos. Se aconseja evitar la exposición indirecta al fármaco observando disminución progresiva del vello.

Conclusiones
El conocimiento de los efectos adversos de los fármacos y su capacidad de absorción por vía transcutánea permite adoptar medidas preventivas en su uso. Una anamnesis detallada sobre tratamientos tópicos, tanto en el paciente como en personas de su entorno, es fundamental para orientar la posible etiología del cuadro clínico y evitar la realización de estudios complementarios innecesarios.

SP2/d2-157 *Misceláneas*
¿SIRVEN LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO PARA DEFINIR A LOS ADOLESCENTES TRANS EN RIESGO DE AFECTACIÓN ÓSEA?

Matus Sáez, Tania Constanza; Alkadi Fernández, Khusama; Achón Buil, Ana Pilar; Asenjo Araque, Nuria; García Cuartero, Beatriz.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
El bloqueo puberal (BP) en pacientes pediátricos con disforia de género (DG) es una terapia reversible. Sin embargo, existe preocupación sobre posibles efectos adversos, como el retraso en la adquisición de masa ósea (MO) y el riesgo de osteoporosis futura. Los marcadores de remodelado óseo (MRO) podrían ser herramientas útiles para monitorear estos cambios, aunque su utilidad en poblaciones pediátricas no está completamente establecida.

Objetivo
Evaluar si los MRO son útiles para predecir el riesgo de afectación ósea en adolescentes trans en tratamiento con bloqueadores puberales.

Materiales y método
Estudio piloto retrospectivo y descriptivo en 37 menores con DG atendidos en una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital terciario. Se recopilaron datos sobre peso, talla, IMC, estadio de Tanner, vitamina D, calcio y MRO (osteocalcina, Beta-Cross-laps y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 [P1NP]), medidos mediante el método inmunométrico Roche Cobas. Además, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) mediante DEXA, expresada en Z-score. Los parámetros fueron evaluados antes del inicio del BP y tras un año de seguimiento. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS V23.

Resultados
Se analizaron 37 pacientes, de los cuales 10 fueron excluidos por no haber iniciado BP. De los 27 restantes, el 51,85% eran FtM y el 48,15% MtF. La edad media de inicio del BP fue 12,52 años (DE 1,16). La distribución por estadio de Tanner fue: 37,04% estadio 2, 33,33% estadio 3, 25,93% estadio 5 y 3,7% en estadio 4.

Inicialmente, el calcio promedio fue de 9,8 mg/dL y la vitamina D de 25,35 ng/mL, con un 40,91% de los pacientes en rango de déficit (≤ 20 ng/mL). Tras un año, los valores medios fueron 9,95 mg/dL y 26,22 ng/mL, respectivamente, reduciéndose el porcentaje de déficit al 38,89% con la suplementación.

Los MRO se mantuvieron en rangos normales. Sin embargo, se observó una tendencia a la disminución de los marcadores de formación (osteocalcina y P1NP), con diferencias medias de -11,79 ng/mL y -62,80 µg/L, respectivamente. El marcador de resorción (B-Cross Laps) mostró un aumento leve (diferencia media de 0,15 µg/L). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, la DMO presentó una disminución significativa en el Z-score lumbar (-0,5; p = 0,026) y femoral (-0,4; p = 0,031). Cinco pacientes inicialmente tenían un Z-score ≤ -2 DE; al año, tres continuaban con Z-scores bajos, dos de ellos con valores previamente normales. Además, cinco pacientes experimentaron una caída de -1,5 DE, de los cuales cuatro de ellos también presentaron una disminución en el P1NP y un aumento en el B-Cross-laps, con respecto a la osteocalcina solo uno presentó disminución. No se encuentra correlación con el IMC ni con niveles de calcio y vitamina D.

Conclusiones
Los MRO no mostraron cambios significativos, aunque hubo una tendencia a la disminución de los

marcadores de formación y un aumento en el de resorción. Por el contrario, la DMO mostró una disminución significativa tras un año de tratamiento, lo que podría indicar un deterioro óseo. La correlación entre estos descensos y los cambios en los marcadores bioquímicos sugiere que estos podrían ser útiles para identificar riesgo en ciertos pacientes. Sin embargo, es necesario un mayor tamaño muestral y un seguimiento prolongado, para confirmar estos hallazgos. Además es importante evaluar factores como la suplementación con vitamina D, que podría influir en los resultados como posible variable de confusión.

SP2/d2-158 *Misceláneas*

E-INTERCONSULTA COMO HERRAMIENTA DE COMUNICACIÓN ENTRE PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA Y ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA. OCHO AÑOS DE EXPERIENCIA

Prado Carro, Ana María; Borrajo Prol, Ramón.

HMI Teresa Herrera, A Coruña, España.

Introducción

Las estrategias de e-salud son aquellas destinadas a transferir recursos y cuidados de salud mediante recursos electrónicos. En 2017 se puso en marcha en nuestra área sanitaria la e-interconsulta para facilitar y canalizar el intercambio de comunicación entre los pediatras de atención primaria (PAP) y la unidad de endocrinología pediátrica (UEP), canalizando todas las consultas a través de un único medio y permitiendo que dicha información quedase registrada en la historia clínica del paciente.

Objetivos

Evaluar la utilidad y eficiencia de la herramienta e-interconsulta como medio de comunicación PAP-UEP en términos de número de consultas realizadas, impacto en número de consultas presenciales así como grado de satisfacción de los usuarios.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo, 2017-2024. Se obtuvieron los datos de e-interconsultas y consultas presenciales de los registros administrativos del hospital. Analizamos el número de consultas realizadas, así como el número de visitas presenciales posteriores a la e-interconsulta. También se realizó una encuesta de satisfacción elaborada especialmente para esta herramienta, autoadministrada, difundida a través de la lista de distribución de los correos corporativos de nuestro servicio de salud. Los datos se recogieron de forma anónima y se analizaron mediante SPSS v.29.0.0.0.

Resultados

En el periodo de estudio se realizaron un total de 842 e-interconsultas, con una tendencia al incremento gradual, y con un pico máximo en 2020, debido a la disminución de las consultas presenciales por la epidemia COVID-19. El porcentaje de e-interconsultas realizadas representa un 7% del total de consultas realizadas, y 29% del total de primeras consultas, manteniéndose el máximo durante los años 2020 y 2021, con una tendencia a la estabilización posterior (tabla 1). El tiempo medio de respuesta fue de 2,2 días y el tipo de patología más frecuentemente consultada fue la tiroidea (41%)

En cuanto a la efectividad para la resolución de las consultas, solamente el 30% de los pacientes consultados mediante e-interconsulta precisaron algún tipo de consulta presencial posterior, siendo, en estos pacientes, la media de consultas posteriores de 4,3.

En cuanto a la encuesta de satisfacción, contestaron el 53% de los pediatras de atención primaria del área. El 100% conocía la herramienta y el 97,2% la había utilizado alguna vez. El 88,9% se mostró muy satisfecho con la e-interconsulta, el 86,1% la consideró muy útil, el 91,7% la clasificó como muy fácil de utilizar y el 94,4% la consideró muy beneficiosa para el paciente.

Conclusiones

- La e-interconsulta resulta una herramienta de comunicación útil en nuestro medio, con un incremento progresivo de utilización desde su implantación.
- No hemos objetivado un descenso en el número total de primeras visitas presenciales, pero sí en el% de primeras visitas presenciales sobre el total de consultas. Estos resultados podrían estar sesgados por un aumento simultáneo en el número de días de consulta y del volumen de pacientes atendidos de forma global.
- Ha resultado eficaz para canalizar la información entre los PAP y la UEP.
- En nuestra experiencia, también nos ha permitido optimizar el número de visitas presenciales realizadas en aquellos pacientes que precisan ser atendidos de esta forma, orientando las pruebas

Tabla 1.

Año	E-IC realizadas	Tiempo medio respuesta	1ª Visitas presenciales	%prim/total consultas	E-IC/1ª consultas presenciales (%)	E-IC/total 1ª consultas (%)	E-IC/Total consultas (%)
2017	**10**	**3,2**	239	0,19	0,04	0,04	0,01
2018	**58**	**2,33**	210	0,19	0,28	0,22	0,05
2019	**105**	**2,03**	208	0,17	0,50	0,34	0,09
2020	**120**	**1,62**	230	0,16	0,52	0,34	0,08
2021	**161**	**1,99**	256	0,17	0,63	0,39	0,11
2022	**131**	**1,73**	241	0,14	0,54	0,35	0,08
2023	**114**	**1,65**	249	0,15	0,46	0,31	0,07
2024	**143**	**3,72**	319	0,15	0,45	0,31	0,07
Total	**842**	**2,19**	**1952**	**0,16**	**0,43**	**0,29**	**0,07**

iniciales a solicitar por parte del pediatra de AP previas a la primera visita.
- El grado de satisfacción de los usuarios con esta herramienta es, en su gran mayoría, muy alto.

SP2/d1d2-159 *Crecimiento*
HIPOTIROIDISMO EN PACIENTE CON TALLA BAJA Y MUTACIÓN EN EL GEN *NPR2*

García Navas, Patricia; Ruiz del Campo, María; Castañares Saiz, Mirian.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción
Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la alteración del tejido óseo y/o cartilaginoso, abarcan más de 450 entidades diferentes. El receptor de péptido natriurético tipo C codificado por el gen *NPR2* es un importante regulador de la placa de crecimiento. Las variantes patógenas graves en el gen *NPR2* en homocigosis ocasionan displasia esquelética grave (displasia acromesomélica tipo Maroteaux) caracterizada por una talla muy baja (SDS <5 SDS) y acortamiento desproporcionado de las extremidades. Las variantes patógenas en heterocigosis producen trastornos de crecimiento más leves con SDS entre -1,5 y -4,3, pueden presentar signos de displasia ósea (paladar ojival, clinodactilia, braquidactilia), pero muchas veces estos pacientes son etiquetados de tallas bajas idiopáticas.

Descripción del Caso
Paciente de 5 años remitida a consultas de endocrinología por talla baja con menor crecimiento durante el último año. Niña muy tranquila, poco activa, no otra sintomatología.

Antecedentes familiares: Madre prolactinoma, talla 157 años.
Padre sano, talla 174 cm. Desarrollo tardío. Extremidades más cortas, manos pequeñas.
Hermano mayor sano, talla normal.

Antecedentes personales: Embarazo normal, parto a término. Peso 2960 g, longitud 48,5 cm. Periodo perinatal sin incidencias.

Exploración física: Talla 98,1 cm, P 0,22, SDS -2,85
Peso 19,7 kg, P 48,93, SDS -0,03.
IMC 20,47.
Extremidades más cortas con manos pequeñas, cara redondeada.
Refieren fenotipo similar al padre y abuela materna (talla <150 cm).

Pruebas complementarias:

Analítica:
- Colesterol 369 mg/dL, HDL 69 mg/dL, LDL 290 mg/dL, TG 56 mg/dL
- TSH >100 µU/mL, T4 <0,1 ng/dL, Ac anti-TPO 189 UI/mL, Ac anti-TG >4000 UI/mL, Ac antirreceptor TSH <0,10 UI/mL
- hGH 0,23 ng/mL, IGF-1 74 ng/mL, IGFBP-3 3,1 mg/L
- Cortisol 15,2 µg/dL, ACTH 17 pg/mL
- Ac. Antitransglutaminasa negativo
- Hemograma: normalidad de las 3 series

Ecografía tiroidea:
Glándula tiroidea de tamaño morfología y normal con contornos lisos y ecogenicidad homogénea, sin definir calcificaciones ni lesiones nodulares en su espesor. En el modo Doppler color la vascularización parece algo aumentada, podría estar en relación con tiroiditis, según los datos clínicos.

Edad ósea: 2 años
Cariotipo 46 XX.

Estudio genético:
Se detecta la variante c.2644G>A en heterocigosis (NM_003995.4) en el exón 18 del gen *NPR2.*

Evolución
Ante los hallazgos fenotípicos se solicitó al inicio analítica completa y estudio genético. Se diagnosticó de hipotiroidismo por tiroiditis con los datos analíticos obtenidos y se inició tratamiento con levotiroxina con muy buena respuesta, vida más activa, más contenta y mejor rendimiento académico. Tras iniciar tratamiento para el hipotiroidismo se obtuvo el resultado genético en el que se observó una mutación el gen NPR2, se realizó posteriormente estudio en el padre, obteniéndose la misma mutación. Ante el hallazgo en ambos con clínica compatible, se clasificó la variante como probablemente patológica.

Tras recibir tratamiento durante 1 año con levotiroxina, presentó una velocidad de crecimiento de 12,3 cm/año, SDS 7,09, con una mejora del percentil de talla. Las características fenotípicas eran mucho menos evidentes que en la primera valoración.

Conclusiones
A pesar de las características fenotípicas resulta imprescindible, realizar un diagnóstico diferencial amplio, teniendo en cuenta todas las posibles causas de talla baja.

Es necesario continuar el control clínico de la paciente para comprobar normalización de la talla tras hi-

potiroidismo y el crecimiento a largo plazo dada la alteración genética.

SP2/d1d2-160 *Crecimiento*
TALLA BAJA Y RETRASO PUBERAL EN UN PACIENTE CON HAPLOINSUFICIENCIA DE A20

Escolà Morales, Laura; Ropero Ramos, Esther; Marcelo Martin, Irene; Cadahía Medina, Aurora; Díaz Conradi, Álvaro.

Hospital de Mataró, Mataró, España.

Dentro del diagnóstico diferencial del estudio de la talla baja patológica una de las posibles causas secundarias son las enfermedades autoinmunes o sistémicas. Aún con la presencia de una causa aparente, siempre hay que valorar la existencia de otras alteraciones hormonales que justifiquen dicho estancamiento. Un abordaje multidisciplinar temprano permite un mejor control de esta enfermedad sistémica y evitar complicaciones como un estancamiento marcado. A continuación, presentamos un caso de talla baja patológica con retraso puberal en contexto de una enfermedad sistémica.

Paciente de 17 años y 3 meses con antecedentes de retraso ponderoestatural, infecciones entéricas de repetición, cuadros de fiebre asociados a úlceras orales y adenopatías laterocervicales. Se realizó seguimiento por infectología con estudio infeccioso e inmunológico sin alteraciones, aunque con mal cumplimiento de los controles clínicos con pérdida del seguimiento.

Ingresa por cuadro agudo de odinofagia, úlceras orales, fiebre, dolor abdominal y diarreas. Durante su estancia se objetiva una talla baja sin signos de inicio puberal y se consulta con nuestro servicio.

A la valoración inicial presenta la siguiente somatometría: Peso: 38,6 kg (p<1, -2,63 DE). Talla: 151,2 cm (p<1, -3,55 DE). IMC: 16,88% (p5, -1,66 DE). En la exploración física presenta un fenotipo normal, G1P1 testes 4/4 cc. La talla materna es de 164 cm con menarquia a los 14 años y la talla paterna 176 cm sin ser madurador tardío. No hay antecedente de ser pequeño para edad gestacional ni antecedentes familiares de talla baja. En las exploraciones complementarias realizadas para estudio destaca cariotipo normal (46,XY); edad ósea atrasada de 13 años y 6 meses; resonancia craneal e hipofisaria normal con presencia de bulbos olfatorios; testosterona indetectable (<0,12 ng/mL), IGF-1 disminuida (69,9 ng/mL, -3,12 DE) y FSH de 8,8 mIU/mL y LH de 4,8 mIU/mL; resto de ejes hormonales sin alteraciones. Ante talla baja patológica con los resultados de las exploraciones anteriormente descritas se inicia tratamiento con GH y testosterona.

Durante el ingreso se realiza estudio de inmunodeficiencias y enfermedades autoinflamatorias con resultado de haploinsuficiencia de A20. En el estudio etiológico se objetiva déficit de vitamina B12. Se realiza tratamiento de soporte con suplementación de vitamina B12 con buena evolución del cuadro sin precisar en ningún momento tratamiento corticoide ni inmunosupresor.

En controles posteriores tras inicio de tratamiento (último a los 18 años y 8 meses), presenta buena respuesta a inducción puberal con progresión de la pubertad (inducción con 3 dosis de testosterona). Presenta una IGF-1 357,3 ng/mL, testosterona de 4,48 ng/mL, LH 4,0 mIU/mL y FSH 6,8 mIU/mL. La somatometría es: Peso: 47,5 kg (p2, -2,3 DE). Talla: 163,7 cm (p2, -2,13 DE). IMC: 17,73% (p5, -1,73 DE). Velocidad crecimiento: 6,5 cm/año: (p>99, 11,62 DE). G4P4 testes 15/18 cc. Actualmente, el paciente sigue tratamiento con GH.

La haploinsuficiencia de A20 (HA20) es una enfermedad autoinflamatoria de reciente descripción. La presentación clínica es similar a la enfermedad de Behçet pero con un inicio precoz. Pueden manifestar: úlceras dolorosas recurrentes (orales, genitales y gastrointestinales), poliartritis, fiebre e infecciones recu-

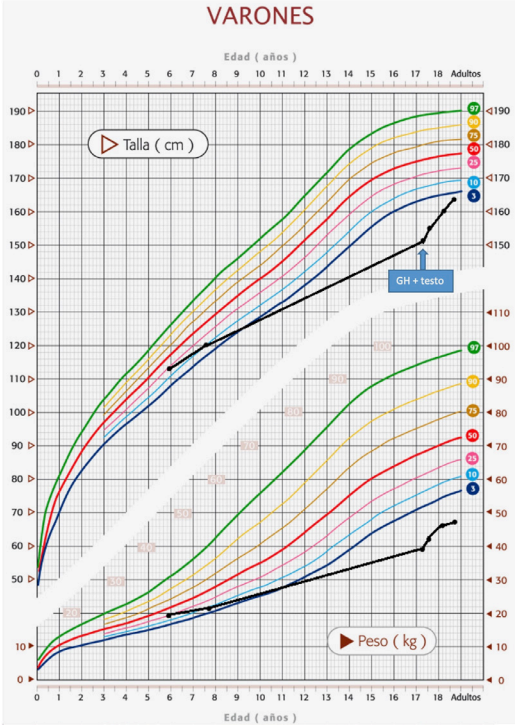


Figura 1.

rrentes, síntomas oculares, afectación cardiovascular y procesos autoinmunes. Tanto los inmunosupresores como los corticoides se usan como primeras líneas de tratamiento.

Con este caso clínico, queremos remarcar la importancia del seguimiento y la reevaluación constante de estos pacientes que pueden llegar a precisar otro tipo de tratamiento distinto al etiológico de su enfermedad de base.

SP2/d1d2-161 *Crecimiento*
EL CARIOTIPO SIGUE SIENDO UNA HERRAMIENTA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DEL HIPERCRECIMIENTO
López Monge, Diego; Carmona Ponce, Juan Diego; Hidalgo Cáceres, Paula María; Mora Palma, Cristina; Herranz Llorente, Mercedes; Caro Vicario, Isabel.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Introducción
El hipercrecimiento puede asociarse a múltiples etiologías. Se caracteriza por una talla alta en bipedestación por encima de dos desviaciones estándar en relación a la media poblacional para el sexo y edad y/o una estatura elevada con respecto a la talla diana y/ o una velocidad de crecimiento excesiva. En los últimos tiempos se han identificado nuevos genes responsables de dicha manifestación en múltiples síndromes. Los síndromes que cursan con hipercrecimiento asocian rasgos dismórficos o discapacidad intelectual.

Descripción del caso
Se trata de una niña de 6 años que es remitida consulta de endocrinología pediátrica diagnosticada de obesidad. Presenta una talla y peso por encima del percentil 95 constatado en sucesivos controles desde los 4 años de edad a pesar de realizar una alimentación saludable y realizar deporte con frecuencia.

Como antecedentes familiares: madre con altura de 159 cm e hipotiroidismo desde los 16 años en tratamiento con levotiroxina y padre con talla de 184 cm y varios miembros de la familia paterna con talla elevada.

La antropometría a los 6 años peso: 41 kg (p>99, 4,75 DE), talla: 137 cm (p>99, 4,08 DE), IMC: 21,84% (p>99, 2,6 DE), y superficie corporal: 1,25 m^2. Por segmentos. Braza: 139 cm. Relación envergadura/ talla: 0,98. Talla sentado: 72 cm. Ratio talla sentado/ talla: 0,505 (p24, -0,72 DE). Velocidad de crecimiento: 4,6 cm/año. Se determinó la edad ósea con una radiografía de mano y muñeca izquierda que muestra un año de adelanto respecto a la edad cronológica. Talla proyectada de 190,1 cm.

La exploración física es concordante con una niña grande para su edad, proporcionada, aunque con rasgos dismórficos sutiles: macrocefalia, frente levemente estrecha, boca algo pequeña en relación a la cara, paladar algo ojival, orejas grandes en sentido longitudinal. Los genitales externos femeninos son normales. Presentan algún vello púbico aislado en labios menores. No presenta alteraciones del comportamiento ni retraso mental.

Completamos el estudio con analítica sanguínea que expone un hemograma, con perfil general, lipídico, tiroideo y estudio del hierro normales. Anticuerpos antitransglutaminasa negativos. Insulina 26,4, glucemia 82 mg/dL, índice HOMA 5,34. FSH 0,57 U/L, LH 0,30 U/L, testosterona 2.650, DHEA-s 63,6 ug/dL, 17-hidroxiprogesterona 0,81 ng/mL, IGF-1 179 ng/mL. HbA1c 5,8. Además se realiza una ecografía abdominal que resulta normal. Se realiza cariotipo dónde se muestra fórmula cromosómica 47,XXX correspondiente al Síndrome Triple X, justificación de la talla y peso por encima de percentiles 99.

Actualmente se encuentra en seguimiento conjunto en consultas de endocrinología pediátrica y dismorfología, presentando una buena evolución con un peso controlado y acorde a la condición de la paciente. La niña además lleva una vida activa con una alimentación equilibrada y variada.

Conclusiones
El Síndrome Triple X afecta a mujeres y se caracteriza por la presencia de un tercer cromosoma X. El espectro clínico es variable. El tratamiento se basa en las necesidades individuales de cada persona afecta y se centra en el manejo de los síntomas y el apoyo para los desafíos asociados con la condición.

La genética está dando explicaciones a diferentes entidades clínicas cuya causa era ignorada. Es muy importante el adecuado diagnóstico de los cuadros que presentan hipercrecimiento para conseguir un correcto tratamiento médico, consejo genético y supervisión de posibles complicaciones.

SP2/d1d2-162 *Crecimiento*
DEFORMIDAD DE MADELUNG EN PACIENTE CON TALLA NORMAL: CUANDO EL CRECIMIENTO NO ES EL PROBLEMA
Sáez Gallego, Blanca; Ovejero García, María Teresa; Garnier Rodríguez, María Beatriz; Molina Suárez, Ruth.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

La deformidad de Madelung (DM) es una alteración del desarrollo óseo caracterizada por acortamiento y arqueamiento del radio distal, provocando curvatura anormal de la muñeca. Su etiología más frecuente es genética, por mutaciones o deleciones en gen *SHOX* o reguladores, fundamental para el crecimiento óseo y localizado en la región pseudoautosómica 1 de los cromosomas sexuales X e Y. Su haploinsuficiencia se asocia a diversas enfermedades: discondrosteosis de Léri-Weill, talla baja idiopática, y causa las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Turner (45,XO). Otras causas menos frecuentes de DM incluyen traumatismos o infecciones que afecten crecimiento epifisario.

Presentamos el caso de una paciente pediátrica con DM y talla normal que fue derivada a nuestra consulta.

Caso clínico

Niña de 12 años, derivada desde traumatología a consultas de endocrinología pediátrica tras hallazgo incidental de DM llamativa en muñeca izquierda y DM mínima en derecha. No dolor ni limitación funcional.

Antecedentes personales: sin interés. No antecedentes de fracturas ni infecciones. Antecedentes familiares: Talla diana: 163,5 ± 5 cm (p47), padre: 180 cm (p65), madre: 160 cm (p25). Rama materna: Abuela 160 cm (p25) con DM bilateral asintomática. Tía: 170 cm (p83) con DM asintomática, antecedente de tratamiento con hormona del crecimiento y estrógenos.

Antropometría: Peso: 42,1 kg (p32). Talla: 156,2 cm (p62). Braza 150 cm, acortada. Fenotipo: mínimo paladar ojival. No acortamiento mesomélico. DM muñeca izquierda, con forma de dorso de tenedor, movilidad conservada. Mínima DM derecha. Tanner IV.

Pruebas de imagen de extremidades superiores: Radiografía: DM, curvatura excesiva radio izquierda distal, carpo triangularizado y alteraciones en las fisis. RM: deformidad radio distal sin desarrollo margen cubital radio distal. Identificación de ligamento de Vickers (desde el margen cubital radio distal hasta complejo del fibrocartílago triangular y hueso piramidal), todo más prominente en lado izquierdo.

Resultados pruebas solicitadas en consulta de endocrinología pediátrica: Cariotipo: 46 XX. Estudio gen *SHOX* y reguladores mediante MLPA: deleción patógena en heterocigosis de 3 sondas consecutivas (L25091, L05099 y L24249) en un amplificador del gen *SHOX* (regiones en elementos conservados no codificantes de DNA (CNE): CNE7 y CNE8). Edad ósea: adelantada un año, pronóstico de talla similar a diana.



Figura 1.

Desde traumatología consideran tratamiento quirúrgico de la DM. Familia solicita segunda opinión que desestima cirugía por ausencia de dolor ni limitación funcional. La paciente mantiene seguimiento con evaluación continua de la deformidad y vigilancia de aparición de síntomas.

Conclusiones

La alteración del gen *SHOX* y reguladores es la causa monógena más frecuente de talla baja, y entre su espectro clínico está la DM. Está descrito que ante mayor DM existe mayor compromiso de talla, pero presentamos el caso de una paciente con DM llamativa y alteración de SHOX sin afectación de la talla.

Destacamos la importancia de realizar cariotipo y estudio gen *SHOX* a pacientes con DM a pesar de tener talla normal, ya que la DM puede encuadrarse dentro de entidades como la discondrosteosis de Léri-Weill y el síndrome de Turner. Con el diagnóstico podremos también realizar asesoramiento genético adecuado.

El tratamiento quirúrgico de la DM es controvertido. Para algunos autores en ausencia de sintomatología no es necesario intervenir, ya que el objetivo principal del tratamiento es aliviar dolor y mejorar movilidad. Por ello, ante DM es importante un enfoque multidisciplinario.

Con los resultados de la genética de nuestra paciente se refuerza la importancia de las regiones reguladoras de *SHOX* y su implicación en trastornos del crecimiento.

SP2/d1d2-163 *Displasias óseas*
EMPLEO DE RESVERATROL Y CURCUMINA EN UN PACIENTE CON PSEUDOACONDROPLASIA: POSIBLE NUEVA TERAPIA

Barreda Bonis, Ana Coral; Guerrero-Fernández, Julio; Salcedo, María; Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma; Heath, Karen; González Casado, Isabel.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
COMP es clave en la homeostasis e integridad del cartílago al interactuar con varios colágenos y proteoglucanos en la matriz extracelular. Variantes en heterocigosis en *COMP* causan pseudoacondroplasia, una displasia esquelética con compromiso grave de talla (media 120 cm) y degeneración articular progresiva con dolor e impotencia funcional, precisando en más de la mitad de los pacientes, prótesis de cadera además de otras correcciones ortopédicas. Actualmente no hay tratamiento para estos pacientes. Resveratrol y curcumina son fenoles naturales de origen vegetal, el primero presente en piel de uvas y frutos rojos, y el segundo en la raíz de la cúrcuma. En modelos murinos, se ha observado que resveratrol disminuye el dolor y la degeneración articular y la curcumina restaura el crecimiento *in vitro.*

Descripción del caso
Varón de 5 años derivado por sospecha de displasia esquelética. Estancamiento ponderoestatural desde los 3,5 años y cojera derecha con *genu valgo* desde los 2 años, que impiden la marcha. Durante el seguimiento traumatológico las radiografías revelan datos compatibles con displasia.

Fruto de 2º embarazo por FIV de padres no consanguíneos (talla diana 181 cm, 0,55 DE) y hermano previo sin antecedentes de interés para el caso. Parto a las 42 semanas con auxología en normalidad (Peso: 4082 g, 1,07 DE; Longitud: 53 cm, 0,84 DE).

Exploración física (1º consulta): Peso: 16,5 kg (-0,96 DE). Talla: 99,7 cm (-2,53 DE). PC: 54 cm (1,99 DE). Braza: 88 cm (cociente B/T 0,88). *Genu valgo* derecho.

Radiología: ver imagen

Realizado estudio NGS de displasias esqueléticas se detecta variante en heterocigosis. p.(Gly345Arg) en exón 10 del gen *COMP* clasificada como probablemente patógena.

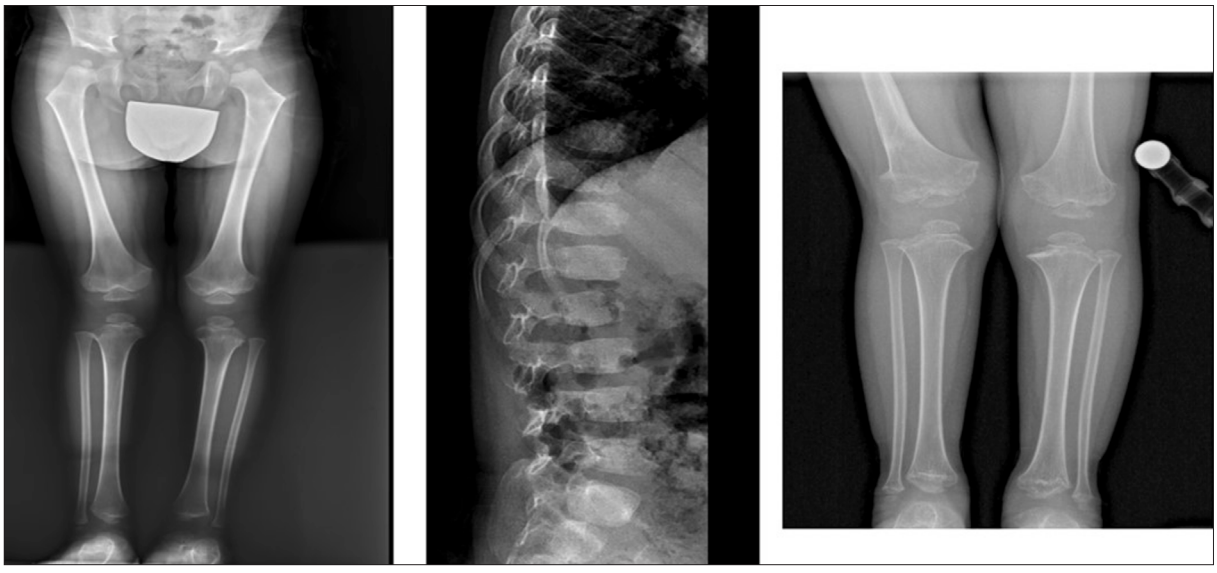


Figura 1.

A los 5,5 años es intervenido de osteotomía varizante de fémur derecho, que precisa reintervención por desplazamiento.

En línea con publicaciones previas y asesorados médicamente, los padres administran resveratrol y curcumina desde hace 6 meses notando mejoría en el dolor y capacidad funcional, con incremento de la actividad física y objetivando mayor tiempo de marcha autónoma.

Conclusión
Describimos el empleo de resveratrol y curcumina en un paciente afecto de Pseudoacondroplasia con mejoría en su capacidad funcional y dolor crónico. La capacidad antioxidante de ambos suplementos disminuye el estrés, atenúa la sinovitis, el daño en el cartílago y la pérdida de proteoglucanos *in vitro*, reduciendo el dolor. Todavía es temprano para evidenciar el impacto en la evolución del crecimiento en nuestro paciente. El empleo de estos compuestos ha de hacerse regulado y realizar ensayos clínicos para establecer su eficacia. Ensayos previos no continuaron por falta de reclutamiento. Casos similares permitirán su preaprobación por la FDA y el origen de nuevos ensayos.

SP2/d1d2-164 *Displasias óseas*
SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO: A PROPÓSITO DE UN CASO
Moreno Romero, Carmen María; Rodríguez Fernández, María Teresa; Apolo Campoverde, Valeria; Gratacós Gómez, Alejandro Raúl; Remedios Mateo, Laura; Corredor Andrés, Beatriz.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción
El síndrome tricorrinofalángico (TRPS) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por talla baja, cabello de crecimiento lento, anomalías de las extremidades (braquidactilia, acortamiento de los metacarpianos y metatarsianos, epífisis falángicas en forma de cono, displasia de cadera) y fenotipo peculiar. Se conocen tres formas clínicas diferentes: tipo I, tipo II y tipo III. El TRPS I está causado por variantes patógenas en heterocigosis del gen TRPS1. La herencia es autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable.

Descripción del caso
Niña de 11 años y 3 meses sin antecedentes de interés salvo discapacidad intelectual leve que derivan a la consulta de endocrino por obesidad.

A la exploración física presenta: Talla de 139,1 cm (-1,35 DE), Peso: 60 kg (+1,89 DE), IMC 30,1 m^2 (+3,37 DE). Braza: 137 cm . Ratio talla sentado/ talla: 0,55 (+1,13 DE). Grasa corporal: 36%. Perímetro abdominal: 93 cm Tensión arterial: 104/71 mmHg. Tanner IV. Tejido mamario poco voluminoso. Fenotipo peculiar: cara cuadrada con frente amplia, pelo fino, nariz bulbosa, ojos almendrados afinados hacia abajo, paladar ojival, boca en carpa. Manos y pies



Figura 1.

cortos, con dedos cortos, anchos e hipoplasia ungueal.

Como antecedentes familiares: Existe talla baja en rama materna y el fenotipo materno es similar. Familia feriante. Talla madre 141 cm, hermana materna 142 cm, tío paterno 155 cm.

Ante estos hallazgos se solicita una serie ósea en la que objetiva braquidactilia y la presencia de epífisis en forma de cono de las de las falanges medias de todos los dedos y de las falanges proximal y distal del primer dedo.

Se realiza estudio genético para displasia esquelética, presentando una variante frameshift en heterocigosis en el exón 7 del gen TRPS1. Esta variante no se ha reportado hasta el momento en bases de datos de población pero sí está descrita en literatura en algunos pacientes con Síndrome tricorrinofalángico que presentan características similares a nuestra paciente, por lo que lo más probable es que esta variante sea patológica.

Durante el seguimiento de la paciente a los 11 años y 10 meses debuta con una diabetes mellitus de tipo I con autoinmunidad positiva. No se han encontrado en literatura relación entre el TRPS y el desarrollo de diabetes.

La talla final de la paciente es 147,4 cm (p2, -2,2 DE). En la actualidad no presenta displasia de cadera ni osteopenia.

Conclusiones

- Ante un paciente en el que se sospeche una displasia ósea es importante realizar las proporciones corporales y como primer estudio una serie ósea. Esto nos ayudará a orientar el estudio genético.
- La presencia de braquidactilia junto con epífisis en conos asociado a fenotipo peculiar debe hacernos pensar en el síndrome TRPS.

SP2/d1d2-165 *Displasias óseas*

EVALUACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE UNA MUESTRA DE PACIENTES CON HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN *SHOX*. ¿LO ESTAMOS HACIENDO BIEN?

Gómez Perera, Raquel; Garnier Rodríguez, María Beatriz; Ovejero García, María Teresa; Sáez Gallego, Blanca; Molina Suárez, Ruth; Machuca Carmona, Rafael Ángel.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

Las alteraciones en el gen *SHOX (Short Stature Homeobox)* son la causa más frecuente de talla baja monogénica. La identificación temprana podría mejorar el manejo de los pacientes, sin embargo, la variabilidad en la expresión clínica y la falta de signos distintivos en la exploración física pueden dificultar el diagnóstico.

Objetivos

Evaluar las características clínicas y radiológicas de una muestra de pacientes con mutaciones en el gen SHOX.

Determinar si existen patrones consistentes que puedan guiar la decisión de realizar un estudio genético en pacientes con talla baja idiopática, facilitando así un diagnóstico temprano y un manejo adecuado.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional donde se registraron un total de 10 pacientes, 6 varones y 4 mujeres, en seguimiento por talla baja secundaria a haploinsuficiencia del gen SHOX.

Se realizó el estudio genético mediante el método de amplificación de ligadura múltiple (MLPA). Se excluyeron a los pacientes con Síndrome de Turner y disgenesia gonadal mixta.

Resultados

La edad de diagnóstico está comprendida entre los 3,80 y los 13, 86 años, siendo la media de 8,27 ± 3,83 años. La talla media al diagnóstico fue de –2,45 ± 0,56 DE.

La edad gestacional media fue de 38,58 ± 1,54 semanas; solo un caso fue prematuro. Todos los recién nacidos fueron adecuados para la edad gestacional en peso y longitud, salvo uno que fue PEG en longitud (-3,09 DE).

La talla media paterna fue de 169,58 cm (-1,22 DE). La talla media materna fue de 155,31 (-1,47 DE). El

Tabla 1.

Paciente	Tipo de mutación encontrada mediante MLPA
1	Deleción patogénica de 24 sondas consecutivas que incluye todas las zonas codificantes del gen SHOX, las regiones CNE2-9 y la región del exón 5 del gen PPP2R3B
2	Deleción en heterocigocis de 3 sondas incluidas en la región Xp22PAR1
3	Deleción de 3 sondas consecutivas que involucra al gen SHOX, ubicado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1)
4	Deleción en heterocigocis de 31 sondas consecutivas que incluyen todas las regiones codificantes del gen SHOX como a las regiones CNE2-9 y la región del exón 5 del gen PPP2R3B
5	Deleción en heterocigocis de 3 sondas consecutivas + otra deleción en heterocigocis en la zona posterior a la región reguladora (CNE9) del gen SHOX
6	Deleción en mosaico de 32 sondas que incluyen desde el principio hasta el final de la región PAR1
7	Deleción en heterocigocis de 3 sondas consecutivas
8	Mutación c.583C>T (p.Arg195X)
9	Mutación c.583C>T (p.Arg195X)
10	Deleción en heterocigocis de 3 sondas consecutivas

80% de los casos tenía el antecedente de uno de los dos progenitores con talla baja < 2 DE.

La causa más frecuente encontrada fueron deleciones (80%), siendo las mutaciones puntuales minoritarias encontradas en dos hermanos. Solo en el 40% de los casos se realizó estudio genético parental, de los cuales, el 75% correspondían a deleciones heredadas.

El 90% presentaba talla baja con una maduración esquelética acorde, excepto en un 20% en los que estaba retrasada.

El 90% está en tratamiento con rhGH. La edad media de inició fue de 8,6 ± 3,31 años con una talla media de – 2,6 ± 0,42 DE y una VC previa de -0,46 ± 1,04 DE.

La dosis media inicial fue de 0,042 mg/kg/día con un rango entre 0,03 y 0,046 mg/kg/día.

La edad media de inicio puberal en los hombres fue de 11,25 años y de las mujeres de 10,09 años similar a los descrito en la literatura.

Con respecto a las manifestaciones clínicas un 30% presenta una braza acortada, un 20% cúbito valgo, un 30% paladar ojival, un 10% micrognatia, un 10% tibias arqueadas y un 20% aspecto de musculatura hipertrófica. Ninguno presenta escoliosis ni deformidad de Madelung. En cuanto a las manifestaciones radiológicas un 20% presenta triangularización del carpo y ninguno presenta acortamiento del cuarto metacarpiano.

Conclusiones

- No se encontraron diferencias fenotípicas en cuanto al mecanismo productor de la alteración genética ni al tamaño de la región afectada.
- El diagnóstico de la haploinsuficiencia del gen *SHOX* sigue siendo un reto en la práctica clínica debido a la mínima expresión fenotípica que presentan estos pacientes.
- El antecedente familiar de talla baja debe ser la principal sospecha para solicitar el estudio genético.

SP2/d1d2-166 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EDEMA INSULÍNICO

Torrabías Rodas, Meritxell; Cosp Goma, Tania; Pérez Prada, Judit; Castany Pescuezo, Laia; Roca Saladrigues, Neus; Ruiz García, Montserrat.

Hospital Universitari de Vic, Vic, España.

Introducción

El tratamiento con insulina es primordial para el tratamiento de la diabetis, no obstante puede producir efectos secundarios como la hipoglucemia o el aumento de peso. Más raramente puede producir retención de líquidos. El edema periférico, más frecuente, o generalizado, es una complicación que habitualmente ocurre con el inicio o intensificación del tratamiento con insulina, con múltiples dosis de insulina o incluso con infusión subcutánea continua de insulina. Su incidencia es desconocida. Como tratamiento se recomienda restricción oral de líquidos y sal, evolucionando satisfactoriamente en la mayoría de casos en días-semanas, y en aquellos pacientes con edema generalizado o grave puede requerir diuréticos, efedrina y reducción de la dosis de insulina. Para prevenir el edema insulínico se propone considerar bajar los objetivos glucémicos lentamente cuando se inicia o intensifica el tratamiento con insulina en pacientes con mal control metabólico previo.

Presentamos el caso de una paciente con debut diabético tipo 1 que desarrolló edema insulínico periférico al sexto día de iniciar tratamiento con insulina.

Caso clínico

Niña de 11 años, sin antecedentes de interés, que consulta por polidipsia, poliuria y polifagia de 4 meses de evolución. A la exploración se objetivan labios secos, con mucosas normohidratadas sin otros hallazgos. Glucemia capilar *high* y cetonemia capilar 3,6 mmol/L. La analítica confirma debut diabético con cetoacidosis: hiperglucemia (815 mg/dL), HbA1c 14,6%, Na 122, K 4,4, urea 22, creat. 0,61, pH 7,26, pCO_2 42, HCO3 18, EB -8,3. Se ingresa y se inicia carga de volumen (suero fisiológico 20 cc/kg), infusión continua endovenosa de insulina (0,1 U/kg/h) y reposición hidroelectrolítica. Resolución de la acidosis a las 24 horas, pasando a insulina subcutánea: rápida (lispro) preprandial y lenta (glargina) antes de acostarse con una dosis total de 1,3 U/kg/d. Al 6º día se objetivan edemas en ambos pies y tobillos sin otros hallazgos a la exploración. Por la historia y exploración se descartan insuficiencia cardíaca, angioedema, insuficiencia hepática, y con un análisis de orina también proteinuria (proteína/creatinina orina: 0,27 g/g (<2). Albuminemia 3,6 g/dL (3,6-5,1). Se amplia estudio de extensión con ecografía abdominal que descarta ascitis. Se mantiene conducta expectante con resolución espontánea de los edemas al 14º día. En los siguientes 2 años, presenta HbA1c 8% sin repetir edemas.

Comentarios

Conocer la posibilidad de que la insulina puede producir edemas en pacientes con debut diabético, o en pacientes con mal control metabólico con intensificación del tratamiento con insulina, y que en la mayoría de casos no precisa tratamiento y resuelve espontáneamente. Se recomienda en estas situaciones, considerar bajar los objetivos glucémicos más lentamente.

SP2/d1d2-167 *Diabetes/Páncreas endocrino*
USO DE ANÁLOGOS DE GLSP2/D1D2-1 EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 Y OBESIDAD
Delgado Carballar, Violeta.

Hospital Quirón Málaga, Málaga, España.

Introducción
Los análogos de GLSP2/d1d2-1 son un grupo de fármacos aprobados para tratamiento de obesidad y diabetes mellitus de tipo 2. Las incretinas (GIP y GLSP2/d1d2-1) son proteínas intestinales segregadas tras la ingesta oral de glucosa. Mejoran la sensibilidad a la glucosa, la síntesis y secreción de insulina, la regeneración de células beta así como inhiben la secreción de glucagón y la apoptosis de célula beta, la lipogenia, triglicéridos, disfunción cardiaca, endotelial y esteatosis hepática. Tienen efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en diversos órganos y sistemas. Enlentecen el vaciado gástrico, reducen el apetito y mejoran el pico postprandial con buenos resultados como glucorreguladores, reducción de peso y complicaciones asociadas (efectos protectores frente a nefropatía, neuropatía, retinopatía, demencia, enfermedad cardiovascular, etc.).

Descripción del caso
Se presenta la experiencia con análogos de GLSP2/d1d2-1 (liraglutida y semaglutida) en dos adolescentes con obesidad y DM1 en tratamiento con Sistema de Asa Cerrada Híbrido con subóptimo control metabólico.

Evolución
Caso 1:
Adolescente de 15 años con DM1, obesidad y trastorno de ansiedad por la alimentación. No mejoría con seguimiento por nutricionista y psicología. Se inicia tratamiento con liraglutida durante 6 meses con posterior paso a semaglutida. Clara disminución de ingesta y unidades de insulina diaria. En 12 meses presenta una pérdida de 27,2 kg (31,5%) de peso, disminución de 10,76 kg/m^2 (-3,36 DE) de IMC debido a una disminución de ingesta y por tanto de insulina (51,8 a 34,3 ud/día). Bajada de HbA1c de 7,3 a 6,5% con una menor variabilidad glucémica de 35,1% a 28,7%.

Caso 2:
Adolescente de 14 años con DM1 y obesidad que realiza 6 meses de tratamiento con semaglutida. Presenta pérdida de 8 kg (10%) de peso y disminución de 4,53 kg/m^2 (-1,32 DE) de IMC debido a una disminución de ingesta y por tanto de insulina (de 85,2 a 68,2 ud/día). Discreta mejoría de HbA1c 8 a 7,8% y variación glucémica de 37,7% a 36,5%.

Conclusiones
Los análogos de GLSP2/d1d2-1 pueden ser un tratamiento coadyuvante útil en pacientes con DM1 y obesidad. Se demuestra una disminución marcada de ingesta y por tanto peso y necesidades de insulina pero su efecto en mejoría de control metabólico es variable según el paciente.

SP2/d1d2-168 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES NEONATAL, A PROPÓSITO DE UN CASO
Pascual Morcillo, Carla; González Jimeno, Alicia; Almoguera Díaz Flores, Celia; Gómez Áscariz, Almudena; Sahori Merino, Lola; Marbán Calzón, Mercedes.

Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
La diabetes neonatal (DN) es la aparición de hiperglucemia persistente, sin otra causa que lo justifique y autoinmunidad pancreática negativa durante los primeros seis meses de vida y debe ser considerada una enfermedad monogénica.

Generalmente los pacientes nacen con un mayor o menor grado de retraso de crecimiento intrauterino secundario a la deficiencia de insulina durante la vida fetal.

Existen dos subtipos de diabetes neonatal: una forma transitoria (DNT) y una forma permanente (DNP), ambos subtipos son clínica y genéticamente muy heterogéneos.

La mayoría de los casos de DNT se deben a defectos de metilación en el cromosoma 6q24 y aproximadamente la mitad de los pacientes con DNP, tiene una mutación en alguno de los dos genes que codifican el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas (KCNJ11 y ABCC8) o en el gen de la insulina (INS).

Caso clínico
Recién nacido a término, varón, ingresa en Neonatología por pequeño para la edad gestacional (PEG) y bajo peso natal. Antropometría al nacimiento: peso 2170 g (p5), longitud (<p1, -2,39 DE), Perímetro cefálico 33 cm (p44, -0,22 DE).

Antecedentes familiares: 2º hijo de padres sanos no consanguíneos. Hermana mayor, sana.

Tía paterna diabetes gestacional en ambos embarazos, abuelo paterno diabetes diagnosticada en la 3ª

década de vida, insulinizado en la actualidad. Abuela materna: diabetes mellitus de tipo 2.

A partir de las 24 horas de vida se objetivan valores de hiperglucemia capilar prepandriales de hasta 195 mg/dL con cetonemia capilar negativa. No había recibido sueroterapia intravenosa, tan solo aportes enterales. Se constata presencia de glucosuria en orina y se realiza cribado infeccioso siendo negativo.

En los siguientes días los controles glucémicos capilares persisten elevados, por lo que el sexto día de vida se inicia monitorización flash de glucosa mediante sistema Freestyle Libre y se solicita estudio de hiperglucemia: HbA1c 7,5%, Insulina 2,7 µU/mL, Péptido C 0,47 ng/mL. Autoinmunidad pancreática y tiroidea negativa.

Se amplió estudio con ecocardiograma, ecografía abdominal, RM cerebral y extracción de estudio genético de ambos padres y el paciente.

El 14 º día de vida, y en espera de resultados de estudio genético, persisten hiperglucemias de hasta 318 mg/dL, sin cetosis ni acidosis y con buena tolerancia a lactancia materna, por lo que se inicia tratamiento con insulinoterapia subcutánea (basal, tipo Glargina, a dosis inicial 0,1 UI/kg/día).

En las siguientes 48 horas, nos avisan sobre el estudio genético, dado que en su base de datos aparece la tía paterna con estudio genético positivo para diabetes monogénica (información no proporcionada previamente).

En el estudio genético del paciente y del padre se observa mutación en heterocigosis del gen ABCC8.

Se inicia tratamiento con Glibenclamida oral, jarabe (0,1 mg/kg/día) a los 19 días de vida, suspendiéndose la insulina a las 24 horas de su inicio.

Conclusiones
En la DN el realizar un diagnóstico molecular específico ayudará a predecir el posible curso de la enfermedad y seleccionar el tratamiento más adecuado.

Además, permite el consejo genético y la posible reclasificación del diagnóstico de otros familiares afectados.

El 90% de los pacientes portadores de mutaciones con afectación del canal K-ATP (ABCC8, KCNJ11) son sensibles al tratamiento con sulfonilureas y además, con su uso, se han descrito mejorías en la disfunción neurológica asociada (hasta un tercio de los pacientes pueden asociar clínica neurológica, la más grave, conocida como síndrome DEND).

SP2/d1d2-169 *Diabetes/Páncreas endocrino*
LUNA DE MIEL PROLONGADA
Ortega Baño, Carmen; Barberá Sanz, Patricia; Hindo Jazrawi, Dalia; Blumenfeld Olivares, Javier Andrés; Rivas Mercado, Carmen María; González Jiménez, Verónica.

Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, España.

Introducción
En LA diabetes mellitus (DM) de tipo 1, la fase de remisión o de "luna de miel" consiste en la disminución de las necesidades de insulina y la facilidad para mantener los valores de glucosa en rango.

Tras corregir la descompensación metabólica, disminuyen los requerimientos de insulina transitoriamente debido a una recuperación parcial de las células β residuales del páncreas y, en consecuencia, un mejor del control de la glucemia por la secreción de insulina intrínseca.

La necesidad de insulina exógena puede disminuir notablemente y, en algunos casos, se logra la retirada completa de insulina de manera temporal; manteniendo un buen control glucémico y metabólico.

La duración del periodo de luna de miel es variable, de unas pocas semanas a varios meses, incluso en algunos casos se puede alargar hasta años. No todas las personas presentan este fenómeno.

La luna de miel finaliza cuando se observa que los niveles de glucosa empiezan a subir de forma progresiva y, por tanto, los requerimientos de insulina.

Descripción del caso
Se presenta el caso de una niña de 11 años, sin antecedentes de interés. Acude a Urgencias por hallazgo en analítica de hiperglucemia (530 mg/dL), cetonuria (80 mg/dL) y glucosuria (1000 mg/dL) sin acidosis (pH 7,38, pCO_2 42 mmHg, HCO_3 24,6 mmol/L, BEb -0,8 mmol/L) junto con pérdida ponderal de dos meses de evolución. Es diagnosticada de debut de DM tipo 1 sin cetoacidosis. Tras el tratamiento inicial, se inicia insulinoterapia basal-bolo (requerimientos iniciales 0,9 UI/kg/día).

En analítica sanguínea se objetiva hemoglobina (Hb) glucosilada de 13,7% y autoinmunidad pancreática positiva (anti-IA2 19,41 U/mL, anti-GAD >250 U/mL).

En controles periódicos tras el alta, precisa disminución progresiva de los requerimientos de insulina por glucemias en el límite, sobre todo en ayunas antes del desayuno. A los 3 años y 8 meses del debut se suspende insulina lenta por completo (por tendencia a la hipoglucemia); manteniéndose dosis mínimas de

insulina rápida, que administra solo si valores de glucosa >150 mg/dL preprandial.

Se mantiene en fase de "luna de miel" durante 5 años, con buen control metabólico y glucémico (valores máximos de glucosa en torno 170 mg/dL, Hb glucosilada 5,5%).

A los 16 años, presenta tendencia a la hiperglucemia durante todo el día y se objetiva aumento de Hb glucosilada (9,4%) por lo que se reinicia insulina lenta (dosis inicial 2 UI). Precisa aumento progresivo de los requerimientos de insulina por persistencia de hiperglucemia, hasta obtener buen control con tratamiento actual a 1,1 UI/kg/día.

Conclusiones

- La duración de la fase de luna de miel en la diabetes tipo 1 es variable, pudiendo durar años en algunos casos.
- La fase de luna de miel prolongada puede tener un impacto positivo en la calidad de vida y el manejo de la diabetes, al permitir un mejor control glucémico y menos hipoglucemias.
- Es fundamental continuar realizando un seguimiento estrecho de los pacientes con diabetes tipo 1, especialmente durante la fase de luna de miel, para detectar cualquier cambio en las necesidades de insulina y ajustar el tratamiento.

SP2/d1d2-170 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DEL DISTRÉS AL HIPERINSULINISMO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Guillén Morera, Cristina; Bilbao Gassó, Laura; Canestrino, Gennaro; Garriga Badía, Monserrat; Sánchez Pérez, Silvia; Ripoll Trujillo, Noelia.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal persistente de difícil control. La incidencia es de 1 cada 50.000 nacidos vivos.

Se presenta como hipoglucemia grave con valores elevados de insulina y tiene un elevado riesgo de alteración del neurodesarrollo.

Puede ser transitorio (debido a factores de riesgo como pérdida de bienestar fetal, retraso del crecimiento intrauterino, diabetes mellitus materna o síndromes de sobrecrecimiento) o permanente. En un 55% de los casos permanentes se identifican causas monogénicas, las más frecuentes en los genes ABCC8 y KCNJ11 (75-85%).

Descripción del caso

Recién nacido a término mediante cesárea urgente por alteración del registro con disminución de variabilidad y latido fetal silente. No precisa reanimación y tiene un APGAR 8/9. Primer pH determinado 7,22 (acidosis respiratoria con pCO2 52,7 mmHg).

A las 3 horas de vida presenta quejido y desaturación por lo que se inicia CPAP con PEEP de 7 cmH_2O y FiO2 21%. Temperatura 36,7 °C, glucosa capilar LOW. Se administran aportes de glucosa orales obteniéndose posteriormente glucemia de 19 mg/dL. A las 4 horas, tras mejoría inicial de la glucemia con perfusión de SG 10% no presenta signos de dificultad respiratoria, retirándose soporte respiratorio sin incidencias y manteniéndose hemodinámicamente estable.

Posteriormente persiste con hipoglucemia de difícil control necesitando aportes crecientes de glucosa.

Dada la hipoglucemia persistente con requerimientos de tasa hasta 16 mg/kg/min, cetonas negativas y una relación glucosa/insulina de 0,7 (>0,3) se orienta como hiperinsulinismo. Se realiza prueba terapéutica con diazóxido a 15 mg/kg/día, añadiendo hidroclorotiazida a 1 mg/kg/día para evitar el edema que puede comportar el tratamiento con diazóxido a dosis elevadas.

Presenta una respuesta inmediata, permitiendo reducir los aportes de glucosa (retirando perfusión endovenosa a los 3 días de tratamiento), y la dosis de diazóxido hasta 5 mg/kg/día.

Se cursa estudio genético que informa mutación en heterocigosis en el gen *ABCC8.*

Durante el ingreso no presenta clínica neurológica. Dado de alta a los 13 días de vida. En seguimiento en consultas externas de Endocrinología Pediátrica en tratamiento con diazóxido a 5 mg/kg/día manteniendo glucemias >70 mg/dL. Destaca la sensibilidad clínica a valores de glucosa más justos (60-70 mg/dL) con irritabilidad y llanto diferente, fácilmente detectados por la familia.

A los 2 meses de vida inicia episodios de hipertonía en extremidades inferiores de segundos de duración, sin desconexión, y sin relación aparente con los valores de glucosa. EEG normal. RM cráneo normal. En seguimiento en consultas externas de Neuropediatría y centro de estimulación temprana.

Conclusiones

- En este caso destacamos la importancia de valorar la glucemia en el neonato con dificultad respiratoria, ya que puede ser la única causa subyacente.

- Los pacientes con hiperinsulinismo congénito por variantes genéticas en ABCC8, suelen iniciar la clínica en el periodo neonatal con hipoglucemia grave, como en el caso descrito. Sin embargo, la bibliografía indica que son mayoritariamente no respondedores al diazóxido, a diferencia de nuestro paciente que sí ha presentado una buena respuesta.
- La hipoglucemia neonatal grave puede provocar lesiones cerebrales permanentes. A largo plazo aumenta el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, por ello es importante el seguimiento estrecho en los lactantes con estos antecedentes.

SP2/d1d2-171 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES DE TIPO MODY: UN HALLAZGO INESPERADO

Ortega Baño, Carmen; Barberá Sanz, Patricia; Hindo Jazrawi, Dalia; Blumenfeld Olivares, Javier Andrés; Rivas Mercado, Carmen María; González Jiménez, Verónica.

Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, España.

Introducción
La diabetes MODY 5 es un tipo de diabetes monogénica de baja frecuencia (5%) que se asocia con hiperglucemia de inicio post puberal y que suele precisar insulinoterapia.

Es debida a mutaciones en heterocigosis en el gen HNF1B, situado en el locus 17q12, que se expresa en etapas precoces del desarrollo embrionario de varios órganos como el páncreas, riñón, hígado o aparato genital. En muchos casos se tratan de mutaciones de novo, no siempre existiendo un antecedente familiar.

Por ello, existen otras manifestaciones de la enfermedad que incluyen enfermedad quística renal, displasia pancreática, malformaciones genitales, azoospermia, hiperuricemia o alteración de la función hepática.

Descripción del caso
Niño de 10 años y 4 meses, derivado a Endocrinología Infantil por hallazgo en estudio genético de variante patógena en el gen HNF1B (c.406C>T: p.Gln136Ter), indicado desde Neuropediatría por retraso madurativo de causa no aclarada y problemas de atención. En la secuenciación del exoma, no se logró identificar la causa de la discapacidad intelectual, pero como hallazgo incidental se encontró la variante patógena en el gen HNF1B, relacionada con quistes renales y diabetes tipo MODY 5. Esto explicaría la presencia de pequeños quistes renales detectados en el paciente a los pocos meses de vida, por los cuales había estado en seguimiento en Centro de Salud con ecografías seriadas. Ante los hallazgos del estudio genético, se remite al paciente a Nefrología y Endocrinología Infantil.

En la valoración inicial, presenta peso y talla en percentiles normales. Se realiza edad ósea que es acorde a la edad, y se solicita analítica completa con HbA1c de 5,8%, cumpliendo criterios de prediabetes según la guía ADA (HbA1c 5,7-6,4%), con aumento de HbA1c a 6,4% y glucemia en ayunas de 110 mg/dL en control a los 6 meses. Se dan recomendaciones de ejercicio diario y dieta baja en hidratos de carbono. En revisión 3 meses después se objetiva disminución de HbA1c a 5,5%, con glucemia en ayunas, insulina, índice HOMA, péptido C 1 y SOG normales. PTH y vitamina D en rango normal. Se realiza ecografía abdominal con páncreas de morfología y ecogenicidad normales.

Se mantiene seguimiento cada 6 meses, manteniendo HbA1c fuera de rango de prediabetes y sin clínica cardinal asociada. Tras 2 años, presenta SOG con pico de 222 mg/dL a los 60 minutos, sin otros criterios. A los 14 años y 2 meses, en control analítico presenta de nuevo criterios de prediabetes, glucosa tras SOG de 163 mg/dL con Hb glucosilada de 5,5%.

Dado que la DM tipo MODY 5 se relaciona con hiperglucemia post puberal que suele requerir insulinoterapia, se opta por un manejo conservador inicial, retrasando el inicio de la misma. Se propone colocar monitor continuo de glucosa y en caso persistencia o empeoramiento del perfil glucémico iniciar tratamiento con insulinoterapia.

Conclusiones
La presentación clínica de la diabetes MODY 5 puede ser variable por lo que se debe mantener una alta sospecha clínica, sobre todo en niños con hiperglucemia y clínica atípica.

El estudio genético puede ser de ayuda en niños con diabetes que no encajan con el fenotipo clásico de la diabetes tipo 1 o tipo 2.

Requiere un seguimiento multidisciplinar a largo plazo para evaluar la evolución de la enfermedad, así como la necesidad de ajustar tratamiento.

SP2/d1d2-172 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA COMO COMPLICACIÓN DE INICIO DE DIABETES DE TIPO 1 CON CETOACIDOSIS

Alcázar Villar, María José; Castelló Mustienes, Almudena; Ballesteros García, María del Mar; Llorente Otones, Lucia; Rivero Martín, María José; García-Ochoa Fernández, Elena.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción
La trombosis venosa profunda es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, pero potencialmente grave, por lo que se requiere un diagnóstico precoz.

La diabetes tipo 1 (DM1) supone un estado de hipercoagulabilidad que se incrementa en el cuadro de cetoacidosis diabética (CAD), predisponiendo al desarrollo de eventos trombóticos.

A continuación describimos 2 casos clínicos de trombosis venosa en el contexto de una CAD centrados en la hipercoagulabilidad asociada.

Caso clínico 1
Niño de 2 años con debut de diabetes de tipo 1 como CAD –glucosa (plasma) 414 mg/dL, cetonemia: 7,4, pH 7,27 CO_3H 5,5 mmol/L 21,0 Exceso de bases -18,50 mmol/L, Sodio corregido por glucemia (plasma) 132,9 mmol/L Potasio (plasma) 3,85 mmol/L–, Requirió traslado de UCIP para canalización de vía central ante la imposibilidad de canalizar vías periféricas. Se administró insulina en perfusión durante 12 horas, pasando posteriormente a pauta bolos/basal con insulina subcutánea. El catéter femoral se retiró a las 24 horas, comenzando el paciente 48 horas después con rechazo de la marcha y edema doloroso de miembro inferior. Se sospechó trombosis venosa profunda (TVP) y se realizó eco-Doppler que objetivó trombosis de vena femoral común y femoral superficial.

Se inició tratamiento con enoxaparina a dosis anticoagulante, con buena evolución clínica. Al sexto día el paciente reinició deambulación y la ecografía control mostró la trombosis limitada a las venas iliacas externas, con permeabilidad del resto. Fue dado de alta a los a los 8 días sin signos externos de TVP, y se mantuvo el tratamiento con enoxaparina 3 meses, suspendido tras objetivar resolución completa de la trombosis en la ecografía control.

Caso clínico 2
Niña de 12 años trasladada de la UCIP de otro centro tras estabilización de debut de diabetes tipo 1 con CAD grave (glucemia 300 mg/dL, cetonemia: 5,5, pH: 6,90 mmHg, Bic: 6,02 mmol/L, y EB: -28,9 mmol/L). Al ingreso en nuestro centro portaba una vía periférica en el miembro superior derecho, que ante sospecha de flebitis se retiró el primer día. A pesar de ello desarrolló tumefacción de codo, dolor e impotencia funcional, con supuración en el punto de venopunción. Se inició tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico apareciendo 48 horas después una lesión indurada en el tercio inferior del brazo, persistiendo la incapacidad para la flexoextensión del codo. Se realizó ecografía objetivando flebitis superficial de las venas mediana y cefálica, sin afectación del sistema venoso profundo. Se inició tratamiento con enoxaparina que se mantuvo 7 días y se completó el tratamiento antibiótico 10 días, con resolución completa.

Comentarios
La detección y tratamiento precoz de trombosis venosa en pacientes pediátricos con diabetes es crucial para prevenir las complicaciones graves.

La TVP asociada a CAD difiere de otras trombosis asociadas a canalización de vía central; se produce a pesar de canalizaciones durante corto tiempo, no traumáticas y de manera precoz (primeras 48-72 horas), por lo que hay que tener alto grado de sospecha para su diagnóstico precoz.

SP2/d1d2-173 *Diabetes/Páncreas endocrino*
OBESIDAD Y DIABETES DE TIPO 1: UN VÍNCULO EMERGENTE EN SALUD METABÓLICA

López Monge, Diego; Herranz Llorente, Mercedes; Carmona Ponce, Juan Diego; Mora Palma, Cristina; Hidalgo Cáceres, Paula María; Camacho Nieto, Esther.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Introducción
La diabetes es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo con una gran comorbilidad asociada. Así mismo la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico ha presentado un incremento exponencial en las últimas décadas en población infantil.

La adiposidad, en particular el aumento de grasa visceral contribuye a la resistencia a la insulina y al aumento de probabilidad del desarrollo de DM tipo 2.

Nadie duda de la relación entre el exceso de peso y de la diabetes tipo 2, pero la asociación entre obesidad y diabetes tipo 1, es más compleja. La obesidad aumenta 1,03 veces la posibilidad de desarrollar una diabetes tipo 1.

Se han identificado tres procesos que aceleran de forma variable la pérdida de células beta a través de la apoptosis: la obesidad, la resistencia a la insulina y la autoinmunidad.

La hipótesis del acelerador (Wilkin 2001), propone un vínculo entre DM tipo 1 y tipo 2. En ella se postula que la influencia negativa que ejerce el aumento de glucosa y ácidos grasos libres, provoca un aumento de apoptosis y disfunción progresiva de la célula beta pancreática y ello la hace más susceptible a una agresión autoinmune.

Descripción de los casos
Describimos cuatro casos de adolescentes que debutan con DM tipo 1 en el último año en nuestro servicio. Todas debutan con clínica cardinal leve consistente en polifagia y polidipsia y mayor tiempo en hiperglucemia comprobado por sensor glucémico y glucemias capilares. Inician seguimiento por alteraciones en la glucemia, aumento de la resistencia a la insulina, HbA1c elevada pero con niveles de péptido C normales. En los cuatro casos eran pacientes que presentan obesidad o exceso de peso (IMC con percentil superior a 85), donde la variación del peso influye en el control de la enfermedad, siendo peor cuanto mayor es la cantidad de tejido graso y viceversa. En un principio, tres de ellas presentan inicialmente autoinmunidad pancreática negativa que positivizan posteriormente.

En las dos pacientes con síndrome metabólico más evolucionado y mayor resistencia a la insulina, se inicia tratamiento con metformina y medidas higiénico-dietéticas basadas en dieta y ejercicio físico. Sin embargo, con el paso del tiempo, persisten hiperglucemias frecuentes requiriendo definitivamente la asociación de insulina subcutánea para lograr un mayor control glucémico y disminución de las comorbilidades.

Actualmente todas están en tratamiento con insulina con adecuado control glucémico. En dos de ellas se instaura tratamiento con monitorización continua de glucemia vinculada a pluma inteligente, logrando mejores registros visible en la disminución de hipoglucemias y mayor tiempo en rango objetivo.

Conclusiones
La autoinmunidad pancreática es determinante en el diagnóstico de DM tipo 1. Sin embargo, a pesar de ser inicialmente negativa y presentar péptido C conservado, pacientes con alteraciones glucémicas pueden presentar evolutivamente una disminución de las reservas pancreáticas de insulina y positivizar dicha autoinmunidad.

Una intervención temprana para la preservación de células beta y el control de peso mediante medidas para mejorar hábitos de alimentación y ejercicio, podría retrasar/ evitar el desarrollo de una diabetes tipo 1.

En los niños con diabetes tipo 1 con obesidad o sobrepeso, ese exceso de tejido graso contribuye a un aumento de complicaciones crónicas con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La monitorización continua de glucemia vinculada a pluma inteligente ha mostrado un mejor control glucémico con disminución de hipoglucemias en nuestras pacientes.

SP2/d1d2-174 *ADS*
GENITALES AMBIGUOS EN EL NACIMIENTO: NO SIEMPRE ES HIPERPLASIA

Nicolas Gómez, Carmen[1]; González Álvarez, Carmen María[1]; Romero Egea, María José[2].

[1]Hospital Rafael Méndez, Lorca, España; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción
Las anomalías de la diferenciación sexual pueden evidenciarse desde el nacimiento con la presencia de genitales ambiguos. La causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita, aunque no debemos ignorar signos en la exploración o la anamnesis que nos puedan guiar hacia causas menos frecuentes. A continuación, exponemos el caso de un neonato con genitales ambiguos.

Caso clínico
Neonato que presenta en primeras horas de vida en maternidad, genitales ambiguos (Prader IV-V): bolsas escrotales vacías, micropene, y meato peneano.

Embarazo controlado normal salvo por referir la madre: virilización durante el embarazo, con voz más grave, aumento de tamaño de pies, manos y nariz.

Se solicita al nacimiento pruebas complementarias, entre las que destacan:

- Cariotipo: 4 6 XX
- 17OH-PG: > 60 ng/mL
- Iones normales.

Sospecha inicial de hiperplasia suprarrenal congénita, se inician corticoides orales.

Se solicitan también pruebas de imagen:

- Ecografía pélvica: quistes ováricos con útero no visible.
- RM: útero acostado sobre vejiga, imágenes quísticas en ambos lados de línea media, de posible origen ovárico. Riñones y suprarrenales normales.
- Genitografía: Normal, sin reflujo y con uretra prostática.

Para completar, se pide estudio genético por sospecha de HSC: negativo estudio para déficit de 21-OH y 11-Beta hidroxilasa.

Ante genética negativa, suspendemos corticoides a los 11 meses de vida.

Revisando la historia, rescatamos el dato de la virilización durante el embarazo: la madre sana previo al parto, se descarta tumor productor de andrógenos.

Ante historia compatible, se solicita estudio genético del gen de la aromatasa CYP19A1:

- Niña: mutación en homocigosis.
- Madre: portadora en homocigosis.
- Padre: portador en homocigosis.

Evolución
- Pubarquia 6 años 7 meses.
- Eo retrasada (6 años para EC 7 años 6 m) y andrógenos basales (7 a 6 m) : normales (17OH-PG 0,7 ng/mL).
- 10 a 8 meses: dolor abdominal, sin telarquia. En analítica: elevación de FSH y LH importante, sin gran ascenso de estradiol, testosterona muy elevada. Se pide prueba de imagen que no realiza, sin acudir a revisiones posteriores.
- 11 años: derivada para estudio por masa hipogástrica, visto por ginecología: imagen y analítica compatible con síndrome de hiperestimulación ovárica, iniciando tratamiento con anticonceptivos orales.
- Última revisión: 18 años, revisiones en ginecología con buena evolución, sangrado mensual, sin nueva clínica de hiperestimulación.

Conclusiones
El déficit de CYP19A1 tiene una prevalencia <1 / 1 000 000. AR. Hasta la fecha hay menos de 20 casos descritos. cP450 aromatasa es la enzima que cataliza la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos, se expresa en numerosos tejidos (placenta, gónadas, tejido adiposo, hueso, cerebro, arterias coronarias, hígado, piel…). En esta entidad, durante la gestación, existe una incapacidad para la conversión de los andrógenos fetales en estrógenos debido a la deficiencia placentaria de aromatasa. Las manifestaciones neonatales de esta entidad consisten en virilización de genitales externos en pacientes de sexo femenino. En mujeres adultas, asocia retraso puberal (aunque hay casos de telarquia inicial espontánea y crecimiento uterino/endometrio), hipoplasia mamaria y amenorrea primaria con quistes, además de esteatohepatitis, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. El tratamiento con estrógenos durante la infancia en niñas, puede producir un crecimiento uterino y ovárico similar al de niñas sin esta patología. Hay que mantener una vigilancia estrecha para evitar la aparición de hiperestimulación ovárica, iniciando/aumentando la dosis de estrógenos sin esperar a ver la aparición de signos puberales.

SP2/d1d2-175 *ADS*
AMBIGÜEDAD GENITAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Moreno Romero, Carmen María; Apolo Campoverde, Valeria; Rodríguez Fernández, María Teresa; Rodríguez Lozano, Andrea; Remedios Mateo, Laura; Corredor Andrés, Beatriz.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción
Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico (genital) que definen la diferenciación sexual.

El síndrome de insensibilidad a andrógenos es la causa más frecuente de ADS con cariotipo 46,XY. En función de si la afectación es parcial o completa se caracteriza por presencia de genitales externos femeninos, genitales ambiguos o defectos variables de la virilización , pudiendo asociar hipospadias en grado variable.

Descripción del caso
Neonato de 28 días identificado con género femenino, sin antecedentes de interés , dada de alta al nacimiento como niña, remitido desde su pediatra por objetivarse en la exploración testes en lo que supuestamente eran labios mayores y estructura similar a pene en lo que supuestamente pensaban que era un clítoris.

Embarazo controlado y de curso normal, ecografías normales, feto identificado con sexo femenino. No antecedentes familiares de interés.

A la exploración física se objetiva pene con incurvación grave, meato uretral interescrotal, placa ureteral estrecha, prepucio con importante defecto ventral. Se palpan ambos testes en escroto, transposición penoescrotal. Escala de grado de masculinización: 6 puntos. Ano normoposicionado. Resto de exploración sin hallazgos y fenotipo normal. Medidas antropométricas normales.

Ante los hallazgos encontrados se solicita ecografía abdomino-pélvica, analítica sanguínea y cariotipo. En la ecografía se confirma la presencia de testes con tamaño y ecoestructura normal, también presenta estructuras ecográficamente compatibles con cuerpos cavernosos. Ausencia de restos de conductos de Müller y de signos de órganos femeninos.

Cariotipo con presencia del gen SRY, con cariotipo 46,XY.



Figura 1.

Analítica sanguínea con niveles normales de testosterona en 1,75 ng/mL (0,025-4,32 ng/mL), de hormona antimülleriana 45,90 ng/mL (25-154 ng/mL), dihidrotestosterona 30 ng/dL (3-33 ng/dL) y de inhibina B 302 pg/mL (110-575 pg/mL). Cociente testosterona/dihidrotestosterona en 5,8. FSH normal, 2,8 UI/L (0,17-2,97 UI/L) y LH elevada, 7,8 UI/L (0,04-3,1 UI/L). Andrógenos suprarrenales normales para la edad del paciente.

A los dos meses vida se objetiva crecimiento del pene con un tamaño de 2,5 cm de longitud y 1,5 cm de ancho. Dados los hallazgos analíticos y la exploración física nos hacen pensar en un síndrome de insensibilidad androgénica parcial, pendiente resultado de estudio genético. Se decide administrar 25 mg de testosterona i.m. para observar respuesta y mejorar el tamaño de cara a la cirugía correctora del hipospadias grave.

Conclusiones

- Es muy importante la realización de una adecuada exploración física neonatal, sin olvidarnos de la exploración completa de los genitales y ante la detección de algún signo de ambigüedad genital derivar de forma preferente a consulta de endocrinología.
- Ante un caso de ADS es importante solicitar un cariotipo de forma urgente para comprobar la presencia o no del gen SRY, un estudio hormonal y una ecografía abdomino-pélvica para así orientar el diagnóstico y tratamiento de forma precoz.

SP2/d1d2-176 *ADS*

CUANDO EL FENOTIPO Y EL GENOTIPO NO COINCIDEN

Echeverría Fernández, Maite[1]; Chueca, María J.[1]; Berrade, Sara[1]; Castaño, Luis[2]; Moreno, Julio César[1]; Laplaza, Yolanda[1].

[1]Hospital de Navarra, Pamplona, España; [2]Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

El desarrollo sexual diferente engloba un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico. Suelen diagnosticarse en el periodo neonatal si hay una ambigüedad genital, o en la pubertad debido a una ausencia de desarrollo sexual.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 8 años de vida que, en el estudio de un rasgo talasémico, de manera incidental, se detectó material genético localizado en el cromosoma Y, sospechándose una fórmula cromosómica XY que se confirmó mediante la realización de un cariotipo convencional.

AP: Niña originaria de India, adoptada a los 4 años de edad. TDAH en tratamiento con Metilfenidato.

EF: Peso 23,85 kg (-0,99 DE), talla 132,5 cm (0,44 DE) con genitales externos femeninos A1P1S1.

Resto normal.

Pruebas complementarias

- Analítica: FSH 67,2 UI/L, LH 3,96 UI/L, E2 <15 pg/mL, Testosterona total 0,09 ng/mL, testosterona libre 3,22 ng/L, Inhibina B <3 pg/mL, AMH: 0,063 ng/mL.
- Ecografía abdominal y RM: útero y ovarios sin signos de diferenciación puberal.
- Estudio genético: variante c.733G>A;p.(Ala245Thr) en heterocigosis en el exón 7 del gen *AKR1C2*.

Dado el riesgo de malignización de las gónadas, se realizó gonadectomía bilateral profiláctica. La anatomía patológica reveló en la gónada derecha un disgerminoma de 18 mm con invasión vascular, sin afectación de la superficie ovárica, así como un gonadoblastoma en la cintilla gonadal izquierda. El estudio de extensión con PET/TC descartó enfermedad tumoral activa.

Conclusiones

El síndrome de Swyer es una disgenesia gonadal pura, con cariotipo 46,XY, fenotipo femenino normal, y au-

sencia completa de tejido gonadal funcionante, que está representado por unas cintillas gonadales rudimentarias, bilaterales, compuestas por tejido fibroso, en presencia de genitales femeninos internos normales.

Frecuentemente estas pacientes suelen diagnosticarse en la pubertad o la adolescencia, por un retraso puberal o amenorrea 1º. El hallazgo temprano y casual en esta paciente, pudo evitar complicaciones de los tumores gonadales ya presentes al diagnóstico.

SP2/d1d2-177 *ADS*
VARÓN 46,XX. LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ
Díaz García, Cristina; González Paz, Helena; Novoa Gómez, Gemma.

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España.

Introducción
Dentro de las anomalías de la diferenciación sexual, el síndrome del varón XX es una patología poco frecuente, que consiste en una discordancia entre fenotipo y genotipo. Suele estar causado por una traslocación de un fragmento del cromosoma Y (gen SRY) al brazo corto del cromosoma X. Habitualmente los pacientes son diagnosticados en edad puberal por retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, o desarrollo de ginecomastia, o en la edad adulta cuando se realiza un estudio de infertilidad. Cursa con desarrollo psicomotor e intelectual normales.

Caso clínico
Recién nacido de dos días de vida, fenotípicamente varón con genitales externos masculinos normoconfigurados, con testes en bolsas y pene de longitud normal.

Se trata de un embarazo controlado con parto eutócico a las 41+5 semanas; Peso al nacimiento: 3370 gramos. En el estudio de DNA fetal realizado durante el embarazo se obtuvo un resultado 46 XX, y en ecografías prenatales se visualizaban genitales masculinos.

Ante dicha discordancia se realiza estudio hormonal, con andrógenos suprarrenales, LH, FSH, estradiol, testosterona, inhibina B y hormona antimülleriana con resultados normales para varón.

La pruebas de imagen realizadas confirman presencia de testes en bolsa sin observar estructuras müllerianas.

Se solicita cariotipo postnatal y estudio molecular del gen SRY mediante FISH, en los cuales se confirma cariotipo 46 XX y con gen SRY positivo.

Se realiza seguimiento anual del paciente, con adecuada ganancia ponderoestatural y adecuado desarrollo psicomotor. Por el momento no precisa tratamiento.

Conclusiones
El síndrome de La Chapelle o síndrome del varón XX es una anomalía de la diferenciación sexual poco frecuente, cuyo diagnóstico suele ser tardío, bien en la pubertad, o en la edad adulta, al realizar estudios de retraso puberal o infertilidad.

Ante un paciente con discordancia entre fenotipo masculino y cariotipo femenino debemos pensar en esta entidad.

Actualmente se realizan diagnósticos más precoces, lo que facilita poder iniciar un tratamiento precoz con testosterona durante la pubertad y reducir las posibles futuras complicaciones.

SP2/d1d2-178 *Hipotálamo-Hipófisis*
ENGROSAMIENTO HIPOFISARIO Y RIESGO DE NEOPLASIA
Hernández Herrera, Elvira Julia; De Sotto Esteban, Diego; Serra Sastre, Alicia; Marques Iglesias, Sofía; Navarro Noguera, Samuel; Moratalla Jareño, Estefanía.

Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
La diabetes insípida puede ser la manifestación inicial de diversas condiciones subyacentes. El engrosamiento del tallo hipofisario es una presentación poco frecuente en niños, asociada a etiologías que incluyen procesos neoplásicos, inflamatorios e infecciosos.

Caso clínico
Presentamos el caso de una niña de 8 años y medio que consultó por descenso del percentil de peso (de P50 a P10), acompañado de polidipsia y poliuria.

Pruebas complementarias iniciales

- *Edad ósea:* 7 años (edad cronológica de 8 años y medio).
- *Analítica hormonal:* IGF-1 disminuido (3,49 ng/mL), compatible con déficit total de hormona del crecimiento (GH) confirmado por test de clonidina (pico IGF-1: 3,49 ng/mL). ACTH, cortisol, PRL, TSH y normales, con niveles prepuberales de LH y FSH. Alfafetoproteína negativa (< 2 pg/mL), HCG < 0,1 mUI/mL.
- *Estudio inmunológico:* negatividad para anti TPO, anti TSI , anti-ENA, anti GAD, IgA antitransglutaminasa y anticuerpos antihipofisarios.

- *Cariotipo:* 46,XX; gen *SHOX* sin alteraciones.
- *RM de hipófisis:* engrosamiento del tallo hipofisario (5,3 mm) con hipercaptación y quiste pineal septado de 1,2 cm.
- *Serie ósea:* fibromas no osificantes femorales bilaterales de manera accidental.

Evolución clínica
La paciente persistió con polidipsia (>2,5 L/día), poliuria (4 mL/kg/h) y nicturia (1-2 episodios/noche), además de cefalea al restringir la ingesta hídrica.

Se realiza test de Miller (12 horas sin ingesta), que confirma diabetes insípida central parcial (osmolaridad urinaria máxima: 310 mOsm/kg; osmolaridad plasmática: 294 mOsm/kg, Na plasmático de 144 mEq/L). Se decide inicio de tratamiento con desmopresina. A su vez, se realiza junto con test de Miller punción lumbar que resulta normal (bioquímica, inmunología, BHCG, AFP, y anticuerpos antihipofisarios negativos).

En controles analíticos posteriores, se objetiva hipotiroidismo con TSH 4, 59 uUI/mL (valor normal 0,7-4,2); FT4 de 0,52 ng/dL (0,7-1,48), e hipocortisolismo con ACTH de 11,30 pg/mL (1-46), y cortisol de 3,10 ug/dL (1,73-14,82), que precisan inicio de tratamiento sustitutivo. Se realiza RM de control que muestra aumento del tamaño de la hipófisis y del tallo hipofisario, con una lesión nodular sugestiva de proceso neoformativo.

Conclusiones
El engrosamiento del tallo hipofisario en niños requiere un enfoque diagnóstico integral que combine técnicas de imagen y valoración del eje hormonal. Las causas más frecuentes incluyen tumores germinales y craneofaringiomas, por lo que se realizará un seguimiento estrecho aunque inicialmente no existan hallazgos de procesos neoformativos. El diagnóstico definitivo se realiza con biopsia, aunque se suele evitar por su riesgo y limitado beneficio diagnóstico.

SP2/d1d2-179 *Hipotálamo-Hipófisis*
EL PAPEL CRUCIAL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE TUMORES HIPOFISARIOS: INFORME DE DOS CASOS CLÍNICOS

Sánchez Belmonte, Lucía[1]; Martos Tello, José María[2]; Sánchez Pérez, María[2]; Bienert Groetsch, Cristina[2].

[1]Hospital Universitario Vinalopó, Elche, España; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción
Los tumores hipofisarios, como el craneofaringioma y el macroadenoma hipofisario, representan desafíos significativos en el diagnóstico y manejo clínico debido a su proximidad al quiasma óptico y las estructuras hipotalámicas. La resonancia magnética es fundamental para el diagnóstico, planificación terapéutica y seguimiento de estos pacientes. Este trabajo presenta dos casos que ilustran el impacto de la resonancia magnética en el manejo clínico multidisciplinario.

Caso clínico 1: craneofaringioma en un paciente pediátrico
Varón de 13 años y 3 meses, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia, salvo pubertad tardía paterna.

En seguimiento por endocrinología pediátrica por talla baja. A los 12 años y 11 meses, presentó una velocidad de crecimiento significativamente reducida (3,6 cm/año, <p1, -3,13 DE) por lo que se solicita analítica sanguínea evidenciando niveles disminuidos de IGF-1 (129,5, -2,6 DE) y BP3 (3360 ng/mL, p8, -1,48 DE).

Ante la sospecha de déficit de GH, se realizó un test de estimulación con propranolol, mostrando una respuesta insuficiente (GH basal: 1,20 ng/mL; GH a los 120 min: 2,13 ng/mL), lo que motivó la realización de una resonancia magnética cerebral.

La neuroimagen identificó una lesión selar quística/lipídica de 28 × 21 × 22 mm con calcificaciones, que ocasionaba desplazamiento del quiasma óptico y estructuras hipotalámicas, sugestiva de craneofaringioma.

Se completa estudio oftalmológico con dudosa afectación visual en campo temporal derecho.

Se decide intervención quirúrgica para la resección de la lesión, previa instauración de tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina.

Caso clínico 2: macroadenoma hipofisario con invasión del seno cavernoso
Varón de 15 años en estudio por endocrinología pediátrica debido a talla baja. Las pruebas de estímulo evidencian un déficit de GH, por lo que se solicita una resonancia magnética cerebral, que revela un macroadenoma hipofisario de 26 mm con extensión al seno cavernoso derecho (G4 en la clasificación de Knosp).

El cribado de hipopituitarismo muestra cortisol basal, con gonadotropinas, testosterona y hormonas tiroideas en rangos normales, sin determinación inicial de prolactina. Se decide la exéresis del macroadenoma y, en el estudio postquirúrgico, se detecta hiperprolactinemia grave (PRL 12,118 mUI/L), confirmada en análisis posteriores, lo que sugiere un macroprolactinoma. Cabe destacar que el paciente no presentó clí-

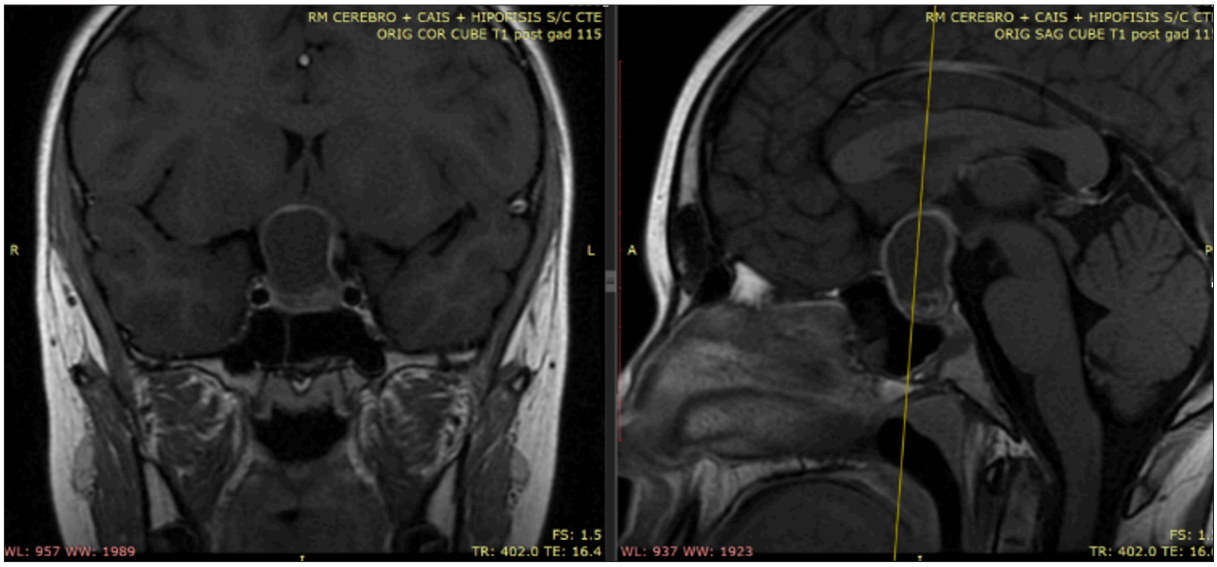


Figura 1.

nica sugestiva previa, sin signos de hipogonadismo, galactorrea ni ginecomastia.

La resonancia postoperatoria muestra cambios tras el abordaje transesfenoidal, con persistencia de restos tumorales en los márgenes de resección y en el seno cavernoso derecho. Ante la sospecha de macroprolactinoma y la presencia de tejido residual, se inicia tratamiento con cabergolina y una pauta descendente de hidrocortisona.

Conclusión
Ambos casos destacan la relevancia de la resonancia magnética como herramienta diagnóstica clave en tumores hipofisarios. En el caso del craneofaringioma, la resonancia magnética permitió caracterizar la naturaleza de la lesión y evaluar su impacto sobre las estructuras circundantes. En el macroadenoma hipofisario, la resonancia magnética no solo confirmó la extensión tumoral, sino que también ayudó en el seguimiento postquirúrgico al identificar restos tumorales residuales.

La resonancia magnética es esencial en el diagnóstico diferencial, particularmente en lesiones hipofisarias, donde su capacidad para diferenciar entre componentes sólidos, quísticos y calcificaciones tiene implicaciones terapéuticas directas.

SP2/d1d2-180 *Hipotálamo-Hipófisis*
PROLACTINOMAS EN EDAD PEDIÁTRICA: DEL RETRASO EN EL CRECIMIENTO A LA APOPLEJÍA HIPOFISARIA. SERIE DE TRES CASOS
Sánchez Prieto, Carmen; Regueras Santos, Laura; Quiroga González, Rocío; Fernández-Morán González, Alejandra; Ariztegui Hoya, Laura; Fernández Álvarez, Marina.

Complejo Asistencial de León, León, España.

El prolactinoma es el adenoma hipofisario más frecuente en edad pediátrica, la incidencia es de 100.000 casos al año en el mundo, siendo excepcional antes de la pubertad. Se clasifica según su tamaño, mayor o menor a 10 mm, en macroadenoma o microadenoma, comportándose estos dos grupos de forma diferente. La clínica puede ser debida al efecto masa de la lesión o secundaria a la elevación de prolactina (PRL), con o sin otras alteraciones hormonales. También pueden presentarse como incidentalomas. El estudio hormonal y la resonancia magnética (RM) craneal serán fundamentales para el diagnóstico. En Pediatría está indicado solicitar estudio genético para descartar entidades como MEN1-4, entre otras.

Presentamos 3 casos, varones con diagnóstico de prolactinoma a los 13 años de edad seguidos en consultas de endocrinología pediátrica de un hospital terciario. Uno de ellos que debuta con una apoplejía hipofisaria; mientras que los otros dos se manejan con tratamiento médico sin complicaciones.

Caso 1
Varón de 13 años con talla baja y crecimiento enlentecido, en cuya analítica se detecta PRL de 320 ng/mL con macroprolactina negativa. En la RM hipofisaria se describe una lesión hipointensa de diámetro máximo 11 mm con invasión parcial del seno cavernoso izquierdo, que condiciona un Knosp de 2. Se

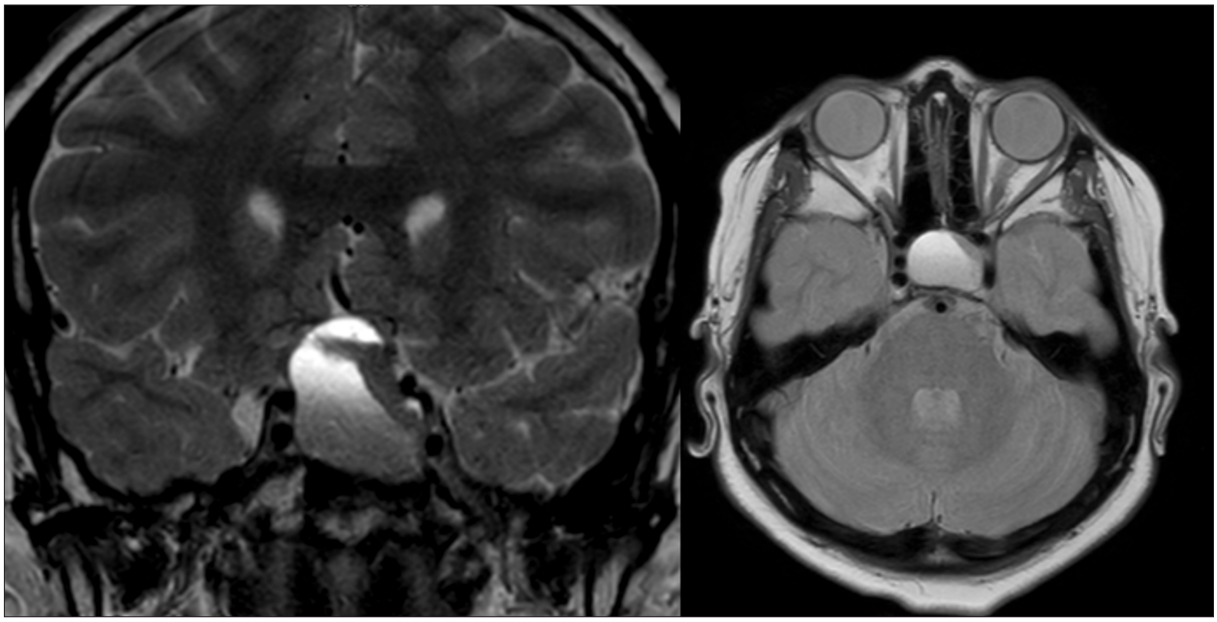


Figura 1.

inicia tratamiento con cabergolina por diagnóstico de macroprolactinoma, con buena tolerancia y respuesta analítica tras el primer control.

Caso 2
Varón de 13 años, en estudio por estancamiento estatural, sobrepeso, retraso puberal con gonadotropinas basales bajas e hipertirotropinemia; con PRL de 103 ng/mL. En RM craneal se informa de lesión hipofisaria hipointensa, compatible con microprolactinoma (2 mm). Presenta evolución favorable con tratamiento médico, inicialmente bromocriptina que se sustituye por cabergolina, pudiendo suspenderse pasados 9 años, ante estabilidad en pruebas de imagen, analítica, crecimiento y desarrollo normales; mantenidos en el seguimiento posterior.

Caso 3
Varón de 13 años que consulta en urgencias por cefalea occipital de meses de evolución y disminución parcial de agudeza visual en campos temporales desde hace 3 semanas. Se realiza RM craneal visualizando una lesión selar con diámetro máximo craneocaudal de 31 × 25 × 21 mm, bordes lobulados definidos y área extensa hiperintensa en T1 sugestiva de hemorragia subaguda. Ésta comprime significativamente el quiasma y nervios ópticos e invade extensamente el seno cavernoso izquierdo (Knosp 3-4) y discretamente el derecho (Knosp 1). Se confirma hemianopsia bitemporal en potenciales evocados. Analíticamente presenta PRL de 828 ng/mL e insuficiencia suprarrenal secundaria con cortisol 0,58 µg/dL y ACTH suprimida. Se inicia tratamiento con hidrocortisona y se indica cirugía de entrada por apoplejía hipofisaria como complicación de macroprolactinoma. La biopsia muestra datos de atipia de alto riesgo y es inmunopositiva para PRL, se visualiza resto tumoral radiológico.

Tras la intervención se mantiene en tratamiento con cabergolina y seguimiento multidisciplinar por oftalmología, neurocirugía y endocrinología. Presenta normalización analítica y buena evolución clínica.

Se realiza estudio genético: el primero está pendiente y los otros fueron normales.

La mayoría de prolactinomas responden al tratamiento médico con agonistas del receptor de dopamina. No obstante, existen varias indicaciones quirúrgicas que debemos conocer, algunas urgentes como es la apoplejía hipofisaria.

Es de gran importancia evaluar la presencia de invasión o compresión de estructuras adyacentes como las vías ópticas y senos cavernosos, para esto último se puede utilizar la clasificación de Knosp.

SP2/d1d2-181 *Hipotálamo-Hipófisis*
HAMARTOMA HIPOTALÁMICO COMO CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Jiménez Fernández, Eugenio; Pata de los Reyes, Silvia; Pérez Hernández, Ana; Román del Río, María del Mar; Mier Palacios, María Mercedes; Pozo García, Esther.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción
El hamartoma hipotalámico es una lesión congénita benigna que se origina en el hipotálamo y es una cau-

sa reconocida de pubertad precoz central en la edad pediátrica, debido a la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La secreción anómala y pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), estimula la liberación precoz de la hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), y como consecuencia, la aparición de signos puberales en niños y niñas.

Además, el hamartoma es una lesión potencialmente epileptógena, siendo características de él las crisis gelásticas y dacrísticas, así como otros tipos de crisis epilépticas farmacorresistentes. Otras manifestaciones clínicas pueden ser el retraso cognitivo y del lenguaje y trastornos de conducta.

Caso clínico
Niña de 2 años en seguimiento por Endocrinología Pediátrica por hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Como antecedentes personales destacan: gestación finalizada mediante cesárea a las 31+2 SEG por CIR tipo IV, ectrodactilia izquierda, estenosis congénita ileal y aplasia cutis extensa con exposición del parénquima cerebral que precisó intervención quirúrgica; siendo diagnosticada genéticamente de Síndrome de Adams Oliver tipo 2.

En consulta de seguimiento se objetiva ginecomastia bilateral (S3 de Tanner en la exploración), iniciándose estudio ante la sospecha de pubertad precoz. Se realiza radiografía de mano y muñeca evidenciándose edad ósea adelantada (EO de 5 años para EC de 2 años y 1 mes) y se solicita analítica con perfil hormonal, obteniéndose un valor de LH de 2,89 mUI/mL, LH/FSH 0,79 y estradiol 79 pg/mL. En el test de Gonadorelina realizado de forma posterior se detecta pico de LH a los 30 minutos de 47 mUI/mL, confirmándose el diagnóstico de pubertad precoz de origen central. Revisando las pruebas de imagen solicitadas durante el seguimiento por Neurocirugía, llama la atención una RM realizada en los meses previos a la aparición de la clínica, donde se ponía de manifiesto la existencia de una lesión isointensa respecto a la sustancia gris en T1 y T2 que podría corresponder a un hamartoma del tuber cinereum (hamartoma hipotalámico); siendo este hallazgo capaz de justificar la causa de pubertad precoz central en nuestra paciente.

Se inició tratamiento con análogos de la GnRH (acetato de Triptorelina) y continúa en seguimiento en las consultas de Endocrinología.

Conclusión
Aunque la causa más frecuente de pubertad precoz de origen central en las niñas es idiopática, la aparición de telarquia en edades muy tempranas (niñas menores de 6 años) junto con niveles más elevados de estradiol o gonadotropinas basales y tras estímulo, se asocian a un mayor riesgo de que el inicio temprano de la pubertad sea secundario a lesiones del sistema nervioso central, siendo el hamartoma hipotalámico una de las causas más frecuentes; y jugando en este caso la RM craneal un papel clave en el diagnóstico. El tratamiento con análogos de la GnRH, como la triptorelina, ha demostrado ser eficaz para frenar la progresión puberal y preservar el potencial de crecimiento en estos pacientes.

SP2/d1d2-182 *Genética*
ASOCIACIÓN ENTRE HAMARTOMAS HIPOTALÁMICOS Y SORDERA LIGADA AL CROMOSOMA X COMO CONSECUENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL GEN *POU3F4*

Micó Cervera, Paula; Pons Ellam, Elisa; Del Castillo Villaescusa, Cristina Amparo.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

Introducción
Los hamartomas hipotalámicos son tumores benignos con manifestaciones clínicas diversas. Se ha demostrado una posible asociación entre hamartomas e hipoacusia ligada a X relacionada con la mutación c.977T>C (p.F326S) en el gen *POU3F4*. Se describen dos hermanos con dicha mutación y clínica endocrinológica asociada.

Descripción de los casos
Caso 1: varón remitido a los 2 años por talla baja y hamartoma hipotalámico en contexto de estudio de hipotonía y retraso psicomotor. Antecedentes familiares: padres sanos, talla diana (TD) 188 cm (p95), hermano de 7 años con discapacidad intelectual (DI) moderada y trastorno generalizado del desarrollo (TGD), talla y velocidad de crecimiento (VC) normales en ese momento. Antecedentes personales: RNT/AEG, perinatal normal, retraso psicomotor e hipoacusia neurosensorial congénita con malformación coclear siendo portador de prótesis auditivas desde los 20 meses. Estudio genético en el que se objetiva mutación en *POU3F4* relacionada con hipoacusia congénita ligada a X, mutación en *TCF20* (HAD) relacionada con retraso del desarrollo con DI variable y mutación en *ASH1L* (HAD) relacionada con DI. Estudio del eje hipotálamo-hipofisario: talla baja patológica muy alejada de la TD, VC normal con test de estímulo normales, pero mal pronóstico de talla final, por lo que se aprueba tratamiento con GH a los 6 años con muy buena respuesta (paso de talla en –2,04 SDS a -0,25 SDS a los 11 años). A los 10,5

años inicia pubertad con adelanto de edad ósea (EO), sin cambios en el hamartoma.

Caso 2: varón hermano del caso 1, remitido a los 13 años por enlentecimiento de VC desde los 8 años, más evidente desde los 10. Antecedentes personales: RNT/AEG, sin patología perinatal. DI y trastorno generalizado del desarrollo (TGD) diagnosticado ante retraso psicomotor desde los 4 meses. Hipoacusia congénita. Hamartomas hipotalámicos objetivados durante estudio del crecimiento. Se realiza estudio genético encontrándose dos mutaciones comunes (*POU3F4* y *TCF20*) y otra en *KCNK4* (VSI) relacionada con DI. Se solicita tratamiento con GH que es rechazado por talla normal y edad peripuberal, en espera de estirón que no se produce a pesar de EO 13 años y medio. Ausencia de desarrollo puberal con edad cercana a los 15 años, con test de aGnRH negativo tras privación con testosterona, por lo que se inicia tratamiento con gonadotrofinas recombinantes con buena respuesta y aumento de la VC. Hamartomas estables.

Conclusiones
Los estudios genéticos nos han permitido establecer relaciones entre las patologías de nuestros pacientes. La detección de la variante c.977T>C (p.F326S) en el gen *POU3F4* establece relación entre los hamartomas hipofisarios y sordera neurosensorial de ambos casos. Es una variante inicialmente no descrita en las bases de datos pero que tras el estudio de ambos hermanos se reclasificó de VSI a probablemente patógena. Típicamente los hamartomas hipotalámicos se han relacionado con epilepsia gelástica y pubertad precoz. Sin embargo, nuestros pacientes han presentado déficit de hormona del crecimiento (primer caso) e hipogonadismo hipogonadotropo (segundo caso), algo descrito también en una serie de casos con mutación en el gen *POU3F4* que asociaban sordera neurosensorial y hamartomas hipotalámicos. El conocimiento de esta asociación es fundamental para identificar precozmente esta entidad y facilitar su manejo.

SP2/d1d2-183 *Genética*
OBESIDAD PRECOZ Y DIFICULTADES DEL APRENDIZAJE: ¿CUÁL PUEDE SER LA CAUSA?

Valladares Díaz, Ana Isabel[1]; Domínguez Bernal, Eva María[1]; Arroyo Ruiz, Ramón[2]; García Berrocal, María Belén[2]; Villalta Robles, María Victoria[1]; Espinosa Rodríguez, María Carlota[1].

[1]Hospital General de Segovia, Segovia, España; [2]Hospital Universitario Virgen de la Vega, Salamanca, España.

Introducción
La obesidad es un motivo de consulta frecuente en pediatría. Un pequeño porcentaje de las obesidades tienen una causa endógena (<10%), y dentro de estas se engloban los síndromes polimalformativos cuyo síntoma principal suele ser la obesidad de inicio no necesariamente precoz (más típico de la obesidad monogénica) junto con rasgos fenotípicos peculiares.

Caso clínico
Niña de 3 años y 5 meses de edad remitida a consulta de Endocrinología Infantil para valoración de peso con ganancia ponderal progresiva desde el nacimiento. Niegan hiperfagia. Refiere la madre ganancia de 30 kg durante la gestación. Somatometría al nacimiento dentro de límites normales: peso 3510 g (P74, +0,65 DE), longitud 51 cm (P77, +0,75 DE). Período neonatal sin incidencias, desarrollo psicomotor acorde para su edad. Entre los antecedentes familiares destaca hermana de 9 años delgada y tendencia a la obesidad en ambas ramas de los progenitores.

Exploración física: Peso 22,950 kg (+3,35 DE), talla 104 cm (P90, +1,32 DE), PC 49,5 cm (P46, -0,11 DE). IMC: 21,22 kg/m^2 (+4,12 DE). Obesidad generalizada con manos y pies pequeños, no clinodactilia, primer dedo de la mano corto, frente discretamente prominente, dientes normoposicionados.

Analítica: estudio de obesidad normal, leptina en ayunas 12,8 ng/mL (VN 2,9-13,7). Cariotipo 46 XX. X-frágil: negativo. Se objetiva incremento de peso progresivo (ver gráfica) en las siguientes revisiones, asociándose además alteraciones de la conducta e inicio de hiperfagia. Se solicita valoración psicopedagógica e interconsulta a neuropediatría, confirmándose presencia de retraso psicomotor y rasgos TDAH. Se solicita estudio genético con el hallazgo de la variante en el gen *TRIP12* en heterocigosis, NM_001348323.3:c.5530-1G>T de tipo splicing, probablemente patógena, permitiendo establecer el supuesto de síndrome de Clark-Baraitser.

En la actualidad, la paciente ha estabilizado discretamente la ganancia ponderal mediante medidas higiénico-dietéticas y ha iniciado terapia en psicología. El estudio de segregación familiar pendiente.

Conclusiones
La presencia de obesidad junto con rasgos fenotípicos llamativos y retraso en el desarrollo nos debe hacer pensar en etiología sindrómica, siendo pacientes subsidiarios de estudio genético.

El Síndrome de Clark-Baraitser es una entidad rara (prevalencia <1 / 1.000.000) de herencia autosómica dominante caracterizado por discapacidad intelectual, obesidad, macrocefalia, trastornos de conducta y retraso en el desarrollo del habla. La variante presentada no ha sido descrita previamente en las

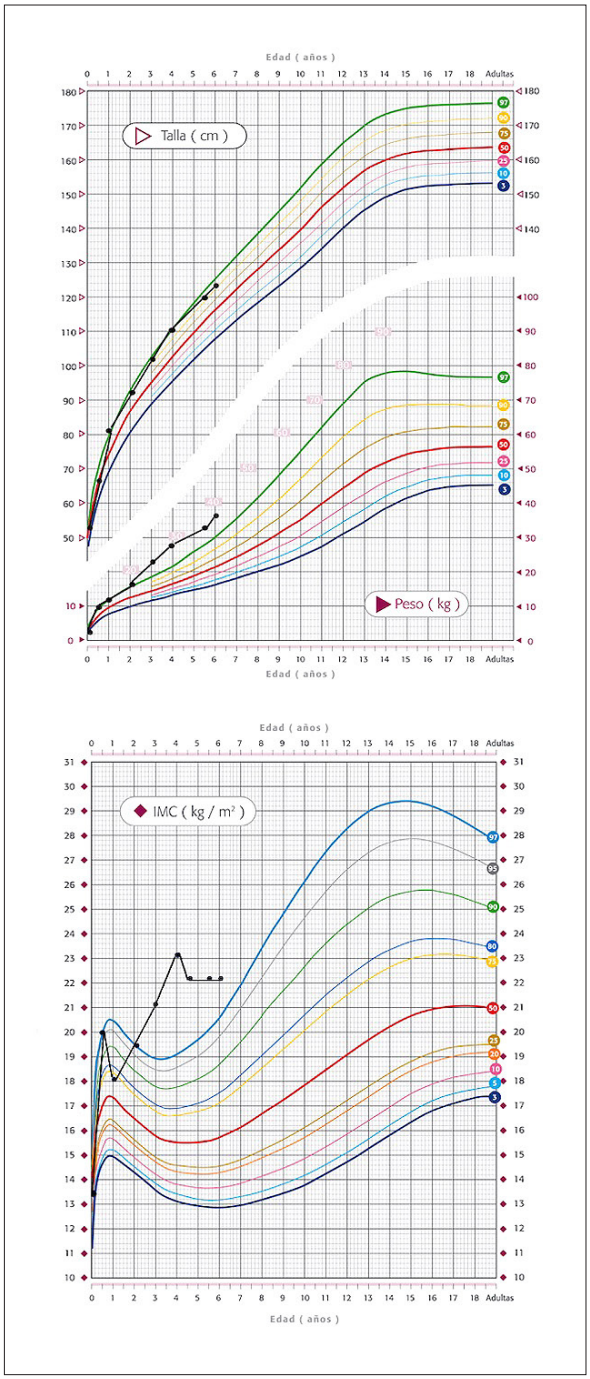


Figura 1.

bases de datos, pero sí se han publicado casos de individuos afectos portadores de modificaciones en las zonas de splicing. La obesidad en estos pacientes es un signo inespecífico con el que se tiene que tener especial consideración a la hora de catalogarlo como causa de obesidad genética ya que el gen *TRIP12* no tiene una clara participación en la misma.

Actualmente el Síndrome de Clark-Baraitser no tiene tratamiento farmacológico.

SP2/d1d2-184 *Genética*

SÍNDROME KBG: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Sánchez-Garrido Jiménez, Inmaculada[1]; López Teijeiro, Marta[1]; Ruiz Márquez, José Antonio[1]; Díaz Martín, Cristina[1]; Ontoria Betancort, María Cristina[1]; Garnier Rodríguez, María Beatriz[2].

[1]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

El síndrome KBG es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante causada por variantes patógenas en el gen *ANKRD11,* localizado en 16q24.3. Se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, macrodoncia de los incisivos centrales superiores permanentes, baja talla, retraso en el desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual con alteraciones conductuales. Puede asociar anomalías esqueléticas, hipoacusia, pubertad precoz y malformaciones del sistema nervioso central. El diagnóstico de sospecha clínico se confirma mediante análisis genético. Presentamos dos casos clínicos diagnosticados en nuestro centro, con fenotipo compatible y variantes patógenas identificadas en *ANKRD11.*

Descripción y evolución de los casos

Caso 1: niño de 9 años con antecedentes personales de otitis medias de repetición, fallo de medro, retraso del desarrollo psicomotor, hipoacusia de transmisión leve bilateral, estreñimiento crónico y leucoma corneal bilateral con agudeza visual residual en el ojo izquierdo. En la exploración física presenta somatometría con peso 29,1 kg (p31, -0,51 DE) y talla 131 cm (p25, -0,69 DE) y se evidencia un fenotipo característico con orejas grandes de implantación baja, cara afilada, mentón y labios finos, nariz prominente, clinodactilia del 5º dedo bilateral, talo valgo y marcha con intrarrotación de rodillas. Se confirma el diagnóstico genético de síndrome KBG siendo portador de la variante patógena c.1903_1907delAAACA, p.(Lys635Glnfs*26) en heterocigosis en el gen *ANKRD11.* Recientemente, ha debutado con diabetes mellitus con autoinmunidad negativa.

Caso 2: niña de 6 años de edad con antecedentes personales de talla baja y retraso ponderoestatural, leve retraso en el desarrollo motor grueso, trastorno de la conducta, TDAH y retraso en la adquisición del lenguaje. En la exploración física presenta un peso de 20,7 kg (p28, -0,61 DE) y talla 107,1 cm (p<1, -2,42 DE). El fenotipo consiste en cara triangular, cejas prominentes y macrodoncia de incisivos. Diagnóstico de síndrome KBG, con la variante patógena c.3787_3788delGA p.(Glu1263Thrfs*19) en heterocigosis en el gen *ANKRD11.*

Conclusiones
El síndrome KBG es una entidad infradiagnosticada debido a su expresión clínica variable. La identificación temprana permite un manejo multidisciplinar enfocado en la optimización del desarrollo neurocognitivo y la vigilancia de complicaciones asociadas. En nuestros casos, se observa una evolución con afectación multisistémica, con características asociadas con el síndrome como la baja talla y alteraciones del neurodesarrollo. La presencia de diabetes mellitus sin autoinmunidad en uno de los casos plantea la posibilidad de una asociación no descrita, lo que sugiere la necesidad de ampliar el estudio de la afectación endocrinológica en estos pacientes.

SP2/d1d2-185 *Suprarrenales*
SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 2: UN CASO CLÍNICO EN PEDIATRÍA
Soler Febrer, Berta[1]; Rodríguez Zaragoza, Neus[1]; Gallardo, Ruth Martina[1]; Escolá Llop, María[1]; Hernández Herrero, María[2]; Fontboté Duran, Júlia[2].

[1]Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España; [2]Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España.

Introducción
El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) incluye un grupo de enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunes, que se asocian o no a otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas.

El SPA más frecuente en la población general es el tipo 2, muy poco frecuente en pediatría. Está definido por la presencia de adrenalitis asociada a una tiroiditis y/o una diabetes mellitus de tipo 1.

Es una entidad poligénica, autosómica recesiva con penetrancia incompleta. Se ha asociado con genes del sistema HLA y otros como el MICA, el CTLa-42 y el PTPN22.

La patogenia del cuadro es desconocida. Hay un grado de susceptibilidad genética y factores precipitantes ambientales que activan la producción de autoanticuerpos, e inducen a fenómenos inflamatorios que destruirían la anatomía y función de las glándulas afectadas.

Se presenta un caso clínico pediátrico de SPA tipo 2 que asocia diabetes tipo 1, enfermedad de Addison y tiroiditis normofuncionante.

Descripción del caso/evolución
Niño de 13 años que debuta con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), sin antecedentes personales, madre con hipotiroidismo autoinmune. En ese momento se realiza estudio autoinmune que fue positivo para anti-GAD (negativo resto de anticuerpos relacionados con la DM1, celiaquía y tiroides).

Mantiene un correcto control metabólico (HbA1c de 6%) en tratamiento con insulinoterapia basal-bolo (0,6 U/kg/día).

A los 8 meses del diagnóstico se pasa a sistema híbrido. En esa visita, el paciente explica cansancio de unas semanas de evolución realizándose analítica sanguínea que descarta anemia ferropénica mostrando hipotiroidismo subclínico (TSH 6,2, T4 0,85) y linfocitosis.

El mes siguiente la madre contacta por aparición de hipoglucemias de repetición y episodio de mareo con hipotensión. Rehistoriando a la familia informa de coloración oscura de la piel desde el diagnóstico de DM1. Se objetiva pérdida de peso de 5 kg en los últimos meses y disminución de dosis de insulina diaria a 0,3 U/kg/día.

Delante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se realiza analítica sanguínea que lo confirma (ACTH>1250, cortisol <0,5 ug/dL, anti 21-hidroxilasa 6,74, iones normales) por lo que se inicia tratamiento con hidrocortisona (8-11 mg/m^2/día) y fludrocortisona (0,1 mg/día).

En esa misma analítica se detecta positividad de anticuerpos antitiroideos con persistencia de hipotiroidismo subclínico (TSH 8,75, T4 1,02).

A partir de entonces, presenta un aumento de las necesidades de insulina y cesan los episodios de hipoglucemia. También presenta una disminución de la hiperpigmentación cutáneo mucosa y una franca mejora del estado general.

Conclusiones
La asociación de DM1 con enfermedades autoinmunes es frecuente, especialmente la enfermedad tiroidea y celiaquía. Sin embargo, es excepcional su asociación con la enfermedad de Addison. Según la literatura se estima una prevalencia de autoinmunidad positiva del 15-30% para la enfermedad tiroidea, del 1-8% para la enfermedad celíaca, del 5-10% para la gastritis autoinmune y del 0,5% para la enfermedad de Addison.

En edad pediátrica, el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1 incluye el cribado de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca, pero, a diferencia de los adultos, no se suele incluir la gastritis autoinmune ni la enfermedad de Addison. Es

importante descartar la coexistencia de insuficiencia suprarrenal ante un aumento repentino e inexplicable de episodios hipoglucémicos, si hay una disminución importante de los requerimientos de insulina o si aparece otra clínica sugestiva de esta.

SP2/d1d2-186 *Suprarrenales*
¿QUÉ HAY DETRÁS DE LOS SÍNTOMAS INESPECÍFICOS?

Fontboté Duran, Júlia; Recasens Oliva, Esmeralda; Clopes Estela, Assumpció; Jiménez Ximenis, Marta; Calbet Ferre, Clara; Alari Albacete, Mireia.

Pius Hospital de Valls, Valls, España.

Introducción
La IRS primaria, excluida de la Hiperplasia suprarrenal congénita, es una entidad rara y de etiología múltiple, siendo la más frecuente la de origen autoinmune. La prevalencia global en niños es desconocida. La clínica suele instaurarse de forma lenta y progresiva, con síntomas habitualmente inespecíficos y es habitual un retraso en el diagnóstico. Presentamos el caso de nuestra paciente en la cual sus características raciales hacían menos visibles los síntomas.

Descripción del caso
Niña de 14 años natural de Gambia, que acude por cuadro de astenia, malestar general, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso de 5-6 meses de evolución. La clínica se inició coincidiendo con viaje a su país. Entre sus antecedentes familiares únicamente destaca consanguinidad de los padres (primos lejanos). Antecedentes personales: gestación a término, parto eutócico y un peso adecuado a la edad gestacional, desarrollo psicomotor correcto. Antecedente de fibroadenoma de mama izquierda intervenida quirúrgicamente en junio del 2024, no otros antecedentes medicoquirúrgicos de interés. A la exploración destaca coloración grisácea de encías, hiperpigmentación de uñas, caída de pelo y pérdida de peso progresiva. No virilización de genitales, Tanner completo (menarquia a los 12 años). Fenotipo y exploración neurológica dentro de la normalidad. Se realiza analítica sanguínea donde destaca eosinofilia 659.000, ionograma correcto, glucemia 83 mg/dL, cortisol de <1,19 ucg/dL. Ante sospecha de IRS primaria con estabilidad hemodinámica, ingresa para completar estudio iniciándose corticoterapia endovenosa a dosis sustitutivas 12 ug/m^2/día. a la espera del resto de resultados. Tras primera dosis, en control analítico, hiponatremia de hasta 122 (crisis adrenal) con tensiones correctas en todo momento, se inicia fludrocortisona 0,1 mg/día repartido en dos dosis y se aumenta corticoterapia a 60 ug/m^2/día con normalización del sodio y mejoría clínica progresiva pudiendo reducir corticoterapia hasta dosis de 15 umg/m^2/día a los 5 días de ingreso y previa al alta paso a vía oral. Se recibe resultados definitivos de primera analítica (ACTH >1290 pg/mL, renina >24 ng/mL/h y aldosterona normal, anticuerpos antiadrenales positivos.), se amplía estudio de otras enfermedades autoinmunes, siendo negativas para celiaquía y tiroides. Estudio de parásitos y *Strongyloides* negativos. Actualmente en seguimiento en consulta externas de endocrinología asintomática y estable con dosis de fludrocortisona 0,1 mg/día e hidrocortisona a 12 umg/m^2/día.



Figura 1.

Conclusión
La ISR primaria, es una entidad rara en pediatría. Cuando el déficit es agudo, o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés, puede desencadenar una crisis adrenal que puede comprometer la vida del paciente y precisar atención urgente. Dado que la clínica suele instaurarse de forma lenta y progresiva, con síntomas habitualmente inespecíficos, pueden pasar desapercibidas a pesar de múltiples consultas por malestar general, dolor abdominal y astenia por lo que es importante una correcta anamnesis y exploración física correcta para llegar al diagnóstico. En nuestra paciente sus características raciales dificultaban la valoración de la hiperpigmentación.

SP2/d1d2-187 *Suprarrenales*
COHORTE DE PACIENTES CON FORMAS NO CLÁSICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Oliva García, Laura; Sanz Fernández, María; García Fernández, Laura; Martínez Rodríguez, Eduardo; Arriba Domènech, María; Rodríguez Sánchez, Amparo.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad monogénica autosómica recesiva producida por mutaciones en *CYP2A12*. Las formas no clásicas de la enfermedad están producidas por, al menos, una mutación leve en un alelo, permitiendo cierta actividad enzimática residual. Esto hace que en muchas ocasiones el diagnóstico sea de forma tardía en la infancia o en la edad adulta. El tratamiento de estos pacientes es controvertido, iniciándose especialmente en aquellos en los que se prevé un mal pronóstico de talla con respecto a talla genética.

Objetivos
Presentamos una cohorte de 8 pacientes con diagnóstico genético de HSC no clásica. El objetivo es describir la forma de presentación de esta enfermedad, sus características clínicas y la evolución con respecto a la talla, teniendo en cuenta el tratamiento recibido.

Materiales y métodos
Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo. Se recogen datos de 8 pacientes que han alcanzado talla adulta, seguidos en consulta de Endocrinología Infantil de un hospital de tercer nivel, todos ellos con diagnóstico genético confirmado, con una mutación en cada alelo en el gen CYP21A2, al menos una de ellas leves.

Resultados
De los pacientes, 3 eran varones y 5 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 7,5 ± 1,8 años. Tres de ellos fueron diagnosticados por aceleración de la edad ósea y cinco por pubarquia precoz. Una de ellas, además de edad ósea adelantada, presentaba clitoromegalia leve en la exploración.

En todos se realizó estudio genético de CYP21A2, presentando el 100% la mutación Val281Leu (mutación leve) en al menos uno de los alelos. En cuanto al estudio genético molecular del segundo alelo, 2 presentaban una segunda mutación de Val281Leu, 4 la mutación I2 splice (mutación grave), 1 la mutación Stop318 (mutación grave) y 1 la mutación Arg356Trp (mutación grave). Además, 1 presentaba otra mutación leve (Pro453Ser) en uno de los alelos.

Al diagnóstico, el nivel medio de 17-hidroxiprogesterona basal fue 16,25 ± 15,46 µg/dL. Todos salvo uno presentaron la edad ósea adelantada respecto a cronológica, con una media de 2,7 ± 0,71 años de adelanto óseo. La talla media al diagnóstico fue de +0,48 ± 1,03 DE. En ese momento uno de los pacientes presentaba una talla por encima de +2 DE con respecto a su talla genética, mientras que los demás se encontraban acorde a esta última (± 2DE).

Recibieron tratamiento con hidrocortisona oral 6 de los 8. La dosis media fue 11,74 mg/m^2/día (dosis máxima de 14 mg/m^2/día, mínima de 7,5 mg/m^2/día).

Cinco pacientes presentan talla adulta acorde a genética (3 de ellos tratados con hidrocortisona). Dos de los pacientes tienen talla adulta inferior a su talla genética, ambos habiendo recibido tratamiento. Uno presenta talla adulta superior a diana, habiendo recibido también hidrocortisona. La paciente que presenta mayor empeoramiento de talla adulta con respecto a diana (paciente 3), asoció también pubertad precoz, recibiendo también tratamiento con análogos de GnRH durante 2 años (Tabla 1).

Conclusiones
Los pacientes de nuestra cohorte en los que no se ha iniciado tratamiento han alcanzado talla adulta acorde a su genética. Sin embargo, en cuanto a la talla adulta de los pacientes que han recibido hidrocortisona, los resultados son variables, siendo especialmente desfavorable en aquella que asociaba pubertad precoz. Por lo tanto, es necesario individualizar la indicación de tratamiento con hidrocortisona en pacientes con formas no clásicas de HSC.

Tabla 1.

	SEXO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (años)	CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO	ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR	TRATAMIENTO CON HIDROCORTISONA	TALLA AL DIAGNÓSTICO (DE)	TALLA ADULTA (cm/DE)	TALLA DIANA (cm/DE)
Paciente 1	Varón	8	Pubarquia	Val281Leu Val281Leu	Sí	-0,55	171,3 (-0,56)	176,5 (-0,14)
Paciente 2	Mujer	7	Edad ósea adelantada	Val281Leu I2 splice	Sí	+1,29	159 (-0,8)	163 (-0,18)
Paciente 3	Mujer	4	Edad ósea adelantada + clitoromegalia	Val281Leu Stop318	Sí	+0,3	148,3 (-2,47)	159 (-0,85)
Paciente 4	Varón	10	Edad ósea adelantada	Val281Leu I2 splice	No	-0,04	167 (-1,57)	170,5 (-1,09)
Paciente 5	Mujer	9	Pubarquia	Val281Leu Arg356Trp	No	1,18	165 (+0,16)	160,5 (-0,4)
Paciente 6	Varón	7	Pubarquia	Val281Leu Val281Leu	Sí	-0,66	160 (-2,73)	167,5 (-1,55)
Paciente 7	Mujer	6	Pubarquia	Val281Leu I2 splice	Sí	+2,16	171,5 (+1,16)	164,5 (+0,07)
Paciente 8	Mujer	6	Pubarquia	Val281Leu I2 splice Pro453Ser	Sí	0,02	150,5 (-2,53)	153,5 (-1,78)

SP2/d1d2-188 *Suprarrenales*
PERFIL HORMONAL DE 24 HORAS EN PACIENTES AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Azcona San Julián, María Cristina; De la Esperanza Piñeiro, Natalia; Lapunzina Soler, Paloma; Villanueva

Eraso, Ana María; Apestegui Arlegui, Maite; Catalán Lambán, Ana.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos autosómicos recesivos causados por deficiencias enzimáticas en la síntesis de corticosteroides, siendo la deficiencia de 21-hidroxilasa la más frecuente. El manejo adecuado es esencial para prevenir crisis suprarrenales y optimizar el desarrollo y calidad de vida de los pacientes. La realización de perfiles hormonales de 24 horas para intentar optimar el tratamiento es compleja y su utilidad es controvertida.

Objetivo
Valorar la utilidad del perfil hormonal de 24 horas, en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que presentan dificultades para el control de su enfermedad.

Material y métodos
Se diseña un protocolo para realizar perfil hormonal de 24 horas en pacientes afectos HSC. Los pacientes incluidos en el estudio acuden a consulta de endocrinología pediátrica dónde se realiza valoración inicial, y posteriormente ingresan en planta de hospitalización. Se coloca catéter central por vía periférica (PICC), se realizan extracciones mediante sistema VAMP, administrando su tratamiento habitual, y monitorizando constantes vitales. Se extrae sangre cada hora durante 24 horas, incluyendo extracciones a los 30 minutos de administrar las dosis de hidrocortisona. Las determinaciones hormonales incluyen: cortisol, ACTH, 17-OH-progesterona y androstenodiona. Se analiza la calidad de vida relacionada con la salud con los cuestionarios *Child Health and Illness Profile* (CHIP). Tras valorar los resultados y teniendo en cuenta la clínica, actividades cotidianas, exploración física, y calidad de vida, se realizan modificaciones en la pauta de hidrocortisona.

Resultados
Se incluye a 6 pacientes (3 mujeres y 3 varones) con edades comprendidas entre 5 y 16 años. Los principales síntomas referidos en la consulta son: cefalea, astenia, disminución de la atención en sus actividades escolares, trastornos del ciclo menstrual y facilidad para ganar peso. Los procedimientos fueron bien tolerados por los pacientes, solo uno de ellos presentó hipotensión leve y mareo. Se observa una variabilidad en la absorción de hidrocortisona a igualdad de dosis según el momento del día en un mismo paciente. Se describen los factores que pueden interferir con la absorción de hidrocortisona y con la variabilidad de los resultados hormonales: comidas, variación absorción intestinal y preparado de hidrocortisona. Los ajustes en la dosis de hidrocortisona se asociaron con la desaparición/disminución de síntomas y signos; y con la mejora en la calidad de vida de la mayoría de los pacientes. Se presentan las ventajas e inconvenientes de la realización del perfil, así como las dificultades en la interpretación de los resultados.

Conclusiones
La realización de perfiles hormonales de 24 horas, puede ayudar a personalizar las pautas de tratamiento, de acuerdo con las actividades cotidianas de cada paciente, con el fin de mejorar el crecimiento, desarrollo puberal y calidad de vida de los pacientes con HSC. La variabilidad en la absorción de hidrocortisona a igualdad de dosis según el momento del día, debe ser considerada a la hora interpretar los resultados hormonales y realizar ajustes de tratamiento. Es un procedimiento costoso, en tiempo, económicamente y psicológicamente para el paciente y padres, por lo que es necesario seleccionar con detalle los pacientes que lo precisen. Además, requiere un equipo multidisciplinar que invierte mucho tiempo en organizar, ejecutar, interpretar el perfil y realizar ajustes de dosis.

SP2/d1d2-189 *Suprarrenales*
UNA CAUSA ATÍPICA DE FALLO DE MEDRO

Esteban Dorado, Sara[1]; Palma Milla, Carmen[1]; Pérez Segura, Pilar[1]; Gómez Roca, Pablo[2]; De Cos Igartúa, María[1]; Garzón Lorenzo, Lucía[1].

[1]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; [2]Hospital Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes, España.

Introducción
El hipoaldosteronismo aislado puede deberse a un defecto congénito o adquirido en la biosíntesis de aldosterona (hiperreninémico), un defecto de la estimulación de su síntesis (hiporreninémico) o por un defecto de acción (pseudohipoaldosteronismo). Presentamos un caso de una causa infrecuente de fallo de medro con interés endocrinológico que se manifiesta en periodo neonatal por un déficit hereditario de aldosterona.

Descripción del caso
Neonato recién nacido a término de peso adecuado para edad gestacional que acude a los 15 días de vida a Urgencias por lesiones cutáneas, evidenciándose escasa ganancia ponderal sin recuperación del peso al nacimiento. No presentaba vómitos ni fiebre ni otra clínica asociada. A la exploración física destacaba aspecto distrófico con peso de 3520 g sin signos de

deshidratación, con genitales externos masculinos normoconfigurados y sin hiperpigmentación. Como antecedentes perinatales presenta una antropometría al nacimiento normal con peso 3700 g (p54), cribado endocrinometabólico normal, sin antecedentes familiares de interés y padres no consanguíneos.

En Urgencias se realiza gasometría capilar en la que destaca hiponatremia de 119 mEq/L e hiperpotasemia de 7,3 mEq/L, sin acidosis. Se extrae analítica de sangre que confirma dicha hiponatremia e hiperpotasemia (Sodio 126 mEq/L, Potasio 5,97 mEq/L), sin otras alteraciones. Se recoge muestra de orina con sistemático y sedimento normales, y excreción fraccional de sodio < 1%. Se decide ingreso para sueroterapia y completar estudio, solicitándose ecografía transfontanelar y abdominal que son normales (incluyendo suprarrenales). Es valorado por Nefrología donde descartan alteración de la función renal y se amplía estudio con analítica hormonal en la que presenta andrógenos suprarrenales y cortisol basal normales.

Al ingreso se inician suplementos de cloruro sódico oral hasta 6 mEq/kg/día mejorando la ganancia ponderal. A los 10 días del ingreso se obtiene un resultado elevado de renina (3991 µIU/mL; rango de normalidad: 16,8-93,6 µIU/mL) y de aldosterona disminuida (9,23 ng/dL; rango de normalidad: 17-154 ng/dL), con una *ratio* aldosterona/renina de 0,00. En este momento se recomienda determinación de 18-hidroxicorticosterona y genética orientada a hipoaldosteronismo (CYP11B2).

Se inicia fludrocortisona vía oral a los 30 días de vida a una dosis de 125 µg/m^2/día y se disminuyen progresivamente aportes orales de sodio hasta su suspensión a la octava semana de inicio del tratamiento. Un mes tras el inicio de fludrocortisona, que precisa aumentarse hasta 240 µg/ m^2/día, se obtiene el resultado de la 18-hidroxicorticosterona que se encuentra elevada (2435,3 ng/dL), lo que es compatible con déficit de corticosterona-metil-oxidasa tipo II (CMO II). Finalmente, en el estudio genético del déficit de CMO por secuenciación se obtiene una variante patogénica y otra probablemente patogénica, ambas en heterocigosis, en la secuencia del gen CYP11B2, quedando pendiente el estudio de segregación de los padres.

Conclusión
El hipoaldosteronismo es una causa infrecuente de fallo de medro. Los déficits hereditarios de CMO se consideran formas excepcionales de hipoaldosteronismo, siendo más frecuente la tipo II. El diagnóstico se establece mediante determinación en plasma de los distintos metabolitos (corticosterona y 18-OH- corticosterona) y el estudio molecular dirigido (CYP11B2; 8q24.3). En el déficit de CMO II está incrementada la 18-OH-corticosterona con una tasa 18-OH-corticosterona/aldosterona aumentada. El tratamiento consiste en la administración de 9-α-fluorhidrocortisona a las dosis sustitutivas habituales: 100-150 µg/m^2/día cada 12 horas vía oral.

SP2/d1d2-190 *Suprarrenales*
PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA COMO CLÍNICA INICIAL DE UN SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIO AL CÁNCER
Albert Barrachina, Carmela; Ruiz Pérez, Lorea.

Hospital General Universitario, Alicante, España.

Introducción
La pubertad precoz periférica se debe a la aparición anormalmente precoz de la pubertad, a causa de un aumento de esteroides sexuales, sin activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Como causa de origen adquirido encontramos a los tumores suprarrenales productores de esteroides sexuales. En niños y adolescentes estos tumores son: infrecuentes, con una presentación heterogénea y una patogenia no bien conocida. Presentan una tendencia bimodal, siendo más frecuentes en los primeros 5 años de vida y en la cuarta y quinta década. Pueden tener un efecto deletéreo sobre el crecimiento del niño, debido a una maduración sexual y somática precoz y patológica.

Evolución
Niño de 14 meses que consulta en su hospital de referencia por aumento del tamaño del pene de meses de evolución. Como antecedentes personales es el segundo gemelo de una gestación gemelar dicoriónica, diamniótica, que finaliza por cesárea a la 36 semana gestacional. Perinatal inmediato sin incidencias, con desarrollo adecuado hasta el momento. A la exploración física presenta testes prepuberales en bolsas escrotales y destacan signos sugerentes de hiperandrogenismo, como un exantema acneiforme en frente y un pene engrosado de 7 cm (DE +2,8). Se realiza analítica sanguínea objetivándose: DHEAS>7,5 µg/mL, testosterona 3,65 ng/mL, 17-OH-progesterona 3,85 ng/mL, FSH 0,23 U/L, LH<0,12 U/L. En ecografía y posteriormente en RM abdominal, se visualiza una masa sólida suprarrenal izquierda sin actividad en MIBG y otra lesión localizada en músculo psoas derecho con elevada actividad con MIBG que se extiende a canal medular y es sugestiva de tumor de la cresta neural. Ante dichos hallazgos se deriva al paciente a centro de referencia. Tras comentar el caso en un comité multidisciplinar se decide exéresis tumoral dada la alta sospecha de tratarse de un tumor corticosuprarrenal con masa abdominal sincró-

nica. La anatomía patológica confirma que la lesión suprarrenal izquierda se trata de un carcinoma suprarrenal oncocítico con márgenes libres, y que la lesión abdominal es un neuroblastoma en diferenciación. Siguiendo las guías EXPeRT/PARTNER para tumores corticosuprarrenales se estadifica como estadio I y se decide seguimiento sin tratamiento adyuvante. En control hormonal poscirugía presenta normalización de niveles de DHEA-S < 0,01 µg/mL, testosterona 0,03 ng/mL y 17-OH-progesterona 0,28 ng/mL con resolución de la clínica. Ante mutación en P53 en la muestra tumoral se derivó al paciente y familiares de primer grado a unidad de consejo genético, confirmándose un síndrome de Li-Fraumeni en el paciente y en su hermano gemelo, sin encontrar dicha mutación en los progenitores. Actualmente en seguimiento por Oncología Pediátrica en tratamiento activo para Neuroblastoma.

Conclusiones
Los carcinomas corticosuprarrenales en niños son mayoritariamente funcionantes, siendo la forma más común de presentación la virilización aislada. Pueden ser esporádicos o formar parte de un síndrome hereditario. Las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 *(TP53)* son las más comunes. Esta mutación puede asociarse a otras entidades, como es el síndrome de Li-Fraumeni , que predispone al desarrollo de una amplia variedad de tumores malignos. Por todo esto, ante todo niño con pubertad precoz periférica es importante que nos planteemos este diagnóstico como posible causa. Es una entidad infrecuente, pero que tiene un carácter agresivo, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz para un adecuado tratamiento y mejor pronóstico.

SP2/d1d2-191 *Suprarrenales*
SÍNDROME PIERDE SAL EN PERÍODO NEONATAL COMO INICIO EN DOS GEMELOS CON PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO IA

Fuentes Muñoz, Irene[1]; García Quijada Gómez Roso, Marta[2]; Sánchez Dehesa-Sáez, Rosa[2]; Gómez Manchón, Mercedes[2]; De Peralta Domínguez, Marta[2].

[1]Hospital Quirón Valle del Henares, Torrejón de Ardoz, España; [2]Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción
El pseudohipoaldosteronismo tipo 1 es una entidad primaria infrecuente caracterizada por la resistencia a la acción de los mineralocorticoides. Se presenta como un síndrome pierde sal de grado variable que puede estar restringido al riñón o tener afectación generalizada. Sus manifestaciones clínicas en el período neonatal son vómitos, estancamiento ponderal y deshidratación. Los parámetros bioquímicos son la hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y concentración sérica elevada de renina y aldosterona.

Descripción/evolución del caso clínico
Se presenta el caso de dos gemelos varones con debut en periodo neonatal. La gestación fue gemelar (dicoriónica y diamniótica), cursó sin incidencias, el parto fue pretérmino a las 36+5 semanas y tuvieron peso adecuado a la edad gestacional, sin precisar reanimación ni ingreso al nacer.

Desde consulta, ingresan en UCIN a los 15 días de vida. No habían recuperado el peso al nacimiento a pesar de estar con lactancia mixta. Referían diuresis aumentada, no vómitos. A la exploración destacaba aspecto muy distrófico, tinte subictérico, cutis reticular, llanto inconsolable, testes en escroto (no hiperpigmentado), hipotonía e hipoactividad. En la analítica inicial presentan hiponatremia grave (122-124 mmol/L) e hiperpotasemia (7,3-7,2 mmol/L). No acidosis metabólica, glucemia y presión arterial en límites normales. Tenían ritmo de diuresis aumentado (6,7-7 cc/kg/hora) a pesar del grado de deshidratación (estimado del 12%). Se realiza expansión de volemia, corrección gradual de sodio intravenoso y de potasio con bicarbonato y salbutamol. No se detectan arritmias asociadas a las alteraciones iónicas. A las 12 horas de ingreso, ante sospecha de hipoaldosteronismo se determinan hormonas suprarrenales, renina y angiotensina, e inicia tratamiento con fludrocortisona. Se determina 17-OH-Progesterona con valores normales por lo que se excluye déficit de 21-hidroxilasa. Se realizan ecografías de glándulas suprarrenales y transfontanelar, ambas normales. A las 48 horas de ingreso, se consigue corrección de hiponatremia e hiperpotasemia, se pautan aportes orales de sodio y se suspende fluidoterapia. Tras normalización de iones, presentan ganancia ponderal, de tono y reactividad progresivas. Se detecta elevación inapropiada de renina (>24,3 ng/mL/hora) y aldosterona (102,10 ng/dL), compatibles con una resistencia a la aldosterona. En las pruebas metabólicas se detecta elevación de TSH (10,7) con T4L normal. Al alta, se indica tratamiento con fludrocortisona (40 µg/12 horas durante 4 días, después cada 24 horas), sal común (7,7 mEq/kg/día) y levotiroxina (25 µg/día).

A los tres meses de vida, se realiza NGS de exoma clínico y se detecta Deleción de la región chr4:149002488-149041449 de probable origen patógeno en el gen *NR3C2* en heterocigosis, por lo que se confirma sospecha de pseudohipoaldosteronismo tipo 1A (PHA 1A). Se realiza estudio de segregación, resultando positivo en la madre.

A los tres años se intenta retirada de levotiroxina apareciendo de nuevo hipotiroidismo subclínico, por lo que se vuelve a reintroducir.

Durante el seguimiento, las curvas ponderales son ascendentes, el desarrollo psicomotor es normal y las alteraciones hidro-electrolíticas no han vuelto a aparecer. Los pacientes continúan con aumento de aportes de sodio, no cuantificados, dada su palatabilidad.

Conclusiones

- El PHA 1A es un síndrome pierde sal con riesgo vital en período neonatal.
- La confirmación genética es fundamental para ofrecer un pronóstico.
- El PHA 1A tiene buen pronóstico a largo plazo, pudiendo suspenderse el tratamiento alrededor de 1824 meses.

SP2/d1d2-192 *Tiroides*

BOCIO E HIPERTIROIDISMO, NO SIEMPRE DE CAUSA AUTOINMUNE

López Barrena, Nuria; Sagastizabal Cardelús, Belén; Bravo Arcicollar, Patricia; Alcaraz Romero, Andrés José.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España.

Introducción

La primera causa de bocio en la edad pediátrica en países desarrollados es la tiroiditis linfocitaria crónica o enfermedad de Hashimoto. En países en vías de desarrollo, el bocio secundario a déficit de yodo. Sin embargo, hay otras causas de bocio asociado o no a alteración tiroidea por lo que se debe identificar su etiología y ofrecer un tratamiento adecuado.

Descripción del caso

Adolescente de 15 años remitida a consultas de endocrinología infantil desde atención primaria por alteración tiroidea: TSH <0,005 µU/mL, T4 libre 2,85 ng/dL, T3 libre 11,20 pg/mL. Autoinmunidad tiroidea negativa. La analítica sanguínea se la realizó por historia de mareos de 1-2 meses de evolución, sobre todo al realizar ejercicio . No pérdida de conocimiento. Asociaba en ocasiones sensación de palpitaciones. No otra sintomatología.

A la exploración física Peso 70 kg (p91, 1,39 DE). Talla 159 cm (p31, -0,51 DE). IMC: 27,69 kg/m2 (p97, 1,91 DE). TA 128/77 mmHg (P90), FC 91 lpm. Cuello bocio palpable, no visible (Ia).

Se realiza ecografía tiroidea que muestra bocio multinodular. Asimetría con aumento de tamaño de lóbulo tiroideo derecho (LTD) de 2,5 × 1,7 × 6 cm, lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) 1,1 × 1 × 3,6 cm. LTD muestra 2 nódulos heterogéneos, con zonas quísticas, uno en polo superior de 1,5 × 1,4 × 1,8 cm y otro inferior de 3,1 × 2,1 × 4,2 cm. En LTI se identifican nódulo de 0,5 × 0,4 × 0,8 cm y otro menor de 0,3 × 0,25 × 0,4 cm. Los nódulos descritos con Doppler color muestran aumento de vascularización. ECG normal.

Se solicita gammagrafía tiroidea donde se identifican dos captaciones focales del radiotrazador en LTD de morfología nodular y de gran intensidad, de mayor tamaño en polo inferior, con anulación prácticamente completa del LTI (ver figura 1).

Se inicia tratamiento con antitiroideos y se completa estudio con punción aspiración aguja fina (PAAF) siendo compatible con bocio coloide quístico.

Se deriva para valoración quirúrgica ante el tamaño del bocio y mal control de la función tiroidea pese a múltiples ajustes de tratamiento farmacológico. Tras valoración por cirugía se decide realizar hemitiroidectomía derecha.

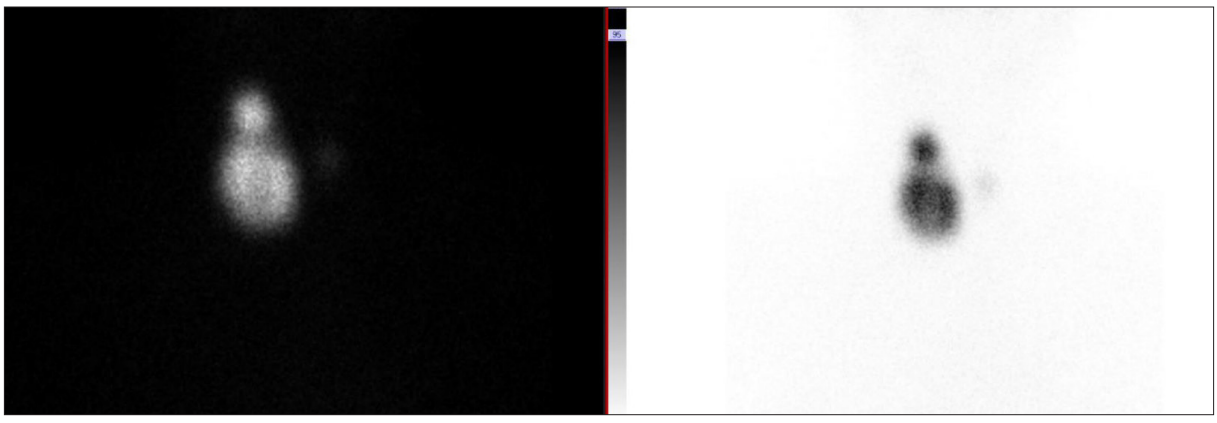


Figura 1.

Conclusiones
Ante la presencia de un nódulo tiroideo se recomienda realizar una gammagrafía tiroidea, ya que es la prueba de elección para identificar los nódulos funcionantes y completar estudio con análisis anatomopatológico para llegar al diagnóstico final.

El tratamiento del bocio dependerá de su causa específica.

SP2/d1d2-193 *Tiroides*
MUTACIÓN EN *PAX8* COMO CAUSA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. A PROPÓSITO DE UN CASO

García Fernández, Laura; Salvador Rodríguez, María; Caraça-Valente Barrera, Helena; Mora Sitjà, Marina; Sanz Fernández, María; Rodríguez Sánchez, Amparo.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito (HC) es una de las causas más frecuentes de daño neurológico prevenible en la infancia. Su forma principal, la primaria, tiene una incidencia aproximada en nuestro país de 1:2300 recién nacidos vivos. La mayoría de los casos (90%) responden a un hipotiroidismo permanente debido a alteraciones estructurales o funcionales de la glándula, clasificadas como disgenesias (65%) o dishormonogenia (35%).

Dentro de las disgenesias, aunque la mayoría son esporádicas, un 10% se producen por causa genética, lo que supone predisposición familiar. Los genes más conocidos implicados en la organogenia de la glándula son *PAX8, NKX2-1* y *FOXE1.*

El gen *PAX8* regula la transcripción de proteínas esenciales como la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. La alteración del mismo se asocia con hipoplasia tiroidea con patrón de herencia autosómico dominante y expresividad clínica variable. Además *PAX8* participa en el desarrollo embrionario de otros tejidos como oído interno y seno urogenital, lo que puede traducirse en alteraciones renales o auditivas neurosensoriales.

Descripción del Caso
Presentamos el caso de un paciente de 16 años de edad, derivado a los 4 días de vida a centro de referencia de cribado neonatal por elevación de TSH hasta 190 mUI/L en el cribado neonatal.

Como antecedentes perinatales, fue un embarazo controlado en alto riesgo por 2 abortos previos. La madre presentaba hipotiroidismo pregestacional en tratamiento con Levotiroxina sódica. Parto a término (41 semanas), con periodo neonatal sin incidencias. Antropometría al nacimiento con percentil bajo de peso (2600 g: p2, -2,2 DE) pero acorde de talla (49 cm: p15, -1,04 DE). Cribado auditivo normal en ambos oídos.

Como antecedentes familiares a destacar, en ausencia de consanguinidad, la madre fue diagnosticada de hipotiroidismo no autoinmune y de sordera neurosensorial bilateral a los 3 años. Además, en la rama materna, dos tías del paciente asociaban también hipoacusia neurosensorial (3 de 5 hermanos). Padre sin antecedentes de interés, pero prima del paciente por rama paterna con HC.

En la primera valoración (4 días de edad), no presenta sintomatología sugestiva de hipotiroidismo y asociaba una exploración física sin alteraciones, con Índice de Letarte < 4. Se realiza gammagrafía-Tc 99 compatible con tejido tiroideo eutópico y se extrae analítica de sangre con TSH 105 mUI/L y T4L 0,9 ng/dL que confirma hipotiroidismo congénito. Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina 50 µg/día (19 µg/kg/día).

Precisa controles seriados en consulta, ajustando dosis según resultados analíticos, comprobando adecuado desarrollo psicomotor y ganancia ponderoestatural. A los 3 años, se realiza reevaluación (retirada de tratamiento y control al mes con TSH 16,06 mUI/L y T4L 0,7 ng/dL) tras lo que precisa reintroducción de levotiroxina, siendo diagnosticado de hipotiroidismo congénito permanente.

Dados los antecedentes familiares de HC e hipoacusia neurosensorial y se realiza un exoma clínico en el que se detecta una variante probablemente patógena en heterocigosis en el gen PAX8 (c.398G>A, p.Arg-133Gln). A partir de esto se realiza estudio a la prima hermana del paciente quien presenta la misma mutación en *PAX8.*

Tras el diagnóstico se completa estudio con ecografía renal y cribado de hipoacusia, sin hallazgos patológicos.

Conclusiones
Aunque la mayoría de los hipotiroidismos congénitos permanentes responden a causas esporádicas, es importante sospechar bases genéticas en pacientes con antecedentes familiares de esta patología. La identificación de la causa genética permite descartar o detectar de forma temprana anomalías extratiroideas asociadas evitando con ello complicaciones futuras.

SP2/d1d2-194 *Tiroides*
DIAGNÓSTICO DE TIROIDES ECTÓPICA LINGUAL EN UN ADOLESCENTE

Cadahía Medina, Aurora Delia; Escolà Morales, Laura; Ropero Ramos, Esther; Marcelo Martin, Irene; Díaz Conradi, Álvaro.

Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, España.

Introducción
El tiroides ectópico es una alteración congénita poco frecuente, que se da por una alteración en la migración de la glándula desde su posición inicial embriológica en el suelo de la faringe, hasta su posición final delante de la tráquea. Durante el descenso mantiene conexión con la lengua a través del conducto tiroglosso, que acabará desapareciendo.

Aunque el tejido ectópico puede quedar en cualquier localización, la más frecuente es la sublingual.

Su prevalencia en la población general es de 1/100.000-300.000 personas, con predomino en el sexo femenino (4:1) y es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito primario cuya incidencia es de 1/4.000-5.000 recién nacidos.

Serán sus características como el tamaño glandular y la afectación de la función las que determinarán la afectación clínica y por ende su diagnóstico y tratamiento.

Presentamos un caso de diagnóstico en chico adolescente de tiroides ectópica de localización sublingual.

Descripción del caso
Paciente varón de 13 años que en la revisión de niño sano destaca tensión arterial por encima de los valores de normalidad por edad y talla, por lo que se inicia protocolo de estudio de HTA. Se hace medición seriada en centro de salud que permite catalogarlo de hipertensión arterial sistólica (percentil 96). Se deriva al servicio de Cardiología Pediátrica que realiza estudio etiológico con ECG normal y se solicita análisis sanguíneo.

En este, destaca elevación de hormonas tiroideas: TSH 10,36 mUI/mL (valores de normalidad por edad 0-6-5,8 mUI/mL), T4 libre de 0,83 ng/dL (vn 0,8-1,9 ng/dL), se orienta como hipotiroidismo subclínico por lo que decide a nivel ambulatorio solicitar una ecografía de tiroides. Al realizar rastreo sistemático de zona cervical anterior, no se logra identificar la glándula tiroidea. Ante la sospecha de tiroides ectópico se deriva a endocrinología pediátrica. En la visita, paciente asintomático en que destaca hallazgo de masa en forma de fresa en cavidad bucal sublingual y se solicita estudio complementario con gammagrafía mar-

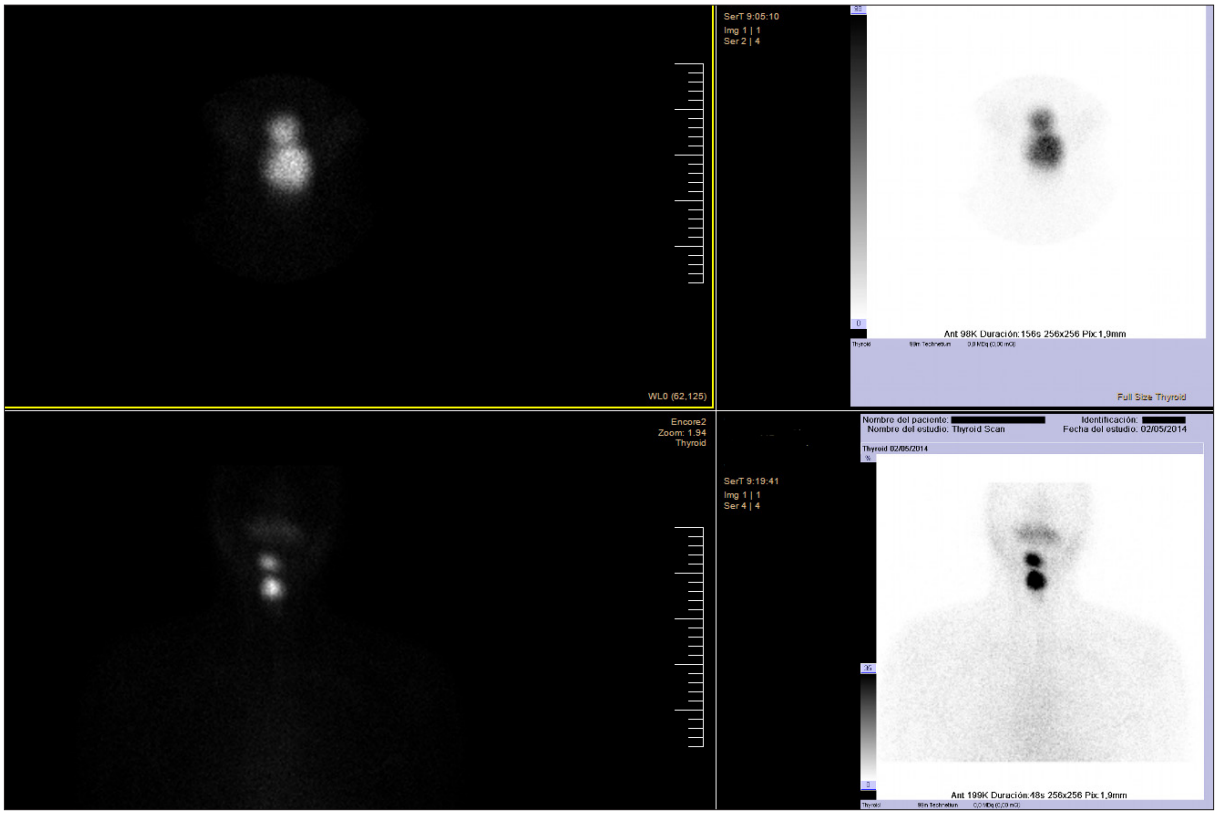


Figura 1.

cada con tecnecio (^{99m}TC) que muestra las imágenes adjuntas, con doble foco de captación a nivel sublingual correspondiente a glándula tiroides ectópica.

Con este diagnóstico se inicia tratamiento con levotiroxina que el paciente toma de forma irregular. Posteriores controles hormonales dentro de la normalidad, manteniéndose asintomático.

Conclusiones
Aunque el tiroides ectópico de localización sublingual es una causa frecuente de hipotiroidismo congénito, en ocasiones permanecen más o menos normofuncionantes durante largo tiempo.

La sospecha es clínica, aunque requerirá de exploraciones complementarias con pruebas de imagen, principalmente ecografía o gammagrafía, para su diagnóstico.

La clínica es variable dependiendo del tamaño y la localización. Existen casos de presentación asintomática, siendo un hallazgo casual analítico o por imagen realizados por otros motivos, o bien casos en que debido a su localización, cursan con sintomatología con alteraciones a nivel respiratorio (como disnea o afonía) o digestivo (disfagia), o incluso derivan en complicaciones como sangrado u obstrucción por compresión.

El tratamiento de las ectopias es controvertido y dependerá en gran parte de la sintomatología. Puede realizarse control analítico sin medicación en casos asintomáticos, pequeños o con hipotiroidismo subclínico, o proceder a realizar supresión tiroidea con levotiroxina para disminuir el tamaño, prevenir la hiperplasia y regularizar su función. En casos más graves puede requerir la extirpación de la glándula con necesidad de suplementación posterior.

SP2/d1d2-195 *Tiroides*
BOCIO DE LARGO TIEMPO DE EVOLUCIÓN. CAMBIOS EN LAS SECUENCIAS DIAGNÓSTICAS ACTUALES

Barrios Machain, Ursino; Arteche López, Ana; De Cos Igartua, María; Garzón Lorenzo, Lucía; Esteban Dorado, Sara; Cruz Rojo, Jaime.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito es la causa más frecuente de desorden endocrinológico congénito y una de las causas prevenibles más frecuentes de retraso cognitivo; la etiología más frecuente es la disgenesia de la glándula causante de un 65% de los casos, el restante porcentaje, nada desdeñable, de los casos es debido a una alteración en la formación de la hormona tiroidea (dishormonogenia). Ésta última puede pasar inadvertida en el cribado metabólico dado que existen disfunciones enzimáticas parciales que no son detectadas en un inicio y que pueden presentar sintomatología a posteriori. Presentamos una dishormonogenia con inicio de sintomatología en edad escolar en forma de bocio y la evolución presentada por la misma.

Descripción del caso
Motivo de consulta
Adolescente de 15 años derivada a la consulta por bocio. Reside en España desde julio-2023. Refiere diagnóstico de “bocio” en país de origen a los 5 años con tratamiento intermitente con levotiroxina. Inicia Eutirox 50 µg en Septiembre-2023 en atención primaria por TSH de 6,48 con T4L de 0,71, con normalización al cabo de 1 mes. Presenta astenia leve con mejoría tras inicio de la medicación y ganancia ponderal. Presenta dolor cervical anterior. No presenta disfagia ni tos con la alimentación. No otra sintomatología. Ingesta de sal yodada. Indicada gammagrafía, no realizada.

Antecedentes familiares
Padre (1993): pancreatitis crónica con diabetes tipo 2. Talla: 172 cm. Madre (1993): sana. Hermanos (2010, 2017, 2024): sanos. No antecedentes de enfermedades autoinmunes.

Examen físico
20/05/2024

Talla: 161 cm (-0,2 DE, España 2010) ; Peso: 61,8 kg (0,5 DE, España 2010); IMC: 23,84 kg/m^2 (0,7 DE, España 2010); TA: 110/68 FC: 75 lpm.

Bocio difuso 3 de predominio derecho, no se palpan nódulos (Fig. 1). No adenopatías patológicas cervicales ni supraclaviculares.

Pruebas complementarias
20/05/2024:

Hemograma y bioquímica sin alteraciones.

TSH 2,75 µUI/mL, T3 libre 4,28 pg/mL, T4 libre 0,95 ng/dL.

Anticuerpos: antiperoxidasa, antitiroglobulina y antirreceptor TSH negativos.

Ecografía tiroidea (julio 2024):
Tiroides de ecogenicidad heterogénea, muy aumentado de tamaño. LTD de 41 × 28 × 77 mm, LTI de 44 × 36 × 78 mm (T × AP × L). Istmo 13 mm. No aumento significativo de la vascularización. Pequeños

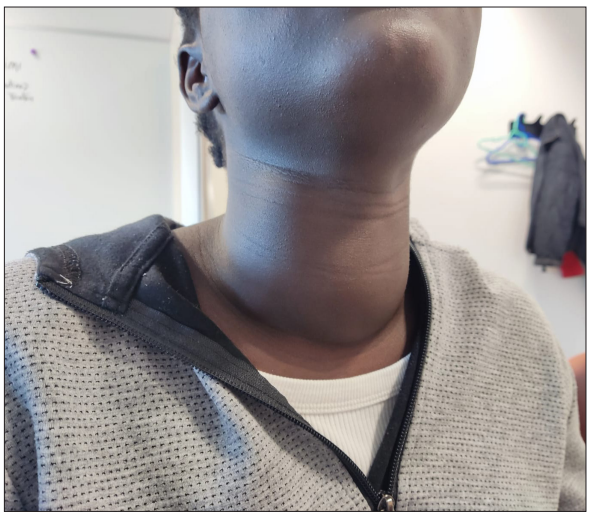


Figura 1.

microquistes en ambos lóbulos, con focos ecógenos en su interior sugerente de depósito de coloide. No se observan nódulos tiroideos con características sospechosas. No se observan ganglios con características patológicas. Conclusión Aumento difuso del tamaño tiroideo sin nódulos. Pequeños microquistes.

Exoma dirigido:
Paciente es heterocigota para las variantes probablemente patógenas c.1999G>A (p.Gly667Ser) y c. 1751G>A (p.Arg584Gln) en el gen TPO.

Tras el estudio de segregación de estas variantes en los progenitores se confirma que ambas variantes se encuentran en trans, compatible con dishormonogenia tiroidea 2A.

Evolución
Una vez confirmado el diagnóstico se realiza tiroidectomía casi total con control de glándulas paratiroideas con auto fluorescencia (se preservan 2) en noviembre de 2024. Sin complicaciones.

Se inicia en el postoperatorio suplementación con calcio oral que se puede suspender a las 2 semanas del postoperatorio y levotiroxina a dosis sustitutivas con buen control hormonal tiroideo.

Conclusiones
La disponibilidad actual de paneles genéticos dirigidos para dishormonogenia y el aumento de la demanda de estas pruebas anteriormente muy caras junto con la optimización de los tiempos para su resultado nos permiten hoy día llegar a estos diagnósticos antes muy complejos de manera rápida, ante un bocio sin afectación de la función tiroidea y una vez descartada etiología neoplásica se debe pensar una dishormonogenia como primera posibilidad.

SP2/d1d2-196 *Metabolismo y nutrición*
TRATAMIENTO CON SETMELANOTIDA EN PACIENTES CON OBESIDAD ASOCIADA A VARIANTES EN GENES DE LA VÍA LEPTINA-MELANOCORTÍNICA EN INVESTIGACIÓN
Guijo Alonso, Blanca; Martos Moreno, Gabriel Ángel; Argente Oliver, Jesús.

Hospital del Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
Existen formas raras de obesidad monogénica no sindrómica asociadas a mutaciones en genes que codifican péptidos hipotalámicos que modulan la señalización de la vía melanocortínica (*TBX3, SH2B1, NCOA1, TRPC5*, familia *SEMA3A-G* y sus receptores, entre otros). En ellas, como en los casos asociados a variantes en *LEPR, POMC* o *PCSK1* (ya con indicación de tratamiento con el agonista melanocortínico setmelanotida), la instauración de la obesidad es precoz, grave y frecuentemente acompañada de hiperfagia. El empleo de setmelanotida en estos pacientes podría ser efectivo en la mejoría de su obesidad y en el control de su hiperfagia.

Descripción de los casos
Caso 1: Adolescente caucásico, portador de la variante c.2182A>G en heterocigosis en *SH2B1*. Antecedente materno de cirugía bariátrica. Refiere compulsividad en la ingesta y desarrollo de obesidad desde los 6 años, con IMC máximo de 39,84 kg/m^2 (+6,8 SDS) a los 14 años, *acantosis nigricans*, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperuricemia y esteatosis hepática con hipertransaminasemia. Tras 4 años de tratamiento con setmelanotida presenta reducción de IMC hasta 29,96 kg/m^2 (+2,22 SDS), con resolución de la hipertensión arterial y la hipertransaminasemia y con hiperpigmentación como único efecto adverso.

Caso 2: Adolescente caucásica, portadora de la variante c.604G>A en heterocigosis en *TBX3.* Antecedente materno de obesidad e hiperandrogenismo y paciente con obesidad en el contexto de hipercrecimiento y maduración esquelética muy acelerada (>4 años sobre cronológica), hiperinsulinemia y pubarquia precoz. Alcanza precozmente su talla genéticamente determinada junto con un IMC máximo de 31,81 kg/m^2 (+ 6,5 SDS) a los 8 años e hiperinsulinemia. A los 12 años inicia tratamiento con setmelanotida (IMC 29,1 kg/m^2 (+2,98 SDS). Tras 18 meses de tratamiento, el IMC desciende a 26,8 kg/m^2 (+2,09 SDS), con normalización de la insulinemia e hiperpigmentación como único efecto adverso.

Caso 3: Adolescente caucásica, portadora de dos variantes en heterocigosis en *SEMA3B* (c.646G>A) y

CREBP (c.3611A>G), respectivamente. Antecedente materno de obesidad. Inicia obesidad a los dos años de vida con seguimiento desde los 10 años (epifisiólisis de la cabeza femoral) bajo tratamiento conservador, mostrando incremento ponderal progresivo (IMC máximo de 39,46 kg/m^2 (+ 6,7 SDS a los 16 años, sin comorbilidades metabólicas). Inicia tratamiento con setmelanotida, con descenso ponderal progresivo durante 18 meses resultando en IMC de 31,6 kg/m^2 (+ 3,3 SDS) con hiperpigmentación como único efecto adverso.

Conclusión
El tratamiento con setmelanotida puede ser eficaz ante la presencia de variantes en genes en investigación que regulan la señalización de vía melanocortínica, incluso cuando se presentan en heterocigosis.

SP2/d1d2-197 *Metabolismo y nutrición*
CUANDO LAS ESTATINAS NO FUNCIONAN
González Jimeno, Alicia; Sahori Merino, Lola; Gómez Áscariz, Almudena; Almoguera Díaz Flores, Celia; Pascual Morcillo, Carla; Marbán Calzón, Mercedes.

Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

Introducción
La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que ocasiona una hiperabsorción de esteroles vegetales a nivel intestinal, asociada a una disminución de su eliminación hepática.

Está causada por variantes patógenas en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* (2p21) y *ABCG8* (2p21).

Caso clínico
Paciente derivada a los 9 años a nuestras consultas para estudio, por talla en percentiles límites, y en la que se encuentra de manera incidental una elevación de colesterol total y fracción LDL en analítica basal inicial.

- Antecedentes personales: Embarazo normoevolutivo y controlado. Parto y periodo neonatal sin incidencias. Screening auditivo y endocrinometabólico normal. Evolución ponderoestatural adecuada (p25-50) hasta los 6 años (p3-10). Desarrollo psicomotor adecuado.
- Antecedentes familiares: Se realiza analítica basal a ambos padres; la madre presenta un perfil lipídico en rango normal y el padre una elevación de colesterol total, fracción LDL y triglicéridos. Hiperferritinemia en relación con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y glucosa alterada en ayunas, además de sobrepeso.
- Pruebas complementarias: Analítica basal, realizada tras ayuno nocturno de 12 horas: colesterol total: 300 mg/dL; triglicéridos: 87 mg/dL; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL): 100 mg/dL; colesterol de LDL: 182,6 mg/dL; y hemograma, perfil renal, tiroideo y hepático, e iones sin alteraciones.
- Exploración física: Peso: 25 kg (p16, -1,03 DE). Talla: 125,6 cm (p7, -1,55 DE). IMC: 15,85% (p27, -0,64 DE). Tensión arterial: Sistólica: 115 mmHg (p95, 1,69 DE). Diastólica: 65 mmHg (p73, 0,62 DE). No hay lesiones cutáneas, xantomas ni xantelasmas. Tanner I. No hay otros hallazgos relevantes.

Evolución
Se solicita nuevo control analítico ampliando estudio a apolipoproteínas y lipoproteína A. Se confirman los niveles elevados de colesterol total, LDL y apolipoproteína B, 224 mg/dL (43-119).

Dados los valores analíticos y la ausencia de datos de hipercolesterolemia secundaria a otros procesos patológicos, se solicita estudio genético de genes relacionados con la hipercolesterolemia familiar (panel 6 genes Health in code) en el que no se demuestran variantes patógenas, por lo que se indica recomendaciones dietéticas y dado el perfil lipídico, se inician estatinas con ausencia total de respuesta al tratamiento y en espera de ampliación de estudio genético, se añade Ezetimiba 10 mg/diario, consiguiéndose así la normalización del perfil lipídico.

En el estudio genético (panel de 77 genes Health in code), se detecta la variante patógena NP_071882.1:p.Arg152Cys/NC_000002.11:g.44078854C>T; en el exón 4 del gen *ABCG8* en heterocigosis.

Tras retirada momentánea del tratamiento se determinan esteroles vegetales y se evidencia una clara elevación de β-colestanol (21,2 µmol/L [2,2-12,6]), campesterol (16,2 µmol/L [hasta 15] y sitosterol 17,3 µmol/L [hasta 12], perfil compatible con sitosterolemia.

Se reinició el tratamiento con Ezetimiba (sin estatinas) y dieta exenta en esteroles vegetales.

La analítica de control realizada a los dos meses de inicio del tratamiento mostraba disminución del colesterol total y colesterol de LDL.

Conclusiones
Como el caso de nuestra paciente, es necesario ampliar el estudio en los pacientes con hipercoles-

terolemia que no responden de manera adecuada al tratamiento con estatinas, dado que pueden ser portadoras de variantes patógenas en heterocigosis en el gen *ABCG8* o *ABCG5.*

El tratamiento con ezetimiba y dieta baja en fitoesteroles es eficaz para reducir el colesterol total y de LDL, a diferencia del tratamiento con estatinas, ya que éstas no ejercen ningún efecto sobre la absorción de fitosteroles.

SP2/d1d2-198 *Metabolismo y nutrición*
SÍNDROME DE PSEUDOTUMOR CEREBRAL Y OBESIDAD MÓRBIDA. PRESENTACIÓN DE CASO
Mogas Viñals, Eduard; Aguilar Riera, Cristina; Zamora Talento, Elda; Ospina, Fanny.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de pseudotumor cerebral se describe como el conjunto de síntomas causados por una presión intracraneal elevada sin alteraciones del líquido cefalorraquídeo ni del parénquima cerebral. Se presenta clínicamente de forma insidiosa y altamente variable, siendo frecuente síntomas de cefalea, dorsalgias, *tinnitus* y disminución de la agudeza visual.

Presentación de caso
Varón de 15 años con antecedente de obesidad mórbida (IMC: 66,45 kg/m^2; + 20 DE) (Carrascosa, 2017), (+4,64 DE) (OMS 2006/2007), diabetes mellitus de tipo 2 (en tratamiento con metformina y liraglutida), síndrome de apnea obstructiva del sueño, hipertensión arterial, esteatosis hepática y trastorno de conducta alimentaria por atracones, que consulta a urgencias por aparición súbita de cefalea, miodesopsias y escotomas en ojo izquierdo en contexto de maniobra de Valsalva. En la exploración física se evidencia tensión arterial: 160/90 mmHg con exploración neurológica conservada, fondo de ojo con edema papilar bilateral y componente hemorrágico sobre papila izquierda, macula de aspecto normal. Ante sospecha de crisis hipertensiva se administran captopril y analgesia. Se realiza TAC craneal objetivando fosa posterior de pequeño tamaño ocupado por parénquima cerebeloso, sin evidencia de ectopia completa, motivo por el que se descarta realización de medición de presión de líquido cefalorraquídeo. Se confirman posteriormente hallazgos mediante RM cerebral. Se orienta finalmente como síndrome de pseudotumor cerebral secundario a la obesidad mórbida grave, iniciándose tratamiento con topiramato 50 mg cada 12 horas y seguimiento multidisciplinario de las comorbilidades asociadas. El paciente evoluciona inicialmente de manera satisfactoria, persistiendo cefalea occipital de intensidad leve y edema papilar bilateral en la exploración oftalmológica, por lo que se aumenta dosis de topiramato hasta 200mg cada 12 horas. Concomitantemente, se cambia el tratamiento de liraglutida 1,8 mg a semaglutida 0,5 mg (para mejorar adherencia) y se intensifica educación sanitaria con terapia grupal (nutricional y psicológica), presentando buena tolerancia, mejoría de saciedad y disminución de la ingesta, aumentando la dosis semaglutida hasta 2 mg/semana. Siguió posteriormente con menor adherencia al tratamiento tanto farmacológico como nutricional y psicológico por lo que siguió con aumento progresivo de peso hasta IMC de 75,7 kg/m^2, asociado a mayor consumo de alimentos, alcohol y tabaco. Por desabastecimiento de semaglutida subcutáneo, se cambia ésta a vía oral 28 mg cada 24 horas. Dentro del seguimiento multidisciplinario se realiza MAPA de control evidenciando Hipertensión arterial nocturna grave aumentando la dosis de ramipril a 7,5 mg/día. Oftalmología evidencia persistencia de edema papilar bilateral, mayor en ojo izquierdo con desaparición de la hemorragia. En la actualidad, el paciente está pendiente de valoración por comité de cirugía bariátrica.

Conclusiones
El síndrome de pseudotumor cerebral es una complicación de la obesidad a descartar en presencia de cefalea y alteraciones visuales compatibles. Su presencia y riesgos conlleva la necesidad de intensificación del tratamiento de la obesidad, siendo la pérdida de peso continúa la medida de tratamiento más efectiva.

SP2/d1d2-199 *Metabolismo y nutrición*
HIPERPIGMENTACIÓN EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE BARDET-BIEDL Y TRATAMIENTO CON SETMELANOTIDA
Aguilar, Cristina; Mogas, Eduard; Zamora Talento, Elda; Ospina, Fanny.

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una enfermedad genética autosómica recesiva de los genes BBS, que codifican proteínas que están involucradas en la biogenia y función ciliar. Se caracteriza por presentar distrofia retiniana, obesidad, polidactilia postaxial, disfunción renal, anomalías genitourinarias, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo.

Descripción del caso
Varón de 16 años originario de Bangladesh, padres consanguíneos, que presenta variante patógena

MKKS c.896>T (p.P299L) en homocigosis identificada en exoma realizado a los 13 años con los siguientes problemas: hipospadias, criptorquidia bilateral, hexadactilia, distrofia retiniana, apnea obstructiva del sueño, hipoacusia, problemas de aprendizaje y lenguaje, insuficiencia renal estadio II y obesidad. Al nacimiento se objetiva hexadactilia junto con hipospadias y criptorquidia bilateral la cual se corrige con uretroplastia tipo Mathieu y orquiectomía derecha por testículo atrófico. Se realiza extracción parcial del quinto dedo a los 13 años. A los dos años presenta atenuación del árbol retiniano bilateral que progresó hasta distrofia retiniana a los 9 años, con seguimiento anual en oftalmología y ONCE. A los 6 años presenta alteración del sueño realizando polisomnografía dónde se evidencia apnea obstructiva del sueño, iniciando CPAP nocturna sin correcta adherencia. A los 12 años se realiza polisomnografía de control que muestra mejoría clínica. A los 7 años, por retraso del lenguaje y aprendizaje, se realiza audiometría en la que se detecta hipoacusia de trasmisión leve sin requerir uso de audífonos. En la RM cerebral se observa neurohipófisis de pequeño tamaño, con secreción hormonal hipofisiaria conservada. A los 13 años, se halla atrofia renal incipiente bilateral con proteinuria glomerular de bajo grado (200 mg/g) negativizada tras inicio de losartán 12,5 mg cada 24 horas, clasificada como insuficiencia renal crónica grado II. Presenta inicio precoz de la obesidad a los 4 años de vida. Con inicio de seguimiento endocrinológico a los 9 años, no identificando hiperfagia. A los 15 años sigue presentando un aumento progresivo del peso junto con resistencia a la insulina HOMA 13,44 (> 97%). Se intenta test de tolerancia oral a la glucosa, pero paciente no tolera estudio, por lo que se inicia metformina 500 mg cada 24 horas, con mala adherencia por intolerancia digestiva. Se realiza cribado de otras comorbilidades asociadas a la obesidad: MAPA sin HTA, ecografía abdominal sin esteatosis hepática y análisis de composición corporal por DEXA mostrando un 46% de grasa corporal. A los 16 años se inicia setmelanotida a 0,5 mg SC al día, con aumento progresivo según tolerancia hasta 2 mg. El paciente presenta importante hiperpigmentación generalizada en todo el cuerpo y manchas faciales hipercrómicas tras un mes y medio de tratamiento, por lo que la familia suspende el tratamiento.

Conclusiones

La distrofia retiniana y la obesidad de inicio temprano son las manifestaciones más comunes en el SBB. Actualmente el setmelanotida es el único fármaco aprobado para tratar la obesidad en pacientes con SBB, sabiendo que la pérdida de peso y el control del apetito se logra tras un año de tratamiento. Las principales reacciones adversas son hiperpigmentación cutánea, reacción en el lugar de inyección y náuseas.

Tabla 1. Cronología de medidas antropométricas y Tanner.

Edad	Talla	Peso	IMC, DE Carrascosa 2017	ITP	Tanner
8 años	49.9kg	130.5cm	29 (+6.4 DE)	22.3	G1P1
9 años	48.8kg	133.6cm	27.7 (+3.1 DE)	20.7	G1P1 Vol: 2ml
11 años	60.8kg	144cm	29 (+3.4 DE)	20	G1P1
12 años	67.5kg	150cm	29.7 (+4.6 DE)	20	G1P1 Vol: 4ml
13 años	77.4kg	157.4cm	31.25 (+4.7 DE)	20	G2P3-4 Vol: 10-12ml
14 años	81.2kg	159cm	32 (+4.8 DE)	20	G3P3-4
15 años	85.3kg	160cm	33.3 (+5.6 DE)	20.5	G4P4 Vol:15ml
16 años	85.5kg	162cm	32.6 (+5.3 DE)	20	G4P4 Vol: 20ml

Tabla 2. Estudios complementarios.

Edad	Analítica
9 años	Colesterol: 251mg/dl, TG: 308mg/d
12 años	TSH:2.65Mu/dl, T4libre: 1.05ng/dl, LH:23u/l, FSH:2.65u/l, testosterona: 16.11ng/dl, IGF1:157.7ng/ml, PTH:59.9 inhibina B:101, LDL:151, TG:265mg/dl
14 años	Testosterona: 130 ng/dl, IGF1: 300 FSH:8 u/l, Insulina:28Mu/L LDL: 110
15 años	ALT:27U/l. AST: 28U/L Cr:1.08 urea:38 FA: 120 Colesterol: 109mg/dl TG: 315md/dl, Glucosa: 88mg/dl, Insulina: 61.9Mu/L TSH: 5.04Mu/L, T4libre: 1.10ng/dl IGF1:274 ng/ml, Péptido C: 5.37 Testosterona 150 ng/dl, inhibina B 110
16 años	Hb:12.7g/dl, Creatinina:1.12mg/dl, urea:44mg/dl ALT:27 AST: 22UI/L, FA:119UI/L GGT:39UI/L Colesterol: 259mg/dl TG:405mg/dl, HDL:37mg/dl Glucosa: 76mg/dl, HbA1c:5.7%, insulina: 41.9Mu/L TSH:7.159 Mu/dl, T4LIBRE:1.01ng/dL IGF1:310ng/ml, testosterona: 158.09ng/dl



Figura 1.

SP2/d1d2-200 *Metabolismo y nutrición*

HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE EN LACTANTE DE 5 MESES, UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Gaitero Pérez, Alicia; Martínez del Río, Carmen; Abelaira García, María; Cabrera Cascajero, Paula; López-Seoane Puente, Francisco José; Pérez Rodríguez, Olga.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción

La hipertrigliceridemia grave viene definida por niveles de TG > 1000 mg/dL. Esta condición es rara pero puede tener consecuencias graves como la pancreatitis aguda, por lo que resulta indispensable un correcto diagnóstico y manejo.

Lactante varón de 5 meses, sin antecedentes de interés, antropometría normal al nacimiento (longitud +0,2 DE, peso +0,9 DE, PC +2,8 DE). AF Madre y varios familiares rama materna con poliquistosis renal. Desde hace 2 meses fallo de medro pese a correcta alimentación. Antropometría 5 meses: longitud -2DE, peso

-2,67 DE, PC +0,83 DE. Regresión psicomotora con pérdida de sostén cefálico. En analítica sanguínea: colesterol total 300 mg/dL, triglicéridos 2275 mg/ dL, apolipoproteína A1 220 mg/dL, apolipoproteína B 511 mg/dL, ALT 70 U/dL, AST 109 U/L, TSH 1,76 µUI/mL, resto normal. Se confirma perfil lipídico en segunda analítica. No presentaba dolor abdominal ni vómitos. Niegan consumo de fármacos, alimentación lactancia materna exclusiva. Exploración física escasa masa grasa, escaso sostén cefálico sin otras alteraciones neurológicas, no megalias, no xantomas. Ingresa y se realiza analítica completa bajo ayuno de 5 horas: Colesterol T 291 mg/dL, triglicéridos 2032 mg/ dL, ALT 83 U/dL, AST 124 U/L, iones/glucemia normales, prealbúmina 8 mg/dL, IGF-1 <15 ng/mL. pH en rango, piruvato, lactato y amonio negativos. Se plantea diagnóstico diferencial incluyendo entidades relacionadas con alteración de la lipoproteinlipasa (LPL), síndrome de quilomicronemia familiar e hipertrigliceridemia transitoria de la infancia. Además se descarta deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Estudio metabólico sin alteraciones significativas, ecocardiografía y ECG normal. Ecografía abdominal normal sin hepatomegalia, ecografía transfontanelar normal. Oftalmología descarta lipemia retinalis. Solicitado estudio genético NGS filtrado por HPO de hipertrigliceridemia, pendiente resultados. Se decide complementar lactancia materna con tomas de fórmula polimérica (Monogen^{R}) con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga (16%) y alto contenido en triglicéridos de cadena media (84%). A los seis meses de vida se inicia alimentación complementaria limitando ingesta de grasas a <15% de calorías diarias totales. Mejoría antropométrica, clínica y analítica paulatina, a los 7 meses: longitud -1,72 DE, Peso -2,16 DE, PC +1,9 DE. TG 143 mg/dL, colesterol T 145 mg/dL (HDL 31 mg/dL, LDL 85 mg/dL), transaminasas normales, resto sin hallazgos.

Conclusiones

- Ante hipertrigliceridemia grave (TG > 1000 mg/dL) plantear diagnóstico diferencial entre Síndrome de Quilomicronemia Familiar (SQF), deficiencia de lipoproteinlipasa, hipertrigliceridemias poligénicas e hipertrigliceridemia transitoria de la infancia.
- A pesar de su rareza, la deficiencia genética primaria más frecuente es la disminución de actividad de lipoproteinlipasa (LPL) o sus cofactores. Menos común es la causada por genes APOC2, APOA5, LMF-1, GPIHBP-1, relacionadas con SQF.
- El SQF con prevalencia entre 1/6000-300000, debuta usualmente durante la primera infancia. La hipertrigliceridemia poligénica se estima en 1/600 y se presenta más tardíamente. La precocidad en nuestro paciente sugiere una forma primaria/familiar.
- Los TG plasmáticos no sirven para diferenciar las dos entidades. Puede orientar la *ratio* TG/colesterol que en la hipertrigliceridemia poligénica puede estar en torno a 5:1 mientras que en el SQF en 10:1. Nuestro paciente presentaba una *ratio* 7,5:1.
- Ya que apoB-100 es una proteína estructural de VLDL y LDL, no de QM, se ha propuesto que la hipertrigliceridemia con concentración normal de apoB-100 apoya el diagnóstico de SQF, como sucede en el caso presentado.
- El objetivo del manejo va dirigido a prevenir la pancreatitis (no sucedió en nuestro caso). El tratamiento nutricional con dieta muy baja en grasas (<15% calorías totales diarias) y suplemento con vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales resultó efectivo. La plasmaféresis puede ser de utilidad, aunque no se precisó.

SP2/d1d2-201 *Metabolismo y nutrición*

OBESIDAD ASOCIADA A DÉFICITS HIPOFISARIOS. ¿PENSAMOS EN TODAS LAS POSIBILIDADES?

Gabarda Usach, Ana[1]; De La Torre Martín, Lydia[2]; Gallego Gutiérrez, Silvia[3]; Tapia Ceballos, Leopoldo[3]; López Moreno, María Dolores[3]; Rivera Cuello, María Mercedes[3].

[1]Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España; [2]Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; [3]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción

La obesidad monogénica es aquella que se desarrolla por alteración de genes implicados en la vía leptina-melanocortina-MC4R, reguladora fundamental de la saciedad y homeostasis energética. Clínicamente, se comporta como una obesidad grave, de inicio precoz con síntomas de hiperfagia, asociando, en ocasiones, trastornos endocrinos y/o neurológicos.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un adolescente de 13 años y 2 meses en seguimiento por déficit hipofisario múltiple.

Recién nacido a término, con peso adecuado a la edad gestacional. Lactancia materna los primeros 6 meses de vida. Al año de vida es remitido a Endocrinología infantil por obesidad (IMC SDS +5,5). Es diagnosticado de hipotiroidismo secundario (TSH 4,48 µU/mL (0,2-5) T4L 8,6 pmol/L (11-22)). Madre afecta de tiroiditis de Hashimoto. Inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina (37,5 µg/día). Se realiza RM hipofisaria que no muestra hallazgos patológicos.

A los 20 meses se detecta enlentecimiento en la velocidad de crecimiento (-5,4 SDS) y talla en -2,1 SDS, con edad ósea acorde a edad cronológica. Se de-

muestra déficit de GH y se inicia tratamiento con GH a los 3 años, con buena respuesta.

Con 11 años y 6 meses presenta testes de 2 mL con FSH 2,10 mUI/mL, LH 0,07 mUI/mL y testosterona 0,13 ng/mL, compatible con hipogonadismo hipogonadotropo por lo que se inicia tratamiento de inducción puberal con FSH y hCG.

Ante persistencia de exploración compatible con obesidad (IMC: +2,4 DS, BIA 24,5% de grasa, dinamometría p50 en MMSS), presencia de datos de prediabetes (Hb glucosilada: 6%) y dificultad para saciarse (valores en cuestionarios de hiperfagia: síntomas de hambre 10/12 y de impacto de hiperfagia 14/24 en el paciente y 19/24 en la familia), se solicita estudio genético que detecta la existencia una variante patógena c.93G>A (p.Trp31*) y otra variante probablemente patógena c. 1204C>T(p.Arg402*) ambas en heterocigosis, en el gen del receptor de leptina (LEPR).

Evolución
Se inicia tratamiento con setmelanotida 0,5 mg/día con aumento progresivo de dosis hasta 2 mg/día. Al mes del inicio del tratamiento se objetiva pérdida de peso (-2,5 kg) y clara disminución de la sensación de hambre. Asocia leve hiperpigmentación sin otros efectos secundarios. En el momento del envío del presente *abstract* se encuentra en la semana 11 de tratamiento, a dosis de 2 mg/día y pendiente de consulta programada para valoración de efectividad a los 3 meses.

Conclusiones
El diagnóstico de obesidad monogénica requiere un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes que presentan obesidad de inicio precoz e hiperfagia. Los avances en el conocimiento de la genética de la obesidad permiten redefinir diagnósticos previos y ofrecer nuevas opciones terapéuticas como el setmelanotida.

SP2/d1d2-202 *Metabolismo y nutrición*
NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

Salamanca Fresno, Luis[1]; Martínez Rodríguez, Eduardo Enrique[2]; Ferreiro-Mazón García-Plata, Paloma[1]; Guerrero Fernández, Julio[1]; Fernández Camblor, Carlota[1]; González Casado, Isabel[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital General de Villalba, Madrid, España.

Introducción
La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1:300.000-400.000. El tratamiento tiene como objetivo prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica precoz. En los últimos 10 años, han surgido avances significativos en su tratamiento, con los inhibidores de PCSK9 como el evolocumab y alirocumab, y posteriormente los inhibidores de ANGPTL3 como evinacumab.

Descripción del caso
Presentamos el caso de dos hermanos varones, en seguimiento en nuestra unidad desde el año 2022, diagnosticados de HFHo a raíz de xantomas cutáneos. En cuanto a los antecedentes familiares, la madre presentaba hipercolesterolemia a expensas de LDL no tratada, y antecedentes de infartos agudos de miocardio precoces en familiares de 2.º y 3.º por rama materna. El padre presentaba hipertrigliceridemia. Se realizó estudio genético en ambos pacientes (NGS genes LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1), identificándose una variante patógena en LDLR: c.97 C>T(codón stop), y una variante probablemente patógena en LDLR: c.1895 A>T(missense).

Paciente 1: Hermano mayor, de 12 años. En la primera analítica presentó un colesterol total de 807 mg/dL y LDL-c 744 mg/dL a pesar de tratamiento con pravastatina 10 mg. Se cambió el tratamiento a atorvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg, manteniendo niveles de LDL-c por encima de 500 mg/dL. Tras confirmar el diagnóstico de HFHo y ante la mala respuesta, se inició lipidoaféresis, inicialmente semanal durante un mes, y posteriormente quincenal. Tras una mejoría parcial con 13 sesiones, se inició de manera concomitante evolocumab a dosis ascendentes, desde 140 mg hasta 420 mg cada 30 días. De manera transitoria se pudo espaciar lipidoaféresis a sesiones mensuales, durante 10 meses. Sin embargo, tras este tiempo repuntaron de nuevo los niveles de colesterol total y LDL-c (>300 mg/dL y >250 mg/dL) precisando acortar intervalos de ambos tratamientos a cada 15 días, esquema que se mantuvo durante 9 meses. Finalmente, ante un control lipídico subóptimo, se decidió cambiar de evolocumab a evinacumab 15 mg/kg/mes. Desde el inicio de este fármaco (3 dosis) se ha conseguido el objetivo terapéutico de normalización mantenida de LDL-c, con un descenso desde su inicio hasta del 57% (de 224 a 97 mg/dL), permitiendo suspender las sesiones de lipidoaféresis, estando pendiente de la retirada del catéter.

Paciente 2: Hermano menor de 8 años. En su primera analítica de nuestro centro presentó un colesterol total de 500 mg/dL y LDL 442 mg/dL a pesar de tratamiento con rosuvastatina 5 mg. Se cambió el tratamiento a rosuvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg, pero los niveles de LDL-c continuaron por encima de 250 mg/dL. No recibió tratamiento con evolocumab ni lipidoafére-

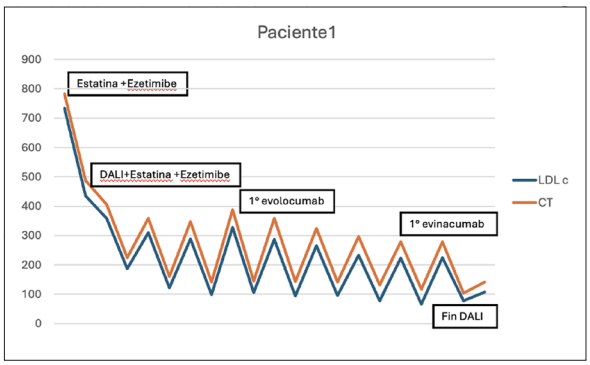


Figura 1.

El tratamiento de la HFHo con evinacumab mejora el control de la enfermedad, independientemente del tipo de mutación genética. En nuestros pacientes los niveles de LDL-c disminuyeron en torno a un 50%, coincidiendo con los resultados de estudios previos publicados (Wiegman et al, 2024). Además, este fármaco ha permitido suspender la lipidoaféresis, conllevando una mejora en la calidad de vida del paciente.

SP2/d1d2-203 *Misceláneas*

RESULTADOS DE UNA INTERVENCIÓN BREVE SOBRE EL CONSUMO DE TABACO Y OTRAS DROGAS EN ADOLESCENTES TRANS EN UN SERVICIO DE ATENCIÓN A LA IDENTIDAD DE GÉNERO

Moral Martos, Amadora[1]; Clots Figueras, Elba[1]; Pérez Llamas, Juana María[1]; Cara Barbero, Jessica[1]; Martos Denia, Manuela[2].

[1]Equipo Territorial de Atención Pediátrica del Garraf, Vilanova i la Geltrú, España; [2]CAP Vinyets, Sant Boi de Llobregat, España.

Introducción

El consumo de tabaco, cannabis, abuso de alcohol o adicción a otras drogas pueden aumentar los riesgos del tratamiento hormonal de afirmación de género (THAG). Son contraindicaciones absolutas para cirugía genital (vaginoplastia, faloplastia) ser fumador activo o exfumador desde hace menos de dos meses respecto a la fecha de la intervención quirúrgica, así como otras conductas adictivas como consumo de cualquier tipo de drogas o abuso de alcohol. Aunque estas intervenciones quirúrgicas se realicen en personas adultas, el deseo de dicha intervención está presente ya en la adolescencia en algunas personas.

Existen herramientas para aplicar una intervención breve para tratar el consumo de tabaco y otras drogas basadas en entrevista motivacional. Este tipo de intervenciones conllevan de tres a cinco minutos en consulta, y es una ayuda factible, eficaz y eficiente.

Objetivos

Describir las características y la proporción de adolescentes trans que acudieron a un servicio endocrinológico especializado en identidad de género que mejoran sus hábitos tóxicos por una motivación relacionada con su identidad de género tras una intervención breve.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de menores trans que acudieron a nuestro servicio de endocrinología pediátrica desde el año 2022 hasta la actualidad y en el que constaba historia de consumo de tabaco, cannabis, abuso de alcohol o adicción a otras drogas y que recibieron al menos una intervención breve en consulta para abordar sus hábitos tóxicos. Variables incluidas: identidad de género, edad en el momento de la primera intervención breve, seguimiento desde la intervención (<1 año, entre 1-2 años, >2 años), tipo de consumo, motivaciones principales para dejar o disminuir el consumo y si disminuyó o se suspendió, dificultades expresadas para reducirlo y relación con el THAG.

Resultados

La muestra obtenida fue de 11 menores trans (7 hombres, 3 mujeres, 1 persona no binaria transfemenina). La edad de la primera intervención breve fue antes del THAG entre los 13 y los 16 años, 27% con seguimiento posterior <1 año, 18% entre 1-2 años, 55% >2 años. Tipo de consumo y su evolución en tabla 1. El porcentaje global de mejora de hábitos tóxicos fue del 64%. En la muestra solo había una persona con deseo persistente de cirugía genital (vaginoplastia) siendo la motivación principal para suspender hábitos tóxicos, en concreto, el consumo de tabaco. Todos expresaron como motivación importante para mejo-

Tabla 1.

TIPO DE CONSUMO	PORCENTAJE Y NÚMERO DE PERSONAS CON CONSUMO DE	PORCENTAJE QUE REDUJO EL CONSUMO O ABUSO	PORCENTAJE QUE SUSPENDIÓ EL CONSUMO O ABUSO
TABACO	100% (11 personas)	27%	27%
CANNABIS	55% (6 personas)	17%	50%
ABUSO DE ALCOHOL	18% (2 personas)	-	100%
COCAÍNA	9% (1 persona)	-	100%

rar hábitos tóxicos el no tener complicaciones con el THAG. Algunos chicos trans expresaron su preocupación de que el cannabis interfiriera en la acción de la testosterona. Al 55% les fue más fácil abordar la suspensión o reducción del consumo una vez iniciado el THAG por la consecuente mejoría del bienestar emocional que les conllevó este tratamiento. En algunas personas consta como dificultad subjetiva para disminuir el consumo el que dicho consumo les disminuya la ansiedad.

Conclusiones
Tenemos que aprovechar el vínculo de confianza que se establece en la consulta de atención a adolescentes trans para prevenir/abordar los hábitos tóxicos. En adolescentes trans fumadores con deseo de cirugía genital futura, parece una potente motivación suspender el consumo de tabaco el saber que estaría contraindicada dicha intervención. Es una motivación importante el querer disminuir el riesgo de complicaciones del THAG. En algunas personas les fue más fácil una vez iniciado el THAG por la consecuente mejoría del bienestar emocional que les conllevó este tratamiento.

SP2/d1d2-204 *Misceláneas*
ENCUESTA SOBRE EL CONOCIMIENTO DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN PEDIATRÍA: ESTUDIO DISENPED

Ortigosa Gómez, Sandra[1]; Prado Carro, Ana María[2]; Nso Roca, Ana Pilar[3]; Ruiz Pérez, Lorea[4]; Corripio Collado, Raquel[5]; Rodríguez Delhi, Ana Cristina[6]; Lara Orejas, Emma[7]; Vela Desojo, Amaya[8]; Bueno Lozano, M.ª Gloria[9]; Ventura Wichner, Paula Sol[10].

[1]Hospital del Mar, La Coruña, España; [2]Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera, A Coruña, España; [3]Hospital Universitaria San Juan de Alicante, Alicante, España; [4]Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España; [5]Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España; [6]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [7]Hospital Infanta Cristina, Parla, España; [8]Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España; [9]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; [10]Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción
La exposición a disruptores endocrinos (EDC) es de creciente relevancia en pediatría debido a su interferencia con el sistema hormonal y sus efectos potenciales en el desarrollo infantil, incluidos trastornos endocrinos, neurológicos y riesgo de cáncer. Este estudio evalúa el nivel de conocimiento sobre EDC entre médicos especialistas en pediatría o que en su actividad profesional tienen competencias en el ámbito de la pediatría en España, identificando áreas de desconocimiento y valorando la necesidad de una formación continuada en este tema.

Objetivos
Evaluar el nivel de conocimiento sobre DE entre pediatras y otras especialidades para identificar áreas de fortaleza y deficiencia. La comprensión integral de este tema es esencial para abordar las consecuencias a largo plazo y desarrollar estrategias preventivas efectivas.

Material y métodos
Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal mediante una encuesta autoadministrada a médicos en España, que incluyó preguntas sobre conocimiento, evaluación de la exposición y medidas preventivas sobre EDC. La encuesta se distribuyó a través de *newsletters* de sociedades médicas, WhatsApp y redes de contactos.

Resultados
Se obtuvieron 921 respuestas. Según los resultados, el 94,7% de los encuestados conoce el término EDC y el 58% lo considera relevante en su práctica clínica. Un 39,2% no pregunta regularmente sobre la exposición y el 41,6% no ofrece recomendaciones preventivas, principalmente por falta de formación (88%). Las condiciones clínicas que motivaron dichas recomendaciones para disminuir exposición fueron trastornos puberales, obesidad, alteraciones tiroideas e hiperandrogenismo, siendo cosméticos, medicamentos y alimentos las fuentes de exposición más exploradas.

Conclusiones
Aunque el conocimiento sobre el término EDC es elevado, su integración en la práctica clínica sigue siendo limitada. Se requiere formación y recomendaciones actualizadas y consensuadas que promuevan la inclusión de preguntas sobre exposición y medidas preventivas en el manejo clínico.

SP2/d1d2-205 *Misceláneas*
PERFIL CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA PRIVADA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA: UN ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Oña Aguilera, María del Mar[1]; Jerónimo Dos Santos, Tiago[1]; De Arriba Muñoz, Antonio[2].
[1]Hospital Vithas Almería/Instituto Hispalense de Pediatría Almería, Almería, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
Las consultas privadas de endocrinología pediátrica ofrecen un acceso rápido a la evaluación de tras-

tornos del crecimiento, pubertad y metabolismo, reduciendo los tiempos de espera respecto a la sanidad pública. La consulta directa facilita el acceso a la atención especializada, aunque su impacto en el diagnóstico y manejo clínico aún es poco estudiad

Objetivo
Describir el perfil clínico de pacientes atendidos en una consulta privada de endocrinología pediátrica, analizando los motivos de consulta, formas de acceso y derivación, pruebas complementarias, diagnósticos y tratamientos indicados.

Material y métodos
Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de 414 pacientes menores de 16 años atendidos por primera vez en consulta privada entre enero de 2022 y octubre de 2024. Se analizaron variables como edad, sexo, motivo de consulta, forma de derivación, diagnóstico final, estadio puberal y tratamiento en la primera visita. Para el análisis estadístico se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para variables cuantitativas, y las pruebas de Kruskal-Wallis y Chi-cuadrado para evaluar diferencias entre grupos ($p < 0,05$).

Resultados
La edad media fue 8,77 ± 4,05 años, con predominio femenino (54,6%). El motivo de consulta más frecuente fue el crecimiento (42,3%), seguido del desarrollo puberal (17,9%) y la obesidad (15,7%). El 65,5% accedió a la consulta mediante aseguradoras privadas, el 23,7% pertenecía a mutualidades de funcionarios, y el 10,9% acudió de manera privada. Un 63,5% de los pacientes fueron derivados por pediatras y un 36,5% consultaron por iniciativa propia. La derivación pediátrica se asoció con una mayor confirmación de patología endocrina (82,7% vs. 61,6%, $p < 0,01$) y con mayor solicitud de pruebas complementarias (68,9% vs. 34,6%, $p < 0,001$). Los diagnósticos finales se agruparon en: trastornos del crecimiento (10,9%), pubertad y desarrollo sexual (17,9%), trastornos tiroideos (10,4%), obesidad y enfermedades metabólicas (15,7%), diabetes (1,2%), otros trastornos endocrinos o síndromes relacionados (1,0%) y consultas no endocrinas o normales (42,3%). El estadio puberal mostró diferencias significativas entre los diagnósticos ($p < 0,001$), predominando los trastornos del crecimiento en prepuberales (77,8%) y las alteraciones puberales en púberes (70,3%). El análisis antropométrico reveló diferencias en peso, talla e IMC entre grupos diagnósticos ($p < 0,001$), con la mayor mediana de IMC en obesidad (26,6; RIC: 5,2) y las menores medianas de talla y peso en trastornos del crecimiento. Solo el 4,6% de los pacientes requirió intervención endocrinológica en la primera consulta, y el 9% recibió tratamiento hormonal tras la valoración inicial. Los mayores porcentajes de tratamiento se observaron en obesidad (95,4%) y diabetes (80,0%).

Conclusiones
El perfil clínico de los pacientes fue heterogéneo, con predominio de consultas por crecimiento y pubertad. La derivación pediátrica mejoró la confirmación diagnóstica y facilitó la solicitud de pruebas complementarias. Las diferencias en medidas antropométricas sugieren la necesidad de estrategias de cribado y seguimiento según la patología. El bajo porcentaje de pacientes que requirió tratamiento inmediato destaca la importancia del seguimiento clínico antes de iniciar terapias farmacológicas. Estos hallazgos pueden contribuir a optimizar la eficiencia en la derivación y manejo clínico en la consulta privada de endocrinología pediátrica.

Palabras clave: Endocrinología pediátrica, trastornos hormonales, sanidad pública y privada.

Tabla 1.

Cluster	Sexo Fem enino (%)	Edad Mediana (RIQ)	Talla Mediana (RIQ)	Peso Mediana (RIQ)	IMC Mediana (RIQ)	Tanner(% prepuber)	Deriv. Pediatra(%)	Tto 1ª Consul.(%)
Crecimiento	44.4	9.2 (7.5)	122.5 (41.3)	22.4 (17.9)	16.1 (3.5)	77.8	37.8	0.0
Pubertad	85.1	8.5 (2.7)	133.3 (22.9)	31.6 (14.8)	17.7 (4.2)	29.7	54.1	4.1
Tiroides	48.8	7.5 (8.0)	127.0 (47.9)	28.3 (30.5)	16.9 (4.7)	60.5	39.5	20.9
Metabolismo y obesidad	50.8	10.0 (4.2)	144.0 (24.7)	56.3 (27.1)	26.5 (5.17)	49.2	41.5	4.6
DM y metabolismo HC	0.0	6.00 (7.0)	115.5 (56.8)	19.6 (23.4)	14.3 (4.5)	80.0	60.0	20.0
Otros trastornos endocrinos	25.0	3.3 (9.6)	94.8 (63.7)	13.7 (29.6)	16.7 (4.3)	75.0	50.0	0.0
Trastornos no endocrinos y variantes normalidad	48.6	10.3 (5.5)	137.1 (31.7)	31.6 (22.1)	16.9 (4.7)	54.3	25.7	1.7
	p<0,001	**NS**	**p<0,001**	**p<0,001**	**p<0,001**	**p0,001**	**p<0,001**	**NS**

Autores — Código (ver Índice)

A

Abelaira García, M. SP2/d1-200,SP2/d2-138, SP2/d2-148
Acero Cerro, C.V. SP2/d1-092
Achón Buil, A.P. SP2/d1-077,SP2/d2-157
Aguilar, C. SP2/d1-199
Aguilar Janita, B. SP2/d1-079
Aguilar Riera, C. O2/d2-019,O2/d2-028, O2/d2-031,SP2/d1-040, SP2/d1-046,SP2/d1-198
Aguilera García, M.C. SP2/d1-083
Aguirre, A. O1/d1-005
Agustí Barjau, C. SP2/d1-033
Alari Albacete, M. SP2/d1-186
Albert Barrachina, C. SP2/d1-190
Alcalá Fernández, J. SP2/d1-083
Alcaraz Romero, A.J. SP2/d1-192
Alcázar Villar, M.J. O2/d2-017,SP2/d1-066, SP2/d2-101,SP2/d1-172
Alcón Saez, J.J. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d2-124,SP2/d2-125
Aldana Villamañán, M. SP2/d1-044
Alegre, J. O2/d2-022
Alegre González, D. SP2/d1-058
Alkadi Fernández, K. SP2/d2-118,SP2/d2-157
Almoguera Díaz Flores, C. SP2/d1-042,SP2/d1-088, SP2/d1-168
Alonso Alonso, A. SP2/d1-017,SP2/d1-038
Alonso Gamarra, E. SP2/d2-147
Alonso Rubio, P. SP2/d2-121,SP2/d2-154
Álvarez Gil, N. SP2/d1-044
Amat Bou, M. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d2-143
Amoros García, A. SP2/d1-028
Andersen, M. PP1/d1-007
Andres Sesma, C. PP1/d1-004
Àngel Solà, J. SP2/d1-080
Anguita Ruiz, A. SP2/d1-083
Antolín Mate, M. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-046
Aparicio Del Río, I. SP2/d1-029
Apestegui Arlegui, M. SP2/d1-188
Apolo Campoverde, V. SP2/d1-048,SP2/d1-164, SP2/d2-117
Aragón Gómez, I. SP2/d1-034
Aragón Ramos, P. O2/d2-021,SP2/d1-053
Ardila Mejía, G. O2/d2-022
Areal Hidalgo, P. SP2/d2-119
Arévalo Vargas, I. SP2/d1-064
Argente, J. O1/d1-001,O2/d2-023, O2/d2-029,SP2/d1-196
Arias, C. O2/d2-018
Arias Consuegra, M.Á. O2/d1-016
Arias Lozano, C. SP2/d1-013
Ariza Jimenez, A.B. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d1-014,SP2/d1-086, SP2/d2-124
Ariza Jimenez, J.A. SP2/d1-086
Ariztegui Hoya, L. SP2/d1-180
Armero Bujaldon, C. SP2/d1-072
Arriba Domènech, M. SP2/d2-114
Arroyo Díez, F.J. SP2/d2-132
Arroyo Ruiz, R. O2/d1-016,PP1/d1-006
Arteche López, A. SP2/d1-195
Arteta, E. O2/d1-016
Artola, E. O1/d1-005
Asenjo Araque, N. SP2/d2-157
Ayala Martínez, S. SP2/d2-113
Azcona San Julian, M.C. SP2/d1-060,SP2/d1-188

B

Babyi, B. O2/d2-029
Badenes Mechó, A. SP2/d1-079
Bahillo Curieses, P. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d1-016,SP2/d1-062
Bajo, A.F. O2/d1-016,PP1/d1-006
Ballesteros García, M.M. SP2/d1-172
Balseriro, M. O2/d2-025,SP2/d1-027
Barasoain Millán, A. O2/d2-032
Barbas, C. O2/d2-024
Barberá Sanz, P. SP2/d1-169
Barcia Ramírez, A. O1/d1-002,O2/d1-012
Barreda Bonis, A.C. O1/d1-002,O1/d1-004, O2/d1-012,O2/d1-014, O2/d2-026,SP2/d1-013, SP2/d2-122,SP2/d2-124, SP2/d2-153
Barrios, V. O1/d1-001,O2/d2-024
Barrios Machain, U.A. SP2/d1-023,SP2/d2-119, SP2/d2-136,SP2/d2-142
Barros Duque, K.G. SP2/d1-065
Bartolomé, M.J. O2/d1-016
Bas, F. PP1/d1-007
Bassols, J. O1/d1-007,PP1/d1-007, SP2/d1-060
Baz Redón, N. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-046
Benavides, R. SP2/d1-082
Bermejo Arrieta, M.R. SP2/d1-081
Bermúdez De La Vega, J.A. SP2/d1-014
Berrade, S. O1/d1-002,PP1/d1-004, SP2/d1-176
Berrocal Casado, B. SP2/d1-072
Bertholt, M.L. SP2/d2-121,SP2/d2-154
Bezanilla López, C. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d2-032,SP2/d2-124
Bienert Groetsch, C. SP2/d1-179
Bilbao Gassó, L. SP2/d1-065,SP2/d1-170

Bilionis, I. SP2/d1-029
Blanco Barrio, A. O2/d1-016
Blumenfeld Olivares, J.A. SP2/d1-169
Borrajo Prol, R. SP2/d1-076,SP2/d2-158
Bosch, C. O2/d2-022
Bosch, J. SP2/d2-150
Bosch Giménez, V.M. PP1/d1-002
Bosch Muñoz, J. SP2/d1-040,SP2/d1-080
Bravo Arcicollar, P. SP2/d1-192
Buceta Cuéllar, L. SP2/d1-044
Bueno Lozano, G. O2/d2-018,SP2/d1-016, SP2/d1-083,SP2/d1-204
Buero Fernández, N. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d1-061
Bullón Gonzalez, I. SP2/d2-120
Burillo Sanchez, E. PP1/d1-004
Bustos Aibar, M. SP2/d1-083

C

Caballero Caballero, J.M. SP2/d2-109
Cabanas, P. O2/d1-012,SP2/d2-108, SP2/d2-124,SP2/d1-076
Cabrera Cascajero, P. SP2/d1-200
Cabrero Hernández, M. SP2/d1-024
Cadahía Medina, A. SP2/d1-160,SP2/d1-194
Caixàs, A. O1/d1-006
Calbet Ferre, C. SP2/d1-186
Callejas, S. SP2/d2-149,SP2/d2-150
Calvo Martínez, D. SP2/d1-045
Calvo Saez, A. SP2/d1-054
Camacho Fernández, V.A. SP2/d2-099
Camacho Nieto, E. SP2/d1-173
Camacho Salas, A. SP2/d2-144
Camats Tarruella, N. O2/d2-019,SP2/d1-043, SP2/d1-046
Campos Barros, Á. O1/d1-004,SP2/d1-019
Campos Martorell, A. O2/d2-019,O2/d2-022, O2/d2-028,SP2/d1-040, SP2/d1-046
Canals Candela, F.J. PP1/d1-002
Cancela, V. O1/d1-005,SP2/d2-125
Canceller Meseguer, T. SP2/d2-154
Canestrino, G. SP2/d1-065,SP2/d1-170
Cano Dorao, F. O2/d2-032
Caparrós, A.B. SP2/d1-039
Cara Barbero, J. SP2/d1-203
Caraça-Valente Barrera, H. SP2/d1-193
Carbó, A. SP2/d2-149
Carcavilla Urquí, A. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d2-018,SP2/d2-103, SP2/d2-114,SP2/d2-125, SP2/d2-147,SP2/d2-152, SP2/d2-155
Cardona Hernández, R. O1/d1-003,SP2/d1-020,SP2/d1-033,SP2/d1-037
Carmona, M. SP2/d1-012
Carmona Ponce, J.D. SP2/d1-035,SP2/d1-161, SP2/d1-173,SP2/d2-112
Caro Vicario, I. SP2/d1-161
Carrascón González-Pinto, L. SP2/d2-126
Carreras González, G. O2/d1-010
Carrizosa Molina, T. SP2/d1-063
Casado, M. O2/d2-029
Casado Puente, M. SP2/d2-113
Casado Tellechea, I. SP2/d1-055
Casajús Mallén, J.A. SP2/d1-016
Casal Beloy, I. SP2/d2-110
Casano Sancho, P. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d1-015,SP2/d1-040, SP2/d2-124,SP2/d2-143
Casañas Martínez, M. SP2/d1-058
Casillas Díaz, N. SP2/d1-063
Castany Pescuezo, L. SP2/d1-166
Castañares Saiz, M. SP2/d1-058,SP2/d2-099
Castaño, L. SP2/d1-176
Castaño González, L.A. O1/d1-003
Castelló Mustienes, A. SP2/d1-172
Castiello, F. SP2/d1-087,SP2/d2-151
Castilla Crespi, J.D. SP2/d1-081
Castillo Benet, C. SP2/d1-022,SP2/d2-134
Castro-Feijóo, L. SP2/d1-076,SP2/d2-108
Catalán Lambán, A. SP2/d1-188
Caubet, I. SP2/d2-150
Cebrià, H. O1/d1-007
Cerdá Checa, S. PP1/d1-002
Chamorro, J.L. O2/d1-012,SP2/d1-031, SP2/d1-076
Chamoso Sánchez, D. O2/d2-024
Chico Ballesteros, A.I. O1/d1-003
Chinea Rodriguez, V. SP2/d1-070,SP2/d1-071
Chueca Guindulain, M.J. PP1/d1-004,SP2/d1-176
Cid Sainz, M.L. SP2/d1-069
Cifuentes Zamalloa, C. O1/d1-008,O2/d1-011, SP2/d2-131
Civitani Monzón, E. PP1/d1-005,SP2/d1-029
Clemente León, M. O2/d2-019,O2/d2-028, O2/d2-031,SP2/d1-032, SP2/d1-040,SP2/d1-043, SP2/d1-046,SP2/d2-135
Clopes Estela, A. SP2/d1-186
Clots Figueras, E. SP2/d1-203
Colaborativo Del Registro Nacional De Pacientes Con Diabetes Tipo 1, G. O1/d1-003
Colino Alcol, E. O2/d2-025,SP2/d1-027
Collar, P. O2/d2-018,SP2/d1-013
Comas Armangué, G. O2/d2-020
Comeras Chueca, C. SP2/d1-016
Corcuera Tejada, J. O1/d1-003
Corrales González, A. SP2/d2-109,SP2/d2-141
Corredor, B. O1/d1-001,SP2/d1-048
Corripio, R. O1/d1-006,SP2/d2-105
Córtes Suárez, M. SP2/d1-038
Cos Igartua, M. SP2/d2-119
Cosp Goma, T. SP2/d1-166
Couto, Y. O1/d1-006,SP2/d2-105
Cristóbal Quevedo, E. SP2/d1-066
Cruz Andreu, U. SP2/d1-028
Cruz Rojo, J. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d2-027,SP2/d1-019,

SP2/d1-023,SP2/d2-104, SP2/d2-136,SP2/d2-142

Cuenca Alcará, M.A. SP2/d1-028
Cumeras Osuna, J. SP2/d1-098

D

Darendeliler, F. PP1/d1-007
De Arriba Muñoz, A. O2/d1-009,O2/d1-015, SP2/d1-029,SP2/d1-205
De Cos Igartua, M. O2/d2-027,SP2/d1-019, SP2/d2-104,SP2/d2-136, SP2/d1-195
De La Cámara Moraño, C. SP2/d1-012,SP2/d1-086
De La Esperanza Piñeiro, N. SP2/d1-188
De La Fuente Arévalo, A. SP2/d1-079
De La Torre Martín, L. O2/d2-032,SP2/d1-201, SP2/d2-106
De La Torre Santos, S.I. SP2/d1-062
De Mingo Alemany, C. PP1/d1-008,SP2/d1-022, SP2/d1-074
De Peralta Domínguez, M. SP2/d1-051
De Sotto Esteban, D. SP2/d1-011,SP2/d1-178
De Toro-Codes, M. O2/d1-014
De Zegher, F. PP1/d1-007
Del Castillo Villaescusa, C.A. SP2/d1-182
Del Olmo Segura, P. O2/d2-032
Delgado Carballar, V. SP2/d1-167
Delgado Lafuente, A. SP2/d2-120
Díaz, F. O2/d1-012
Díaz Conradi, Á. SP2/d1-160
Díaz García, C. SP2/d1-177
Díaz González, F. O1/d1-002,SP2/d2-125
Díaz Martín, C. SP2/d1-071,SP2/d1-094, SP2/d1-184,SP2/d2-116
Díaz Naderi, R. SP2/d1-033,SP2/d1-037
Díaz Suárez, M. SP2/d1-050
Diez Lopez, I. SP2/d1-054,SP2/d1-056
Domínguez, J. O2/d1-012,SP2/d2-124
Domínguez Bernal, E.M. SP2/d1-183
Domínguez Riscart, J. O1/d1-002,O2/d1-014, SP2/d1-060,SP2/d1-061, SP2/d1-075,SP2/d2-146
Donate Legaz, J.M. SP2/d1-045
Duarte-Salles, T. O1/d1-007
Durán Castellanos, I.M. SP2/d1-014

E

Echeverria Fernández, M. SP2/d1-176
Eljarrat, E. SP2/d2-149
Escalona Gil, A.M. PP1/d1-006
Escolà Llop, M. SP2/d1-057,SP2/d1-067, SP2/d1-185
Escolà Morales, L. SP2/d1-160,SP2/d1-194
Escudero, V. O1/d1-002,SP2/d2-124
Escudero Reina, L. PP1/d1-003,SP2/d1-019, SP2/d1-053
Espada, M. O1/d1-005
Espigado Colombo, E. SP2/d2-140
Espino Sánchez, J.R. SP2/d1-070
Espinosa Rodriguez, M.C. SP2/d1-183
Esteban Dorado, S. O2/d2-027,SP2/d1-189, SP2/d2-104,SP2/d2-137, SP2/d2-144
Estevez, M. O1/d1-005
Estomba Aramburu, L. SP2/d2-156
Expósito Raspeño, M. O2/d2-017,O2/d2-030, SP2/d1-089,SP2/d1-090

F

Fanelli, F. PP1/d1-007
Faus Pérez, A. SP2/d2-156
Fdez-Moran González, A. SP2/d1-180
Feliu Rovira, A. SP2/d1-040,SP2/d1-057
Fenoy, A. SP2/d1-082
Ferigle Burgada, M. SP2/d1-065
Fernández, M.C. O1/d1-005
Fernández Aliaga, M. SP2/d1-079
Fernández Álvarez, M. SP2/d1-180
Fernández Arribas, J. SP2/d2-150
Fernández Camblor, C. SP2/d1-202
Fernández Camuñas, M. O2/d2-026,PP1/d1-003, SP2/d1-053,SP2/d2-153, SP2/d2-114
Fernández Cancio, M. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-046
Fernández García, R.M. SP2/d2-110
Fernández Hernández, E. SP2/d1-012
Fernández Hernández, M. SP2/d1-036
Fernández Vallespir, L. SP2/d1-073
Fernández-Hontoria Pelegrina, L. SP2/d1-011
Fernández-Luque, L. SP2/d1-029
Ferrández Berenguer, M.J. PP1/d1-002,SP2/d2-130
Ferrando Mora, M. SP2/d1-041
Ferreiro-Mazón García-Plata, P. O2/d2-021,SP2/d1-202, SP2/d2-147,SP2/d2-152
Ferrer, M.P. SP2/d1-029
Ferrer, M. SP2/d1-029
Ferrer Deuce, M.P. SP2/d2-102
Ferrer Lozano, M. O2/d1-009,PP1/d1-005, SP2/d1-084,SP2/d2-099, SP2/d2-102
Ferrero, N. O1/d1-005
Fontbote Duran, J. SP2/d1-057,SP2/d1-067, SP2/d1-185,SP2/d1-186
Francisco Merino, L. PP1/d1-004
Franquesa Cervantes, L. O2/d1-010
Fröhlich-Reiterer, E. PP1/d1-007
Fuentes Castelló, M.Á. PP1/d1-002,SP2/d2-130
Fuentes Muñoz, I. SP2/d1-051,SP2/d1-191

G

Gabarda Usach, A. SP2/d1-079,SP2/d1-201
Gaitero Pérez, A. SP2/d2-138
Galán, L. O2/d1-012
Gallán Farina, I.L. O2/d1-009,SP2/d1-029, SP2/d1-085
Gallardo, R.M. SP2/d1-185
Gallego-Gutierrez, S. O2/d1-014,SP2/d1-068, SP2/d2-106,SP2/d2-130

Gálvez Villarrubia, V. SP2/d1-066,SP2/d2-101
Gamarra Cabrerizo, A. SP2/d1-054
Gambineri, A. PP1/d1-007
Gámez, C. O2/d2-031
Garcés Segura, C. SP2/d1-034,SP2/d1-063
García, J.A. O2/d1-016
García, M.J. O2/d1-016
García Agulló, E. SP2/d1-028
García Aldana, D. SP2/d1-086
García Alonso, L. SP2/d1-076
García Arumí, E. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-046
García Beltran, C. PP1/d1-007
García Bermejo, A. SP2/d1-044,SP2/d2-115
García Berrocal, M.B. O2/d1-016,SP2/d1-183
García Casares, Z. SP2/d1-054
García Cuartero, B. SP2/d1-077
García De Pablo, I. SP2/d1-094
García Escobar, I. SP2/d1-009
García Fernández, L. SP2/d1-052,SP2/d1-096, SP2/d2-126
García García, E. SP2/d1-026
García Gijón, C. SP2/d1-051
García Hermoso, A. PP1/d1-004
García Lacalle, C. O2/d2-030
García Lorca, L. SP2/d1-045
García Navas, P. PP1/d1-001,SP2/d1-058, SP2/d2-099
García Pimentel, B. O2/d2-017
García Quijada Gómez Roso, M. SP2/d1-191
García Rastrilla, R. O2/d2-017
García Zarzuela, A. SP2/d1-061,SP2/d1-075, SP2/d2-146
García-Boente Aguiar, M. SP2/d1-077
García-Ochoa Fernández, E. O2/d2-017,SP2/d2-101, SP2/d1-066,SP2/d1-172
García-Quijada Gómez-Roso, M. SP2/d1-051
Garnier, M.B. SP2/d1-039,SP2/d1-162, SP2/d1-165,SP2/d1-184, SP2/d2-111
Garriga Badía, M. SP2/d1-170
Garzón, L. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d2-027,SP2/d1-019, SP2/d1-195,SP2/d2-137, SP2/d2-142
Gea Ros, J.M. SP2/d2-109,SP2/d2-141
Gil, T. O2/d1-016
Gil Ángel, I. SP2/d2-100
Gil Poch, E. SP2/d2-132
Gil Rivas, M.T. SP2/d1-024
Gilabert Martínez, N. SP2/d2-109,SP2/d2-141
Giraldo Castellano, P. SP2/d1-064
Giralt Arnaiz, M. SP2/d1-098
Glintborg, D. PP1/d1-007
Goicoechea Manterola, I. SP2/d1-078
Gomes Porras, M.J. O1/d1-004
Gómez Áscariz, A. SP2/d1-042,SP2/d1-088, SP2/d1-197
Gómez Cano, M.Á. SP2/d2-128
Gómez Gila, A.L. SP2/d1-095
Gómez Llorente, J.L. SP2/d1-009,SP2/d1-010
Gómez Manchón, M. SP2/d1-051
Gomez Peralta, F. O1/d1-003
Gómez Perera, R. SP2/d1-165
Gómez Puig, J. SP2/d1-087
Gomez Rial, J. SP2/d2-108
Gómez Roca, P. SP2/d2-136,SP2/d2-137, SP2/d2-144
Gómez Rodríguez, M.J. SP2/d2-142
Gomez Yepes, G.P. O2/d2-028
Gómez-Vilarrubla, A. O1/d1-007
González, A. O2/d1-012
González, G. SP2/d2-122
González, I. O2/d1-012,O2/d2-018, SP2/d2-124
González, M. SP2/d1-039
González Alonso, N. SP2/d1-076
González Alvarez, C.M. SP2/d1-174
González Cabaleiro, I. SP2/d1-031,SP2/d1-076
González Carrasco, T. SP2/d1-075
González Casado, I. O1/d1-002,O1/d1-004, O2/d2-021,SP2/d1-019, SP2/d2-103,SP2/d2-114, SP2/d2-152
González Domínguez, Á. SP2/d2-146
González Domínguez, R. SP2/d2-146
Gonzalez Fuentes, C. SP2/d2-140
González Gayán, L. SP2/d1-083
González Gutiérrez, J. SP2/d1-062
González Jiménez, V. SP2/d1-169
González Jimeno, A. O1/d1-002,SP2/d1-042, SP2/d1-088,SP2/d1-197
González Llorens, N. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-032,SP2/d1-040, SP2/d1-046
Gonzalez Morla, J. SP2/d1-040
Gonzalez Paz, H. SP2/d1-177
González Pérez De Villar, N. SP2/d2-103
González Rodríguez, L. SP2/d1-076
González Rodríguez, R.M. SP2/d1-014,SP2/d1-068, SP2/d2-106
Gonzélez Vergaz, A. O2/d2-017,O2/d2-030
González-Cabaleiro, I. SP2/d2-125
Gonzalez-Pinto, A. SP2/d1-055
Gratacós Gómez, A.R. SP2/d2-117
Grau Bolado, G. O1/d1-005,O1/d1-008, O2/d1-011,SP2/d1-025
Guarino Narvaez, J. SP2/d1-061
Guerrero-Fernández, J. O2/d2-021,SP2/d1-018, SP2/d1-019,SP2/d1-163, SP2/d2-114,SP2/d2-122, SP2/d2-152,SP2/d2-155
Guijo Alonso, B. O2/d2-023
Guillén Morera, C. SP2/d1-170

H

Heath, K.E. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d1-163,SP2/d2-122, SP2/d2-124,SP2/d2-125, SP2/d2-128

Heredero, D.H. O2/d1-016
Hernández González, N. SP2/d1-024
Hernández Herrera Herrera, E.J. SP2/d1-178
Hernández Herrero, M. SP2/d1-040,SP2/d1-043, SP2/d1-057,SP2/d1-060, SP2/d1-067,SP2/d1-185
Hernández Oliveros, F. SP2/d1-036
Hernández Sierra, B. SP2/d1-082
Hernández Suyo, A.A. O2/d1-015,SP2/d1-085
Hernández-Lázaro, A. O1/d1-006
Herranz Llorente, M. SP2/d1-035,SP2/d1-161, SP2/d2-112
Hidalgo Cáceres, P.M. SP2/d1-161,SP2/d1-173
Hindo Jazrawi, D. SP2/d1-169
Hontoria Betancort, M.C. O1/d1-002,SP2/d2-124
Hormazábal Aguayoa, I. PP1/d1-004
Huerta-Uribea Uribea, N. PP1/d1-004

I

Ibáñez, L. O1/d1-007,PP1/d1-007, SP2/d1-015
Ibarra Solís, S. O2/d2-021,PP1/d1-003, SP2/d1-013,SP2/d1-030
Iparraguirre Rodríguez, S. SP2/d1-021
Isidoro García, M. O2/d1-016
Itza Martín, N. O2/d2-026,PP1/d1-003, SP2/d1-069,SP2/d2-103, SP2/d2-152

J

Jeronimo Dos Santos, T. SP2/d1-012,SP2/d1-205
Jimenez-Crespo, B. O2/d1-014,SP2/d1-014
Jiménez De Los Santos, C. SP2/d2-140
Jiménez Fernández, E. SP2/d1-050,SP2/d1-181
Jiménez Pérez, A.B. SP2/d1-022
Jimenez Ximenis, M. SP2/d1-186
Jofre Magallon, A. SP2/d1-047
Jurado Martínez, N. SP2/d2-141

K

Kalbouza, S. SP2/d1-028

L

Labarta Aizpún, J.I. O2/d1-009,O2/d1-015, SP2/d1-013
Lahoz Gil, C. SP2/d1-064
Lande Wekre, L. SP2/d2-123
Laplaza, Y. SP2/d1-176
Lapunzina Soler, P. SP2/d1-188
Lara Orejas, E. O2/d2-017,SP2/d1-204
Lasso, C. SP2/d2-111
Latorre Martínez, E. SP2/d1-057,SP2/d1-067
Lázaro, I. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d2-027,SP2/d1-019, SP2/d1-023,SP2/d2-119, SP2/d2-124,SP2/d2-136
Lechon Caballero, M.C. SP2/d1-092
Lechuga-Sancho, A. O2/d1-014,SP2/d1-061, SP2/d1-075
Lee, I. SP2/d2-115
Leis, R. SP2/d1-060,SP2/d1-083
Leiva Gea, A. O2/d1-013,O2/d1-014
Leiva Gea, I. O2/d1-013,O2/d1-014, SP2/d2-106,SP2/d2-130
Lejarzegi Anakabe, E. SP2/d1-021
Lekuona Serrano, A. SP2/d1-021
Leno Colorado, J. O2/d2-020
León, S. PP1/d1-008,SP2/d1-022, SP2/d1-074,SP2/d2-134
Lezana Rosales, J.M. SP2/d1-023
Linde Sillo, A. SP2/d1-032
Llena Isla, P. SP2/d1-080
Llorente Cereza, M.T. SP2/d1-083,SP2/d1-016
Llorente Otones, L. SP2/d1-172
Lobeto Alonso, L. O2/d2-026
López, I. O1/d1-005
López Barrena, N. SP2/d2-123
Lopez-Bermejo, A. O1/d1-007,PP1/d1-007, SP2/d1-047
López Fernández, S. SP2/d1-027
López Gutiérrez, J.C. SP2/d2-153
López Marmol, A.B. SP2/d1-012
López Monge, D. SP2/d1-035,SP2/d1-161, SP2/d2-112
López Moreno, M.D. SP2/d1-068
López Sanchez, M.A. SP2/d1-082
López Sánchez, P. O2/d2-030,SP2/d1-089
López Teijeiro, M. SP2/d1-070,SP2/d1-071, SP2/d1-184,SP2/d2-116
López-Seoane Puente, F.J. SP2/d1-200
Lorenzo Hernández, S.M. O2/d1-016
Lozano, J.A. SP2/d1-055
Lucas Castro, E. SP2/d2-125,SP2/d2-128

M

Machín Machín, M.A. SP2/d1-016
Machuca Carmona, R.Á. SP2/d1-165
Maeso, S. O1/d1-005,SP2/d1-054, SP2/d1-056
Mallén Alastuey, M.V. SP2/d1-016
Mansó Borrás, M. PP1/d1-008,SP2/d1-074
Marbán Calzón, M. SP2/d1-042,SP2/d1-088
Marcelo Hernández, D. SP2/d2-113
Marcelo Martín, I. SP2/d1-160,SP2/d1-194
Marcos Vadillo, E. O2/d1-016
Marijuan, C. SP2/d2-104
Marin, S. PP1/d1-007,SP2/d2-143
Marques Iglesias, S. SP2/d1-178
Martín, A. O1/d1-001
Martín, M. O2/d1-016,PP1/d1-006
Martín Armentia, S. O2/d1-016,SP2/d1-024
Martín Costa, A. O2/d1-015,PP1/d1-005, SP2/d1-029,SP2/d1-084, SP2/d1-085
Martín Frías, M. SP2/d1-077,SP2/d2-118
Martín Uceda, S. SP2/d2-138
Martínez, F. SP2/d2-124
Martínez, I. O1/d1-005
Martínez Andreu, C. SP2/d1-028
Martínez Badás, I. O2/d2-025

Martínez Bugallo, F. O1/d1-002
Martínez De Lapiscina Martín, I. SP2/d2-131
Martínez Del Rio, C. SP2/d2-138,SP2/d2-148
Martínez García, J.A. O2/d1-015,PP1/d1-005, SP2/d1-029,SP2/d1-085, SP2/d2-102
Martínez García, R. SP2/d1-075,SP2/d2-146
Martínez Montseny, A. SP2/d1-020,SP2/d2-143
Martínez Pérez, M. SP2/d1-097
Martínez Rodriguez, E.E. SP2/d1-052,SP2/d1-187, SP2/d1-202,SP2/d2-126, SP2/d2-147,SP2/d2-152
Martínez Tourné, A. SP2/d1-045
Martínez Urrutia, M.J. SP2/d1-096
Martínez-Moya, G. O2/d1-014
Martos Denia, M. SP2/d1-203
Martos Moreno, G.Á. O2/d2-023,O2/d2-024
Martos Tello, J.M. SP2/d1-179
Marugán Isabel, V.M. SP2/d1-024
Masmano Fons, E. SP2/d1-028
Mate García, M.A. SP2/d1-072
Mateos Gonzalez, E. SP2/d1-086
Matus Sáez, T.C. SP2/d1-077,SP2/d2-157
Mayo De Andrés, S. SP2/d1-019
Mejorado Molano, F.J. SP2/d1-034,SP2/d2-139
Melgosa, M. O2/d2-018
Menéndez Fernández, A.R. SP2/d1-081
Merino Torres, J.F. O1/d1-003
Mesa Vázquez, J.F. SP2/d1-092
Micó Cervera, P. SP2/d1-182
Mier Palacios, M.M. SP2/d1-050,SP2/d1-181, SP2/d2-133
Modamio Høybjør, S. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d2-122,SP2/d2-124, SP2/d2-125
Mogas Viñals, E. O2/d2-019,O2/d2-031, SP2/d1-040,SP2/d1-046, SP2/d1-060,SP2/d1-198, SP2/d1-199
Molina, P.X. O2/d1-012
Molina, R. SP2/d1-039,SP2/d2-111
Molina Bañón, M. SP2/d2-100
Molina Giraldo, P.X. O1/d1-002,SP2/d1-020, SP2/d1-037,SP2/d1-073, SP2/d1-078
Molina Maldonado, C. SP2/d1-082
Molina Suárez, R. SP2/d1-162,SP2/d1-165
Momblan De Cabo, J.J. SP2/d1-009,SP2/d1-010
Momblan Medina, I. SP2/d1-009
Montero Alonso, M.R. SP2/d1-081
Montero Salas, A. SP2/d1-092,SP2/d2-112
Mora Palma, C. SP2/d1-035,SP2/d2-112, SP2/d2-152
Mora Sitja, M. SP2/d1-052,SP2/d1-096, SP2/d2-100,SP2/d2-126
Moral Martos, A. SP2/d1-203
Morales Moreno, A.J. SP2/d1-062
Morales Palacios, A.C. SP2/d1-018,SP2/d1-030, SP2/d2-103
Morant Lladonet, A. SP2/d1-011
Moratalla Jareño, E. SP2/d1-011,SP2/d1-178
Moreno, J.C. SP2/d1-176
Moreno Domínguez, Ó. SP2/d2-103,SP2/d2-152
Moreno Jabato, F. O2/d1-013,O2/d1-014
Moreno Macián, M.F. PP1/d1-008,SP2/d1-074, SP2/d2-122,SP2/d2-134
Moreno Romero, C. SP2/d1-048,SP2/d1-091, SP2/d1-164,SP2/d2-117
Moreno-Armengol, Á. O1/d1-006
Morillas, P. PP1/d1-008,SP2/d1-022, SP2/d2-134
Moya López, S. O2/d1-009,SP2/d1-029, SP2/d1-084
Mulero Collantes, I. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d2-120
Muntaner, A. O2/d2-022
Muñoz, S. SP2/d1-044,SP2/d2-115
Muñoz Cabello, B. SP2/d1-095
Muñoz Pardeza, J. PP1/d1-004
Muñoz-Cruzado Rosete, A. O2/d1-013
Murillo, M. O2/d1-012
Murillo, S. SP2/d1-015,SP2/d1-078
Murillo Vallés, M. O1/d1-002,SP2/d1-040, SP2/d1-087

N

Nadal Rey, G. SP2/d1-080
Naranjo Gonzalez, C. SP2/d2-121,SP2/d2-154
Navarro Moreno, C. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d1-095
Navarro Noguera, S. SP2/d1-178
Neth, O. SP2/d1-026
Nevado, J. SP2/d2-125
Nicolas Gomez, C. SP2/d1-174
Niubó, M. O1/d1-007
Novoa Gomez, G. SP2/d1-177
Novoa Medina, Y. SP2/d2-113
Nóvoa Rodríguez, G. SP2/d1-076
Nso Roca, A.P. SP2/d1-041,SP2/d1-060, SP2/d1-204

O

Obermayer-Pietsch9, B. PP1/d1-007
Ocaña, M. SP2/d2-149,SP2/d2-151
Ødegård, R. PP1/d1-007
Ojeda Velázquez, I. SP2/d2-100
Olbrich, P. SP2/d1-026
Oliva García, L. SP2/d1-052,SP2/d1-096, SP2/d1-187,SP2/d2-100, SP2/d2-126
Ontoria Betancort, M.C. SP2/d1-070,SP2/d1-094, SP2/d1-184,SP2/d2-116
Oña Aguilera, M.M. SP2/d1-012,SP2/d1-205
Oros Milian, E. O2/d2-017
Ortega Baño, C. SP2/d1-169
Ortigosa Gómez, S. SP2/d1-040,SP2/d1-204
Ortiz Santamaría, M. O2/d2-030,SP2/d1-052
Ospina Ospina, F.C. O2/d2-031,SP2/d1-198
Ovejero, M.T. SP2/d1-039,SP2/d1-162, SP2/d1-165

P

Pacho Beristain, N. SP2/d1-021
Padín Vázquez, V. SP2/d1-076
Padro Carro, A. SP2/d2-108
Palacio Marco, M. SP2/d2-105,SP2/d2-107
Palma Milla, C. SP2/d1-189
Pánchez López, E.D. SP2/d1-020
Parra Rodríguez, A. SP2/d1-034,SP2/d2-139
Parrón, M. SP2/d2-122,SP2/d2-125, SP2/d2-128
Pascual Morcillo, C. SP2/d1-042,SP2/d1-168, SP2/d1-197
Pastor, Ó. O2/d2-029
Pastor Rosado, J. PP1/d1-002
Pata De Los Reyes, S. SP2/d1-050,SP2/d1-181, SP2/d2-133
Pazos Toral, F. SP2/d2-154
Peinado-Garrido, A.M. O2/d1-014
Peña Fuentes, A. O1/d1-008
Peñas, A. O1/d1-007
Perapoch Lopez, J. SP2/d1-047
Pereda, A. SP2/d2-124,SP2/d2-127
Pérez, A. O1/d1-005
Pérez, A. SP2/d1-055
Pérez, R. O2/d1-012
Pérez Beltrán, V. SP2/d1-098
Pérez Carbonero, L. O2/d1-016
Pérez De La Fuente, R. SP2/d1-023
Pérez De Nanclares, G. SP2/d2-124,SP2/d2-127
Pérez Gaitero, A. SP2/d2-148
Pérez González, B. SP2/d1-062
Pérez Gordón, J. SP2/d1-017
Pérez Hernández, A. SP2/d1-050,SP2/d1-181, SP2/d2-133
Pérez Hernández, P. SP2/d2-133
Pérez Hurtado De Mendoza, J.M. SP2/d1-095
Pérez Iañez, R. O1/d1-002
Pérez Llamas, J.M. SP2/d1-203
Pérez Matute, C.P. PP1/d1-001
Pérez Nadador, I. SP2/d2-139
Pérez Pérez, A. SP2/d1-017
Pérez Prada, J. SP2/d1-166
Pérez Rodríguez, O. SP2/d1-200,SP2/d2-138, SP2/d2-148
Pérez Román, I. SP2/d2-123
Pérez Sánchez, J. O1/d1-003,SP2/d2-105, SP2/d2-107
Pérez Segura, M.P. SP2/d1-023,SP2/d2-137
Pérez Segura, P. O2/d2-027,SP2/d1-189, SP2/d2-104,SP2/d2-119, SP2/d2-127,SP2/d2-144
Piñeiro Rodríguez, L. SP2/d1-076
Pita Pérez, M.J. SP2/d1-076
Plácido Paias, R. SP2/d1-092
Pomares Sempere, O. SP2/d1-034,SP2/d1-063
Ponce Chazarri, L. SP2/d1-095
Pons Ellam, E. SP2/d1-182
Pons Fernández, N. SP2/d1-059
Porta, R. SP2/d2-149
Portal Buenaga, M. SP2/d2-121,SP2/d2-154
Portela Liste, A. SP2/d1-076
Portillo, N. O1/d1-005,O1/d1-008, SP2/d1-025
Portillo Najera, N.E. O2/d1-011,SP2/d2-131
Pozo García, E. SP2/d1-181
Prado Carro, A. SP2/d1-076,SP2/d1-204, SP2/d2-158
Pretel Echaburu, C. SP2/d1-037,SP2/d1-073
Prieto, J. SP2/d1-027
Prieto, P. O2/d1-012,SP2/d2-124
Prieto Matos, P. O1/d1-002,O2/d1-016, PP1/d1-006
Prince, S. SP2/d2-123
Puerto-Carranza, E. O1/d1-007,SP2/d1-040, SP2/d1-047

Q

Quesada Espinosa, J.F. SP2/d2-119
Quilis Esquerra, J. SP2/d2-156
Quiroga, R. O2/d1-016,SP2/d1-097

R

Ramón Krauel, M. SP2/d1-020,SP2/d2-114, SP2/d2-143
Ramos Boluda, E. SP2/d1-036
Ramos Ruiz, S. SP2/d1-061
Ravn, P. PP1/d1-007
Raya Tejero, C. SP2/d2-132
Rebollo Santamaria, C. SP2/d1-028
Recasens Oliva, E. SP2/d1-186
Recio Fernández, E. PP1/d1-001
Recio Linares, A. O2/d2-032
Regueras, L. O2/d1-016,SP2/d1-097
Reino Reñón, M.B. SP2/d2-101
Remedios Mateo, L. SP2/d1-048,SP2/d2-117
Requena, F. SP2/d1-083
Rey, L. O2/d1-012
Rey Cordo, L. O1/d1-002,SP2/d1-031, SP2/d1-076
Riaño Galán, I. O1/d1-002,O2/d1-012, O2/d1-014,SP2/d1-017
Ribes-Cajas, P. O1/d1-006,SP2/d1-015, SP2/d2-105,SP2/d2-107
Rica, I. O1/d1-005,O1/d1-008, O2/d1-011,SP2/d2-131
Ricoy Chaín, E. SP2/d1-097
Riera Pinós, A. SP2/d1-080
Riera Rubió, S. SP2/d2-156
Rikeros Orozco, E.K. SP2/d1-018,SP2/d2-128
Ripoll Trujillo, N. SP2/d1-065
Rivas Medina, M. SP2/d1-092
Rivas Mercado, C.M. SP2/d1-169
Rivera Cuello, M.M. SP2/d1-068,SP2/d2-106
Rivero Martín, M.J. O2/d2-017,SP2/d1-060, SP2/d1-066,SP2/d1-172, SP2/d2-101
Roca Esteve, S. SP2/d1-064
Roca Saladrigues, N. SP2/d1-166
Rodicio García, M. SP2/d1-076
Rodriguez, R. SP2/d2-151

Rodríguez Blanco, M. SP2/d1-076
Rodríguez Carneiro, G. SP2/d2-108
Rodríguez Cueto, C. SP2/d1-010
Rodríguez Dehli, C. SP2/d1-017,SP2/d1-204
Rodriguez Fernández, M.T. SP2/d1-048,SP2/d1-091, SP2/d1-164,SP2/d1-175, SP2/d2-117
Rodriguez Lozano, A. SP2/d1-048,SP2/d1-175
Rodríguez Novoa, S. SP2/d2-145
Rodriguez Outon, P. SP2/d1-061
Rodriguez Rodriguez, S. SP2/d1-072
Rodríguez Sánchez, A. SP2/d1-096
Rodriguez Zaragoza, N. SP2/d1-185
Rojas De Gonzalez, N. SP2/d1-061
Roldán Martín, B. SP2/d1-077
Roldán Pérez, S. SP2/d2-110
Román Del Río, M.M. SP2/d1-050,SP2/d1-181, SP2/d2-133,SP2/d2-140
Romaní Franquesa, N. O2/d2-028
Romero Egea, M.J. SP2/d1-174
Romero Pérez, M.M. SP2/d1-014
Romero Ruíz, R. SP2/d2-110
Ropero Ramos, E. SP2/d1-160,SP2/d1-194
Ros Pérez, P. O2/d2-025,SP2/d1-027
Rosillo Martín, C. SP2/d1-044
Royuela Juncadella, M. SP2/d1-065
Rubio Gomez, I. SP2/d1-082
Rubio Verdugo, M. SP2/d1-035
Ruiz Colodrero, A. O2/d1-015,SP2/d1-029
Ruiz De Adana Navas, M.S. O1/d1-004
Ruiz Del Campo, M. PP1/d1-001,SP2/d1-058, SP2/d1-060,SP2/d2-099
Ruiz Del Prado, M.Y. PP1/d1-001
Ruiz García, M. SP2/d1-166
Ruiz Márquez, J.A. SP2/d1-070,SP2/d1-071, SP2/d1-184
Ruiz Ocaña, P. SP2/d1-061
Ruiz Pérez, L. SP2/d1-190,SP2/d1-204
Ruiz-Cuevas García, P. SP2/d1-047
Ruperez, J. O2/d2-024
Rupérez, S. O2/d1-016

S

Sabater, L. SP2/d2-135
Sáez, B. SP2/d1-039,SP2/d1-162, SP2/d1-165,SP2/d2-111
Sagastizabal Cardelús, B. SP2/d1-192
Sahori Merino, L. SP2/d1-042,SP2/d1-088, SP2/d1-197
Sala, A. SP2/d2-151
Salamanca Fresno, L. O1/d1-004,SP2/d1-030, SP2/d2-145,SP2/d2-147
Salamanca Zarzuela, B. SP2/d2-120
Salcedo, M. SP2/d2-122
Salcedo Fresneda, O. SP2/d1-017,SP2/d1-038
Salvador, C. PP1/d1-007
Salvador Rodríguez, M. SP2/d1-193
Sánchez, C. O2/d1-012
Sánchez Arlegui, A. O1/d1-008,SP2/d1-025
Sánchez Belmonte Belmonte, L. SP2/d1-179
Sánchez Calvín, M.T. SP2/d1-019
Sánchez De Valdez, A. SP2/d1-072,SP2/d1-093
Sánchez Dehesa-Saez, R. SP2/d1-191
Sánchez Escudero, V. O2/d2-017,SP2/d1-089, SP2/d1-090
Sánchez Ferrer, F. SP2/d1-059
Sánchez García, J. SP2/d2-110
Sánchez Garre, C. O1/d1-002,SP2/d1-060, SP2/d2-156
Sánchez Jiménez, R. SP2/d1-009,SP2/d1-010
Sánchez Morán, M. O1/d1-003
Sánchez Peñarrubia, M.I. O2/d2-026,SP2/d1-069
Sánchez Pérez, M. SP2/d1-179
Sánchez Pérez, S. SP2/d1-170
Sánchez Prieto, C. SP2/d1-097
Sánchez Ruiz, D. SP2/d1-093
Sánchez-Dehesa Sáez, R. SP2/d1-051
Sánchez-Garrido Jiménez, I. SP2/d1-070,SP2/d1-071, SP2/d1-094,SP2/d2-116
Sandin Fernández, D. SP2/d1-021
Santamaria Barrena, T. O2/d1-011
Santana Rodríguez, A. SP2/d2-113
Santet Arellano, M.Á. SP2/d1-075
Santos Corraliza, E. SP2/d1-054
Santos Mata, M.A. O1/d1-002,SP2/d1-061
Santos Ortega, A. PP1/d1-006
Santos Tapia, M. SP2/d1-076
Sanz Fernández, M. SP2/d1-052,SP2/d1-096, SP2/d1-187,SP2/d2-100, SP2/d2-126
Sanz García, M.M. SP2/d2-139
Sarasua, A. O1/d1-005
Saura Pérez, I. SP2/d1-045
Sayol Torres, L. O2/d2-028
Seep, . SP2/d1-060
Segura Rosillo, C. SP2/d1-016
Seidel, V.A. SP2/d2-114
Semler, O. SP2/d2-123
Sentchordi Montané, L. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d2-124,SP2/d2-125
Seral Cortés, M. SP2/d1-083
Serra Sastre, A. SP2/d1-178
Serrano Carreño, I. SP2/d1-014,SP2/d2-106
Serrano Gonzalo, I. SP2/d1-064
Serrano Guimaré, M. SP2/d1-020
Sevilla, J. O1/d1-001
Sicha Arancibia, S.M. SP2/d2-114
Soengas Gonda, E.M. SP2/d2-127
Solana Gómez, P. SP2/d1-011
Soler Colomer, L. O2/d2-019,O2/d2-020, SP2/d1-046
Soler Febrer, B. SP2/d1-057,SP2/d1-067, SP2/d1-185
Soler López, P. SP2/d1-028
Soriano Guillén, L. SP2/d1-034,SP2/d1-063
Sousa, S.B. SP2/d2-125
Suárez Lascano, A.B. SP2/d2-143
Suárez Ortega, L. O1/d1-002,O2/d1-012, SP2/d1-033,SP2/d1-037, SP2/d1-078,SP2/d2-114

Suay, M.T. SP2/d1-015
Suay Romero, R. PP1/d1-008,SP2/d2-134
Sus Usero, J. O2/d1-016

T

Tapia Ceballos, L. SP2/d1-068
Tarabini-Castellani Ciordia, B.M. SP2/d1-021
Tejera Pérez, R. SP2/d1-076,SP2/d2-108
Tejero Pastor, L. PP1/d1-005
Tellería Orriols, J.J. SP2/d1-062
Terradas Mercader, P. SP2/d1-057
Tirado Capistros, M. O2/d1-010,SP2/d2-129
Tomasini, R. SP2/d1-040,SP2/d1-072
Torrabías Rodas, M. SP2/d1-166
Torrado Chouciño, A. SP2/d1-076
Torres Del Nuevo, A. SP2/d1-091
Torres Martos, A. SP2/d1-083
Tortajada Genaro, L.A. SP2/d1-059
Travieso Suárez, L. SP2/d2-113
Triana Junco, P. SP2/d1-069
Turón Viñas, A. O2/d1-010,SP2/d2-129

U

Unceta, M. O1/d1-005
Urbano Martín, M. SP2/d2-120
Urbano Ruiz, C. O2/d1-016
Utrera Ramos, A. SP2/d1-009

V

Valencia Soria, M.C. SP2/d1-024
Valladares, A.I. O2/d1-016,SP2/d1-183
Valls Llussà, A. SP2/d1-087
Van Duyvenvoorde, H.A. SP2/d2-125
Vanky, E. PP1/d1-007
Vara Callau, M. O2/d1-009,PP1/d1-005, SP2/d1-085,SP2/d2-102
Vazquez Sanmiguel, F. SP2/d1-087
Vecino López, R. SP2/d2-148
Vela Desojo, A. O1/d1-005,O2/d1-011, SP2/d1-025,SP2/d1-204
Velasco, I. SP2/d2-151
Ventura Wichner, P.S. SP2/d1-204,SP2/d2-149, SP2/d2-150
Vidal Esteban, A. O2/d2-017
Vilanova Gantes, L. SP2/d1-076
Villalta Robles, M.V. SP2/d1-183
Villanueva Eraso, A.M. SP2/d1-188
Villanueva Guerra, A.G. SP2/d2-138
Villoslada Blanco, P. PP1/d1-001
Vives Lopez, A. SP2/d1-080

W

Westerheim, I. SP2/d2-123

X

Xifra-Porxas, A. SP2/d1-029

Y

Yeste Fernández, D. O2/d2-031,O2/d2-019, SP2/d1-032,SP2/d1-040, SP2/d1-043,SP2/d1-046, SP2/d1-098
Yildiz, M. PP1/d1-007

Z

Zafon, E. O2/d2-019
Zamora Talento, E. SP2/d1-198,SP2/d2-135
Zorrilla Martínez, I. SP2/d1-055
Zubicaray, J. O1/d1-001