

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO, METABOLISMO Y NUTRICIÓN, Y MISCELÁNEAS

1 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y EXPRESIÓN GÉNICA EN CONDROCITOS EPIFISIALES HUMANOS EN CULTIVO

L. Audí¹, M. Fernández-Cancio¹, C. Esteban¹, P. Andaluz¹, N. Torán² y A. Carrascosa¹

Servicios de ¹Pediatría (Endocrinología Pediátrica) y Servicio de Anatomía Patológica². Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La administración crónica de glucocorticoides afecta, durante la infancia y la adolescencia, el crecimiento longitudinal del esqueleto así como su mineralización. Los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides provocan efectos a nivel de los tejidos que dan soporte al crecimiento longitudinal y a la mineralización son múltiples e implican tanto efectos indirectos como directos sobre ellos. Los condrocitos del cartílago de crecimiento están regulados por vía sistémica por hormonas y factores de crecimiento, pero existe un sistema local de síntesis y acciones para- y autocrinas de factores de transcripción y de crecimiento. Los principales objetivos del trabajo son contribuir a dilucidar in vitro los mecanismos implicados en los efectos de los glucocorticoides sobre el crecimiento longitudinal del esqueleto y su mineralización.

Se han realizado experimentos de incubación de condrocitos epifisiales humanos con protocolos que incluyen concentraciones variables de dexametasona (Dx) con/sin la adición del anti-glucocorticoide RU-486 y con/sin la adición de IGF1. Se han estudiado los efectos directos de estos tratamientos sobre la proliferación celular y sobre la expresión y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular del cartílago (colágeno tipo II, aggrecan y COMP), de factores de crecimiento, proteínas de transporte y receptores (IGF1, IGF2, IGFBP3, IGF1R, VEGF, GHR, VDR, receptor de glucocorticoide) y de factores de transcripción (CBFA1, SOX-9) que regulan la proliferación y la diferenciación de las células del cartílago de crecimiento, mediante la técnica de PCR cuantitativa a tiempo real.

La Dx a la concentración 10⁻⁹ M estimula la proliferación celular (130 ± 12%; p = 0,03) mientras que concentraciones superiores la inhiben de forma dosis dependiente (10⁻⁶ M: 80 ± 7%; p = 0,02). El IGF1 tiene un efecto estimulador sobre la proliferación (446 ± 50%; p < 0,01) y revierte el efecto inhibidor de las concentraciones elevadas de Dx.

La Dx (10⁻⁹/10⁻⁶ M) inhibe la expresión de IGF1 (58-9%), de IGFBP3 (55-6%), de aggrecan (59-38%), de COL2A1 (73-23%), de VDR (73-30%), de VEGF (98-11%) y con menor intensidad de SOX-9 (125-47%) y receptor de glucocorticoide (94-68%),

mientras que no afecta prácticamente la expresión de IGF2 (111-89%), IGF1R (95-85%), GHR (131-85%), CBFA1 (96-130%) ni COMP (145-122%). El RU-486 (10⁻⁶ M) revierte parcialmente la inhibición provocada por la Dx a 10⁻⁶ M. El IGF-I estimula la expresión de IGF2 (158%), IGFBP3 (260%), SOX-9 (183%), aggrecan (398%), VDR (125%), GHR (178%), COL2A1 (383%) y VEGF (225%) mientras que inhibe su propia expresión (58%), así como la de IGF1R (46%) y de COMP (20%). El IGF1 no revierte la inhibición provocada por la Dx a 10⁻⁶ M a excepción de los genes de aggrecan (172%) y COL2A1 (137%).

En un sistema in vitro de cultivo de condrocitos humanos procedentes de la zona proliferativa del cartílago de crecimiento, los glucocorticoides inhiben la proliferación celular y la expresión de genes implicados en la proliferación y la diferenciación.

2 ANÁLISIS GENÉTICO DE SHOX Y SHOX2 EN PACIENTES CON TALLA BAJA

K.E. Heath, F.J. Lozano Pascual, S. Benito Sanz, A. Campos Barros y J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología y Laboratorio de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: El gen SHOX ("short stature homeobox-containing gene") está localizado en la región pseudoautosómica del brazo corto de los gonosomas (PAR1). Las mutaciones en una de las copias de SHOX producen haploinsuficiencia, una dosis insuficiente de proteína SHOX. La haploinsuficiencia del gen SHOX aparece asociada con síndrome de Turner, discondrosteosis de Léri-Weill (LWD), displasia de Langer (LMD) y talla baja idiopática (TBI). El gen SHOX2 (3q25-26) es un homólogo muy similar a SHOX, de función aún desconocida.

Objetivos generales: 1. Estimación de la incidencia y prevalencia de las mutaciones del gen SHOX en la población española. 2. Estimación de la incidencia y prevalencia de LWD y LMD diagnosticados molecularmente en la población española. 3. Estimación de la incidencia de las mutaciones en el gen SHOX en pacientes con TBI en la población española, y 4. Investigación de la posible función del gen SHOX2 en el crecimiento.

Objetivos específicos: Determinar la existencia de anomalías en los genes SHOX y SHOX2 en 5 familias singulares afectas de: síndrome de Turner (2), LWS (2) y TBI (1).

Métodología: 1. Análisis de deleciones amplias. Mediante combinación de dos técnicas: ensayo mediante MLPA ("Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification") y análisis de microsatélites. 2. Análisis de microinserciones/deleciones y

mutaciones de punto en regiones codificantes, transiciones intrón/exón y regiones reguladoras cuando no se detecta una delección en SHOX y SHOX2. El "screening" inicial para la detección de este tipo de mutaciones se efectúa mediante dHPLC (Transgenomic WAVE).

Resultados: 1. Hemos caracterizado seis marcadores microsatélites mediante PCR y ABI3100: uno en el intrón 1 de SHOX, tres localizados en los flancos de SHOX y dos marcadores de cromosomas autosómicos como controles. 2. Hemos optimizado y caracterizado 23 amplicones de los genes SHOX y SHOX2 mediante PCR, dHPLC y secuenciación. 3. Se presentan los resultados obtenidos en el diagnóstico molecular de los genes SHOX y SHOX2 en cinco familias con talla baja (2 LWD, 2 síndrome de Turner y 1 TBI).

Conclusión: Los ensayos MLPA, microsatélites y dHPLC son idóneos para la detección de anomalías en el gen SHOX y SHOX2.

3

ESTUDIOS MOLECULARES EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE SOTOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

P. Lapunzina¹, A. Delicado², L. Magano³, D. Arjona⁴, M.A. Mori², C. Amiñoso⁴, M.L. de Torres², L. Fernández², M.C. Roche⁵, M. Palomares², I. Incera³, P. Arias³, I. López Pajares² y R. Gracia Bouthelie¹

Servicios de ¹Endocrinología Infantil, ²Genética Médica, ³Genética Molecular, ⁴Secuenciación Automática y ⁵Neurología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción: El Síndrome de Sotos (SS) es una patología de origen genético (delecciones o mutaciones puntuales del gen *NSDI*, en la región 5q35) que se caracteriza por presentar al menos dos de los tres parámetros antropométricos clásicos (peso, talla, perímetro cefálico) por encima del percentil 95 + 2 desviaciones estándar por encima de la media para edad y sexo. Los pacientes con SSo presentan mayor riesgo de desarrollar retraso mental y una frecuencia mayor de tumores en la edad infantil o la adolescencia temprana que en la población general

Pacientes, material y métodos: El Registro de Síndromes de Sobrecrecimiento recientemente iniciado en nuestro centro contabiliza actualmente 120 individuos con Síndromes de Sobrecrecimiento. Entre estos, 29 pacientes tienen diagnóstico clínico de SS. Se han realizado estudios moleculares de la región crítica del SS (5q35) a través de 5 microsatélites polimórficos (2 intragénicos y 3 extragénicos) cercanos o dentro del gen *NSDI* en 15 pacientes y estudios moleculares de la región codificante (23 exones) del gen *NSDI* en 11 pacientes con diagnóstico clínico de SS.

Resultados: Se ha hallado microdelección en un paciente y mutaciones intragénicas en 10 pacientes con SS. La microdelección conlleva a una haploinsuficiencia del gen y genes vecinos de la región 5q35. Las mutaciones intragénicas halladas son inserciones de T y A, inserción-delección de secuencias pequeñas (4-12 pares de bases), mutaciones tipo missense (cambio de aminoácidos) y mutaciones tipo nonsense (stop). Las mutaciones están distribuidas a lo largo del gen, con una frecuencia mayor de alteraciones en exón 5 del mismo, y alteraciones de truncamiento de la proteína en la región 5' del gen, entre los exones 2 y 13.

Conclusiones: Los estudios moleculares en SS confirmaron el diagnóstico clínico presuntivo en más del 90% de los casos y son de utilidad para el seguimiento de los pacientes y el asesoramiento de la familia. A la vez, en adultos jóvenes, permiten la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal para la descendencia. El hallazgo de delecciones y mutaciones en el gen *NSDI* en los pacientes con SS permite una correlación genotipo-fenotipo y colaborará en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el (sobre)crecimiento y el cáncer.

4

NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICO EN LA INVESTIGACIÓN Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS BASES GENÉTICAS DEL HIPOCRECIMIENTO ARMÓNICO Y DIABETES MELLITUS TIPO MODY

A. Campos Barros, K.E. Heath, L. Soriano Guillén, L. de Graaff y J. Argente Oliver

Laboratorio de Investigación, Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Las nuevas técnicas de análisis genómico, idóneas para un mejor y más rápido diagnóstico molecular, aún excepcionalmente disponibles en la investigación clínico-experimental, deberán incorporarse en breve a la práctica clínica diaria, al objeto de permitir un diagnóstico diferencial precoz y preciso de cada paciente.

Objetivo: Investigación del diagnóstico molecular de pacientes afectados de hipocrecimiento armónico y diabetes mellitus (DM) tipo MODY mediante el análisis genético de mutaciones y polimorfismos de los genes potencialmente implicados.

Pacientes: 1. Pacientes con deficiencia aislada de GH (DAGH); deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH); resistencia a la acción de GH (síndrome de Laron) y talla baja idiopática (TBI). Se incluyen pacientes con hipocrecimiento armónico que cumplen los siguientes requisitos: Talla < -2 DE; velocidad de crecimiento < P10 o mantenida < P25; rasgos fenotípicos de deficiencia de IGF-I, ya por deficiencia de GH, ya por resistencia de GH; niveles plasmáticos de GH tras dos tests farmacológicos con pico < 10 ng/ml; niveles plasmáticos de IGF-I, e IGFBP-3 < P10, de acuerdo con nuestros estudios previos. El análisis de los niveles plasmáticos de PRL, TSH, ACTH, LH y FSH se utiliza para orientar los estudios moleculares de DCHH. Los niveles plasmáticos de GHP orientan los estudios clínicos de resistencia a GH por anomalías en el dominio externo del receptor de GH (rGH). 2. Pacientes y familiares con DM tipo MODY (criterios ADA).

Genes a estudio: I) *Hipocrecimiento armónico:* a) Genes implicados en la DCHH: *POU1F1*, *PROPI*, *LHX3*, *LHX4*, y *HESX1*, asociado este último al fenotipo del síndrome de displasia septo-óptica. b) Genes implicados en la DAGH: *GHI* y del receptor de GHRH, (*rGHRH*): Tipos IA, IB, y II. c) Gen del receptor de GH (*rGH*), involucrado en el síndrome de resistencia a la acción de GH (síndrome de Laron) y TBI. II) *DM tipo MODY:* HNF-4 α , MODY tipo 1; Glucoquinasa, MODY tipo 2; HNF-1 α MODY tipo 3; IPF-1, MODY tipo 4; HNF-1 β , MODY tipo 5; y NeuroD1, MODY tipo 6.

Técnicas de análisis: Sistema WAVE 3500HT de Transgenomic para el análisis de fragmentos por HPLC desnaturizante (WAVE-dHPLC) en combinación con la secuenciación automática de los fragmentos de interés (ABI 3100).

Resultados: Se han diseñado y optimizado las reacciones de amplificación por PCR y los protocolos de análisis mediante dHPLC para un total de 180 amplicones para las secuencias exónicas, transiciones intron-exón, y para las regiones reguladoras de las secuencias genómicas de los genes en estudio.

Conclusión: Nuestros resultados iniciales demuestran la idoneidad del sistema WAVE-dHPLC para la detección rutinaria de alteraciones moleculares responsables del hipocrecimiento armónico y DM tipo MODY en el ámbito de la práctica clínica.

5 SÍNDROME DE TURNER (1970-2001). ESTUDIO DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESPONTÁNEO

J.I. Labarta, M.P. Sanjuán, I. Echevarría, J.J. Calvo, S. Conde, E. Mayayo y A. Ferrández Longás

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

La baja talla es un rasgo constante de las pacientes con síndrome de Turner (ST).

Objetivo: Estudiar el crecimiento y desarrollo espontáneo hasta la edad adulta en pacientes con ST controladas en nuestra Unidad durante el periodo 1970-2001.

Pacientes y métodos: Estudio mixto transversal-longitudinal de 67 pacientes diagnosticadas citogenéticamente de ST: 9 seguidas hasta talla adulta y 58 hasta antes de iniciar tratamiento. Se han estudiado los siguientes parámetros: talla (T), peso (P), edad ósea (EO), pliegue tricípital (PT) y subescapular (PSE), T adulta (TA), T proyectada (TP) de acuerdo a los estándares de Lyon, T genética (TH), telarquia y menarquia. Los resultados se han comparado con los datos de normalidad del Estudio Longitudinal Andrea Prader. Método estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$).

Resultados:

1. *Crecimiento.* Tabla en SDS.

Edad	Talla	Peso	Edad Ósea	PT	PSE
RN	-1,6 (n29)	-0,3 (n67)			
1	-1,5 (n13)	-1,8 (n13)	-0,08 (n1)	1,2 (n6)	0,67 (n6)
2	-2,6 (n17)	-1,6 (n16)	-1,7 (n7)	-0,5 (n7)	0,65 (n7)
3	-3,0 (n15)	-1,7 (n14)	-1,4 (n5)	0,8 (n9)	0,41 (n9)
4	-2,9 (n14)	-1,4 (n14)	-1,3 (n10)	0,1 (n10)	-0,7 (n10)
5	-2,8 (n23)	-1,4 (n22)	-1,5 (n12)	0,1 (n13)	0,3 (n13)
6	-3,0 (n26)	-1,2 (n24)	-1,7 (n13)	-0,1 (n13)	0,4 (n13)
7	-3,0 (n19)	-1,1 (n19)	-1,5 (n13)	-0,2 (n13)	0,4 (n13)
8	-3,2 (n18)	-1,3 (n17)	-1,5 (n14)	-0,1 (n12)	0,2 (n12)
9	-3,1 (n26)	-1,2 (n26)	-1,6 (n21)	-0,1 (n18)	0,23 (n18)
10	-2,9 (n20)	0,9 (n20)	-1,3 (n11)	0,3 (n12)	0,4 (n12)
11	-3,6 (n11)	-1,4 (n10)	-1,9 (n6)	0,01 (n8)	-0,04 (n8)
12	-3,9 (n9)	-1,3 (n9)	-2,0 (n6)	1,0 (n7)	1,3 (n7)
13	-4,4 (n9)	-1,6 (n9)	-2,9 (n6)	0,2 (n6)	0,2 (n6)
14	-3,6 (n7)	-1,0 (n7)	-2,5 (n7)	-0,05 (n4)	-0,3 (n4)
15	-3,5 (n16)	-1,2 (n6)	-4,0 (n3)	0,3 (n3)	0,1 (n3)
16	-3,2 (n4)	-0,8 (n4)	-1,0 (n1)	1,0 (n3)	2,1 (n3)
17	-2,2 (n3)	0,5 (n3)	-5,4 (n3)	-	-
18	-2,0 (n3)	0,5 (n3)	-8,2 (n1)	-	-
Adulta	-3,0 (n9)				

Talla Adulta: $146,2 \pm 9,1$ cm. Diferencia TA-TH: $-9,2 \pm 6,3$ cm. Diferencia TA-TP: $-1,5 \pm 3,9$ cm. El estudio de comparación de medias entre T y P fue significativo desde los 2 hasta los 15 años de edad. Se demuestra una pérdida significativa de talla desde el RN hasta los 3 años de edad. La comparación de medias entre PT y PSE no fue significativa a ninguna edad.

2. *Desarrollo puberal.* Sobre 63 pacientes con edad igual o mayor a 16 años de edad cronológica o 13 años de EO: telarquia estadio BII ($n = 15$, 23,8%) a una edad de $10,7 \pm 0,9$ años ($n = 11$); menarquia ($n = 11$, 17,4% del grupo total y 71% del grupo que presentó estadio BII) a una edad de $12,6 \pm 1,3$ años. Ambas edades coinciden con los estándares normales.

Conclusiones: 1. Las pacientes con ST presentan una baja talla intrauterina. 2. El retraso de crecimiento postnatal es de inicio precoz, con una pérdida de talla significativa en la primera infancia, y progresivo, alcanzando la máxima diferencia de talla a los 13 años. 3. Las pacientes con ST presentan un sobrepeso para la talla desde los 2 años de edad con una tendencia al incremento de peso durante la adolescencia. 4. La edad ósea está retrasada a lo largo de todo el crecimiento pero especialmente a partir de los 11 años de edad. 5. La talla adulta se mantiene dentro de lo esperado para la talla proyectada y significativamente por debajo de la talla genética.

6 SÍNDROME DE TURNER (1970-2001): EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA BAJA TALLA

J.I. Labarta, M.P. Sanjuán, I. Echevarría, J.J. Calvo, S. Conde, E. Mayayo y A. Ferrández

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario. Zaragoza.

El **objetivo** del presente estudio es evaluar la eficacia de las diferentes terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la baja talla del síndrome de Turner (ST).

Pacientes y métodos: 77 pacientes controladas en nuestra Unidad durante el periodo 1970-2001: 57 con crecimiento terminado y 20 con crecimiento no terminado. Grupos (G) analizados: 1 (no tratamiento, $n = 9$), 2 (Oxandrolona (Ox), $n = 20$), 3 (GH, $n = 25$), 4 (GH más Ox, $n = 20$). Dosis: GH (mg/k/sem): < 1989 0,17; > 1989 : 0,33. Ox (mg/k/d): < 1989 0,1; > 1989 : 0,05. Años de tratamiento: G2: $4,7 \pm 1,9$, G3: $5,1 \pm 2,2$, G4: Ox $3,7 \pm 2$ y GH $3,8 \pm 2,4$. Edad inicio estrógenos grupo total: $13,7 \pm 2,7$ años. Parámetros analizados: talla adulta (TA), T genética (TH), T proyectada (TP) para los estándares de Lyon, T madre (TM), edad cronológica (EC) al inicio y T al inicio del tratamiento. Estándares de referencia: hasta los 15 años (Estudio Andrea Prader) y posteriormente (Estudio Suizo). Método estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$).

Resultados:

1. *Características de las pacientes* (tabla 1).

2. *Pacientes con crecimiento terminado* ($n = 57$) (tabla 2).

En las pacientes que recibieron GH se comparó la TA en función de la dosis total recibida; se observaron diferencias significativas entre las que recibieron dosis superiores o inferiores a 2, 3, 4 y 5 g observándose un incremento a favor de las dosis superiores de 5,9; 6,6; 7,5 y 8,9 cm respectivamente. La ecuación de regresión obtenida para el cálculo de la TA predijo un 87% de la misma en función de una constante, de la dosis total de GH (mgr), de la TP y del valor en SDS de la T

TABLA 1

	G 1	G 2 (Ox)	G 3 (GH)	G 4 (GH + Ox)	p < 0,05
TM (cm)	163,1 ± 5,8	156,2 ± 5,7	157,4 ± 5,3	156,1 ± 4,9	G:1-2, 1-3, 1-4
TH (cm)	158,9 ± 4,3	155,7 ± 5,2	157,4 ± 5,4	155,7 ± 5,3	No diferencias
TP (cm)	152,5 ± 5,4	144,5 ± 8,2	146,9 ± 5	142,8 ± 5,7	G:1-2, 1-3, 1-4, 3-4
Talla inicio (SDS)		-3,9 ± 1,5	-3,0 ± 0,9	-3,7 ± 1,1	G: 2-3, 3-4
EC inicio		10,9 ± 2,5	8,3 ± 3,4	8,0 ± 3	G: 2-3, 2-4

TABLA 2

	G 1 (n9)	G 2 (Ox) (n19)	G 3 (GH) (n11)	G 4 (GH + Ox) (n15)	p < 0,05
TA (cm)	146,2 ± 9,1	145,8 ± 7,1	152,7 ± 5,5	148,3 ± 5,3	G: 2-3, 3-4
TA-TH (cm)	-9,3 ± 5,7	-9,3 ± 7,2	-3,6 ± 6,6	-7,7 ± 3,5	G: 2-3
TA-TP (cm)	-1,5 ± 3,9	1 ± 3,9	5,4 ± 4,4	5,2 ± 5,5	G: 1-3, 1-4, 2-3, 2-4

TABLA 3. Pacientes en tratamiento que ya han superado su TH y/o la TP

TH (cm)	TP (cm)	EC inicio	TU (cm)	EC	Trato	TU-TH	TU-TP
157,9	148,8	10,2	162,7	17,5	GH	4,9	13,9
162	147,4	4,7	153,0	12,2	GH	-9	5,6
154,6	150,0	12,9	157,8	15,5	GH	3,2	7,8
150,8	135,7	6,5	145,1	18,2	GH	-5,7	9,4
155,9	140,3	9,6	162,3	18	GH	6,4	22
149,7	138,0	2,8	147,5	16,6	GH + Ox	-2,2	9,5
165,2	151,9	7,4	154,6	13,9	GH + Ox	-10,6	2,7
	143,4	7,2	150,2	15,3	GH + Ox		6,8
X ± DE	156,6 ± 5,6	144,4 ± 5,9	7,6 ± 3,2	154,1 ± 6,5	15,9 ± 2,1	-1,8 ± 6,8	9,7 ± 5,9

TU, talla última.

al inicio del tratamiento. Alargamiento quirúrgico: n = 3: ganancia de talla: 9,6 ± 2,3 cm.

3. *Pacientes con crecimiento no terminado* (n = 17). (GH n = 14; GH + Ox n = 3)

Desde el inicio del tratamiento (EC: 6,5 ± 3,4 años, rango: 1,3-12,9) hasta el último control (EC: 12,6 ± 4,3, rango: 3,2-18,2) se ha producido un incremento de talla de 1,48 ± 0,93 SDS (rango: -0,17 a 3,68) con dosis optimizadas: GH: 0,33 mg/k/sem y Ox. 0,05 mg/k/sem. 3 pacientes (17,6%) han superado ya su TH y 8 pacientes (47%) su TP (véase tabla 3).

Conclusiones: (A) Pacientes con crecimiento terminado: 1. La TA de las pacientes tratadas sólo con GH fue mejor que la de las tratadas sólo con Ox y que la de las tratadas con GH y Ox. 2. Todos los grupos de tratamiento mejoraron la talla proyectada pero quedaron por debajo de su talla genética siendo la pérdida significativamente menor en el grupo de GH. 3. Para mejorar la TA es necesario iniciar el tratamiento con la menor pérdida de talla posible y con dosis total de GH adecuada. (B) Pacientes con crecimiento no terminado: El tratamiento con GH con dosis optimizada (0,33 mg/k/sem) ha producido un incremento medio de talla de 1,5 SDS durante una media de 6 años y ello ha permitido hasta la fecha que casi la mitad hayan superado ya su TP y un 17% su TH.

7

TALLA BAJA IDIOPÁTICA: TALLA ADULTA TRAS TRATAMIENTO CON hGH

R. Yturriaga Matarranz, E. Lara Orejas y A. Coca Pérez
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Presentamos 63 pacientes, 42 niños y 21 niñas, que fueron diagnosticados de deficitarios de hormona de crecimiento (GH), cumpliendo en su momento con todos los criterios auxológicos y analíticos establecidos. Iniciaron el tratamiento a una edad media de 12,46 a (± 1,77) con hGH biosintética a la dosis de 0,23 mgr/k/semana durante una media de 4,83 a (± 1,46). Tras alcanzar la talla adulta, a los 12 meses de finalizar el tratamiento, fueron reevaluados con un test de hipoglucemia insulínica y determinación de IGF1. Por la normalidad de estas pruebas, fueron entonces catalogados en los cuatro subgrupos de Talla Baja Idiopática (TBI) según la clasificación de M.B. Ranke: 21 casos como TBI Familiar con Pubertad Normal (TBIFPN) (33,3%), 19 casos como TBI Familiar con Pubertad Retrasada (TBIFPR) (30,2%), 7 casos como TBI No Familiar con Pubertad Normal (TBINFPN) (11,1%) y 16 casos como TBI No Familiar con Pubertad Retrasada (TBINFPR) (25,4%). Efectuamos un estudio comparativo de los subgrupos, utilizando las tablas de referencia para la población es-

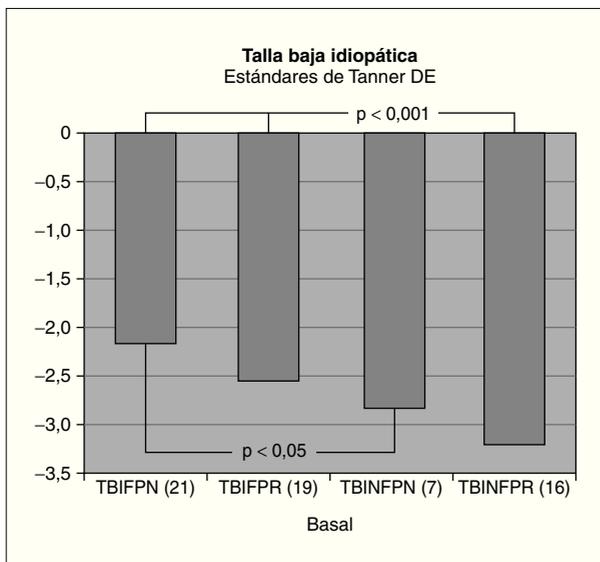


Figura 1

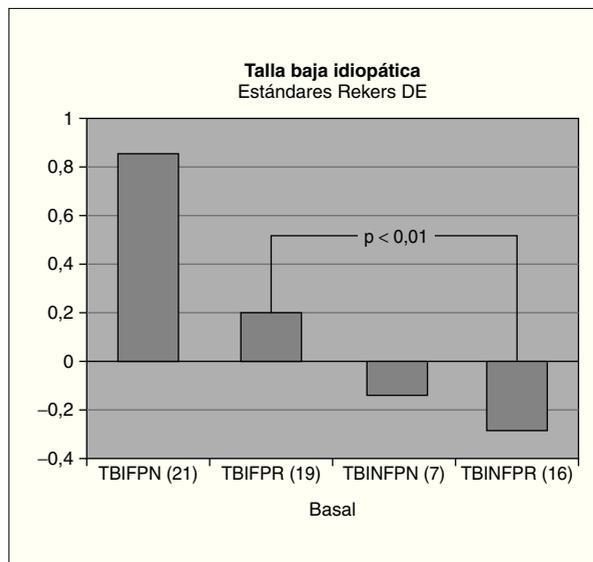


Figura 2

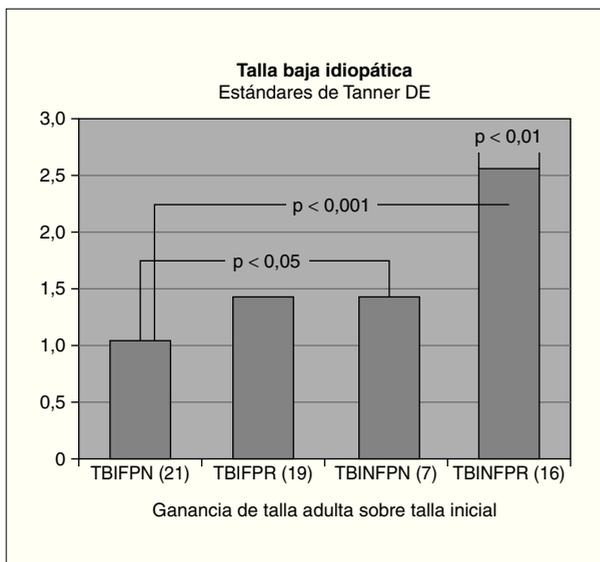


Figura 3

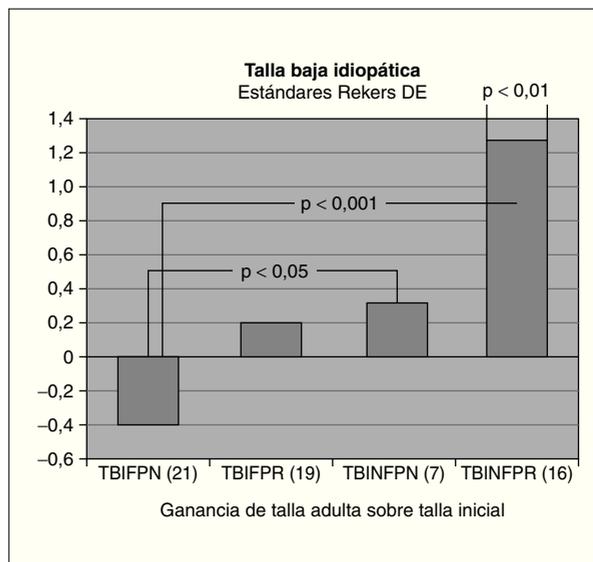


Figura 4

tándar (Tanner Whitehouse 1966). frente a las de Talla Baja Idiopática (Rekers et al, 1996) tanto al inicio del tratamiento como tras alcanzar la talla adulta en todos ellos. En situación basal, utilizando los estándares de Tanner, todos los grupos presentaban una talla baja patológica, inferior a -2,0 DE (entre -2,18 a -3,22 DE). Sin embargo, con la referencia de Rekers, ninguno de ellos presentaba talla baja patológica, estando incluso por encima de la media los dos subgrupos con componente familiar (63,5% del total de la muestra) (figs. 1 y 2). Tras finalizar el tratamiento, sin ningún efecto secundario que reseñar, la ganancia de talla con respecto a la talla inicial, fue: Según los estándares de Tanner, en DE, + 1,05 en TBIFPN, + 1,45 en TBIFPR, + 1,44 en TBINFPN y + 2,57 en TBINFPR, siendo esta ganancia estadísticamente significativa en todos los grupos. Utilizando la referencia de Rekers, en DE, existe una disminución de la talla adulta conseguida de -0,41 en el grupo de TBIFPN, existiendo ganancia de talla en el resto, aunque de

menor cuantía con respecto a los estándares de Tanner: + 0,21 en TBIFPR, + 0,30 en TBINFPN y de + 1,26 en la TBINFPR, manteniéndose la significación estadística (figs. 3 y 4). **Conclusiones:** 1. Es necesario utilizar las tablas de referencia específicas de cada entidad, para poder valorar la evolución espontánea del paciente y tras la administración de agentes promotores de crecimiento. 2. En nuestro trabajo, claramente se beneficia de este tratamiento, el grupo de TBINFPR que se corresponde con el clásico de Retraso Constitucional del Crecimiento y Desarrollo. 3. Contrariamente, en nuestro estudio, el grupo de TBIFPN, ve disminuida su talla adulta, utilizando la referencia específica de TBI. 4. La normalidad analítica de estos pacientes tras finalizar el tratamiento, manifiesta la discutible fiabilidad de los test farmacológicos y/o la existencia de déficits transitorios de GH en pacientes en edad peripuberal. En la exposición, se ampliarán los distintos datos obtenidos.

8 MÉTODO EFICIENTE Y DE UTILIDAD CLÍNICA, PARA LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA RECOMBINANTE (rGH) EN PACIENTES CON DÉFICIT SOMATROPÍNICO IDIOPÁTICO

A.M.Lechuga¹, F. Rivas Crepo², J. del Valle³, I. Riaño²
y J.L. Lechuga Campoy¹

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ²Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción: Conocemos que los pacientes con déficit somatotrópico responden, genéricamente, de forma positiva al tratamiento con rGH. Sin embargo, la respuesta individual es excesivamente variable, poniendo en evidencia que, a pesar de los abundantes estudios en este campo, nuestra capacidad diagnóstica aún es inadecuadamente limitada. Muchos clínicos expertos opinan que dicho tratamiento debería indicarse en función del beneficio potencial de cada paciente; pero tal beneficio solo puede apreciarse retrospectivamente, tras un período de tratamiento. En este contexto, sería muy estimable disponer de un método predictor de la respuesta terapéutica. En la última década se han publicado numerosos modelos de predicción de crecimiento; pero ninguno ha logrado generalizarse en la práctica clínica. Unos son excesivamente complicados por sus requisitos técnicos o matemáticos; mientras que otros, adolecen de imprecisión y escasa fiabilidad al no utilizar suficientes referencias fiables.

Hipótesis: El patrón de crecimiento de los niños con déficit somatotrópico, sirve para predecir su respuesta a la terapia sustitutiva. Un modelo de predicción basado en estos datos, de obtención segura y fiable y cálculos accesibles, pondrá al alcance de cualquier clínico el doble objetivo de la precisión y seguridad en el pronóstico de la respuesta.

Objetivo: Conseguir un modelo de predicción de la respuesta al tratamiento de los pacientes deficientes en somatotropina fiable, preciso y sencillo, para su utilización en la práctica clínica diaria.

Pacientes y métodos: 132 pacientes (71 varones) prepúberes, con déficit somatotrópico idiopático, tratados con rGH durante al menos un año. Se extrajo un grupo para la validación del modelo (n = 32), mediante "split sample", comprobando que sus características fuesen indiferenciables estadísticamente del resto, a los efectos del estudio. Se seleccionaron las variables auxológicas más adecuadas mediante métodos estadísticos de exclusión secuencial y de regresión paso a paso, determinando sus coeficientes mediante cálculo matricial. Se comprobó que el modelo resultante cumpliera los requisitos estadísticos de normalidad, linealidad, y homocedasticidad, evitando la colinearidad. El modelo fue validado con la muestra separada al principio.

Resultados: La regresión paso a paso, obtuvo el siguiente modelo: Pronóstico de talla al año de tratamiento (cm) = $1,024 \times$ talla (cm) $-5,191 \times$ MOSAED + $3,540 \times$ duración (años) + $2,253 \times$ Dosis (en mg/kg/s) $-3,905$. Al resultado se le suma $0,948$ para los pacientes varones. MOSAED es el cociente entre la edad ósea, y la edad cronológica del paciente antes del tratamiento (ambas en DS). El modelo alcanza un coeficiente de correlación de $0,978$ ($p < 0,001$), con una desviación estándar del error de $1,767$ cm. Es clínicamente razonable, y fue validado

satisfactoriamente ("shrinkage" = $0,99\%$). Ningún otro método de selección de variables, de entre todos los métodos posibles, consiguió obtener un modelo matemático y clínicamente razonable.

Conclusión: El método matemático ofrecido, basado en datos clínicos de obtención segura y fiable y cálculos elementales, ofrece una excelente predicción de la respuesta terapéutica a la rGH, en pacientes diagnosticados de déficit somatotrópico. Su alta potencia predictiva y el estrecho margen de variabilidad le confieren gran utilidad objetiva en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

9 CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN GH1 EN PACIENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO, SECRECIÓN VARIABLE DE GH (TESTS FARMACOLÓGICOS) Y BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH

A. Carrascosa, C. Esteban, M. Fernández-Cancio,
A. Pérez-Arroyo, P. Andaluz, S. Betancourth, S. Sadino,
G. Ortiz, M.A. Albusu, M. Clemente, M. Gussinyé,
E. Vicens-Calvet, D. Yeste y L. Audí

Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
Premio a la Investigación en Hormona de Crecimiento y Factores relacionados con el Crecimiento (*patrocinado por Pfizer Endocrine Care*).

Con el fin de contribuir a dilucidar las bases moleculares del síndrome caracterizado en niños por: 1. Retraso crónico de crecimiento. 2. Secreción variable de GH en respuesta a los tests farmacológicos. 3. Concentraciones bajas de IGF-I. 4. Respuesta positiva al tratamiento con GH, hemos analizado la secuencia completa del gen GH1, incluyendo la región promotora y los intrones, en 125 niños portadores del síndrome descrito y en población control (110 adultos de ambos sexos con tallas comprendidas entre -2 y $+2$ DS).

El $11,2\%$ de estos niños (14 de 125) presentan uno o hasta 4 cambios en la secuencia de GH1, distintos de los cambios polimórficos presentes en la población control. Entre ellos, 5 pacientes presentan cambios puntuales, en heterocigosis, en la región promotora del gen, que afectan secuencias reconocidas por distintos factores de transcripción. Estas variaciones en la secuencia de la región promotora podrían explicar cambios en el patrón normal de secreción de GH. Los 5 pacientes presentan en común la instauración lenta y progresiva de una disminución de la velocidad de crecimiento, una respuesta variable de GH a los tests de estimulación, valores disminuidos de IGF-I y una respuesta adecuada al tratamiento con GH (tabla 1).

Los cambios que afectan secuencias reconocidas por factores de transcripción del gen GH1 pueden contribuir a provocar anomalías en la secreción de GH. Las alteraciones localizadas en el promotor podrían explicar que la instauración del síndrome sea progresiva a lo largo de la infancia, que la secreción de GH pueda ser variable en respuesta a los tests farmacológicos, que los valores de IGF-I sean bajos y que se obtenga una buena respuesta al tratamiento con GH. Son necesarios estudios posteriores de caracterización *in vitro* de la actividad transcripcional de las diferentes secuencias observadas en el promotor.

TABLA 1

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	V	M	V	M	V
Pequeño para edad gestacional	NO	SI (-2,8)	NO	NO	NO
EC (inicio GH)	9,5	12,5	12,0	11,5	9,5
Talla (DE) al inicio	-2,13	-3,24	-3,32	-2,37	-2,67
VC previa (cm/año)	4,7	2	3,9	3,8	3,5
Estadio Puberal al inicio	G1 (2cc)	S2	G1 (2cc)	S2	G1
GH (Ejercicio-Propranolol)	6,6	23,8	20,2	5,4	3,3
GH (Hipoglucemia insulínica)	ND	8,5	11,5	6	6,2
GH (L-Dopa)	7,6	ND	ND	ND	ND
IGF-I (DE) al inicio	-2,02	-0,79	-1,49	-1,34	-1,41
VC (1 ^{er} año tratamiento)	7	8	6	7	8
Años tratamiento	3	4	2	2	3,5
Estadio puberal actual	G4 (20cc)	S5P4 (M)*	G1 (3cc)**	S2-S3	G1-G2 (4cc)
IGF-I (DE) actual	-0,74	-0,81	-0,97	0,69	-0,05
Talla (DE) actual	-0,17	-1,61	-3,85	-1,65	-1,92
Talla diana (DE)	-1,79	-2,08	-1,79	-0,77	-2,11

*M = menarquia. **Retraso puberal.

10 PASO TRANSLACENTARIO DE DISRUPTORES ENDOCRINOS Y DESARROLLO NEONATAL

C. Campoy Folgoso, M. Jiménez-Torres, I. Machado, P. Sierra,
J.M. Fernández, M.F. Olea y N. Olea

Departamentos de Pediatría y de Radiología y Medicina Física.
Facultad de Medicina. Departamento de Nutrición y Bromatología.
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
Premio a la Investigación en Endocrinología Pediátrica
(patrocinado por Pfizer Endocrine Care).

La concentración de pesticidas organoclorados (PO) con actividad de disrupción endocrina en distintos medios biológicos está altamente probada. En animales se ha demostrado que la concentración de PO en los tejidos maternos puede influir sobre parámetros antropométricos tales como el peso y la talla del bebé al nacimiento, así como sobre el desarrollo del sistema nervioso central.

Objetivos: 1. Confirmar la presencia de PO en el suero de cordón umbilical (VU) y en suero (M) y tejido adiposo (TA) maternos. 2. Investigar la relación entre el contenido de PO en VU, M y en TA maternos y los parámetros de crecimiento fetal.

Material y métodos: *Casuística:* Se estudian un total de 199 muestras; 66 de CU, 66 de M y 67 de TA, procedentes de mujeres sanas, voluntarias, con edad comprendida entre 17 y 35 años, y cuyo embarazo finalizó por cesárea debido a diferentes causas. Tras el nacimiento se realizó exploración y antropometría de los recién nacidos. Todos los neonatos fueron a término y de peso adecuado a la edad de gestación (EG). *Bioquímica:* PO: cromatografía de gas con detector de captura de electrones (GC/ECD) y cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS). Datos antropométricos neonatales (2 días post-parto): peso (P) y longitud al nacimiento (L), e índice ponderal de Rohrer (IPR). *Análisis estadístico:* Test de normalidad de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov. Si una de las variables no era normal se aplicó el Ln. Se aplicaron: ANOVA, test de análisis de comparación múltiple (Bonferroni, Tah-

mane) y análisis de correlación (Pearson o Rho de Spearman) y ajuste de curvas. Datos séricos expresados en ng/ml; datos tisulares expresados en ng/g de grasa.

Resultados: Se detectaron concentraciones variables de PO en todos los medios analizados; las medias \pm DS en suero de M o VU fueron variables, v.g. para p,p'DDT ($5,26 \pm 7,19$ vs $3,38 \pm 6,26$), p,p'DDE ($31,44 \pm 34,69$ vs $23 \pm 48,12$), Endosulfan éter ($7,24 \pm 13,03$ vs $7,90 \pm 18,68$). Los PO analizados en TA presentaron concentraciones variables: pp'DDE (2603.27 ± 1917.68), endosulfán-lactona ($7,7 \pm 16,78$ ng/g de grasa); se comprobó una frecuencia de aparición variable desde el 12,4% para endosulfán alfa hasta un 39,1% para el endosulfan éter o un 100% del p,p'DDE o Aldrín. Se encontraron correlaciones inversas entre el P y la EG de los recién nacidos con diferentes pesticidas determinados en sangre de VU, en M y TA maternos (v.g. Aldrín M-IPR: r: $-0,40$, $p < 0,01$; Dieldrín VU-EG: r: $-0,41$, $p < 0,01$; HBC TA-IPR: r: $-0,44$, $p < 0,01$; p,p'DDE VU-P: r: $-0,46$, $p < 0,001$; o,pDDT VU-P: r: $-0,42$, $p < 0,01$).

Discusión y conclusiones: La movilización de PO desde el TA durante la gestación y su presencia en suero determina la exposición del feto a moléculas organocloradas con capacidad de disrupción endocrina. La exposición elevada a la acción de los disruptores endocrinos se ha relacionado con una mayor incidencia de desórdenes endocrinos, alteración en el desarrollo neuronal y del crecimiento fetal. El presente estudio confirma, una vez más, la exposición fetal a estas moléculas y la relación entre las concentraciones de la mayoría de ellas con el peso, la longitud y el estado nutricional del recién nacido. Las correlaciones establecidas en este estudio demuestran la capacidad de disrupción endocrina de estas moléculas que van a interferir en el metabolismo fetal e incluso podrían provocar prematuridad o recién nacidos de bajo peso.

European Project EDEN: QRLT-UE-2001-00603.

11

SUPLEMENTACION NUTRICIONAL CON L-CARNITINA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO Y METABOLISMO AMINOACÍDICO DURANTE LA ADAPTACIÓN NEONATAL

C. Campoy Folgoso, R. Bayés, T. Pedrosa, J.M. Fernández, M. Rivero y J.A. Molina-Font

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Introducción: Tras el nacimiento, se incrementa la liberación de hormonas catabólicas (catecolaminas, corticoesteroides, glucagón) y se produce una disminución y resistencia periférica a la insulina; estos mecanismos desencadenan una hiperglucemia transitoria y una liberación de glucosa, ácidos grasos no esterificados, cuerpos cetónicos y aminoácidos (AA). La carnitina (C) y los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) van a jugar un papel esencial en la respuesta del recién nacido en los primeros momentos de la vida. Los objetivos del presente estudio son: a) la valoración del estado nutricional de C en recién nacidos a término (RNT) y pretérmino (RNP); b) el análisis del efecto de la suplementación nutricional con C sobre la respuesta metabólica en RNT y RNP; c) estudiar las relaciones entre C y AA y las diferencias entre ambos grupos de neonatos.

Material y métodos: *Casuística:* Se estudian 198 neonatos, 55 RNT y 33 RNP en el momento del parto, y 5 grupos de 22 RNT o RNP, clasificados según la alimentación que recibieron (Lactancia: materna o artificial o lactancia artificial suplementada con 17 mg de L-carnitina/100 g de polvo) durante el primer mes de vida. *Bioquímica:* 1. C: técnica radioquímica de DiDonato et al. (1984). 2. Aminograma sérico: HPLC según Peinado et al. (1986). *Estadística:* ANOVA, test de Tukey, test de Student-Newman-Keuls, test de Kruskal-Wallis, test χ^2 , test exacto de Fisher, análisis de regresión, test de transformación de la "r" de Pearson en "Z" de Fisher.

Resultados y conclusiones: Los RNT muestran insuficiencia y deficiencia de C en el periodo neonatal precoz. Este hecho se corrige al final del primer mes de vida excepto en aquellos que son alimentados con una fórmula no suplementada con una fórmula no supl12% de los RNP ya son deficientes de C al nacimiento (carnitina libre < 20 nmol/ml); la suplementación con 17 mg de L-carnitina/100 g de polvo, provoca una mayor insuficiencia y deficiencia de C al final del primer mes de vida (45,45% y 40,91%, respectivamente). La suplementación de la fórmula láctea de inicio con C determina en el RNT un efecto beneficioso disminuyendo la proteólisis muscular y, por tanto, la utilización de AA estructurales en la obtención de energía. Por el contrario, probablemente la inmadurez del RNP hace que la suplementación con carnitina a la dosis empleada en este estudio podría tener un efecto tan beneficioso, pues provocaría incluso un mayor catabolismo de ACR al bloquear los sistemas carnitino-dependientes. Aunque la necesidad de suplementación con L-carnitina en recién nacidos prematuros está suficientemente justificada, se comprueba la necesidad de llevar a cabo más estudios prospectivos en RNP que permitan ajustar adecuadamente la suplementación.

Proyecto C.D.T.I. Profit 2000-2002 (Ministerios de Industria y de Ciencia y Tecnología-Fundación Empresa-Universidad de Granada).

12

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL E INSULINOSECRECIÓN EN PACIENTES DE TALLA BAJA NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON GH

M. Clemente, M.A. Albisu, M. Gussinyer, N. Potau, A. Uljed, E. Vicens-Calvet, D. Yeste y A. Carrascosa

Endocrinología Pediátrica (Servicio de Pediatría). Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos: Valorar los cambios en la talla, composición corporal y secreción de insulina durante el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) de talla baja.

Pacientes y métodos: Seguimiento longitudinal durante 2 años de pacientes con talla baja (< -2SDS) y nacidos PEG (peso y/o talla al nacimiento inferior a -2 SDS). Doce (8 niños y 4 niñas; edad: 8,05 ± 2,6 años); en tratamiento con hormona de crecimiento a dosis de 66 µg/kg/día y 9 PEG (1 niño y 8 niñas; edad 6,09 ± 2,1 años) sin tratamiento con hormona de crecimiento. Evaluación de la composición corporal por DEXA. Evaluación de la secreción de insulina mediante test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Cálculo de HOMA, QUICKI y área bajo la curva de insulina (ABCI).

Resultados: Expresados en medias y DE. Significación estadística: *p < 0,05.

1. *Crecimiento:* Evolución del Z-score de la talla:

Grupo	Basal (n)	1 año (n)	2 años (n)
Tratamiento con GH	-2,87 ± 0,9 (12)	-2,1 ± 0,8 (12)*	-1,7 ± 0,7 (7)*
Sin tratamiento con GH	-3,5 ± 0,7 (9)	-3,9 ± 0,9 (8)	-3,6 ± 1,5 (3)

2. *Sensibilidad a insulina:* Pacientes en tratamiento con GH

Tiempo	Glucemia basal (mmol/l)	HOMA	QUICKI	ABCI
Basal (n = 8)	4,11 ± 0,8	1,14 ± 0,7	2,15 ± 0,6	77,86 ± 68,6
1 año (n = 8)	4,55 ± 0,2	2,65 ± 1,4*	1,6 ± 0,1*	112,96 ± 43,2
2 años (n = 5)	4,54 ± 0,2	2,07 ± 0,5	1,67 ± 0,1	112,33 ± 46,7

Todos los TTOG fueron normales: no se detectaron intolerancias ni diabetes.

3. *Composición corporal:* Porcentaje de grasa corporal

Grupo	Basal (n)	1 año de evolución (n)
Tratamiento con GH	14,33 ± 8,4 (11)	11,94 ± 7,6 (11)*
Sin tratamiento con GH	11,68 ± 4,2 (5)	15,2 ± 1,2 (3)

Conclusiones: Dos años de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes PEG con talla baja: 1. Incrementa significativamente la talla. 2. No modifica los valores de glucemia basal. 3. Condiciona un aumento de la secreción de insulina debida a insulinoresistencia (HOMA y ABCI) y a disminución en la sensibilidad a la insulina (QUICKI). 4. Provoca cambios en la composición corporal con disminución del porcentaje de grasa corporal.

Nuestros resultados sugieren que durante el tratamiento con GH a pacientes PEG debe ser tenido en cuenta un equilibrio entre los efectos beneficiosos (crecimiento y disminución del porcentaje de grasa corporal) y el riesgo potencial sobre la secreción de insulina.

13

LA PRESENCIA DEL RECEPTOR DE IGF-I (RIGF-I) ES NECESARIA PARA QUE LOS ESTRÓGENOS ESTIMULEN LA SÍNTESIS DE PROLACTINA (PRL) VÍA MAPK

A.I. Arroba, L.M. Frago, J. Argente y J.A. Chowen

Laboratorio de Investigación. Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Está bien establecido que los estrógenos estimulan la síntesis y secreción de PRL. Junto a ello, el efecto de IGF-I sobre la PRL es controvertido. Se sabe que los estrógenos y el IGF-I interaccionan en diferentes puntos de las vías intracelulares, modulando respuestas específicas.

Objetivo: Investigar si el IGF-I modula el efecto del 17 β -estradiol (E) sobre la producción de PRL.

Material y métodos: Se han empleado cultivos de la línea celular hipofisaria GH3 tratados inicialmente con E (10 nM), IGF-I (10 ng/ml), o E más IGF-I durante 8 horas en medio sin suero. Después de los tratamientos, las células fueron recogidas, se les extrajo la proteína, y mediante western-blot se detectó PRL y MAPK. Los resultados fueron analizados con un sistema de análisis computarizado.

Resultados: El E estimuló significativamente (fig. 1, $p < 0,001$) los niveles intracelulares de PRL. El IGF-I por sí solo no tuvo efecto, pero bloqueó la acción estimulante del E. Tanto E como el IGF-I activaron a la MAPK (fig. 2), pero cuando los cultivos de GH3 fueron incubados con E más IGF-I la MAPK no se activó. El JB1 (0,5 μ g/ml), un antagonista del receptor de IGF bloqueó el efecto del E sobre la síntesis de PRL y activación de MAPK. Cuando se utilizó un inhibidor de la MAPK, PD 98059 (10 μ M), el E fue incapaz de estimular la síntesis de PRL.

Conclusión: Estos datos sugieren que el 17 β -estradiol necesita la activación de MAPK y la presencia del receptor de IGF-I libre de ligando para estimular la síntesis de PRL.

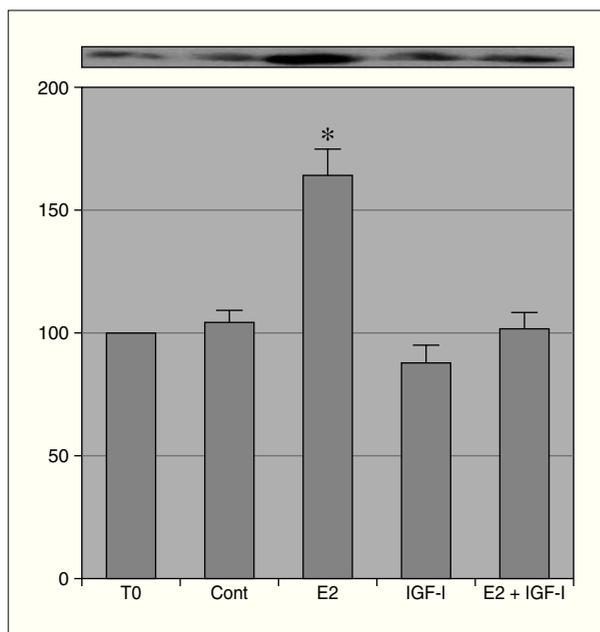


Figura 1. Niveles de prolactina en respuesta a 17 β -estradiol e IGF-I.

14

EL GHRP-6 ESTIMULA LA SÍNTESIS DE NEUROPEPTIDO Y (NPY): MODELO IN VITRO PARA INVESTIGAR LOS MECANISMOS INTRACELULARES

L.M. Frago, A. Delgado Rubín de Célix, J. Argente y J.A. Chowen

Laboratorio de Investigación y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La Grelina desempeña una función relevante en el control metabólico, estimulando la ingesta. Uno de los mecanismos mediante el cuál realiza esta función es activando a las neuronas hipotalámicas que expresan NPY. De hecho, el receptor de los secretagogos de GH (GHSR) se expresa en las neuronas de NPY del núcleo arcuato, lo que sugiere un efecto directo de la Grelina sobre esta población de neuronas. Hemos demostrado que la administración crónica de GHRP-6 y GH estimulan la síntesis de IGF-I en el hipotálamo de rata y que este incremento está asociado a un aumento de la activación de Akt (vía de supervivencia celular).

Objetivos: 1. Investigar si la línea celular hipotalámica embrionaria, RC-A6 expresa NPY. 2. Analizar si la expresión de dicho péptido se encuentra regulada por GHRP-6.

Material y métodos: Se ha empleado técnica de inmunocitoquímica para estudiar qué neuropéptidos están expresados en las células de la línea RC-A6. Para estudiar posibles cambios en la expresión de neuropéptidos, se han empleado técnicas de RT-PCR en tiempo real y ELISA.

Resultados: Estas neuronas expresan GHRH, Somatostatina y NPY, pero no POMC o CART. El GHRP-6 estimula los niveles de ARNm de NPY. Este efecto pudo visualizarse a los 30 minutos cuando los niveles del mensajero aumentaron 200%. Utilizando un inmunoensayo (ELISA) para NPY se comprobó que la proteína NPY también aumenta en estas células en respuesta a GHRP-6 siendo máxima a las 2 horas con un aumento del 176%.

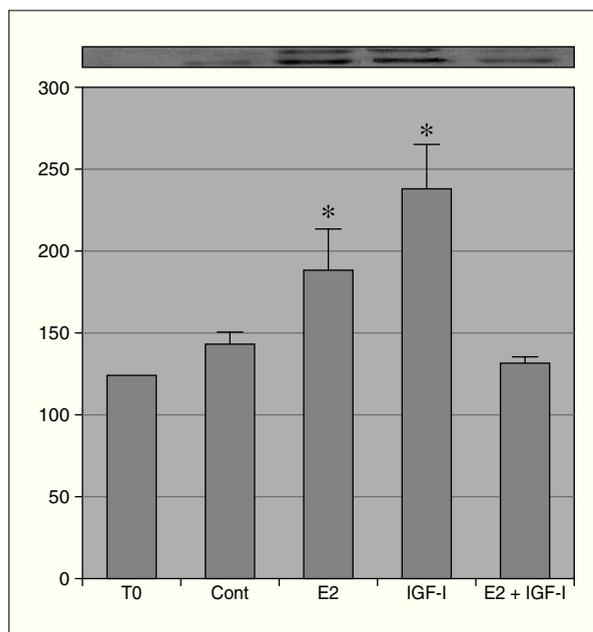


Figura 2. Niveles de MAPK en respuesta a 17 β -estradiol e IGF-I.

Conclusión: La línea celular RC-A6 es un buen modelo para investigar las interacciones entre estos factores de crecimiento (IGF-I, GH, GHRP-6) y diferentes neuropéptidos como el NPY.

15 DIMORFISMO SEXUAL EN LA GANANCIA PONDERAL DE LA POBLACIÓN DE BARCELONA DURANTE LOS ÚLTIMOS 18 AÑOS. COMPARACIÓN DE DOS ESTUDIOS TRANSVERSALES DESDE LOS 4 AÑOS A LA EDAD ADULTA

A. Carrascosa, M. Gussinyer, D. Yeste y A. Copil
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Hemos comparado los valores de peso y talla desde los 4 años a la edad adulta obtenidos en dos estudios de tipo transversal realizados uno en Cataluña entre 1985-87 (CAT85) por de la Puente y col (*de la Puente M, Canela J, Alvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). An Human Biology 1997;24:435-52*) y otro realizado por nosotros en 2003 en una muestra de clase media de Barcelona (BCN03) integrada por 5257 niños y adolescentes de 3 a 18 años de edad medidos durante 2002 y 2003, agrupados en intervalos de 0,5 años de edad (2781 varones, 2476 mujeres) y 758 adultos jóvenes de 18-24 años de edad (394 hombres, 364 mujeres) medidos durante 2002 y 2003. Se realizaron 8649 valoraciones (4571 en varones y 4078 en mujeres). Todos estaban sanos, eran de raza caucásica y sus padres de origen español.

En ambos sexos la muestra BCN03 presenta un incremento progresivo con la edad en los valores de los percentiles 3,25,50,75 y 97 de talla respecto a la de CAT85, siendo las diferencias de unos 3 cm en la talla adulta.

En las figuras 1 y 2 se representan las diferencias de peso (kg) entre el estudio BCN03 y el CAT85. Los incrementos de peso

son superiores en BCN03 en ambos sexos (excepto P97 en las mujeres adultas y varían con la edad, sexo y percentil. En resumen, nuestros datos muestran un dimorfismo sexual. Los niños y adolescentes actuales presentan pesos mayores y superiores a los que cabría aceptar por la correspondiente aceleración secular de talla que los niños y adolescentes de hace 20 años, sin diferencias en las niñas y adolescentes.

16 COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS TRATADOS POR TUMORES INTRACRANEALES

G.A. Martos, M.T. Muñoz, T. Contra, G. Martínez, J. Pozo, V. Barrios, F. Hawkins y J. Argente

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Los niños con tratamientos por tumores intracraniales pueden presentar, a largo plazo, modificaciones de su composición corporal, como son: la osteoporosis y la obesidad.

Objetivo: Estudiar la composición corporal en pacientes supervivientes de tumores intracraniales.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 17 pacientes (10 niños y 7 niñas), con una edad media (\pm DE) de $16 \pm 2,19$ años, diagnosticados y tratados por tumores intracraniales y en remisión completa durante, al menos, dos años. En todos ellos, se realizó densitometría ósea, muscular y grasa (DEXA, en densitómetro tipo Hologic 4500) y se determinaron los niveles de leptina plasmática en ayunas mediante RIA y el índice de masa corporal -IMC- (kg/m^2 expresado en DE para su edad y sexo). Los resultados obtenidos fueron comparados (t de Student) con un grupo control de 38 sujetos sanos, equiparable en edad, sexo y estadio puberal, y expresados como media \pm DE. Dado que no se observaron diferencias significativas entre ni-

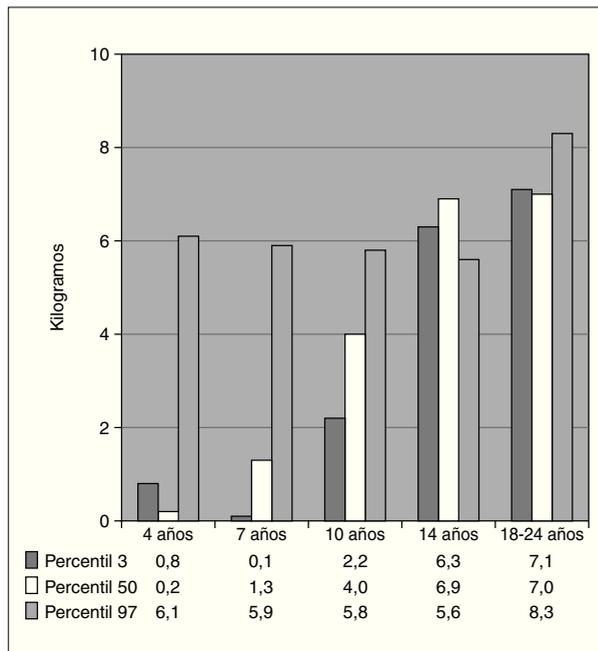


Figura 1. Varones.

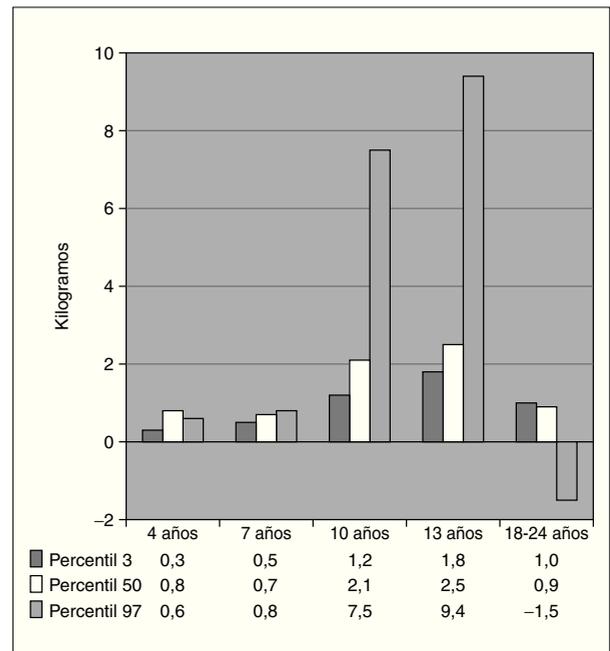


Figura 2. Mujeres.

ños y niñas, ni entre pacientes en tratamiento o no con hormona de crecimiento (por deficiencia secundaria a la terapia), la comparaciones se realizaron de forma conjunta.

Resultados: Ocho pacientes de nuestra muestra (32%) presentaron un IMC superior a 2 DE para su edad y sexo, aunque no se observaron diferencias significativas del grupo en su conjunto respecto al control ($0,92 \pm 1,69$ vs $0,43 \pm 0,87$). El grupo de pacientes tumorales presentó una densidad mineral ósea (expresada en g. de hidroxapatita por cm^2 de superficie ósea) significativamente reducida con respecto al grupo control, tanto de forma general (densidad mineral ósea corporal total: $1,00 \pm 0,12$ vs $1,17 \pm 0,14$; $p < 0,0001$), como de forma local, en todas las regiones anatómicas estudiadas: L1-L4 ($0,78 \pm 0,16$ vs $0,99 \pm 0,13$; $p < 0,0001$), cuello femoral ($0,75 \pm 0,13$ vs $0,94 \pm 0,16$; $p < 0,0001$), trocánter mayor ($0,63 \pm 0,09$ vs $0,81 \pm 0,14$; $p < 0,0001$) y triángulo de Ward ($0,7 \pm 0,14$ vs $0,91 \pm 0,17$; $p < 0,0001$). Así mismo, se observó que el grupo de pacientes tumorales presentaba una disminución significativa de la masa muscular corporal total (34.796 ± 6.955 g vs 46.361 ± 11.470 g; $p < 0,001$) y un incremento, así mismo significativo, de la cantidad de grasa corporal total, expresada ésta, tanto en peso absoluto (17.000 ± 8.124 g vs 13.008 ± 4.830 g; $p < 0,05$) como en porcentaje respecto a la composición corporal total ($30,1\% \pm 8,9$ vs $21,6\% \pm 7,9$; $p < 0,001$). En consonancia con el incremento de la cantidad de grasa corporal total, los niveles séricos de leptina en ayunas, fueron significativamente superiores a los del grupo control ($19,1 \pm 14,1$ ng/ml vs $7,1 \pm 4,9$ ng/ml; $p < 0,0001$).

Conclusión: Los pacientes supervivientes de tumores intracraniales tratados presentan una marcada alteración en su composición corporal: mayor cantidad de grasa corporal, menor masa muscular y disminución contenido mineral óseo, debido a la terapia recibida y a las deficiencias hormonales, convirtiéndoles en una población de riesgo para el ulterior desarrollo de osteoporosis y fracturas óseas en la edad adulta.

17

GASTO ENERGETICO BASAL EN NIÑOS OBESOS

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, F. Conde Redondo, M.J. Castro Alija y M. Alonso Franch

Servicio de Pediatría (Escolares). Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Objetivo: La prevalencia de obesidad se ha incrementado de forma considerable en los países desarrollados, particularmente en el sexo femenino. Se han sugerido múltiples factores, entre otros, la posible disminución de gasto energético basal (GEB) en la infancia. Efectuamos un estudio de GEB en niños obesos, con el propósito de compararlo con el GE teórico obtenido por las ecuaciones al uso en la práctica clínica (OMS y Schofield).

Material y Metodos: Determinamos GEB por calorimetría indirecta (*Deltatrac II*) con registros de 30-45 minutos tras 12 horas de ayuno en una muestra de 70 niños (20 varones, 50 mujeres) de 8 a 18 años. Se realizó: antropometría completa con material validado siguiendo normas internacionalmente aceptadas; análisis de la composición corporal por bioimpedancia monofrecuencia (*RJL System 101-A*); puntajes Z de índice de masa corporal (IMC) tomando como referencia las tablas de M.Hernandez y a nivel estadístico, tabulación y análisis des-

criptivo de los datos, comparación entre grupos de las medias mediante la prueba de la t de Student y análisis de la varianza, utilizando la regresión lineal como método de ajuste. Seleccionamos pacientes con $\text{IMC} > a + 2$ desviaciones estándar (DS) con respecto a la población de referencia y con porcentajes de masa grasa (%MG) superiores al 30%.

Resultados: *El GEB determinado por calorimetría es aparentemente mayor en niños que en niñas ($1556,66 \pm 296$ versus $1381,47 \pm 229$) y aumenta con la categoría del IMC (1526 ± 206 Kcal para IMC entre + 2 y + 3 DS; 1752 ± 487 Kcal en $> + 4$ DS) en varones. En mujeres, desde la obtención de los datos iniciales, no hay diferencias significativas (1372 ± 188 Kcal para IMC entre + 2 y + 3DS; 1396 ± 182 Kcal en $> + 4$ DS). No obstante, ajustando el gasto basal para la masa magra individual, desaparecen las diferencias significativas entre grupos de IMC y sexos.

*Por otra parte, como se muestra en la tabla adjunta, el GEB determinado por calorimetría es significativamente inferior ($p < 0,05$) al gasto teórico estimado a partir de las ecuaciones de la OMS y de Schofield y al considerar el grado de adiposidad no se establecen diferencias entre los puntajes altos de IMC.

		Media + DS	Diferencias	
			GEB-OMS	GEB-Schofield
Niño	GEB calorimetría	$1.556,66 \pm 296$	-140,33*	-104,64*
	OMS	$1.696,99 \pm 251$		
	Schofield	$1.661,31 \pm 266$		
Niña	GEB calorimetría	$1.381,47 \pm 229$	-105,67*	-57,63*
	OMS	$1.487,14 \pm 193$		
	Schofield	$1.439,12 \pm 184$		

* $p < 0,05$

Conclusiones: El GEB depende del tamaño y composición corporal, no evidenciando diferencias sexuales cuando se ajusta en función de la masa magra. El GEB medido, comparado con el gasto teórico estimado demuestra que las ecuaciones sobreestiman los requerimientos energéticos, especialmente las ecuaciones de la OMS.

18

CALORIMETRIA INDIRECTA EN OBESIDAD INFANTIL

M. Peitx Triay, P. Albiol de Cal, E. Blanco Alcantara, J.M. Cuatrecasas Membrado, R. Nogués Boqueras y G. Cuatrecasas Cambra

Endocrinología y Nutrición. Centro Médico Teknon. Barcelona.

Objetivo: Estudiar el gasto energético basal y la utilización de los distintos sustratos mediante calorimetría indirecta en niños obesos.

Material y métodos: Estudiamos el gasto energético medido (REE en Kcal/día) y la utilización de los distintos sustratos, % carbohidratos (%CHO), % grasas (%FAT), % proteínas (%PP) en 48 niños obesos (IMC según edad y sexo $> a + 2$ DS), 34 niñas y 14 niños con edades comprendidas entre 4 y 18 años. La media de edad es de 14,24 años y el grado medio de obesidad de + 4,5 DS. Se descartan obesidades secundarias por analítica plasmática. Se exploran los siguientes parámetros: Sexo, Edad, Peso, Talla, Estadio de Tanner. Se estudian mediante Calorimetría Indirecta con canopio a las 8-9 h AM en reposo y en

ayuno de 10 horas. Las 24 horas antes deben seguir una dieta equilibrada no restrictiva que deben registrar. El resultado (REE medido) se compara con el REE teórico según la ecuación de Harris-Benedict.

Resultados: El 54% de los niños estudiados eran hipometabólicos (REE medido < REE teórico). De los hipometabólicos un 83% eran niñas y un 72% eran postpuberales. En cuanto a la utilización de los distintos sustratos en el total de la muestra, el%CHO es inferior al esperado en 83,3% de los casos, el%FAT es inferior al esperado en 31,25% y el%PP es superior al esperado en 27,0% de los niños (100% de los que se encontraban en brote puberal). No se han encontrado correlación estadísticamente significativa entre el grado de obesidad y el REE medido (hipo o hipermetabólicos).

Conclusiones: La Calorimetría Indirecta establece una nueva clasificación de los niños obesos en hipo o hipermetabólicos que nos permite afinar en el tratamiento, tanto en la parte dietética como en la de actividad física, para aumentar su éxito. Encontramos un subgrupo de niñas postpuberales e hipometabólicas en las que debemos insistir especialmente en el ejercicio. La variedad de la utilización de los distintos sustratos nos muestra la importancia de individualizar el plan dietético, restringiendo algo más el% de carbohidratos y quizás aumentando el% de proteínas. Si en un futuro dispusiéramos de fármacos para el tratamiento de la obesidad en edades pediátricas la Calorimetría también nos ayudará a establecer el adecuado para cada paciente.

DIABETES, GÓNADAS, SUPRARRENALES Y TIROIDES

19

LAS VÍAS DE MUERTE CELULAR ESTÁN ACTIVADAS EN LAS CÉLULAS HIPOFISARIAS MELANOTROPAS, PERO NO EN LAS CORTICOTROPAS, DE RATAS CON DIABETES MELLITUS (DM) MAL CONTROLADA

A.M. Lechuga Sancho, A. Arroba Espinosa, L.M. Frago Fernández, J. Argente Oliver y J.A. Chowen

Unidad de Investigación & Unidad de Crecimiento y Metabolismo. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Estudios previos ha evidenciado una mayor tasa de muerte celular programada en las hipófisis de ratas con DM que en las ratas controles, apreciándose que parte de las células que mueren son lactotropas. En las ratas con DM, además, se ha demostrado una mayor activación de algunos de los mecanismos antiapoptóticos.

Hipótesis: En la hipófisis de ratas con DM, la muerte celular programada afecta en menor medida a aquellas células fisiológicamente más importantes para la supervivencia.

Objetivo: Determinar si hay activación de la caspasa 3, molécula efectora de apoptosis en las células hipofisarias productoras de ACTH en ratas con DM mal controlada.

Material y métodos: Se efectuó inmunohistoquímica en las hipófisis de ratas controles y ratas con DM de 8 semanas de evolución con mal control metabólico. Se empleó un anticuerpo específico policlonal frente a ACTH (cobaya anti-rata, NIH, 1:7500), estando marcado el secundario con el fluorocromo 488. Para identificar la fracción activa de la caspasa 3, se em-

pleó un anticuerpo específico policlonal (conejo anti-rata Cell Signalling® 1:250), encontrándose el secundario unido a biotina. Para visualizarlo, se hibridó con estreptavidina peroxidasa unido a fluorocromo 633. Se analizó empleando un microscopio confocal Leica TCS SL.

Resultados: En el lóbulo intermedio se encontró un mayor marcaje inmunorreactivo de caspasa 3 activada las ratas con DM. Su expresión se encuentra ampliamente distribuida en las células melanotropas, pero no en las corticotropas en esta zona de la hipófisis. En la adenohipófisis de las ratas controles, se encontró la fracción activada de la caspasa 3 en escasas células corticotropas aisladas, mientras que en las de las ratas con DM no se encontró ninguna colocalización.

Conclusión: El marcado incremento en la expresión de caspasa 3 activada en las células melanotropas, pero no en las corticotropas, sugiere que la muerte celular programada es selectiva en dependencia de la relevancia de la función.

20

TRASTORNOS HIDROCARBONADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y TRACOLIMUS

I. Rica Etxebarria, J. Álvarez, E. Morteruel, A. Vela, P. Martul y A. Vallo

Unidades de Endocrinología y Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo. Bilbao.

El uso de tacrolimus (FK506) como inmunosupresor en el trasplante renal (Tx.R) se ha relacionado con una mayor supervivencia del injerto y un incremento del riesgo de desarrollar una diabetes postrasplante en población adulta.

Objetivos: Valorar la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (AMH) en niños en tratamiento con FK506 sometidos a un trasplante renal. Estudiar si la presencia de AMH influye en la supervivencia del injerto y en la función renal a largo plazo.

Metodología y pacientes: Estudio retrospectivo de 33 niños sometidos a un Tx.R renal a una edad media de $9,6 \pm 4,5$ años (IMC-SDS: $-0,12 \pm 1,5$) en tratamiento con FK506 ($0,2-0,3$ mg/k/día), prednisona y micofenolato. Periódicamente se ha analizado glucemia basal, glucosuria, HbA1c, niveles de KK506 y parámetros de función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina/talla). Los pacientes han recibido FK506 durante 32 ± 22 meses. El 42% de ellos recibió ciclosporina antes del uso FK506. Hemos valorado la presencia de AMH leve (glucemia > 126 mg/dl con HbA1c normal) y de AMH severa (glucemia > 126 mg/dl y elevación de HbA1c) durante el tiempo transcurrido desde el trasplante ($47,5 \pm 30$ meses).

Resultados: El 15% (n = 5) de los pacientes tuvo una AMH severa (HbA1c: $7,1 \pm 0,6$) con una duración media de 3 ± 2 meses, diagnosticada a los $4,8 \pm 3,2$ meses postrasplante. La dosis de FK506 y de prednisona que recibían era similar a la del resto de los pacientes. En el 80% de los casos la diabetes remitió tras disminuir la dosis de FK506. En un paciente fue necesario el uso insulina y sustituir el FK506 por ciclosporina. Otro 15% de los casos tuvo una AMH leve.

En conjunto los pacientes con AMH al año del trasplante tienen niveles más altos de creatinina ($1,2 \pm 0,5$ vs $0,8 \pm 0,3$ mg/dl), peor aclaramiento ($85,4 \pm 38$ vs $106,6 \pm 18,6$ mg/ml/1,73 m²) y glucosuria detectable ($30 \pm 39,5$ mg/kg/24 h). La supervivencia del injerto en este subgrupo es similar al resto.

Conclusiones: 1. La prevalencia de AMH es elevada en pacientes pediátricos trasplantados en tratamiento con FK506, aparece en los primeros meses de tratamiento y en general remite al disminuir las dosis. 2. La función renal al año es peor en los pacientes con AMH pero la supervivencia del injerto y la función renal en un periodo de 4 años, no está afectada.

21

CRITERIOS PARA LA INSULINIZACIÓN DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA DE PANCREAS: TEST DE SOBRECARGA ORAL A LA GLUCOSA VERSUS GLUCEMIA PRE Y POST PRANDIAL

G. Romero Vargas, S. Betancourth, M. Gussinyé, D. Yeste, A. Carrascosa, M. Albisu y M. Clemente

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La alteración del metabolismo hidrocarbonado es una complicación frecuente en la fibrosis quística, secundaria a la disminución de la secreción de insulina como consecuencia de la insuficiencia pancreática que acompaña a esta enfermedad. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son imprescindibles. Nuestro objetivo ha sido comparar el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con los valores de glucemias postprandiales determinadas quincenalmente, para elegir el mejor criterio de insulinización.

Pacientes y métodos: Se analizaron las historias clínicas de 80 pacientes con fibrosis quística: 44 varones con edad media de 19,67 +/- 6,34 años y 36 mujeres con edad media de 20,11 +/- 6,99 años, de los cuales 22 pacientes habían sido insulinizados y 58 no. La mutación más prevalente entre ellos fue la F508 (70%). Los criterios empleados para iniciar el tratamiento insulínico fueron glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o glucemia post prandial ≥ 160 mg/dl.

Resultados: *Pacientes insulinizados:* n = 22. Cuatro (3 varones de 25,33 +/- 6,11 años y 1 mujer de 16 años) fueron insulinizados 3 +/- 1,73 años después de haber presentado un TTOG con criterios de diabetes, realizado a la edad de 16 +/- 5,29 años; durante este tiempo las glucemias postprandiales fueron normales y los valores de HbA1C 6,6 +/- 0,55, también normales. Seis (4 varones de 20,75 +/- 5,56 años y 2 mujeres de 21,5 +/- 0,70 años) iniciaron tratamiento insulínico post trasplante pulmonar sin haber presentado alteraciones previas en el TTOG ni en las glucemias postprandiales.

En el resto de pacientes (12), no se habían realizado TTOG previamente a la insulinización. Nueve (5 varones de 24,4 +/- 6,30 años y 4 mujeres de 28,75 +/- 5,37 años) ≥ 126 mg/dl en muestras \geq fueron insulinizados por presentar hiperglucemia obtenidas al azar a la edad de 18,11 +/- 5,34 años, 3 de ellos durante hospitalización por infección respiratoria. Tres varones de 28 +/- 9 años fueron insulinizados por presentar hiperglucemia en ayunas y glucemias postprandiales patológicas. *Pacientes no insulinizados:* n = 59. Veinticinco pacientes han presentado tests de TTOG patológicos e hiperglucemias postprandiales normales, durante un periodo de seguimiento de 1 a 8 años, manteniendo siempre valores de HbA1C normales (6,2% +/- 0,5%) e IMC normales (IMC = 18 kg/m² +/- 3,4) El resto, 34 presentan test de TTOG y glucemias postprandiales normales.

Conclusiones: Consideramos que la hiperglucemia post prandial es un criterio más que fiable que el TTOG, para la

insulinización de pacientes con diabetes asociada a fibrosis quística del páncreas.

22

TERAPIA INTENSIVA DESDE EL DEBUT EN ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1. EFICACIA A LARGO PLAZO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

G. Carreras¹, D. Subias², N. Sucunza², J. Torrubiano¹, E. Ortega², A. de Leiva² y A. Pérez²

Servicios de ¹Pediatría y ²Endocrinología. Hospital San Pau. Barcelona.

Introducción: Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1, tanto en adultos como en adolescentes, están ampliamente demostrados, y actualmente se considera el tratamiento estándar. Sin embargo, existen muy pocos datos sobre la consecución de los objetivos propuestos a través de la práctica clínica habitual. Nuestro grupo inició terapia intensiva con múltiples dosis de insulina a partir de 1984, inicialmente en pacientes seleccionados y posteriormente de manera generalizada en la mayoría de diabéticos tipo 1.

Objetivo: Evaluar los resultados a largo plazo de la instauración generalizada desde el debut de un tratamiento intensivo con múltiples dosis en adolescentes con diabetes tipo 1.

Material y métodos: 81 diabéticos tipo 1 (59% varones) diagnosticados entre octubre 85 y enero 1994, con una edad media al debut de 15,7 \pm 3 años, que reciben tratamiento intensivo desde el debut y seguidos durante los primeros 10 años (seguimiento medio de 9,94 \pm 4 años). Calculamos el control glucémico medio, realizando la media de las hemoglobinas glicadas (HbA1C) de todo el seguimiento (un valor anual desde el primer año post debut). Analizamos la incidencia de hipoglicemias severas (definidas como aquellos episodios que requieren la intervención de otra persona para tratarse), de ingresos hospitalarios relacionados con la diabetes, y de cetoacidosis. Analizamos también la aparición de complicaciones microvasculares.

Resultados: La HbA1C baja de 10,7 \pm 2,6 a 6,8 \pm 2,0% al año del debut, manteniéndose en unos valores medios en cada año de seguimiento entre 6,4 \pm 2 y 7,3 \pm 1,6 durante los 10 años, y con un valor promedio de 7,0 \pm 1,5. Estableciendo un punto de corte de hemoglobina promedio del 7%, observamos que el 60% de pacientes han mantenido un buen control (HbA1C promedio de 6,1 \pm 0,6%) mientras que el 40% presentan un control medio insuficiente (HbA1C promedio de 8,4 \pm 1,4%). Al comparar estos 2 grupos vimos que las características al debut eran similares en cuanto a edad, clínica, glicemia, IMC, tiempo de evolución de los síntomas, sexo, porcentaje de ICA (+) y reserva pancreática. Los de mejor control tenían una HbA1C similar al debut y a los 3 meses respecto a los de peor control, pero los valores ya difieren a partir del año (5,9 \pm 1,2% vs 8,2 \pm 2,4%; p < 0,0001), manteniéndose posteriormente la diferencia. Los requerimientos de insulina se mantuvieron similares entre los 2 grupos, y la prevalencia de remisiones parciales y completas fue también similar. El índice de masa corporal (IMC) aumentó a lo largo de los 3 primeros años y posteriormente se ha mantenido estable en los años siguientes, siendo al final del seguimiento de 23,8 \pm 3,9 kg/m², y siguiendo una evolución similar en los grupos de buen y mal control.

Se han registrado un total de 58 hipoglicemias severas en 27 pacientes, con una incidencia global de 12 episodios/100 pacien-

tes/año, siendo 2,6 veces mayor en el grupo de buen control (15,9 vs 6,1%). La tasa de ingresos relacionados con la diabetes ha sido de 9,2 ingresos/100 pacientes/año, y sólo se han registrado 8 descompensaciones cetoacidóticas (1,54% anual), todas ellas en el grupo de peor control. En cuanto a las complicaciones microvasculares, se han registrado microaneurismas en 3 pacientes y microalbuminuria mantenida (> 20 mcg \times min) en 4 pacientes.

Conclusiones: El tratamiento intensivo de los adolescentes con diabetes tipo 1 desde el debut y en la práctica clínica rutinaria consigue resultados similares a los obtenidos en los ensayos clínicos, con baja incidencia de complicaciones.

23

MONITORIZACIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE GLUCOSA EN NIÑOS CON DIABETES TIPO1: COMPARACIÓN INSULINA SEMILENTA (NPH) CON INSULINA LENTA (GLARGINA)

F. Hermoso López, M.P. Bahillo Curieses, E. Rodríguez Núñez y A.B. Camina Gutiérrez

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Objetivo: Valorar las diferencias en el control metabólico del paciente diabético tratado con pauta de insulina semilenta con respecto a insulina glargina, mediante la monitorización subcutánea continua de glucosa, así como las ventajas en la calidad de vida del niño diabético y su familia.

Material y métodos: Se ha utilizado el sistema de monitorización continua de glucosa (CGMS) Medtronic Minimed, en un estudio controlado que incluyó 6 pacientes diabéticos de edad media 11 años (límites 8-15). Todos los pacientes recibían tratamiento insulínico intensivo con pauta de tres dosis de insulina semilenta (NPH) y análogos de rápida (Lispro), más dosis suplementarias de análogos rápidos para corregir glucemias. Se efectuó monitorización subcutánea continua de glucosa con el sensor CGMS durante 3 días. Posteriormente en los mismos pacientes, tras efectuar el cambio de la pauta insulínica con una dosis nocturna de insulina glargina y dosis de Lispro a lo largo del día, se realizó nuevamente la monitorización de glucosa con CGMS. Se valoraron las hipoglucemias nocturnas y diurnas, los cambios de las cifras de HbA1c con ambas pautas y se recogió una encuesta dirigida a evaluar la calidad de vida tras el cambio de pauta.

Resultados: Se comprueba una mayor estabilidad de las cifras de glucemia basales, sobre todo durante el periodo nocturno, con la pauta de insulina glargina respecto a la insulina NPH, evitando hipoglucemias severas y mantenidas durante la noche y mejorando el fenómeno del alba. Se observa una disminución del efecto de la insulina glargina en torno a las 20 horas de su administración, con elevación de la glucemia basal. Se comprueba la importancia de realizar ajustes de insulina lispro para conseguir glucemias postprandiales inferiores a 180 mg/dl con el fin de facilitar la acción de la insulina glargina. Los valores de HbA1c, tras dos meses de haber iniciado la pauta de insulina glargina, disminuyeron considerablemente ($> 0,6\%$). Los resultados de las encuestas realizadas a niños y padres, mostraron como ventajas de la insulina glargina respecto a la insulina NPH en la totalidad del grupo: 1. Flexibilidad de horarios. 2. Pérdida del miedo a las hipoglucemias nocturnas. 3. Confianza ante la mayor regularidad de las cifras de glucemia. Entre

las desventajas referidas al cambio destacan: 1. No poder realizar la merienda, sobre todo los de menor edad, salvo dosis suplementaria de insulina lispro. 2. Molestias locales en forma de escozor, en la administración de las primeras dosis de insulina glargina, atenuándose el efecto en administraciones posteriores.

Conclusiones: Por medio de la monitorización de la glucemia subcutánea con CGMS, se ha podido valorar la irregularidad de las glucemias con grandes variaciones en cada niño, con la pauta de insulina NPH, así como la existencia de hipoglucemias nocturnas prolongadas desapercibidas. A diferencia de lo anterior, la pauta de insulina glargina mostró una mayor estabilidad de las glucemias, mejoría del control metabólico y una mayor motivación familiar ante la mejoría de la calidad de vida.

24

UTILIZACIÓN DEL CGMS EN LA PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NOCTURNA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1

M.J. López García¹, R. Barrio², I. Rica², M. Gussinyé², M. Oyarzabal², C. Luzuriaga², F. Hermoso², J.P. López-Siguero², M. Rodríguez², A. Gomez² e I. Gonzalez²

Unidad de Endocrinología Infantil. ¹Hospital Clínico de Valencia y ²Grupo de Diabetes de la S.E.E.P.

Las hipoglucemias asintomáticas y especialmente las que aparecen durante la noche (HN) continúan siendo uno de los mayores obstáculos a vencer en relación con el estricto control de la diabetes en el niño y en el adolescente.

Objetivo: Valorar, específicamente, si el uso periódico de la monitorización continua de glucosa (CGMS), permite prevenir las HN sin empeorar el control metabólico.

Material y método: Estudio multicéntrico en 95 niños y adolescentes con diabetes (sexo: M58/F37, edad $11,60 \pm 3,42$ a; años de evolución $5,56 \pm 3,23$; IMC $19,38 \pm 3$; dosis insulina $0,90 \pm 0,27$ UI/kg/día, n.º inyectables $3,35 \pm 0,78$, Hb A1c al inicio SDS $7,70 \pm 1,23$). Se realizan dos monitorizaciones con CGMS (V1 y V2) en régimen ambulatorio separadas 10-12 semanas y seguimiento Hb A1c durante 6 meses.

Resultados: Se obtienen 190 perfiles de glucosa-sensor incluyendo 587 noches con 1.726 ± 216 valores glucémicos/paciente. Duración media del sensor de $3,1 \pm 0,7$ días/niño/visita. 84% de niños-adolescentes presentan HN y se registra esta complicación en el 34,9% de todas las noches lo que equivale al 7,5% del tiempo nocturno. No hay mejoría significativa global en V2 vs. V1 ni en el número de pacientes con HN (57 vs. 63), ni en el número HN, ni en su duración media o máxima. Sin embargo en el 27% de los pacientes con HN en V1 no la tienen en V2 ($p < 0,000$). Y el 17/32 (53%) sin HN en V1 la presentan en V2. No hay diferencia en las características demográficas, ni tampoco en las pautas de tratamiento con insulina entre niños con y sin HN (ni tan siquiera en el uso de análogos nocturnos). El test de Kruskal Wallis permite demostrar una asociación lineal estadísticamente significativa entre presencia de HN y mejor control metabólico (valor SDS-Hb A1c) Una reducción de 0,3% o de la HbA1c supone un mayor riesgo de HN. En la evolución a 6 meses la Hb A1c tiende a mejorar en su conjunto.

Conclusiones: 1. El CGMS pone de manifiesto una vez mas que el buen control metabólico se asocia a un mayor riesgo de HN. 2. Su uso repetido proporciona un medio para diagnosticar y minimizar el riesgo de HN sin empeorar el control meta-

bólico. 3. La exigencia de un patrón glucémico ajustado de acuerdo a los resultados del CGM puede conducir a un aumento de HN en niños que previamente no las tenían.

25

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. ESTUDIO PILOTO

I. Riaño Galán, F. Rivas Crespo y A. Calvo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Introducción: La diabetes tipo 1 (DM1), como enfermedad crónica, interactúa continuamente con el adolescente, la propia familia y el entorno. La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto multidimensional que incluye aspectos físicos, psicológicos y sociales que recoge la percepción subjetiva e individual de la propia salud.

Objetivo: Evaluar el impacto de la DM1 en la calidad de vida de adolescentes de nuestro medio, percibida por ellos mismos y por sus padres y profesionales sanitarios que los han asistido.

Pacientes y métodos: Estudio piloto en 33 adolescentes con DM1 (13 varones) con 16,1 años de edad (11-20 años) y 8,1 de evolución. Se les aplicó el cuestionario *Hvidore*, específico para niños y adolescentes con diabetes (validado en español), que consta de 3 test. Uno para el paciente, con tres dimensiones: impacto de la enfermedad en las relaciones socio-familiares (23 ítems), síntomas y efectos de la enfermedad (18 ítems) y grado de satisfacción general (17 ítems). Un ítem adicional evalúa la percepción global de su salud. Otro test para padres (8 ítems) mide la carga que les supone la diabetes de sus hijos. El tercero, evalúa la percepción que tienen los profesionales sanitarios dedicados a asistirlo. Se compararon los resultados en relación al sexo, edad actual y al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad.

Resultados: *Impacto de la DM1 y relaciones socio-familiares:* El 84,8% nunca o raramente se sienten enfermos físicamente. Refieren que la diabetes nunca o raramente interfiere en sus relaciones sociales y con sus amigos (100%) ni en su vida familiar (75,7%). El 27,3% sienten que sus padres son demasiado protectores. Los menores de 15 años manifiestan mejor tolerancia al manejo de la diabetes en público que los mayores (8 de 11 frente a 5 de 22, $p = 0,033$). *Síntomas y efectos de la enfermedad:* Un 15,1% se sienten bastante o muy insatisfechos por la carga que supone la diabetes para su familia. El 94% se consideran bastante satisfechos con los conocimientos acerca de su diabetes. El 78,8% se sienten muy o bastante satisfechos con su tratamiento habitual. El 48,5% se encuentran muy satisfechos con la flexibilidad que tienen con la dieta. Ocho se sienten limitados a menudo o siempre por la dieta. El 27,3% se preocupan por las complicaciones posibles de su enfermedad frente al 39,4% que refieren que nunca o raramente se sienten preocupados. *Grado de satisfacción general:* El 60,6% se sienten muy satisfechos con su vida en general y el 33,3% bastante satisfechos. Aquellos en los que la diabetes debutó después de los 7 años se encuentran muy satisfechos con su vida (16 de 20) frente a 4 de los 13 diagnosticados más tempranamente ($p = 0,011$). La satisfacción decae con el tiempo de evolución de la diabetes ($p = 0,026$). Todos los de evolución inferior a 8 años ($n = 14$) están muy satisfechos con su vida. El 21,2%

creen que su salud es excelente y el 63,6% la califican como buena. *Cuestionario para padres:* La mayoría manifiestan que sus hijos no requieren cuidados extra por sus problemas físicos o psicológicos ($p = 0,017$). Expresan que el estado de salud de sus hijos es bueno o muy bueno, 18 padres de 22 ($p = 0,002$). 16 de 22 padres consideran que su calidad de vida es muy buena o buena ($p = 0,003$). 18 padres experimentan intensa o gran carga por la salud de su hijo a largo plazo. *Cuestionario para profesionales:* Los profesionales sanitarios solo califican de grande o intensa la carga de los padres por la salud de sus hijos en 5 casos. Además, perciben menor carga de la enfermedad en la vida familiar en los menores de 15 años ($p = 0,035$). Estiman que es mejor la calidad de vida de los varones que la de las chicas ($p < 0,05$). Consideran que el cumplimiento del tratamiento se mantiene invariable a lo largo de los años de evolución, situando a la mayoría en la media ($p = 0,024$), si bien el grupo de mayor edad tiene más habilidad para conseguir las metas ($p = 0,034$). Existe gran coincidencia en la valoración de la calidad de vida de los pacientes tanto por los padres como por los profesionales sanitarios.

Conclusiones: 1. Los adolescentes con DM1 tienen una calidad de vida en relación con su salud excelente o buena. 2. Estiman que la enfermedad afecta escasamente a su vida diaria y a su relación social y familiar, especialmente los menores de 15 años. 3. Perciben que su salud es excelente o buena, aunque esta percepción se atenúa con el tiempo de evolución. 4. Dos tercios no se preocupan, o lo hacen raramente, de las complicaciones posibles de la enfermedad. 5. Un amplio estudio nacional permitirá corroborar estos aspectos de evidente relevancia asistencial.

26

PRIMERA DETERMINACIÓN DE LOS VALORES NORMALES DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA (AMH) EN LA POBLACIÓN INFANTIL ESPAÑOLA

R. Gracia Bouthelier, F. de la Vega Jiménez y P. González Gancedo
Servicios de Endocrinología Pediátrica y Bioquímica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: La hormona antimülleriana (AMH) es la responsable de la regresión de los conductos de Müller, primordio de las estructuras que producirán el útero, las trompas y el tercio superior de la vagina. Tiene, pues, un papel definitivo en la diferenciación del sistema genital masculino. Se produce en las células de Sertoli y en las de la granulosa ovárica, y parece cumplir también algún papel en los procesos que condicionan fertilidad tanto en varones como en mujeres, pues su secreción continúa más allá del tiempo en que se completa la regresión de los conductos de Müller. Parece que AMH podría regular algunas fases del desarrollo gonadal y poseer acción antitumoral; su participación en el mal descenso testicular o en la maduración pulmonar no se ha demostrado hasta el momento presente. Se conoce la estructura molecular de AMH y los genes de la molécula y del receptor tipo II. El receptor tipo I se investiga activamente en la actualidad por analogía con los receptores de la superfamilia a la que pertenece AMH, a la que se conoce por el nombre de su miembro más estudiado, el TGF- β . La determinación de AMH en sangre es posible desde 1990, mediante ELISA, y puede ser una ayuda inestimable en aquellos casos en los que se requiera el diag-

nóstico de presencia de tejido testicular, constituyendo su concentración un valor analítico válido para este cometido, con la ventaja de que no precisa estimulación fisiológica previa.

Objetivos: concluir una tabla de percentiles con los valores normales de AMH en sangre de pacientes varones de la población infantil española.

Material y métodos: se han analizado por ELISA, con el *kit* comercial disponible, 240 muestras de suero separado de sangre de pacientes de un servicio de Endocrinología pediátrica con edades comprendidas entre los 0 y los 18 años. Las muestras de los recién nacidos se obtuvieron de sangre de cordón umbilical, mientras que el resto de los grupos de edad se consiguieron de sangre periférica. Se realizaron los análisis estadísticos oportunos para determinar la distribución percentilada de las concentraciones.

Resultados: las medianas de concentración de AMH en ng/ml (\pm DE) fueron las siguientes: en sangre de cordón de recién nacidos (0-1 mes) 31,90 (\pm 21,45); de 1 mes a 4 años 51,55 (\pm 30,35); de 4 a 8 años 57,53 (\pm 36,76); de 8 a 12 años 38,60 (\pm 28,92); de 12 a 14 años 19,79 (\pm 16,65); en mayores de 14 años 21,16 (\pm 28,43).

Conclusiones: la concentración de AMH en los pacientes de nuestro medio sigue una distribución similar a la descrita por otros estudios en otras poblaciones, según la cual los valores medios son más altos tras el primer año de vida y sufren una caída progresiva desde los 4 a los 6 años que se hace más brusca alrededor de los estadios puberales de Tanner II y III. La utilización de sangre de cordón umbilical ha proporcionado una estimación representativa del valor de AMH en sangre en el momento más precoz en que la extracción es factible. Este tipo de muestra puede ser de gran valor cuando se precise diagnóstico precoz de presencia de tejido testicular, pues la medida de AMH en SCU cuando no existe tejido testicular tiende a 0 ng/ml. AMH es la única sustancia biológica conocida hasta el momento que posee una actividad regulada y eficaz *in vivo* sobre la muerte celular programada, por lo que abre un camino del máximo interés en la búsqueda de tratamiento en los procesos de proliferación celular, como el cáncer. Otros campos en los que la determinación de AMH puede ser de ayuda son la evaluación del Síndrome del Conducto de Müller Persistente, la valoración de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y en los estados intersexuales, así como en la valoración de los tumores de las células de la granulosa ovárica. Hemos pretendido asentar la base de la determinación normal de la hormona en nuestros pacientes y esperamos que este estudio abra posibilidades mucho más ambiciosas de avance en todos estos campos.

27

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA SOBRE EL PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO, LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LAS ADIPOCITOQUINAS EN NIÑAS PREPUBERALES CON PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibáñez Toda, A. Ferrer, C. Valls, M. Victoria Marcos, F. de Zegher y F. Rodríguez-Hierro

Unidad de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Universidad de Lovaina. Bélgica.

Las niñas con bajo peso (BPN) al nacer que presentan pubarquia precoz (PP) tienen mayor riesgo de desarrollar hiperan-

drogenismo ovárico en la adolescencia. Las alteraciones precoces que preceden el desarrollo clínico de esta entidad incluyen: hiperinsulinismo, dislipidemia, adrenarquia exagerada, disminución de las concentraciones séricas de adiponectina, y adiposidad central, aún en ausencia de obesidad. La administración de sensibilizantes de la insulina (metformina) en el período postpuberal inmediato (12 años) previene el desarrollo de síntomas de hiperandrogenismo, y revierte la dislipidemia y la adiposidad central.

En niñas no obesas con BPN-PP se ha estudiado la eficacia del tratamiento preventivo con metformina antes de la pubertad (edad ~8 años; n = 28); y en niñas postpuberales tratadas con metformina durante 12 meses (edad ~13 años; n = 24), se han evaluado los efectos de la suspensión del tratamiento durante 6 meses [perfil endocrino-metabólico y composición corporal (DXA), al inicio y a los 6 meses].

Las niñas prepuberales con BPN-PP fueron randomizadas para recibir metformina (425 mg/d) o permanecer sin tratamiento. En las niñas no tratadas, se observó a los 6 meses un aumento de la adiposidad central y un empeoramiento de los parámetros endocrino-metabólicos; en las niñas tratadas, se constató una disminución de la grasa abdominal, y una normalización de las concentraciones de androstendiona, dehidroepiandrosterona-sulfato, SHBG, triglicéridos, adiponectina e interleukina-6. La velocidad de crecimiento fue similar en el grupo tratado y en el no tratado.

Las niñas postpuberales habían sido randomizadas para recibir metformina [850 mg/d] o permanecer sin tratamiento durante 12 meses; en las niñas tratadas, se suspendió la terapéutica, y las no tratadas recibieron metformina durante 6 meses. El perfil endocrino-metabólico y la composición corporal mejoraron en las tratadas y sufrieron un empeoramiento en las que se suspendió la terapéutica.

En *conclusión*, estos datos demuestran no sólo que el tratamiento preventivo con metformina es eficaz para prevenir la progresión de las alteraciones endocrino-metabólicas que preceden al desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en niñas prepuberales con BPN-PP, sino que los efectos beneficiosos de la terapéutica revierten al suspender la misma.

28

DIAGNOSTICO, ESTUDIO EVOLUTIVO, TALLA FINAL Y TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES HIPOTIROIDEOS DIAGNOSTICADOS PRECOZMENTE DURANTE EL PERIODO 1983-1993

M.A. Albisu Aparicio, E. Vicens Calvet, N. Potau, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivo: Evaluación del crecimiento, brote puberal, talla final y dosis terapéutica de los niños hipotiroideos diagnosticados precozmente.

Pacientes: Durante el período 1983-1993 se han diagnosticado un total de 118 pacientes afectados de hipotiroidismo congénito permanente.

Métodos: Anualmente hemos evaluado la talla y el peso y comparado con los valores de referencia de la población normal. Se ha estudiado el inicio de la pubertal, brote puberal y talla final. La valoración de la maduración ósea se ha llevado a

cabo 4 o 5 veces a lo largo de la evolución. Se ha practicado además un estudio de densidad mineral ósea en 30 pacientes. Hemos evaluado también mediante controles analíticos la dosis terapéutica óptima de L-tiroxina en relación a la edad y el peso.

Resultados: Un 52% de los pacientes presentan Ectopia tiroidea (valor medio TSH 156); 32% corresponden a Agnesia tiroidea (valor medio TSH 268); 16% corresponden a Tiroides ortotópico. La evolución de la talla y el peso varían entre + 0,2/+ 0,5 DS. El brote puberal y la menarquia se producen entre límites normales y la talla adulta en la zona diana. El estudio de la densidad mineral ósea presenta valores dentro de los límites de la normalidad. La dosis media de L-tiroxina es progresivamente decreciente: 8 mcg/kg al mes de vida, 6 mcg/kg entre los dos y seis meses, 5 mcg/kg entre los seis meses y dos años, 4 mcg/kg entre los dos y diez años, 3 mcg/kg durante el desarrollo puberal, 2 mcg/kg en la talla adulta.

Conclusiones: La evolución física de los pacientes hipotiroides precozmente tratados está dentro de los límites de la normalidad.

29

VALORACION DE LA INGESTA DE YODO A LO LARGO DE LA GESTACIÓN Y SU REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

C. Azcona, T. Barbosa, E. Santamaría, I. Navarro, P. Bastero y V. Alzina

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Introducción: La patología tiroidea es muy frecuente en la mujer y suele aumentar tanto durante el embarazo como en el postparto. Este hecho junto con los mayores requerimientos de yodo durante la gestación podrían justificar la valoración sistemática de la función tiroidea durante el embarazo, que es actualmente motivo de controversia.

Objetivos: Analizar la ingesta de yodo a lo largo de la gestación y su repercusión sobre la función tiroidea en el tercer trimestre del embarazo.

Material y métodos: Se reclutan 147 gestantes desde Abril a Diciembre 2002, sin antecedentes de trastorno de la función tiroidea. En la semana 37 de gestación se determina TSH y T4-libre séricas maternas y la yoduria en orina de 24 horas (método Kolthoff-Sandell). En las mujeres en las que se detecta hipotiroxinemia (niveles séricos de T4libre inferior a 10pmol/L con TSH normal) se determina T3libre, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina). Se realiza un cuestionario de frecuencia alimentaria referido a los 9 meses de gestación (cumplimentado por las madres en los tres días siguientes al parto). Se analizan también los resultados del despistaje neonatal de hipotiroidismo de los recién nacidos.

Resultados: Durante el estudio siete pacientes (4,7%) fueron diagnosticadas de hipotiroidismo por lo que se excluyeron del mismo. La media de la ingesta de yodo fue de 151 mcg/día (IC 95%: 138; 165), con valores inferiores 200 mcg/día en el 79% de los casos. Los valores medios de yoduria fueron de 136 mcg/l (IC 95%: 75; 197), presentando el 90% niveles infe-

riores a 200mcg/l. Se observó una correlación significativa entre la ingesta de yodo valorada por el cuestionario y la yoduria ($r = 0,23$; $p < 0,05$). La utilización de polivitamínicos con yodo y de sal yodada se constató en un 12% y 37% de las gestantes respectivamente. El valor medio de T4-libre fue de 9,45 pmol/L (IC 95%: 9,17; 9,73), presentando hipotiroxinemia el 64% de las gestantes. No se detectó en ninguna mujer hipertiroidismo ni hipertiroxinemia. Los valores medios de TSH materna fueron de 1,51mU/ml (IC 95%: 1,40; 1,63). El 79% de las gestantes presentaban valores de TSH inferiores a 2 mU/mL. De las 87 mujeres gestantes afectas de hipotiroxinemia 26 acudieron para realizar determinación de T3 libre, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. El valor medio de T3-libre se situó en 2,84 pmol/L (IC;95:2,6-3,0), presentando el 19% de las gestantes estudiadas valores por debajo de 2,2 (valores normales: 2,2-5,4). El valor medio de tiroglobulina fue de 21 ng/ml (IC;95%:15-27). La determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina fue negativa. Un 3,5% de los recién nacidos presentaban niveles de TSH > 5 mU/mL.

Conclusiones: La mayoría de nuestras embarazadas no ingieren los 200 mcg de yodo diarios recomendados por la OMS y presentan deficiencia de yodo clasificada según la ioduria. El consumo de sal yodada durante el embarazo se constata en menos del 50% de las mujeres. Este estudio muestra una frecuencia de hipotiroidismo no diagnosticado de un 4,7% de y de hipotiroxinemia del 64%, en el tercer trimestre de gestación. Un 3,5% de los recién nacidos presentaban niveles de TSH > 5 mU/mL. Consideramos necesaria la administración de suplementos de yodo para cubrir los requerimientos durante el embarazo así como el control de la función tiroidea en los tres trimestres del embarazo.

30

DEFICIENCIA DE YODO EN EL PERIODO NEONATAL EN NIÑOS < 30 SEMANAS DE GESTACIÓN Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR DURANTE LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA

S. Ares Segura¹, B. Sáez-Rico de Santiago² y P. García Sánchez³

¹Centro de Salud Dr. Castroviejo, ²Departamento de Didáctica y Organización escolar de la Facultad de Educación de la U.C.M.

³Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

La deficiencia de yodo durante el periodo neonatal, sobre todo en niños muy inmaduros, se ha asociado a alteraciones en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Objetivos: Valorar el desarrollo psicomotor de los niños prematuros hasta el segundo año de vida. Analizar si existía alguna relación entre la ingesta de yodo de los niños prematuros, con menos de 30 semanas de gestación durante los 2 meses de vida, con la puntuación de los índices de desarrollo psicomotor de los mismos niños a diferentes edades.

Pacientes: Se han incluido 67 niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación. Métodos: Recogida de muestras de alimentación a los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. Se valoró el desarrollo psicomotor a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad utilizando el Test de Brunnet-Lezine. Se analizaron los datos con test de ANOVA para diferencias entre grupos de niños ($p < 0,05$).

Resultados: Edad gestacional al nacimiento (semanas) 27,5 + 0,2; Peso 986,5 + 30,8 g. Los cocientes parciales corresponden a las siguientes áreas de desarrollo de la prueba de Brunnet-Lezine, representadas por las letras P, C, L, S: P = Control Postural y motricidad, C = Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los Objetos, L = Lenguaje, S = Sociabilidad. El número al lado del índice corresponde a la evaluación a diferentes edades postnatales: 1 = 6 meses, 2 = 9 meses de edad, 3 = 12 meses, 4 = 18 meses, 5 = 24 meses. Tabla 1: estadística descriptiva. Teniendo en cuenta la puntuación obtenida en cociente de inteligencia global (QT) y las normas de la O.M.S se dividieron los niños según el grado de daño neurológico: Grupo 1 = Profundo (0-20), Grupo 2 = grave (21-35), Grupo 3 = Moderado (36-50), Grupo 4 = Ligero (51-68), Grupo 5 = Límite (69-85), Grupo 6 = Normal (86-100), Grupo 7 = Alto (> 100). A los 6 meses de vida el 34% de los niños alcanzaban puntuación menor de 68; a los 9 meses el 15,8% de los niños puntuación menor de 68; a los 12 y 18 meses se encontraron 6,25 y 6,6% niños con niños puntuación menor de 68 y ningún niño a los 24 meses. Resultados de la ingesta de yodo (Periodo neonatal 0-60 días): 1.ª muestra = 0,2 + 0,1 µg/día; 2.ª muestra = 13,8 + 3,0 1 µg/día; 3.ª muestra = 23,5 + 3,11 µg/día; 4.ª muestra = 23,3 + 2,21 µg/día; 5.ª muestra = 45,7 + 12,71 µg/día. Resultados del desarrollo psicomotor: 6 meses de vida: No se encontraron relaciones significativas. 9 meses: Índice P2: los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo a los 30 días de vida menor que el resto de los niños. Índice C2: los niños del grupo 3 y del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. Índice L2: los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida que el resto de los niños. Índice S2: los niños del grupo 5 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. Índice QT2: los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. 12 meses de vida: Índice L3: los niños del grupo 4 presentaron ingesta de yodo menor a todas las edades. Índice QT3: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. 18 meses de vida: No se encontraron diferencias. 24 meses: Índice P5: los niños con una ingesta de yodo baja a los 15-30 días de vida presentaron índices menores que el resto de los niños.

Comentarios: La ingesta real de los niños prematuros no alcanzan las recomendaciones de yodo diarias, por lo tanto se encuentran en una situación de deficiencia de yodo. Se encontraron diferencias significativas en los índices de desarrollo psicomotor entre grupos de niños que presentaron ingesta de yodo inferiores a los niños de la misma edad y patología. Los índices que se encontraron relacionados, en mayor número de niños, con la ingesta de yodo fueron el índice Control Postural y motricidad, de lenguaje y el cociente global de inteligencia. Por lo que concluimos, que la deficiencia de yodo durante los primeros 60 días de vida, tiene una correlación con los índices de desarrollo psicomotor durante los primeros 24 meses de vida. Es importante un seguimiento del desarrollo psicomotor durante al menos los dos primeros años de vida en todos los niños que nazcan con menos de 30 semanas de gestación y se evalúe individualmente a los niños con deficiencia de yodo durante el periodo neonatal. Proyecto de Investigación FIS 99/371 años 1999-2001.

TABLA 1

Índice	n	Media + DS	Índice	n	Media + DS
P1	41	81,0 + 25,4	L3	32	90,0 + 15,2
C1	41	79,4 + 19,4	S3	32	95,2 + 6,9
L1	41	91,0 + 18,1	Qt3	32	85,9 + 8,6
S1	41	87,1 + 18,1	P4	29	94,2 + 11,4
Qt1	41	69,9 + 15,6	C4	29	90,0 + 14,2
P2	38	84,8 + 18,1	L4	29	84,9 + 17,0
C2	38	88,3 + 16,2	S4	29	93,4 + 19,5
L2	37	116,6 + 27,7	Qt4	30	88,6 + 9,2
S2	37	97,7 + 14,4	P5	17	99,5 + 5,7
Qt2	38	80,1 + 12,0	C5	17	97,0 + 8,2
P3	32	90,0 + 10,0	L5	16	89,9 + 17,0
C3	32	93,1 + 7,54	S5	16	95,8 + 16,1

31 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS < 30 SEMANAS DE GESTACIÓN DURANTE EL PERIODO NEONATAL Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR DURANTE LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA

S. Ares Segura¹, B. Sáez-Rico de Santiago² y P. García Sánchez³

¹Centro de Salud Dr. Castroviejo. ²Departamento de Didáctica y Organización escolar de la Facultad de Educación de la U.C.M. ³Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

La hipotiroxinemia de la prematuridad se ha asociado a alteraciones en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Objetivos: Analizar si existía alguna relación entre las concentraciones de los parámetros hormonales tiroideos de los niños prematuros nacidos con menos de 30 semanas de gestación durante los primeros 2 meses de vida, con la puntuación de los índices de desarrollo psicomotor de los mismos niños a diferentes edades.

Pacientes: Se han incluido 67 niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación.

Métodos: Recogida de muestras de sangre a los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. Se analizaron las concentraciones de hormonas tiroideas (T4, T4 libre, T3 y TSH) y Tiroglobulina (Tg) y TBG (Thyroid Binding Globulin) en suero por RIA e IRMA. Se valoró el desarrollo psicomotor de estos niños: a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad utilizando el Test de Brunnet-Lezine. Se analizaron los datos con test de ANOVA para diferencias entre grupos de niños ($p < 0,05$). Resultados: Edad gestacional al nacimiento 27,5 + 0,2 semanas; Peso 986,5 + 30,8 g. Los cocientes parciales que se presentan corresponde a las categorías de la prueba de Brunnet-Lezine, según las áreas de desarrollo: P = Control Postural y motricidad, C = Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los objetos, L = Lenguaje, S = Sociabilidad. El número al lado del índice corresponde a la edad de evaluación: 1 = 6 meses, 2 = 9 meses, 3 = 12 meses, 4 = 18 meses, 5 = 24 meses. Se obtuvieron los cocientes de Inteligencia globales (QT) y teniendo en cuenta la puntuación obtenida y las normas de la O.M.S se dividieron los niños según el grado de daño neurológico: Grupo

1 = Profundo (0-20), Grupo 2 = Severo (21-35), Grupo 3 = Moderado (36-50), Grupo 4 = Ligero (51-68), Grupo 5 = Limite (69-85), Grupo 6 = Normal (86-100), Grupo 7 = Alto (> 100).

Resultados: 6 meses de vida: Índices P, C, S: No se encontraron diferencias. Índice L: los niños del grupo 3 presentaron unas concentraciones de TSH mayores en la tercera muestra y menores de T₃ en la tercera muestra, T₄ en la tercera y en la cuarta muestra. Índice QT1: los niños del grupo 2 presentaron unas concentraciones de Tg mayores en la segunda muestra. 9 meses: Índice P2: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T₄ a los 15-30 días de vida. Índice C2: los niños del grupo 3 presentaron unas concentraciones de tiroglobulina mayores a los 7-15 días de vida. Índice S2: los niños del grupo 4 y del grupo 5 presentaron unas concentraciones menores de T₄ L a los 7-15 días de vida. 12 meses de vida: Índice P3 No se encontraron diferencias significativas. Índice L3: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de TBG menores a los 7 días de vida. Los niños del grupo 4 y 5 presentaron unas concentraciones de T₄ total a los 7 días de vida menores. Los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T₃, T₄ total y TBG a todas las edades. los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de T₃, T₄ total menor a los 15-30 días de vida que el resto de los niños. Índice C3: los niños del grupo 5 presentaron unas concentraciones de T₄ libre menores en la segunda a los 7-15 días de vida. Índice S3: No se encontraron diferencias. Índice QT3: Se encontró un niño del grupo 4 que presentó unas concentraciones menores de T₄ libre en la segunda muestra, T₄ total en la tercera muestra (15-30 días de vida) y en la cuarta muestra. 18 meses de vida: Índice P4, L4 y S4: No se encontraron diferencias. Índice C4: los niños del grupo 3 y 4 presentaron unas concentraciones menores de T₃ a los 7 días de vida. los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T₄ a los 15-30 días de vida. Índice QT4: Se identificó un niño del grupo 4 presentó unas concentraciones mayores de TSH a los 15-30 días de vida, y TBG en la misma muestra inferiores que el resto de los niños. Se identificó un niño del grupo 3 presentó unas concentraciones de TSH a los 15-30 días de vida, TSH y tiroglobulina mayores a los 30 días de vida respecto a los índices S4 y C4. 24 meses de vida: Índice P5: los niños con Tg en la primera semana más alta presentaron menores índices. Índice C5: los niños con TSH más alta durante los primeros 30-60 días de vida presentaron menores índices. los niños con Tg más alta a los 30-60 días más alta presentaron menores índices.

Comentarios: Se encontraron diferencias significativas en los índices de desarrollo psicomotor entre grupos niños que presentaron concentraciones hormonales inferiores a los niños de la misma edad y patología. Por lo que concluimos, que las concentraciones bajas de parámetros tiroideos durante los primeros 60 días de vida, tiene una correlación con los índices de desarrollo psicomotor durante los primeros 24 meses de vida. Los índices que se encontraron relacionados, en mayor número de niños, fueron el índice Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los objetos, índice parcial de len-

guaje y el cociente global de inteligencia. Es importante un seguimiento del desarrollo psicomotor durante al menos los dos primeros años de vida en todos los niños que nazcan con menos de 30 semanas de gestación y se evalúe individualmente a los niños que presentaron concentraciones bajas de tiroxina y otros parámetros tiroideos, durante el periodo neonatal. Proyecto DE Investigación FIS 99/371 años 1999-200.

32 DOS HERMANAS CON HIPOTIROIDISMO Y COREOATETOSIS DEBIDO A UNA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN NKX2.1

E. Vicens-Calvet¹, G. Pérez de Nanclares², N. Potau¹, J.R. Bilbao², A. Carrascosa¹, M. Bargadá¹, R. Coya¹, P. Martul³ y L. Castaño²

Servicio de ¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Unidades de ²Investigación, ³Endocrinología Pediátrica y Hospital de Cruces. Bilbao.

El retardo psicomotor y la sintomatología neurológica en pacientes con Hipotiroidismo Congénito (HC) han sido generalmente atribuidos a una deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo cerebral. Los programas del cribaje neonatal del HC que permiten un diagnóstico y tratamiento precoces y una dosificación correcta de tiroxina han conseguido un desarrollo normal en una gran mayoría de casos. Sin embargo, excepcionalmente en algunos enfermos como en el caso de una mutación en el gen NKX2.1/TTF-1, el resultado es insatisfactorio pese a un adecuado diagnóstico y tratamiento. Se presentan 2 hermanas con esta mutación.

Caso 1: Peso al nacer (PN): 4.300 g. Talla al nacer (TN): 52 cm. Apgar 7/10. Screening. TSH: 186 mUI/l, T₄: 6,5 µg/dl. Hospital de Seguimiento 18 d.), TSH: 16,9 mUI/l, T₄: 9,6 µg/dl. Gammagrafía: Tiroides normotópico con baja captación. Inicialmente se sospechó HC transitorio, pero posteriormente se inició tratamiento debido a valores borderline de TSH y T₄. Las dosis se incrementaron con la edad y actualmente (11 a.) precisa 100 µg/d. A los 15 m. no caminaba aún y posteriormente aparecieron movimientos coreoatetósicos. Actualmente presente un discreto retardo psicomotor. La madre tuvo hipotiroidismo durante el embarazo y actualmente, sin tratamiento, presenta una TSH de 20,2 mUI/l y T₄T y T₄L normales.

Caso 2: Nació 6 años más tarde. PN: 4.330, TN: 50 cm. Screening: TSH: 65,0 mUI/l, T₄: 9,7 µg/dl. Hospital de Seguimiento (19 d.), TSH: 14,3 mUI/l, T₄: 21,2 µg/dl. Se inició el tratamiento a los 2 m. cuando los valores de TSH permanecieron elevados y declinaron los de T₄. Gammagrafía: Tiroides normotópico con poca captación. Su evolución con la aparición de movimientos coreoatetósicos ha sido similar a la de su hermana. La abuela materna había sido diagnosticada de corea.

Estudio genético: Las 2 hermanas y la madre presentaban una delección puntual (2738delC) en heterocigosis en el exón 3 del gen TTF-1/NKX2.1, que provocaba un cambio en el marco de lectura con stop codon prematuro en el aminoácido 380. Existen solo 5 publicaciones anteriores. Estas investigaciones ayudan a esclarecer la etiología del HC.