

# XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Oviedo, 5-6 de mayo de 2005

**PREMIO FUNDACIÓN SEEP 2005  
A LA INVESTIGACIÓN EN HORMONA  
DE CRECIMIENTO Y FACTORES  
RELACIONADOS CON EL CRECIMIENTO  
(PATROCINADO POR  
PFIZER ENDOCRINE CARE)**

**TALLA BAJA IDIOPÁTICA: TRATAMIENTO CON HORMONA  
DE CRECIMIENTO Y/O ANÁLOGOS DE GnRH (aGnRH).  
UN ESTUDIO CONTROLADO**

L. Castro Feijóo<sup>1</sup>, C. Quinteiro<sup>2</sup>, P. Cabanas<sup>1</sup>,  
L. Loidi<sup>2</sup>, T. Arévalo<sup>1</sup>, J. Campbell<sup>1</sup>, F. Vasconcelos<sup>1</sup>,  
J. Barreiro<sup>1</sup> y M. Pombo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Crecimiento  
y Adolescencia. Departamento de Pediatría.

<sup>2</sup>Unidad de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario  
y Universidad de Santiago de Compostela. España.

**Introducción:** El retraso en el crecimiento es, sin duda, un motivo frecuente de consulta. En algunos casos no se puede identificar la etiopatogenia de la talla baja y se clasifica este grupo en la denominada *talla baja idiopática* (TBI). Esta clasificación incluye a los niños con problemas de crecimiento aparentemente no relacionados con deficiencia del gen *GH* ni con alguna otra patología y, por tanto, a los niños con talla baja familiar y/o RCCD. Recientemente, en EE.UU., ha sido autorizada la terapia con GH en estos pacientes. No obstante, la utilización de tratamiento en la talla baja idiopática continúa siendo un asunto controvertido.

**Objetivo:** 1) Determinar la opción terapéutica que consiga el mejor SDS de talla final en niños con talla baja idiopática con criterios de talla baja familiar. 2) Establecer los parámetros que puedan predecir la respuesta terapéutica al tratamiento con GH y/o aGnRH.

**Metodología:** Estudio piloto, abierto, prospectivo, aleatorio y paralelo con tres grupos de tratamiento (10 pacientes/grupo): grupo I: control; grupo II: tratamiento con aGnRH, y grupo III: tratamiento con GH + aGnRH. Los niños/as incluidos cumplen criterios de talla baja familiar y están iniciando el período puberal. Los criterios de inclusión son: edad cronológica (EC)

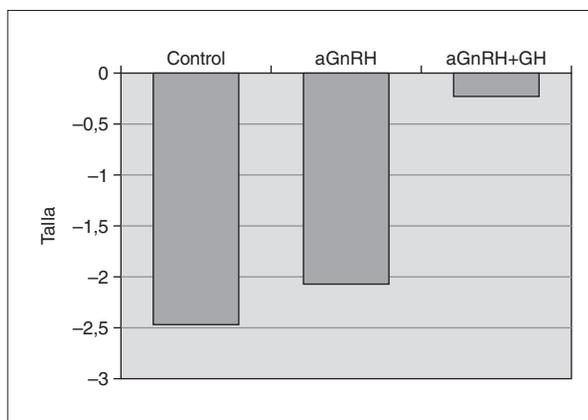
11,5 ± 1 año y estadio puberal (Tanner) M2 y/o P<sub>2</sub> para las niñas y 12,5 ± 1 año y estadio puberal G2 y/o P<sub>2</sub> con testes > 4 ml para los niños. Velocidad de crecimiento ≤ P<sub>50</sub>. Pronóstico de talla adulta (PTA) < P<sub>10</sub>, talla ≤ P<sub>3</sub>. Talla de los padres ≤ P<sub>3</sub> (Tanner). Test de estimulación de GH: normal. Edad ósea +1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 semanas. Peso y talla al nacer ≥ P<sub>3</sub> (Gaidner-Pearson). El estudio ha sido aprobado por el comité de ética y se ha obtenido el consentimiento informado en cada caso. Los pacientes son evaluados cada 3 meses incluyendo exploración auxológica, bioquímica, hormonal y genética (genes *GH* y *RGH*).

**Resultados:** Hasta el momento, los resultados muestran que la mejor opción terapéutica es la del tratamiento combinado (GH + aGnRH).

Durante el seguimiento de los 30 pacientes observamos que al comparar la talla y el PTA, son mejores en el grupo III que en los grupos I y II e incluso superior a lo esperado por familia (talla diana).

Los pacientes de los grupos II y III muestran un enlentecimiento tanto de la maduración ósea como de la sexual que favorece su PTA.

Actualmente, 12 pacientes han alcanzado la talla final: 5 del grupo control (4 niñas y 1 niño), 4 del grupo II (2 niñas y 2 niños) y 3 niñas del grupo III (aGnRH + GH) (fig. 1).



**Figura 1.**

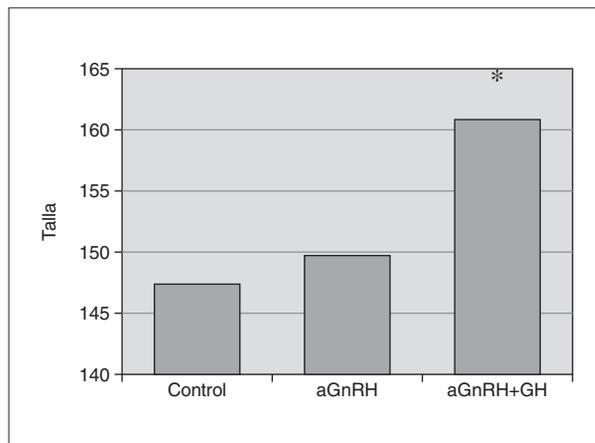


Figura 2.

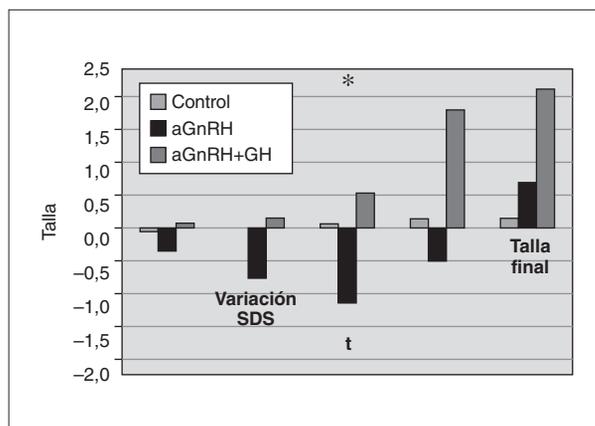


Figura 3.

En las figuras 1, 2 y 3 se ha comparado la evolución (variación del SDS de la talla) y la talla adulta alcanzada en las niñas que han finalizado el estudio. Se observa el cambio significativo del SDS de talla en las pacientes del grupo III al compararlas con las del grupo II y las del grupo control. Estos resultados preliminares sugieren la eficacia del tratamiento combinado en la talla baja familiar. La media de talla adulta alcanzada en el grupo control (I) es de 147,3 cm (coincidente con la talla diana), en el grupo II (aGnRH): 149,7 cm y en las tratadas con aGnRH + GH (III): 160,7 cm.

**Conclusiones:** Los diferentes estudios realizados con relación al tratamiento de la TBI son bastante controvertidos, quizá porque se han efectuado con muestras heterogéneas y sin grupo control. Sin embargo, nuestros resultados alientan el optimismo, pero habrá que esperar al final del estudio para conclusiones definitivas sobre la terapia y los parámetros que permitan seleccionar a los pacientes susceptibles de una mejor respuesta terapéutica. Hasta el momento, los resultados preliminares muestran que el tratamiento combinado con GH y aGnRH incrementan la talla y la talla adulta de los niños con criterios de talla baja familiar. Esto sugiere que este tratamiento podría ser una alternativa terapéutica eficaz en la TBI.

## PREMIO FUNDACIÓN SEEP 2005 A LA INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA (PATROCINADO POR PFIZER ENDOCRINE CARE)

### LA DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL CON MAL CONTROL METABÓLICO INDUCE CAMBIOS EN ASTROCITOS HIPOTALÁMICOS: POSIBLE RELACIÓN CON LA LEPTINA

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

Endocrinología. Universidad Autónoma. Hospital Infantil  
Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

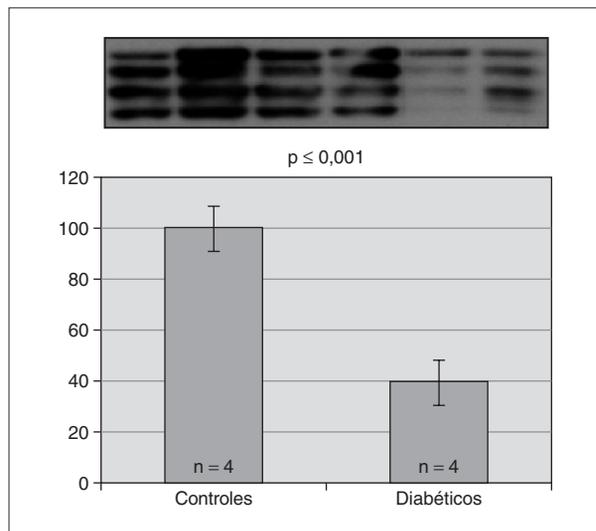
**Introducción:** Los niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM) presentan al inicio de las mismas concentraciones disminuidas de leptina. La leptina interviene en múltiples procesos endocrinos y metabólicos regulados en el hipotálamo (apetito, termogénesis y comienzo de la pubertad, entre otros). La actividad de las células neurosecretoras hipotalámicas varía en respuesta a estímulos que llegan de redes neuronales y astrogliales conectadas funcionalmente. Además, se ha demostrado que la leptina modula las entradas sinápticas en el hipotálamo, lo que podría estar relacionado con los cambios endocrinos y metabólicos mencionados anteriormente.

**Objetivo:** Investigar si se producen cambios en la astroglia hipotalámica de ratas diabéticas, y si éstos podrían deberse, al menos en parte, a los cambios en leptina.

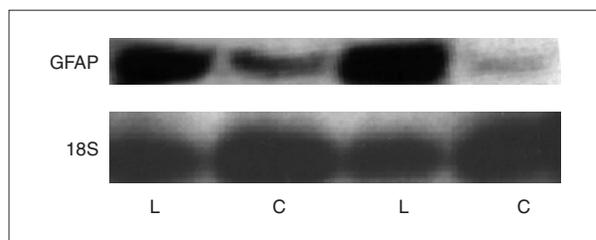
**Material y métodos:** Se indujo diabetes en ratas macho adultas mediante inyección de estreptozotocina (65 mg/kg). Los animales se sacrificaron tras 2 meses de evolución de la diabetes (definida como glucemia > 300 mg/dl). Se extrajo el hipotálamo y se purificó la proteína. Los niveles de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (marcador de astrocitos) se midió mediante *Western blot*. Para determinar si la leptina modula los niveles de GFAP, se implantaron minibombas Alzet intracerebroventriculares (ICV), que liberaban 2 µg de leptina al día durante 3 días en ratas sanas. Los controles recibieron vehículo. Tras sacrificar los animales, se extrajeron los cerebros y se purificó el ARN de los hipotálamos. Los niveles de ARNm de GFAP se determinaron mediante análisis de protección de ARN.

**Resultados:** Como muestra la figura 1, los niveles de GFAP se encuentran significativamente disminuidos en el hipotálamo de las ratas diabéticas ( $p < 0,001$ ). Cuando las ratas sanas recibieron leptina ICV, los niveles de ARNm de GFAP aumentaron significativamente (fig. 2).

**Conclusiones:** Los astrocitos hipotalámicos están modulados por la DM mal controlada. Dado que la leptina estimula la producción de GFAP en este área del cerebro y que la leptina está disminuida en las ratas diabéticas, esta hormona puede estar involucrada en los cambios de los astrocitos y, posiblemente, en las entradas sinápticas del hipotálamo en las ratas diabéticas.



**Figura 1.** Niveles de proteína GFAP en el hipotálamo.



**Figura 2.** Niveles de ARNm de GFAP en el hipotálamo de ratas tratadas ICV con leptina (L) o vehículo (V).

## CRECIMIENTO

### PROBLEMAS EN LA CATALOGACIÓN ANTROPOMÉTRICA DE LA POBLACIÓN INFANTIL: TABLAS DE REFERENCIA LONGITUDINALES ORBEGOZO AIZAGUIRRE, 1985/2004

I. Díez López, A. Rodríguez Estébez, J.I. Montiano Jorge, A. Bosque, E. Tato, A. Bilbao y A. Euba

Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu. Álava, España.

**Introducción:** La elaboración de tablas antropométricas de población infantil en las distintas regiones y comunidades autónomas permite realizar estudios comparativos respecto a estándares habitualmente utilizados en la práctica clínica. Sin embargo, los valores de referencia utilizados en estas catalogaciones también sufren modificaciones, ya que se obtienen sobre estudios de base poblacional, donde los valores normales tienden a ser cada vez mayores.

**Objetivo:** Comparar las nuevas medidas antropométricas de la población escolar de referencia del Estudio de Orbeagozo Aizaguirre en población infantil de Bilbao del año 2004 frente a los valores de referencia habitualmente utilizados en la misma fundación del año 1985.

**Material y métodos:** Se dispone de una muestra de población infanto-juvenil constituida por 600 niños (300 niños y 300 niñas) seguidos entre los 0 y los 18 años, y diseñada como

estudio longitudinal para el análisis y seguimiento de las variables antropométricas de un niño, realizado por la Fundación Faustino Orbeagozo, y publicados en 2004. Para este trabajo se seleccionó las variables peso, talla e IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Para cada una de las variables se realizó el cálculo de la *Z score* tomando como referencia los  $P_{50}$  de cada variable y los valores normales de la tablas de M. Hernández (1985) y su desviación estándar (DE). Se realizó un análisis descriptivo de las variables a través del programa estadístico SPSS, estableciendo como significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Al comparar los nuevos datos antropométricos de referencia del grupo Orbeagozo (año 2004) con los datos referencia del grupo de Orbeagozo (año 1985), para cada uno de los grupos de edad y variables se evidencia los siguientes resultados: La variable peso ha sufrido un incremento importante tanto en niños (de hasta 0,39 DE) como en niñas (de hasta 0,65 DE) a partir de la pubertad ( $p < 0,05$ ). El promedio para todas las edades y ambos sexos es de 0,10 DE. La variable talla en los niños presenta cambios muy dispares para cada grupo de edad sin variación en el cálculo promedio. Mientras que en niñas se ha experimentado un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) en casi todos los grupos de edad de hasta 0,28 DE. El promedio para todas las edades es de 0,10 DE. La variable IMC experimenta a partir de la pubertad un incremento significativo tanto en niños (de hasta 0,34 DE) como en niñas (de hasta 0,28 DE) ( $p < 0,05$ ). El promedio para todas las edades y ambos sexos es de 0,10 DE.

**Conclusiones:** El incremento de peso, talla e IMC experimentado en la población infantil lleva a que se vean modificados los parámetros de normalidad o estándar de referencia. Esto supone que individuos antes catalogados con sobrepeso, en la actualidad podrían catalogarse con peso adecuado; o que individuos catalogados como con talla normal, serían catalogados con talla baja. Este hecho lleva a una reflexión sobre la adaptación de los nuevos estándares de normalidad basados en estudios de base poblacional y evaluación de la frecuencia de reciclaje de las tablas de referencia según cambios socioeconómicos experimentados en nuestra población infantil.

### GEN *GH1* EN POBLACIÓN ADULTA CONTROL: VARIABILIDAD DE LA SECUENCIA Y RELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

C. Esteban Redondo, L. Audí, A. Ulied, A. Pérez-Arroyo, M. Fernández-Cancio, P. Andaluz, R. Arjona, E. Armengol, M. Losada, I. Peña y A. Carrascosa

Unidad de Investigación, Endocrinología Pediátrica y Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.

**Introducción:** Para conocer los mecanismos moleculares implicados en el retraso de crecimiento por deficiencia de GH es necesario realizar el análisis estructural del gen que codifica para esta hormona (*GH1*). Se han descrito varios tipos de mutaciones en el gen *GH1*, desde deleciones hasta cambios concretos, que se asocian con grados variables de deficiencia de secreción de

GH o con la síntesis de moléculas de GH con actividad biológica disminuida. Recientemente, se ha descrito la presencia de puntos polimórficos en la secuencia de las regiones promotora y 5'UTR (n = 16) y en el intrón IV (n = 1).

**Objetivos:** 1) Analizar la secuencia completa del gen *GHI* (abarcando la región promotora, exones e intrones) en controles adultos con el fin de establecer el mapa completo de cambios secuenciales que puedan ser considerados polimorfismos (frecuencia de presentación superior al 1%, SNP) así como aquellos con frecuencias inferiores; 2) analizar las asociaciones entre la talla adulta (distribución de tallas desde -2 SDS hasta  $\pm 2$  SDS) y los genotipos del gen *GHI*.

**Material y métodos:** Controles adultos originarios de la península ibérica sin antecedentes familiares de retraso de crecimiento (n = 238; 127 mujeres y 111 hombres): talla ( $-0,16 \pm 1,1$ ; M  $\pm$  DE); intervalo ( $-2,00$  a  $+1,98$  SDS). Se midieron, pesaron y se obtuvo sangre para análisis de ADN previo consentimiento informado. Se calcularon los parámetros antropométricos con las curvas adecuadas para la edad. A partir del ADN genómico se obtuvo, mediante nested-PCR y secuenciación automática, la secuencia completa y específica de 2.128 pb que comprende la región promotora, los 5 exones y 4 intrones del gen *GHI*. Se han calculado las frecuencias de cambios nucleotídicos, identificando aquellos puntos con frecuencias superiores al 1% (SNP), los diferentes genotipos combinados a que dan lugar y estudiado la asociación con la talla mediante la prueba de  $\chi^2$ .

**Resultados:** Se ha detectado un total de 26 puntos polimórficos: en las regiones promotora y 5'UTR (P1 a P14), en el exón I (P15), en el intrón I (P16 a P18), en el intrón II (P19 a P21), en el exón IV (P22 a P23) y en el intrón IV (P24 a P26). Otros 25 puntos del gen presentan cambios en menos del 1% de los controles. Los puntos polimórficos con mayor variabilidad (P2, P3, P4, P7, P10, y P25) no se asocian individualmente con la talla. Los genotipos en P6 (secuencia en la región promotora reconocida por Pit-1) determinan variación en la talla (disminución de ésta con el cambio de nucleótido en heterocigosis u homocigosis), y el efecto se modula por los polimorfismos P23 (exón IV) y P26 (intrón IV) que se asocian a aumento de la talla ( $p = 0,005$ ). Los genotipos en P12 y en P13 (región 5'UTR) presentes sólo en heterocigosis (5,8 y 5%) se asocian a tallas significativamente más bajas ( $p = 0,02$  y  $p = 0,04$ , respectivamente). P16 y P17 (en el intrón I) presentes en heterocigosis (2,5 y 2,1%) se asocian con tallas significativamente más altas ( $p = 0,007$  y  $p = 0,008$ , respectivamente, y  $p = 0,02$  combinados). Alguno de los puntos con frecuencia de presentación  $< 1\%$  (un total de 25) se asocia también significativamente con la talla (P27 en intrón 1 con talla baja;  $p = 0,03$ ). Los genotipos resultantes de la combinación en cada individuo de todos los SNP se distribuyen en 149 diferentes combinaciones. De éstas, sólo 2 tienen una frecuencia superior al 5% (8,4 y 6,7%, respectivamente), abarcando todo el rango de tallas. De los 238 controles, 119 (50%), presentan un genotipo combinado diferente para cada uno de ellos.

**Conclusiones:** El mapa de polimorfismos en el gen *GHI* de la población adulta control que abarca todo el rango de tallas

normales presenta una gran variabilidad. El análisis de las asociaciones con las tallas demuestra que algunos polimorfismos contribuyen a la determinación de la talla adulta. El análisis de la secuencia de *GHI* en los pacientes con retraso crónico de crecimiento, deficiencia de GH y/o buena respuesta al tratamiento con GH deberá tener como referencia el complejo mapa polimórfico. Para determinar qué cambios secuenciales pueden ser susceptibles de asociación con el fenotipo, se deberán llevar a cabo estudios funcionales *in vitro*.

#### LA VITAMINA D REGULA LA EXPRESIÓN DE LOS GENES DE IGF-I, IGFBP-3, IGF-IR Y GHR EN EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO HUMANO

M. Fernández Cancio<sup>1</sup>, P. Andaluz<sup>1</sup>, N. Torán<sup>2</sup>, C. Esteban<sup>1</sup>, A. Carrascosa<sup>1</sup> y L. Audí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Endocrinología Pediátrica y <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** La vitamina D (vit. D) actúa modulando el crecimiento y la diferenciación celulares. El cartílago de crecimiento y el hueso son tejidos diana para la vit. D y los estados de deficiencia de esta hormona provocan, durante la infancia, raquitismo caracterizado por un ensanchamiento de la placa epifisaria en la que aumenta la zona de condrocitos hipertróficos y disminuye la zona proliferativa. Así mismo, disminuye el proceso de osteogénesis y el depósito de mineral calcio. En los estados de resistencia a la vit. D (humanos y ratón VDR<sup>-/-</sup>) se produce un retraso de crecimiento. Se desconocen los mecanismos celulares implicados en estos procesos, así como los efectos de la vit. D en el cartílago de crecimiento fetal humano.

**Material y métodos:** Se han realizado experimentos de incubación de condrocitos procedentes de epífisis fetales humanas obtenidas en un primer pase de cultivo. El protocolo de incubación ha consistido en mantener las células en un estado de privación durante 48 h seguido de incubación con vit. D en las concentraciones de  $10^{-11}$  a  $10^{-6}$  M con o sin la adición de IGF-I (100 ng/ml) o GH (500 ng/ml). Se ha determinado la proliferación celular mediante la incorporación de timidina tritiada al ADN y analizado la regulación de la expresión génica de factores de crecimiento, receptores, factores de transcripción y proteínas de matriz intercelular tras extracción del ARN total y cuantificación por PCR cuantitativa en tiempo real.

**Resultados:** La vit. D inhibe la proliferación celular desde la concentración más baja ( $10^{-11}$  M) siendo de forma concentración dependiente (33% a  $10^{-6}$  M;  $p = 0,0004$ ). El IGF-I, por el contrario, estimula significativamente la proliferación (386%;  $p = 0,04$ ) y consigue revertir la inhibición producida por la vit. D a  $10^{-6}$  M (275%). GH sola y adicionada a la vit. D no tiene ningún efecto sobre la proliferación (88 y 41%, respectivamente). La vit. D a concentraciones elevadas inhibe la expresión del factor de transcripción SOX9 (62%;  $p = 0,01$ ), del COL2A1 (61%) y de la proteína de matriz Aggrecan (30%;  $p = 0,03$ ). Por el contrario, estimula la expresión de IGF-I (331%), de IGFBP-3 (204%), de IGF-IR (151%) y de GHR (215%;  $p = 0,04$ ). En concentraciones fisiológicas sólo se obser-

va una discreta estimulación de la expresión de IGFBP-3 (136%). La adición de IGF-I no consigue rescatar la inhibición que la vit. D provoca sobre la expresión de SOX9 (33%;  $p = 0,01$ ) pero sí consigue rescatar la inhibición sobre la expresión de COL2A1 y Aggrecan. El IGF-I potencia la estimulación que la vit. D produce sobre la expresión de IGF-I y de IGFBP-3 (397%;  $p = 0,02$ ) y anula la estimulación de la expresión de IGF-IR. Así mismo, la GH potencia el efecto de la vit. D sobre la estimulación de la expresión de IGF-I (1877%).

**Conclusiones:** La inhibición de la proliferación celular por vit. D de forma creciente a partir de concentraciones fisiológicas parece independiente de la regulación del sistema IGF y GHR, puesto que inhibe la proliferación de forma muy significativa y estimula en paralelo la expresión de los genes de este sistema. El IGF-I en estas condiciones sigue siendo capaz de estimular la proliferación suprimiendo la inhibición provocada por la vit. D. Ésta estimula la expresión de los genes *IGF-I*, *IGFBP-3*, *IGF-IR* y *GHR*. La presencia de vit. D permite que la GH estimule la expresión del gen *IGF-I*; este efecto depende, con toda probabilidad, del incremento de expresión de GHR producido por la vit. D. En estados de déficit de vit. D la expresión de los genes del sistema IGF y GHR podría estar inhibida en el cartílago de crecimiento.

#### IDENTIFICACIÓN DE DELECCIONES DE AMPLIO RANGO EN EL EXTREMO DISTAL 3' DEL GEN *SHOX* EN PACIENTES CON DISCONDROSTEOSIS DE LÉRI-WEILL (DLW) Y TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI)

K.E. Heath, S. Benito Sanz, D. Gorbenko del Blanco, M. Aza Carmona, A. Campos Barros y J. Argente

Endocrinología. Universidad Autónoma.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

El gen *SHOX*, localizado en la región pseudoautosómica (PAR1) de los cromosomas X e Y, codifica una proteína homeodominio que actúa como factor de transcripción en la regulación del crecimiento esquelético. Mutaciones del gen *SHOX* o deleciones parciales de los cromosomas X e Y que afecten al gen *SHOX* producen haploinsuficiencia del mismo, asociada con un fenotipo variable de talla baja con anomalías esqueléticas características de la discondrosteosis de Léri-Weill (DLW), displasia mesomélica de Langer (DML) y talla baja idiopática (TBI). Se ha estimado que ~50% de los pacientes con DLW exhiben una anomalía en el gen *SHOX*, mientras que en el 50% restante no se han detectado alteraciones en el mismo, y se desconoce el defecto molecular causante de la talla baja y la discondrosteosis. Estudios recientes en nuestro laboratorio han podido detectar, sin embargo, la presencia de deleciones amplias de rango variable en el flanco distal 3' del gen *SHOX* en familias con DLW y TBI. En todos los miembros afectados las deleciones, sin afectar al gen *SHOX*, segregan con el fenotipo, lo que sugiere la existencia bien de un posible *locus* distal de control transcripcional de *SHOX*, o bien de un *locus* alternativo en la región PAR1 que, independientemente de *SHOX*, tendría un efecto modulador o regulador del crecimiento esquelético. Mediante el programa *Tandem Repeat Finder* (<http://c3.biomath.mssm.edu/trf.html>), hemos diseñado un nuevo panel de 15 microsatélites marcadores en la región PAR1 que nos ha permitido cartografiar y delimitar la amplitud de la secuencia genómica de la región PAR1 afectada por la deleción con el fin de identificar la región donde se encuentra el posible *locus* de control transcripcional del gen *SHOX* o locus alternativo involucrado (karen heath@uam.es).

#### ESTUDIO LONGITUDINAL DEL SISTEMA IGF (IGF-I TOTAL, IGF-I LIBRE, IGFBP-3, IGFBP-1 E IGFBP-2) EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (DM) TIPO 1

DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE EVOLUCIÓN

J.I. Labarta<sup>1</sup>, M. Martínez<sup>1</sup>, I. Fernández<sup>1</sup>, M. Rodríguez<sup>1</sup>, A. Guayar<sup>2</sup>, E. Mayayo<sup>1</sup> y A. Ferrández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Diabetes.  
<sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

**Introducción:** Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas transportadoras (IGFBP) presentan una regulación multifactorial dependiendo principalmente de la GH y del estado nutricional, así como de la situación metabólica y hormonal del paciente. Se han realizado estudios transversales del sistema IGF en niños con DM-1 con resultados no siempre concordantes pero no se han realizado estudios longitudinales a largo plazo.

**Objetivos:** 1) Determinar las alteraciones del sistema IGF en niños con DM-1 en el estado inicial insulino pénico e investigar de manera longitudinal su evolución. 2) Estudiar el comportamiento del sistema IGF en función del control metabólico. 3) Conocer la influencia del estado de cetoacidosis y de la reserva insulínica en el sistema IGF.

**Pacientes y métodos:** Cincuenta y ocho pacientes con DM-1 (36 niños y 22 niñas), 39 prepuberales (edad: 6,2 [3,2] años) y 19 puberales (edad: 12,9 [0,9] años), controlados longitudinalmente en la misma Unidad durante un período de un año en 42 pacientes y durante 2 años en 22. Se han determinado la concentración de IGF-I total (IRMA, Nichols), IGF-I libre (IRMA, DSL), IGFBP-3 (IRMA, DSL), IGFBP-1 (IRMA, DSL) e IGFBP-2 (RIA, DSL) al inicio, una semana y a los 3, 6, 12 y 24 meses de evolución. Los resultados se expresan en SDS: IGF-I total e IGFBP-3 con relación a valores propios de referencia y para IGF-I libre, IGFBP-1 e IGFBP-2 con relación a valores de normalidad publicados. Estudio estadístico: estudio de normalidad, medidas descriptivas, comparación de medias y relación entre variables. Significación estadística:  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 1. Estudio del sistema IGF a lo largo del tiempo:

	Basal	1 semana	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
IGF-I total	-1,34 (1,2)	-0,28 (1,4)	0,05 (1,5)	0,21 (1,6)	-0,36 (1,2)	-0,51 (0,9)
IGF-I libre	0,44 (2,0)	0,86 (2,0)	0,98 (2,0)	1,61 (2,3)	1,36 (1,9)	2,44 (1,6)
IGFBP-3	-0,25 (1,3)	0,14 (1,2)	0,29 (1,3)	0,46 (1,3)	0,19 (0,8)	0,26 (1,0)
IGFBP-1	24,8 (21,9)	27,8 (14,5)	18,7 (13,7)	19,3 (15,2)	20,2 (16,1)	23,2 (18)
IGFBP-2	1,78 (1,5)	2,16 (1,5)	1,03 (1,2)	1,10 (1,3)	1,38 (1,3)	1,53 (1,6)

La concentración de IGF-I total, IGF-I libre, IGFBP-3, IGFBP-1 e IGFBP-2 varían de manera significativa a lo largo del tiempo. Los niveles basales de IGF-I total, IGF-I libre e IGFBP-3 es bastante menor que en el resto de los tiempos considerados. Los niveles de IGFBP-1 y de IGFBP-2 basales y a la semana son significativamente mayores que en el resto de tiempos. Al comparar los valores del sistema IGF con la normalidad se encuentra que: *a)* la concentración de IGF-I total basal y a los 24 meses es significativamente menor; *b)* la concentración de IGF-I libre es bastante mayor en todos los tiempos salvo en el punto basal; *c)* la concentración de IGFBP-3 a los 6 meses está más elevada, y *d)* la concentración de IGFBP-1 e IGFBP-2 está significativamente elevada a lo largo de toda la evolución. Al estudiar la influencia del factor metabólico considerando dos grupos (mejor control: niveles de HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% frente a peor control: niveles de HbA<sub>1c</sub> > 7%) no se han encontrado diferencias para ningún parámetro estudiado salvo para el valor de IGFBP-3 en el punto basal y de IGF-I libre a los 6 y 24 meses.

#### 2) Estudio del sistema IGF al inicio:

	IGF-I total	IGF-I libre	IGFBP-3	IGFBP-1	IGFBP-2
<i>Efecto del factor cetoacidosis (CAD)</i>					
CAD ausente n30	-1,2 (1,3)	1,2 (2,1)*	0,2 (1,3)*	20,5 (20,8)	2,0 (1,4)
CAD presente n21	-1,7 (0,8)	-0,7 (1,3)*	-1,0 (1,2)*	30,8 (22,6)	1,3 (1,5)
<i>Efecto del grado de reserva insulínica:</i>					
<i>G1 (péptido C &gt;= 1) y G2 (péptido C &lt;= 1)</i>					
G1: mayor reserva n11	-1,2 (1,3)	0,9 (2,2)	0,1 (1,1)	10,4 (11,0)	1,5 (1,4)
G2: menor reserva n31	-1,5 (1,0)	0,3 (2,1)	-0,3 (1,4)	29,0 (24,0)	1,6 (1,4)

En el efecto del factor cetoacidosis se encuentran diferencias significativas al comparar los niveles de IGF-I libre e IGFBP-3. Mientras que la concentración de IGF-I total, IGF-I libre e IGFBP-3 es superior en los pacientes con mayor reserva insulínica, pero no de manera significativa. La de IGFBP-1 es superior en los pacientes con menor reserva insulínica.

*Relación entre el sistema IGF y la situación metabólica al inicio.* La cantidad de pH y bicarbonato tiene una correlación positiva y significativa con la de IGF-I total, IGF-I libre e IGFBP-3 y negativa con la de IGFBP-1. Se encuentra una correlación significativa y positiva entre la concentración de glucemia y de IGFBP-1. Existe una correlación negativa y significativa entre la del péptido C y de IGFBP-1.

**Conclusiones:** La concentración del sistema IGF varía de manera significativa a lo largo del tiempo existiendo al inicio concentración menor de IGF-I total, IGF-I libre e IGFBP-3 y mayor de IGFBP-1 e IGFBP-2. La concentración de IGFBP-1 está muy elevada a lo largo de todo el período evolutivo, reflejando una pobre insulinización portal a pesar del tratamiento. En las condiciones actuales de tratamiento optimizado la variación en el control metabólico no influye de manera significativa en la concentración del sistema IGF. La presencia de cetoacidosis se asocia con una disminución significativa de IGF-I libre y de IGFBP-3 y se demuestra al inicio una correlación negativa entre la concentración de insulina y de IGFBP-1.

## RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 182 PACIENTES

J.I. Labarta Aizpún, E. Bello, E. Mayayo,  
A. Ferrández-Longás y Grupo Colaborador

Unidad de Endocrinología y Diabetes. Hospital Infantil  
Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

**Introducción:** El presente trabajo tiene como objetivo evaluar el estado en la edad adulta de pacientes afectados de déficit de 21 hidroxilasa (D21OH) con relación al crecimiento y talla adulta, composición corporal (obesidad), función gonadal y fertilidad.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo. Criterio de inclusión: paciente afectado de D21OH con talla adulta (TA) alcanzada. Datos recogidos: sexo, forma clínica, edad de inicio del tratamiento, talla genética (TG), talla y peso en la primera infancia, al inicio de la pubertad y en la edad adulta, edad de inicio de la pubertad, edad de menarquia, función gonadal (nódulos testiculares y regularidad de las reglas), fertilidad y relaciones de pareja. Grupo total: n = 182 con una edad media de 21,01 (5,7) años (52 varones = 28,5%, y 130 mujeres = 71,4%). Forma clásica (CL): n = 107; *a)* pérdida salina (PS): n = 82 (76,6%): 32 varones (39%), 50 mujeres (61%), y *b)* virilizante simple (VS): n = 25 (23,4%): 9 varones (36%), y 16 mujeres (64%). Forma no clásica (NCL): n = 75: 11 varones (14,6%) y 64 mujeres (85,4%). Estudio estadístico: medidas descriptivas, comparación de medias y estudio de correlaciones (significación estadística p < 0,05).

**Resultados:** 1. *Talla adulta y talla genética* (se expresan en SDS en relación a la población control):

	Talla adulta	Talla genética	TA-TG
Forma CL	-1,4 (1,0) n107	-1,1 (0,8) n86	-0,25 (1,03) n86
Forma NCL	-0,68 (1,1) n75	-0,74 (0,7) n66	0,18 (1,0) n66
Forma CL-PS	-1,51 (1,0) n82	-1,05 (0,8) n63	-0,32 (1,0) n63
Forma CL-VS	-1,21 (1,0) n25	-1,1 (0,6) n23	-0,05 (0,9) n23
Varones CL	-1,7 (0,9)* n41	-1,01 (0,7)* n34	-0,6 (0,9) n34
Mujeres CL	-1,22 (1,08)* n66	-1,1 (1,08) n52	0,01 (0,9) n52

Se encuentran diferencias significativas al comparar la TA de las formas CL frente a formas NCL, la TA y la TG de las formas CL-PS, la TA y la TG de los varones CL, y la TA de varones CL frente a mujeres CL.

2. *Patrón de crecimiento de las formas clásicas.* Comparación del incremento de talla en cm entre pacientes CL y controles (Co) dividiendo el crecimiento en tres períodos: de RN a los 3 años; 3 años hasta inicio pubertad (S2) y desde S2 hasta talla adulta (TA): media (DE) cm.

		RN-3 a (cm)	3 a-S2 (cm)	S2-TA (cm)
Varones	Controles	46,1 (3,0)	53,6 (5,0)	26,05 (4,4)
	Pacientes CL	42,1 (4,4)	52,1 (6,7)	20,8 (6,6)
	Diferencia CL-Co	-3,9 *	-1,5	-5,2 *
Mujeres	Controles	45,2 (2,6)	47,1 (5,3)	20,1 (4,6)
	Pacientes CL	40,0 (4,9)	48,9 (6,1)	16,8 (5,5)
	Diferencia CL-Co	-5,2*	1,8	-3,3*

\*p < 0,05 diferencias significativas entre los dos grupos.

En el grupo total CL se ha encontrado una correlación negativa ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,02$ ) entre el IMC a los 3 años y la diferencia entre TA-TG y una correlación positiva ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) entre TA y TG.

3. **Obesidad.** El 27,8% de los pacientes con forma CL-PS presentaron obesidad ( $IMC > 25$ ) frente a un 4,1% de las formas CL-VS y un 5,5% de las formas NCL. Dentro de las formas CL, el 28,9% de los varones presentaron obesidad frente a un 18,4% de las mujeres.

#### 4. Función gonadal.

Mujeres	Reglas regulares	Reglas irregulares	Edad inicio S2	Edad de menarquia
CL	62%	38%	10,7 (1,5) años	14,07 (2,1) años*
NCL	74,5%	25,5%	9,8 (1,1) años*	12,2 (0,8) años*

\*Diferencias significativas con la población control.

Varones	CL: edad inicio S2	NCL: edad inicio S2
	11,2 (2,3) años*	11,8 (0,9) años*

\*Diferencias significativas con la población control.

De un total de 28 casos, 8 (28,5%) presentaron nódulos testiculares: PS  $n = 6$ ; VS  $n = 1$ ; NCL  $n = 1$ .

5. **Relaciones de pareja y fertilidad.** El 53,8% de las mujeres con forma CL tenían pareja heterosexual (PS: 46,4% y VS: 72,7%). Otras 2 mujeres tenían pareja homosexual (3,6%), como un varón (1,9%). Con relación a la fertilidad, 10 pacientes (13,6%) con forma CL presentaron descendencia (6 varones y 4 mujeres) de los cuales 3 tenían PS (3 varones y ninguna mujer) y 7 eran VS (3 varones y 4 mujeres).

**Conclusiones:** 1) Se ha observado menor frecuencia de varones en todas las formas clínicas, lo que sugiere que muchos de ellos quedan sin diagnosticar y esto supone un riesgo importante de mortalidad en las formas de PS. 2) Los pacientes afectados de forma CL alcanzan una talla adulta en el límite bajo de la normalidad pero dentro de lo esperado para su rango genético, y son peores los resultados en las PS y en los varones. 3) El patrón de crecimiento espontáneo de las formas CL muestra una pérdida de talla significativa en los dos períodos de máximo crecimiento (primera infancia y pubertad) lo que exige optimizar al máximo el tratamiento en esas fases. 4) Los pacientes afectados de forma CL de PS presentan en la edad adulta una tendencia hacia la obesidad, especialmente los varones. 5) La mayoría de las mujeres presentaron reglas regulares y tenían pareja heterosexual el 53% de las mismas, y destaca que ninguna mujer del estudio con PS ha tenido descendencia. 6) La presencia de nódulos testiculares es una complicación poco estudiada; se ha encontrado en un 28,5% de los varones y es más frecuente en las formas de PS.

**Grupo colaborador:** M. Gussinyé (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona;  $n = 54$ ), J.I. Labarta, E. Bello, E. Mayayo, A. Ferrández (Hospital Miguel Servet, Zaragoza;  $n = 33$ ), P. Martul (Hospital de Cruces, Bilbao;  $n = 27$ ), L. Castro, P. Cabanas, J. Barreiro, M. Pombo (Hospital Clínico, Santiago de Compostela;  $n = 17$ ), A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías (Hospital Virgen de la Arrixaca,

Murcia;  $n = 12$ ), C. Luzuriaga (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander;  $n = 7$ ), I. Rodríguez (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife;  $n = 6$ ), M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid;  $n = 5$ ), J. Prieto, E. Álvarez (Hospital Clínico, Salamanca;  $n = 5$ ), L. Ibáñez (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona;  $n = 3$ ), M.V. Marcos (Hospital de Terrassa, Barcelona;  $n = 3$ ), J. Sánchez del Pozo (Hospital 12 de Octubre, Madrid;  $n = 3$ ), V. Borrás (Hospital de Granollers, Barcelona;  $n = 2$ ), J. Ramírez Fernández (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares;  $n = 2$ ), F. Aleixandre Blanquer (Hospital de Elda, Alicante;  $n = 1$ ), F. Calvo (Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia;  $n = 1$ ), L. Blasco (Hospital de Sagunto, Valencia;  $n = 1$ ).

### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO (BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS Y ENCLAVAMIENTO MEDULAR) RESULTADOS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRAS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

M.P. Gutiérrez Díez, D. Montes Bentura, F. Jiménez Fernández, J.I. Parra, M.L. Lorente y P. Donado Palencia

Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

**Introducción:** La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por fracturas que condicionan de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes. Se han descrito diferentes tipos, y muchas veces es difícil incluir a un paciente en un determinado grupo por la gran variabilidad clínica. Su tratamiento va dirigido a disminuir el número de fracturas y a conseguir la mejor capacidad funcional motora, ya que en la actualidad no existe tratamiento curativo. Nuestro objetivo fue analizar la evolución clínica de 14 pacientes con OI tratados con bifosfonatos intravenosos y enclavamiento intramedular que corrige la deformidad alineando el hueso y aumentando la resistencia mecánica.

**Material y métodos:** Se inicia el estudio en enero de 2000 con 9 pacientes (3 con OI tipo III, 4 con OI tipo VI y 2 con OI tipo I). Posteriormente, se añaden 5 (tipos III y IV), 2 por no mejoría con bifosfonatos por v.o. De los 14 casos incluidos, 6 son varones y 8 niñas. En 3 de los casos existen antecedentes familiares de OI. La edad cronológica de comienzo fue desde 15 días hasta 12 años. El número de ciclos de tratamiento varía entre 3 y 6 por año, con relación a la edad del paciente. Se les administró pamidronato disódico con una dosis variable según su edad (0,5-1 mg/kg/dosis, en la que la primera del primer ciclo es la mitad de las dosis posteriores), durante 3 días consecutivos, junto con un aporte extra de vitamina D (400 U) y calcio (800-1.000 mg) por día. Los criterios de inclusión han sido: fracturas espontáneas frecuentes, dolor óseo crónico que condicionaba su movilidad y no respuesta a bifosfonatos por v.o. Se les determina: análisis de sangre, calcio iónico (antes y después de cada ciclo), bioquímica completa, aclaración de creatinina, uroanálisis y concentración de PTH (antes de cada ciclo), edad ósea y densitometría ósea (cada 12 meses) y ecografía abdominal (cada 6 meses).

**Resultados:** 1) Ninguno ha presentado fracturas espontáneas desde que iniciaron el tratamiento con pamidronato. Tres pacientes han presentado fracturas postraumáticas por aumento de su actividad física. 2) Todos han presentado hipocalcemia asin-

tomática en algunos de los ciclos y ninguno hipercalciuria. 3) Un paciente ha presentado leucocitosis (16.000-36.000/ $\mu$ l) desde el inicio del tratamiento a la edad de 3 meses. 4) En un paciente ha aparecido después del sexto ciclo mínima litiasis renal, que no se ha modificado hasta la actualidad (undécimo ciclo). 5) La edad ósea no se ha acelerado en ninguno. 6) Exceptuando dos pacientes que caminan con bastones, el resto realiza una vida normal para su edad. 7) Ha aumentado la masa ósea de todos. 8) Un total de 12 pacientes presentaron al inicio del primer ciclo, fiebre y dolor articular (recordando un síndrome seudogripal); en dos de ellos se acompañó de diarrea. 9) Los niños de más edad refieren que a los 3-3,5 meses de recibir el ciclo vuelven a tener dolor, y hasta entonces permanecen asintomáticos. 10) En todos se objetiva un incremento de los niveles de LDH (máximo 3.000) con normalización del resto de los parámetros bioquímicos.

**Conclusiones:** El tratamiento combinado de bifosfonatos por vía intravenosa junto al enclavamiento intramedular supone una mejoría espectacular en la calidad de vida de estos pacientes (disminuye el número de ingresos, se incrementa su actividad física, disminuye el absentismo escolar, etc.). Aunque sólo uno de los pacientes presentó como complicación a largo plazo una litiasis renal asintomática sin hipercalciuria, proponemos la inclusión en el protocolo de seguimiento de estos niños la realización periódica de una ecografía abdominal.

## DIABETES

### EVOLUCIÓN CLÍNICA DE 10 PACIENTES CON HIPERINSULINISMO NEONATAL PERSISTENTE (HNP) DEBIDO A MUTACIONES EN LOS GENES DEL RECEPTOR DE LAS SULFONILUREAS-CANAL DE POTASIO (*ABCC8*, *KCNJ11*)

M. Gussinyer, A.F. Marmiesse, M. Clemente, R. Cebrián, D. Yeste, M.A. Albisu, E. Armengol, M. Losada y A. Carrascosa

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Objetivos:** 1) Evaluar la aparición de disfunción secretora de insulina (DSI) en pacientes con HNP no sensibles a diazóxido, mediante monitorización continua de glucosa. 2) Realizar un estudio molecular de los genes que codifican para las subunidades del canal de K de la célula beta pancreática (subunidades SUR1 y Kir6,2, genes *ABCC8* y *KCNJ11*).

**Pacientes y métodos:** Un total de 10 pacientes con HNP, no diazóxido sensibles, de edades comprendidas entre 4 meses y 29 años. De éstos, 8 siguieron tratamiento conservador y en dos se realizó pancreatectomía subtotal.

Monitorización de glucosa intersticial con monitor CGMS, anualmente desde el año 2003. Evaluación de la edad de aparición de la disfunción secretora de insulina (DSI). DSI: alternancia de episodios de hiperglucemias (glucosa > 150 mg/dl) e hipoglucemias (glucosa < 50 mg/dl) en el mismo registro. Estudio de los genes *ABCC8* y *KCNJ11* mediante secuenciación directa de muestras de ADN leucocitarios.

**Resultados:** Un total de 6 pacientes presentaron DSI con 2, 6, 11, 13, 14 y 17 años. De ellos, los 2 primeros presentaron muta-

ciones en el canal de potasio en homocigosis y los 4 últimos en heterocigosis. A los pacientes que presentaron la DSI a los 11 y 17 años se les había realizado una pancreatectomía subtotal a las edades de 21 días y 9 meses, en ambos la lesión anatómica fue por inmunohistoquímica de nesidioplasia difusa. Un paciente homocigoto evolucionó a diabetes mellitus (anticuerpos negativos) y fue insulizado con 24 años. En este paciente no se realizó monitorización continua de glucosa previa al inicio de la diabetes. Tres pacientes presentaron una monitorización de glucosa normal (no hipoglucemias/hiperglucemias) a las edades de 4 meses, 18 meses y 3 años. De ellos, los 2 primeros presentaron la mutación en homocigosis y el último, en heterocigosis. Todas las mutaciones se observaron en el gen *ABCC8*. No se encontraron alteraciones en el gen *KCNJ11* en ningún paciente.

**Conclusión:** El 70% de los pacientes con HNP evolucionaron a DSI o diabetes mellitus. En el 30% de pacientes la DSI todavía no se ha presentado, pero no puede descartarse su aparición en el futuro. No parece existir relación entre el fenotipo y el genotipo, ya que el registro de glucosa fue normal en uno de los pacientes heterocigotos y en dos de los homocigotos.

### NIVELES CIRCULANTES DE ADIPONECTINA, RESISTINA Y GHRELIN ACILADO EN NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1 AL DIAGNÓSTICO. CAMBIOS TRAS TERAPIA INSULÍNICA

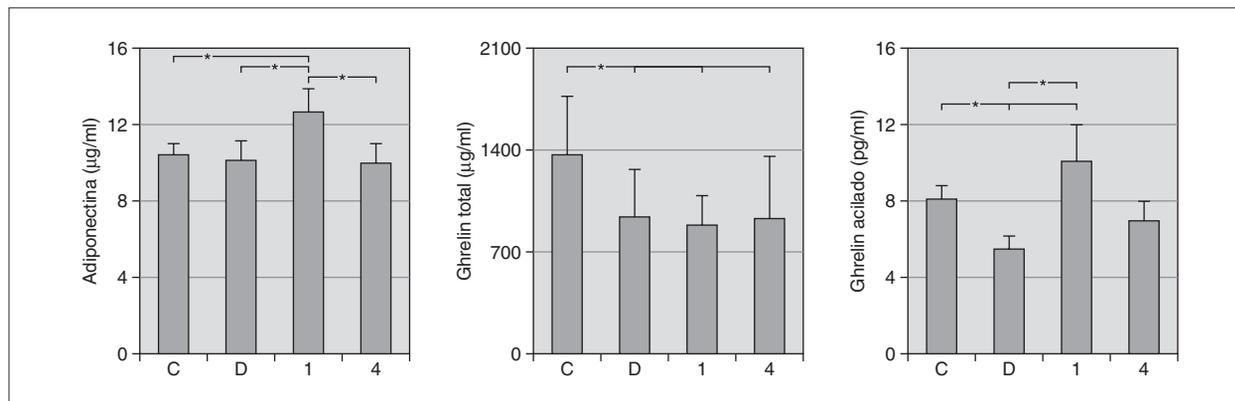
G.A. Martos Moreno, V. Barrios, L. Soriano-Guillén, A.M. Lechuga-Sancho, M.T. Muñoz y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por un incremento de la lipólisis y disminución del tejido adiposo, resultante de la infrautilización de los hidratos de carbono como fuente energética. Debido a su acción hiperglucemiante, el péptido ghrelina y, en especial, su fracción acilada, podría estar incluido entre los mecanismos adaptativos a esta alteración. Del mismo modo, la adiponectina y la resistina, por su relación con la sensibilidad a la acción de la insulina y con el contenido de grasa corporal, podrían estar implicadas en el mecanismo patogénico de esta enfermedad.

**Objetivos:** 1) Determinar las posibles modificaciones en las concentraciones séricas de adiponectina, resistina y ghrelina activo en pacientes diabéticos tipo 1 en el momento del diagnóstico. 2) Analizar la evolución de las concentraciones de los mismos a lo largo de los primeros 4 meses de terapia insulínica.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 20 pacientes prepúberales (Tanner I, 10 niños y 10 niñas) en el momento del diagnóstico y tras 1 y 4 meses de evolución, tratados mediante un régimen intensivo mixto de insulina intermedia NPH y análogo Lispro vía subcutánea. Se determinaron el índice de masa corporal (IMC), las concentraciones séricas de adiponectina, resistina, ghrelina total y su fracción acilada en ayunas. La concentración de adiponectina, ghrelina total y acilado se cuantificaron mediante radioinmunoensayo y los de resistina por enzoinmunoanálisis (Linco®, EE.UU.). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron inferiores al 10%.



**Figura 1.** C: control Tanner 1; D: diagnóstico; 1: 1 mes; 4: 4 meses; \* $p < 0,05$ .

**Resultados:** El IMC experimentó un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) tras el tratamiento con insulina ( $-0,85 \pm 0,97$ ,  $-0,16 \pm 0,86$  y  $-0,14 \pm 0,99$  DE al diagnóstico, 1 y 4 meses, respectivamente). Los niveles de adiponectina y resistina fueron normales al diagnóstico, mientras que los de ghrelin total y acilado estaban significativamente disminuidos ( $p < 0,05$ ). Tras el tratamiento insulínico no se observaron cambios en los niveles de ghrelin total y resistina, mientras que los de adiponectina y ghrelin activo presentaron un incremento significativo al mes de tratamiento ( $p < 0,05$ ), con normalización posterior (fig. 1).

**Conclusiones:** 1) Los cambios de adiponectina son independientes de las modificaciones en el IMC y requieren mayor investigación. 2) Las modificaciones de la concentración de ghrelin acilado sugieren una sensibilidad precoz de este péptido a las variaciones en la glucemia.

#### RETINOPATÍA EN JÓVENES ADULTOS CON DIABETES TIPO 1 DE INICIO EN LA INFANCIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

M. Oyarzábal Irigoyen<sup>1</sup>, M.J. López<sup>2</sup>, M. Rodríguez<sup>3</sup>, I. Rica<sup>4</sup>,  
R. Barrio<sup>5</sup>, M. Gussinyè<sup>6</sup>, F. Hermoso<sup>7</sup>, C. Luzuriaga<sup>8</sup>,  
A. Gómez-Gila<sup>9</sup>, I. González<sup>5</sup>, A. Sola<sup>1</sup>, M. Chueca<sup>1</sup> y S. Berrade<sup>1</sup>

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino.

Unidades de Diabetes Pediátricas de Hospitales: <sup>1</sup>Pamplona,

<sup>2</sup>Valencia, <sup>3</sup>Zaragoza, <sup>4</sup>Bilbao, <sup>5</sup>Madrid, <sup>6</sup>Barcelona,

<sup>7</sup>Valladolid, <sup>8</sup>Santander y <sup>9</sup>Sevilla. España.

**Introducción:** La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más frecuente y precoz en la diabetes tipo 1, y es la primera causa de ceguera en países occidentales. Su detección es fácil por métodos sensibles, y puede ser reversible en fases tempranas. Se ha estimado una prevalencia de RD del 50% a los 10 años de evolución.

La calidad del control metabólico y la pubertad tienen una gran influencia en la aparición y progresión de RD (DCCT).

**Objetivos:** Estimar la prevalencia de RD en jóvenes adultos diabéticos controlados evolutivamente en 10 U de Diabetes Pediátrica, de los que disponemos de datos recientes de su historia clínica (de nuestros servicios o de los de adultos). Analizar la influencia del control metabólico ( $HbA_{1C}$ ), específicamente en la pubertad, así como la del tiempo de evolución en la aparición de RD.

**Material y métodos:** Muestra de 515 jóvenes-adultos diabéticos (240 hombres y 275 mujeres), edad media:  $22 \pm 4,5$  años, edad al inicio:  $9,2 \pm 4$  años y tiempo de evolución diabetes:  $13 \pm 5,5$  años con exámenes oftalmológicos (fondo de ojo, retinografía o AGF) periódicos y disponible el del último año. Se utiliza la clasificación de RD según la guía de consenso de la ISPAD (2000).

Los valores de  $HbA_{1C}$  puberal se expresan en SDS de la media. Análisis estadístico: t de Student y regresión logística (OR).

**Resultados:** Presentan RD el 10,8% ( $n = 56$ ), en estadio temprano el 84% de los mismos ( $n = 47$ ) y con un tiempo de evolución de la enfermedad de  $13,5 \pm 4,5$  años (5,8-24). Los pacientes con RD presentaron peor control metabólico en pubertad de forma significativa ( $HbA_{1C}$  SDS +9,69 frente a +6,75;  $t = -6,08$ ;  $p < 0,000$ ). Pacientes con  $HbA_{1C} > +9$  SDS presentan 4,55 veces más riesgo de RD con intervalo de confianza (IC) del 95% (2,55-8,1). El tiempo de evolución de diabetes es significativamente superior en los pacientes con RD (17,8 años frente a 12,1 años;  $t = -7,65$ ;  $p < 0,000$ ).

**Conclusiones:** Prevalencia bastante escasa de retinopatía en nuestra población, inferior a estudios propios anteriores, así como a otras series recientemente publicadas. El mal control metabólico en la pubertad y el mayor tiempo de evolución son factores relevantes en la aparición de RD, por lo que es un objetivo de primer orden intentar conseguir el mejor control metabólico posible en esta edad. Es necesario unificar la sistemática del estudio del examen oftalmológico y la validación de la técnica de laboratorio para  $HbA_{1C}$  para conocer la prevalencia real de esta complicación y analizar su evolución en los próximos años.

#### EL ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS GENES *GCK (MODY2)* Y *HNF-1A (MODY3)* REVELA LA EXISTENCIA DE GENOTIPOS COMPLEJOS EN LA DIABETES MELLITUS (DM) TIPO MODY

A. Campos Barros, L. Soriano-Guillén,  
K.E. Heath y J. Argente

Endocrinología. Universidad Autónoma.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) es una forma de DM familiar de herencia autosómica dominante

que se caracteriza por comenzar en edades tempranas (< 25 años) y que no requiere, al menos al principio, insulina. La DM tipo MODY está asociada a alteraciones monogénicas de la función de las células  $\beta$  pancreáticas. Los datos obtenidos en estudios genéticos de asociación indican que MODY es una enfermedad heterogénea. Se han descrito mutaciones en al menos 6 genes asociadas a 6 subtipos distintos de MODY. Estudios recientes han puesto de manifiesto que los subtipos MODY2 y MODY3, ligados respectivamente a los genes de glucocinasa (*GCK*) y *HNF-1 $\alpha$* , son los más frecuentes en la población pediátrica española (Costa et al, 2000; Barrio et al, 2002; Estalella et al, 2004), y se han identificado un alto número de mutaciones en dichos genes (*GCK*, n = 197; *HNF-1 $\alpha$* , = 122).

**Objetivo:** Investigar la existencia de genotipos combinados mediante el análisis conjunto de *GCK* y *HNF-1 $\alpha$*  en un pequeño número de familias españolas con criterios clínicos de MODY.

**Pacientes y métodos:** Varón de 3 años y 10 meses, nacido a término con peso adecuado a la edad gestacional, con glucemias basales preprandiales entre 110 y 124 mg/dl, en ausencia de síntomas acompañantes y sin antecedentes patológicos de interés. Entre los antecedentes familiares destaca una hiperglucemia no sintomática en el padre y en su único hermano, fruto de un embarazo controlado por diabetes gestacional. La exploración física y las pruebas complementarias realizadas fueron normales: HbA<sub>1c</sub>: 5,3% (VN: 4-6%), sobrecarga oral de glucosa (SOG) basal: 102 mg/dl; 120 min: 128 mg/dl, y anticuerpos ICA: negativos. Se instauró una dieta con restricción de hidratos de carbono y seguimiento periódico. A la edad de 12 años y 4 meses se observó una respuesta alterada en la SOG (basal: 125 mg/dl; 120 min: 163 mg/dl) con un incremento en la HbA<sub>1c</sub> (7,2%). **Análisis genético:** Las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y regiones reguladoras de los genes *GCK* y *HNF-1 $\alpha$*  se amplificaron mediante PCR a partir de ADN genómico. El análisis mutacional se realizó mediante dHPLC y secuenciación de los fragmentos en los que se identificó la presencia de heterodúplex.

**Resultados:** El análisis del gen *GCK* (*MODY2*) reveló la presencia de una mutación en heterocigosis en el exón 7: Glu256Lys, en el índice, hermano y padre. El análisis del gen *HNF-1 $\alpha$*  (*MODY3*) detectó la presencia en el índice y padre de tres polimorfismos previamente descritos, dos en el exón 1: Leu27Leu (en homocigosis) y Ala98Val (en heterocigosis), respectivamente, y uno en el exón 7: Ser487Asn (en heterocigosis). El hermano es portador de las variantes Leu27Leu y Asn487Asn en homocigosis, mientras que la madre presenta ambas variantes en heterocigosis (tabla resumen).

Sujeto	<i>GCK</i> ( <i>MODY2</i> )		<i>HNF-1<math>\alpha</math></i> ( <i>MODY3</i> )	
	Glu256Lys	Leu27Leu	Ala98Val	Ser487Asn
Índice	Glu256Lys	Leu27Leu	Ala98Val	Ser487Asn
Hermano	Glu256Lys	Leu27Leu	Ala98Ala	Asn487Asn
Padre	Glu256Lys	Leu27Leu	Ala98Val	Ser487Asn
Madre	Glu256Glu	Ile27Leu	Ala98Ala	Ser487Asn

Mutaciones y polimorfismos infrecuentes en negrita.

**Discusión:** Estudios funcionales han revelado que la mutación del *Glu256Lys* en el gen de *GCK* abole hasta en un 97% la actividad de la *GCK* (Gidh-Jain et al, 1993). Estudios anteriores han puesto de manifiesto, que el polimorfismo Ile27Leu del gen de *HNF-1 $\alpha$*  aparece asociado a insulinoresistencia, por lo que se le considera un determinante independiente del índice de sensibilidad a insulina (Chiu et al, 2000; 2003). Así mismo, se sabe que la variante *Ala98Val* se asocia con valores disminuidos de respuesta insulínica y péptido C tras SOG (Urhammer et al, 1997; Jackson et al, 2004). Por último, aún se desconoce el significado de la variante Ser487Asn del exón 7.

**Conclusiones:** Estos resultados revelan la existencia de genotipos complejos en DM tipo MODY que podrían afectar el curso de la enfermedad. La realización de estudios funcionales, así como un seguimiento continuado, nos permitirán caracterizar las correlaciones genotipo/fenotipo en los portadores de los mismos.

#### NIVELES PLASMÁTICOS DE GASTRINA Y GHRELIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y AUTOINMUNIDAD GÁSTRICA

O. Rubio Cabezas, M.T. Muñoz-Calvo, L. Soriano-Guillén, M.J. Martín-Díaz, V. Barrios y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** Los pacientes con DM-1 presentan una mayor incidencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas (PCA), el marcador inmunológico más fiable de gastritis atrófica. Así mismo, se ha descrito hipergastrinemia en los pacientes con esta enfermedad. La concentración plasmática de ghrelina dependen fundamentalmente de la producción gástrica de esta hormona, por lo que la gastritis autoinmune podría modificarlos.

**Objetivos:** 1) Estimar la prevalencia de positividad de anticuerpos PCA en niños y adolescentes diabéticos. 2) Determinar las concentraciones plasmáticas de ghrelina (total y fracción acilada) en pacientes con DM-1 con autoinmunidad gástrica. 3) Analizar la posible relación entre los niveles de anticuerpos PCA y la concentración sérica de gastrina.

**Pacientes y métodos:** Se determinó el título de anticuerpos PCA mediante inmunohistoquímica en los 321 pacientes diabéticos seguidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de los cuales 41 presentaron un título positivo y se separaron en dos grupos (título bajo, hasta 1/80; título alto, por encima de 1/160). En 33 de ellos se estudiaron las siguientes variables: ghrelina (total y fracción acilada), gastrina, control metabólico previo (HbA<sub>1c</sub>), hemoglobina, volumen corpuscular medio, ferritina, vitamina B<sub>12</sub> y folato. Los datos obtenidos de ghrelina total y acilada se expresaron en DE para el grado de desarrollo puberal.

**Resultados:** El 12,8% de los diabéticos tipo 1 presentaron anticuerpos PCA. La concentración plasmática de gastrina fue más elevada en los pacientes con títulos altos de anticuerpos PCA (fig. 1a); por el contrario, la concentración de ghrelina total y

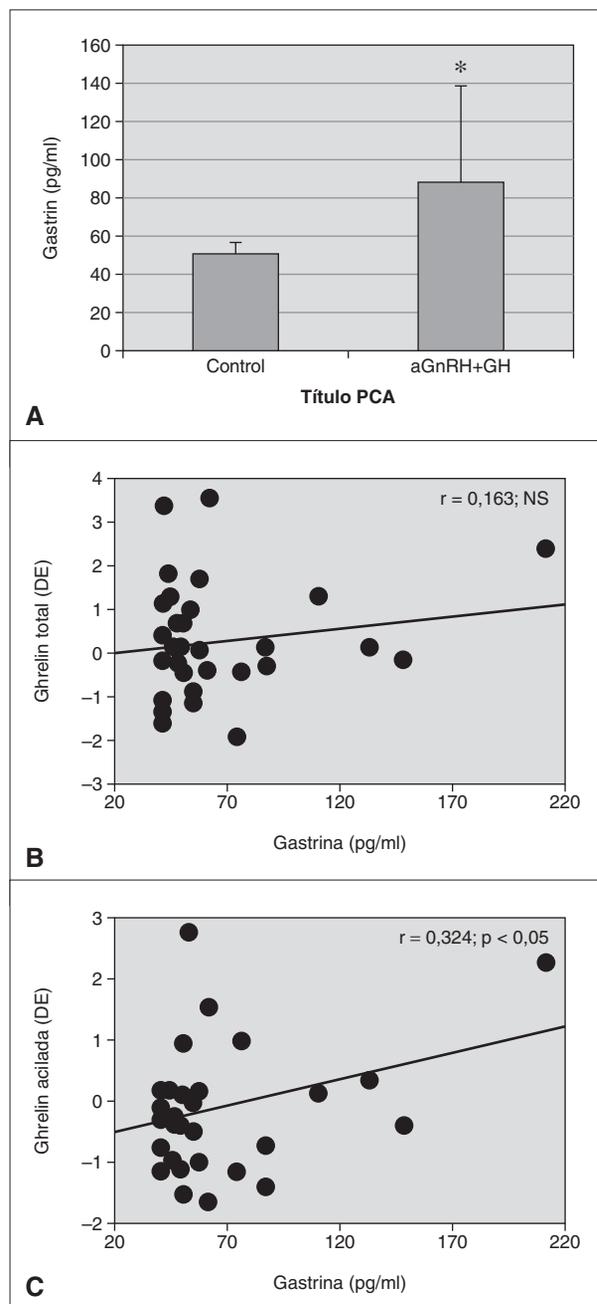


Figura 1a, 1b y 1c.

acilada no muestra diferencias. Los pacientes diabéticos con anticuerpos PCA presentan concentraciones séricas de ghrelin total y acilada similares a las de los controles sanos, y son independientes del grado de control metabólico. No existe una relación entre los niveles de gastrina y ghrelin total (fig. 1b); sin embargo, existe una débil correlación positiva con la fracción acilada (fig. 1c). Los pacientes con anticuerpos PCA e hipergastrinemia no presentan diferencias significativas respecto a los normogastriinémicos en el resto de las variables estudiadas.

**Conclusiones:** 1) Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 muestran una elevada prevalencia de autoinmunidad gá-

trica. 2) La presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas no determina modificaciones en los niveles plasmáticos de ghrelin total y acilada.

### BASES MOLECULARES DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO EN ESPAÑA

A. Fernández-Marmiesse<sup>1</sup>, A. Salas<sup>2</sup>, A. Vega, J.R. Fernández-Lorenzo<sup>3</sup>, J. Barreiro<sup>3</sup> y A. Carracedo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Molecular (fundación Gallega Medicina Xenómica). <sup>2</sup>Hospital Clínica Universitario de Santiago. Unidad de Genética.

<sup>3</sup>Instituto de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. España.

**Introducción:** El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una alteración genética del metabolismo de la glucosa que se presenta en recién nacidos y en niños. Engloba un grupo de entidades clínica, genética, y morfológicamente heterogéneas, aunque todas ellas coinciden en presentar hipoglucemia recurrente asociada a valores inapropiados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. Se ha demostrado que la mayor parte de los casos con herencia familiar y también muchos de los casos esporádicos son causados por alteraciones en un canal de potasio dependiente del ATP que se expresa en las células  $\beta$  del páncreas ( $K_{ATP}$ ) que es el punto central de la regulación de la secreción de insulina en la célula  $\beta$  pancreática.

**Objetivos:** Elucidar las bases genéticas del hiperinsulinismo congénito en España.

**Material y métodos:** En 32 pacientes españoles recolectados (pertenecientes a 31 familias distintas), se realizó un análisis completo de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, examinándose mediante análisis de secuencia los 39 exones de *ABCC8* junto con las secuencias flanqueantes intrón-exón y el único exón de *KCNJ11*. El posible impacto funcional de las mutaciones no sinónimas encontradas fue evaluado con el programa PolyPhen Software (Polymorphism Phenotyping; <http://www.bork.embl-heidelberg.de/PolyPhen/>).

**Resultados:** Un total de 28 de las 48 variantes detectadas en el gen *ABCC8* fueron clasificadas como potenciales mutaciones asociadas a la enfermedad. Los 20 cambios restantes fueron clasificados como supuestos polimorfismos. De los 28 cambios clasificados como potencialmente patogénicos, 21 (75%) nunca habían sido detectados en otras poblaciones. Dentro de este espectro mutacional existen tres mutaciones que sugieren un efecto fundador en zonas concretas de la península. En 14 de los pacientes se identificaron 2 mutaciones, una en cada uno de los alelos de *ABCC8*. En los 8 pacientes restantes se detectó una sola mutación en uno de los dos alelos de *ABCC8*, y 5 de ellos heredaron dicha mutación del padre.

**Discusión:** Este espectro de mutaciones detectadas explicaría hasta un 70% de los casos de hiperinsulinismo congénito en España. El presente estudio tiene importantes implicaciones para el diagnóstico temprano y el consejo genético de los niños afectados de hiperinsulinismo congénito en España y también para sus familias, especialmente si tenemos en cuenta que se han detectado mutaciones en el 70% de los pacientes incluidos en el estudio.

## TIROIDES Y OTRAS

### EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE OPTIMIZACIÓN DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO SOBRE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

G. Terrer Manrique, E. Mayayo, M.T. Jiménez Fernández, J.I. Labarta y A. Ferrández Longás

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

**Introducción:** A lo largo de los 26 años del funcionamiento del programa de detección del HC en nuestro hospital se han adoptado diversas medidas en aras a iniciar más precozmente el tratamiento, a normalizar con más rapidez el nivel de hormonas tiroideas y a detectar casos con menor expresión bioquímica. Para ello, en el año 1990 se incrementó la dosis inicial de L-tiroxina de 8-10 a 10-15 µg/kg/día, en el año 1995 se adelantó la recogida de muestras a las 48-72 h en los centros maternos y en el año 1996 se disminuyó el nivel de corte de TSH de 20 a 10 µU/ml (hasta el año 1990 era de 25). Con arreglo a estas fechas se distribuyen los pacientes en tres grupos, según hayan sido detectados: *a)* entre 1979-1989; *b)* entre 1990-1995, y *c)* entre 1996-2004. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros	1979-1989 <sup>a</sup>	1990-1995 <sup>b</sup>	1996-2004 <sup>c</sup>
Nº casos (nº casos/año)	31 (2,8)	13 (2,1)	39 (4,8)
Etiología: n (%)			
Agenesias	17 (54,8)	3 (23,0)	4 (10,2)
Ectopias	9 (29)	7 (53,8)	14 (35,8)
Hipoplasias	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Dishormonogénesis	0 (0,0)	2 (18,3)	12 (30,7)
Transitorios	3 (9,6)	1 (7,0)	1 (2,5)
<i>In situ</i> (pendiente de reevaluar)	2 (6,4)	0 (0,0)	7 (17,9)
Edad tratamiento (días)	17,1 ± 7,2	10,5 ± 4,6	9,0 ± 4,2
TSH papel (µU/ml):			
20-25: n (%)		0 (0,0)	5 (12,8)
10-20: n (%)		0 (0,0)	14 (35,8)
T4 normal (> -2 SDS): n (%)	1 (3,2) <sup>a</sup>	1 (7,6) <sup>b</sup>	10 (35,8) <sup>c</sup>
Índice clínico (> 4): n (%)	17 (54,8)	4 (30,7)	1 (2,5)
Maduración ósea retardada (< -2 SDS): n (%)	15 (51,7) (n: 29)	6 (50,0) (n: 12)	8 (25,8) (n: 31)
Tiempo normalización T4:			
< 14 días: n (%)	29 (93,5)	13 (100)	39 (100)
14-30 días: n (%)	2 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tiempo normalización TSH			
< 30 días: n (%)	17 (54,8)	10 (76,9)	38 (97,4)
> 30 días: n (%)	14 (45,1)	3 (23,0)	1 (2,5)
<sup>a</sup> Ectopia.			
<sup>b</sup> Ectopia.			
<sup>c</sup> 3 ectopias, 3 dishormonogénesis, 1 hipoplasia, 2 pendiente de reevaluación.			

**Conclusiones:** Las medidas de optimización del programa de detección del HC han permitido: 1) acortar la edad de comienzo del tratamiento, 2) normalizar antes los parámetros de función tiroidea, 3) detectar HC con menor expresión clínica y bioquímica en su mayoría permanentes y que ha significado un incremento de la incidencia del hipotiroidismo y en especial de las dishormonogénesis.

### EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE OPTIMIZACIÓN DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) EN EL COCIENTE DE DESARROLLO/COCIENTE INTELECTUAL (CD/CI) PERÍODO 1979-1989 FRENTE A PERÍODO 1990-2003

E. Mayayo Dehesa<sup>1</sup>, B. Puga<sup>2</sup>, G. Terrer Manrique<sup>1</sup>, M.T. Jiménez Fernández<sup>1</sup>, A. Fanlo<sup>1</sup>, J.I. Labarta Aizpun<sup>1</sup> y A. Ferrández Longás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. <sup>2</sup>Centro Andrea Prader. Zaragoza. España.

**Introducción:** Desde la puesta en marcha del programa de detección neonatal del HC en nuestro hospital en el año 1979 se ha intentado mejorar el CI de los casos detectados mediante diversas medidas de optimización: incremento de la dosis inicial de L-tiroxina de 8-10 a 10-15 µg/kg/día (año 1990), adelanto de la toma de muestras a las 48-72 h en los centros maternos (año 1995) y disminución del nivel de corte de TSH a 10 µU/ml (año 1996).

**Pacientes y métodos:** 65 casos de HC permanente distribuidos en dos períodos: *a)* detectados entre 1979-1989: 26 casos (17 agenesias y 9 ectopias) tratados a la edad de 17,1 ± 7,2 días, *b)* detectados entre 1990 y 2003: 39 casos (6 agenesias, 19 ectopias, 13 dishormonogénesis y una hipoplasia) tratados a la edad de 9,4 ± 4,1 días. El CD/CI se ha evaluado mediante el test de Brunet-Lezine hasta los 2 años, test de McCarthy desde los 3 años hasta los 6 años y test de Wisc a partir de los 7 años. Los resultados (media ± DE) se expresan en puntos y en SDS con relación a los controles del Centro Andrea Prader de Zaragoza.

**Resultados:** Se muestran en la tabla 1. Diferencia de la puntuación media de las agenesias del período b con las agenesias del período a (nº casos período b; nº casos período a: 1 año: 6,2 (4;6) 2 años: -5,6 (4;11); 3 años: 6,2 (4;14); 4 años: 5,6 (5;14), 5 años: -0,4 (4;14), 6 años: 3,6 (4;16), 7 años: 1,1 (3;16), 8 años: 2,8 (3;16), 9 años: 0,2 (3;16), 10 años: 1,4 (2;17), 11 años: 2,1 (2;16), 12 años: 0,2 (2;13), 13 años: 4,4 (2;14).

Diferencia de la puntuación media de las ectopias del período b con las ectopias del período a (nº casos período b; nº casos período a: 1 año: -8,1 (16;7), 2 años: -6,5 (14;7), 3 años: 11,3 (9;3), 4 años: 19,6 (10;6), 5 años: 8,8 (8;8), 6 años: 6,9 (8;9), 7 años: 4,4 (7;9), 8 años: 6,6 (6;9), 9 años: 12,7 (6;9), 10 años: 8,8 (5;9), 11 años: 4,4 (4;5), 12 años: 13,6 (2;6), 13 años: 4,3 (2;9).

**Conclusiones:** Las medidas de optimización del programa de detección neonatal del HC han permitido mejorar globalmente el CI de los niños detectados a partir de los 3 años de edad (rango: 2,6-8,5 puntos), alcanzando significación estadística a los 6 y 9 años. El tamaño desigual de la muestra entre los dos períodos analizados al dividirlo según la etiología (agenesia y ectopia) no permite extraer otras conclusiones, aunque los

TABLA 1.

Edad años	a) 1979-1989 (n: 26)			b) 1990-2003 (n: 39)			Diferencia b-a			
	Puntos	SDS	n	Puntos	SDS	n	Puntos	p	SDS	p
1	107,3 ± 9,5	0,0 ± 1,1	13	102,6 ± 10,9	-0,4 ± 1,2	28	-4,7	0,19	-0,4	0,17
2	105,8 ± 6,8	0,0 ± 0,7	18	100,4 ± 8,8	-0,3 ± 0,9	28	-5,4	0,03*	-0,3	0,14
3	94,9 ± 25,8	-0,3 ± 1,0	19	100,2 ± 13,9	-0,2 ± 1,1	23	5,3	0,4	0,1	0,66
4	101,7 ± 12,4	-0,3 ± 0,8	20	106,5 ± 11,7	0,0 ± 0,8	24	4,8	0,19	0,3	0,12
5	101,4 ± 11,3	-0,3 ± 0,9	22	104,0 ± 11,9	-0,1 ± 0,9	23	2,6	0,46	0,2	0,44
6	101,0 ± 12,7	-0,4 ± 0,8	25	109,4 ± 14,6	0,1 ± 1,0	23	8,4	0,11	0,5	0,03*
7	93,0 ± 14,9	-0,3 ± 0,9	25	98,4 ± 7,1	0,1 ± 0,6	14	5,4	0,21	0,4	0,14
8	88,8 ± 20,0	-0,4 ± 0,8	25	96,3 ± 6,8	-0,1 ± 0,5	10	7,5	0,26	0,3	0,25
9	94,4 ± 11,4	-0,5 ± 0,9	25	102,9 ± 9,3	0,0 ± 1,0	10	8,5	0,04*	0,5	0,15
10	94,7 ± 13,4	-0,6 ± 1,0	26	103,1 ± 11,6	0,0 ± 0,9	7	8,4	0,14	0,6	0,15
11	99,7 ± 16,9	-0,5 ± 1,1	21	102,3 ± 8,3	-0,4 ± 0,5	6	2,6	0,72	0,1	0,87
12	102,8 ± 16,3	-0,6 ± 1,1	19	109,7 ± 8,4	0,0 ± 1,0	4	6,9	0,43	0,6	0,29
13	99,0 ± 14,2	-0,7 ± 1,1	23	103,7 ± 11,3	-0,4 ± 0,8	4	4,7	0,54	0,3	0,64

resultados sugieren que ambos grupos etiológicos pueden beneficiarse de dichas medidas.

#### HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y DISHORMONOGÉNESIS: DIAGNÓSTICO POR TEST DE PERCLORATO

P. Sol Ventura, M. Albisu, T. Mestre, I. Roca, N. Potau,  
M. Gussinyer, D. Yeste, M. Clemente y A. Carrascosa

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** El hipotiroidismo congénito (HC) es la alteración endocrinológica más frecuente en el período neonatal. La causa más frecuente de HC con glándula ortotópica es la dishormonogénesis por déficit de peroxidasa, seguido del déficit de tiroglobulina. La primera puede ser diagnosticada mediante el test de perclorato previa captación con <sup>123</sup>I, y la segunda mediante determinación de tiroglobulina.

**Objetivo:** Catalogación de la dishormonogénesis en niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito permanente y con tiroides ortotópica según gammagrafía.

**Material y métodos:** Se han evaluado 12 niños (3 niños, 9 niñas, mediana 7,9 años, rango 3-15) para reevaluación del hipotiroidismo. En todos ellos, el tratamiento sustitutivo ha sido retirado durante las 3 semanas anteriores a la realización de la exploración. De manera colateral son reevaluados clínica y analíticamente (T4, TSH, tiroglobulina). Se les inyecta <sup>123</sup>I. Se cuantifica en cámara gamma la dosis y el resto postinyección. A las 2 h, se obtiene una imagen cervical anterior con el mismo colimador. Inmediatamente después, se administran 500 mg de perclorato sódico por vía oral y se repite la detección cervical anterior, a los 30 y a los 60 min. El test se considera positivo cuando existe una disminución superior al 10% entre la captación tiroidea basal respecto a la captación a los 30 y 60 min de la administración de perclorato.

**Resultados:** En 7/12 casos (58,3%) se ha detectado un test de perclorato positivo. De los 4 casos con test de perclorato negativo, tres se encuentran en reevaluación diagnóstica. Hay dos casos sugestivos de déficit de tiroglobulina, uno con test positivo débil, y otro negativo. Un paciente está pendiente el resultado del test de perclorato (tabla 1).

TABLA 1.

Paciente	TSH detección	T4 detección	TSH confirmación	T4 confirmación	capt relat perc	test perclorato	tiroglobulina
1	627	0,87	283	8,1	-	-	-
2	-	-	238	0,61	93,8	Negativo	-
3	187	2,1	-	0,35	1,97	Positivo	1,300
4	605	1,04	-	-	63,5	Positivo	-
5	351	1,7	60	-	5,13	Positivo	110
6	300	2,08	-	-	182	Negativo	1,7
7	194	3,2	-	1,1	-	Negativo	-
8	191,6	5,6	121	4,66	88,5	Positivo	0,4
9	65,4	4,9	268	2	72,8	Positivo	-
10	105,1	50	34,8	9,6	89,4	Positivo	27,5
11	42	8,4	21	12	58,5	Positivo	48,8
12	209	-	99	3,79	139	Negativo	82,1
Media (SD)	261 ± 197	7,98 ± 14,9	140 ± 106	4,6 ± 4,2	79,4 ± 54,4	-	224 ± 476

**Conclusiones:** El test de perclorato con  $^{125}\text{I}$  ha permitido identificar el déficit de organificación de yodo (déficit de peroxidasa) como la causa más frecuente (63,6%) de los casos de HC con tiroides *in situ* con gammagrafía normal. En 2/12 casos (16,6%) se constata un déficit de tiroglobulina.

#### CONSUMO DE LÁCTEOS Y UTILIZACIÓN DEL CALCIO DE LA DIETA EN ADOLESCENTES

J.M. Fernández García, A. Muñoz Hoyos, M. López-Frías, P. Navarro, I. Seiquer Gómez-Pavón y G. Galdó Muñoz

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio.  
Centro Experimental del Zaidín.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Granada. España.

**Introducción:** El aporte de calcio durante la infancia y adolescencia se considera esencial para la consecución del pico máximo de masa ósea, aspecto muy relacionado con la calidad de vida del futuro adulto (osteoporosis, fracturas, etc.). Durante la adolescencia se adquiere el 15-25% de la talla adulta, gracias a la concurrencia de dos fenómenos: síntesis de nuevo hueso y remodelamiento del ya existente. En este proceso, el calcio es un elemento clave por ser el constituyente mineral más importante del hueso, de ahí que sus necesidades se incrementen y se aconseje tomar alimentos que faciliten su aporte y utilización (leche y otros productos lácteos). Los productos lácteos constituyen el 70% de la dieta occidental típica, en España asciende a 375 g/persona/día, lo que representa el 66% de la ingesta cálcica total, que supone 849 mg/día. Datos concretos de la población de adolescentes españoles señalan ingestas cálcicas que oscilan entre 600-1.200 mg/día y un consumo medio diario de 953 mg para la población infantil y juvenil. Por otra parte, ha sido comunicado que en las dos últimas décadas se han producido cambios notables en la alimentación del adolescente en nuestro país, con una clara disminución de la ingesta de lácteos en forma líquida. Con estos antecedentes nos propusimos en el presente trabajo conocer la utilización del calcio dietético en un grupo de adolescentes, su relación con el consumo de distintos productos lácteos y su distribución en la ingesta diaria total de micronutrientes.

**Material y métodos:** El estudio se realizó en 21 adolescentes (11-14 años) cuyas características fisiológicas y hábitos de vida y nutricionales responden a un perfil de normalidad. A cada uno de ellos se le realizó una encuesta alimentaria (3 días) combinando dos métodos; recordatorio de 24 h y registro de ingesta (los otros 2 días). Los datos se analizaron mediante el Sistema Informático Alimentación y Salud 2000. Por otra parte, se recogió durante los 2 días en recipiente ligeramente ácido la orina de 24 h y las heces. En muestras de orina y heces posteriormente fueron determinados mediante espectrofotometría de absorción atómica (Perkin-Elmer-Analyst 700).

**Resultados:** Ingesta de diversos productos lácteos: 1) La ingesta media total de lácteos fue de 395 g por persona y día. 2) El producto más consumido fue la leche (72% del total), seguido del yogur y el queso; el grupo de otros lácteos es menos consumido (natillas, postres, etc.). 3) La ingesta media de los diversos

productos lácteos fue la siguiente: leche  $287 \pm 73$  (g/día), batidos  $19 \pm 3$  (g/día), yogur  $51 \pm 9$  (g/día), queso  $24 \pm 7$  (g/día), Otros  $14 \pm 4$  (g/día). a) Distribución de la ingesta de lácteos por comidas: desayuno 55%, media mañana 1%, comida 5%, merienda 20% y cena 19%. b) Utilización del calcio en la dieta: con los datos obtenidos en las determinaciones de la excreción urinaria y fecal de calcio se calcularon el calcio absorbido (ingerido-fecal) y retenido (absorbido-urinario). Se obtuvieron los resultados que seguidamente se detallan: 1) Ingerido  $882 \pm 33$  (mg/día). 2) Urinario  $96 \pm 10$  (mg/día). 3) Fecal  $614 \pm 78$  (mg/día). 4) Absorbido  $268 \pm 40$  (mg/día). 5) Retenido  $172 \pm 18$  (mg/día).

**Discusión:** La ingesta de estos productos aportan el 63,6% del calcio total de la dieta, valores intermedios entre los referidos por Varela et al (1995), que refieren el 66% para la población española y los que indica el estudio CAENPE, 61% para los niños entre 6-14 años. La ingesta cálcica diaria de 800 mg/día coinciden con las cifras más bajas que se citan en otros estudios realizados en adolescentes españoles (Martí-Henneberg y Capdevila, 2001), y está claramente por debajo de las recomendaciones establecidas para este grupo de edad (1.200 mg/día). A pesar de esa ingesta, sólo se absorbió con una eficacia intermedia, lo que unido a la normal eliminación urinaria permitió retener sólo 172 mg de calcio, cifra inferior a la media para la edad (210 mg) y muy alejada de los 400 mg que (Forbes, 1981) se considera asociada al *estirón* puberal. Cabe pensar que la disponibilidad del calcio en la dieta no permite mejorar su aprovechamiento, pero ya que la utilización del calcio depende en parte de otros nutrientes como energía, proteínas, fósforo, etc., y el consumo energético del estudio sólo alcanzó el 80% de las recomendaciones, puede sugerirse que esto contribuyó también a limitar la utilización del mineral. El aumento del consumo de leche en este colectivo parece adecuado porque permitiría incrementar la ingesta de energía, calcio y de otros nutrientes, así como la disponibilidad del elemento en el seno de la dieta, todo lo cual sin duda serían factores favorecedores de un crecimiento más normal y armónico.

#### ALTERACIONES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA (AN): INFLUENCIA DEL GRADO DE MALNUTRICIÓN Y EFECTO DE LA RECUPERACIÓN PONDERAL

M.T. García De Álvaro, M.T. Muñoz-Calvo, G. Martínez, V. Barrios, F. Hawkins y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** La anorexia nerviosa (AN) continúa siendo la causa más frecuente de malnutrición en los países desarrollados. El diagnóstico precoz ha favorecido la aparición de formas clínicas menos graves, aunque no menos relevantes, ya que pueden tener importantes repercusiones a largo plazo.

**Objetivos:** 1) Evaluar las alteraciones en la composición corporal de mujeres adolescentes con AN y moderado grado de malnutrición, durante un período de seguimiento de 24 meses. 2) Analizar el efecto de la recuperación ponderal.

TABLA 1.

	Control	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Basal	Basal	24 meses	Basal	24 meses	Basal	24 meses
IMC (DE)	0,19 ± 0,76	-1,69 ± 0,71*	-1,62 ± 0,78*	-1,27 ± 0,64*	-0,63 ± 0,50*	-0,29 ± 0,60	-0,43 ± 0,67
DMO L1-L4	0,993 ± 0,09	0,832 ± 0,11*	0,821 ± 0,10*	0,883 ± 0,76*	0,933 ± 0,09	0,914 ± 0,09	0,955 ± 0,08
DMO	0,876 ± 0,09	0,733 ± 0,09*	0,688 ± 0,08*	0,798 ± 0,05	0,796 ± 0,05	0,803 ± 0,07	0,800 ± 0,06
Músculo total	37,36 ± 4,0	33,09 ± 2,98*	35,26 ± 3,2	35,18 ± 2,60	37,71 ± 3,78	35,20 ± 3,20	35,86 ± 3,0
Grasa total	14,41 ± 3,7	8,59 ± 3,1*	6,63 ± 3,6*	8,83 ± 2,3*	10,47 ± 3,0*	13,26 ± 3,0	13,25 ± 2,88
Grasa tronco	38,24 ± 3,9	33,75 ± 4,2*	30,00 ± 8,0*	35,54 ± 3,3	34,26 ± 3,9	35,43 ± 3,3	35,86 ± 4,0
Leptina	10,67 ± 3,9	4,33 ± 1,9*	5,10 ± 3,2*	8,38 ± 4,8	9,05 ± 2,86	9,44 ± 4,0	11,01 ± 3,73

\*p ≤ 0,005 en relación al control.

**Sujetos y métodos:** Se realizó un estudio longitudinal durante 24 meses, de 40 pacientes diagnosticadas de AN restrictiva (DSM-IV). El grupo 1 estaba formado por 14 pacientes (16,1 ± 1,4 años) con malnutrición y amenorrea secundaria de más de un año de evolución que recibieron tratamiento con estrógenos. El grupo 2 estaba compuesto por 13 pacientes (15,0 ± 1,5 años), con malnutrición y amenorrea secundaria menor de un año de evolución. El grupo 3 eran 13 pacientes (15,6 ± 1,3 años), con índice de masa corporal (IMC) normal y recuperación espontánea de la menstruación. Como grupo control se estudiaron 23 adolescentes sanas con IMC normal y ciclos menstruales regulares. El IMC fue expresado en DE para la edad y el sexo de la población española. Se cuantificó por DEXA la densidad mineral ósea (DMO, g/cm<sup>2</sup>) en la columna lumbar L1-L4 y cuello femoral (DMO, g/cm<sup>2</sup>), la masa muscular (kg) y grasa corporal total y regional (kg). Se analizaron las concentraciones séricas leptina por RIA. Todas las determinaciones fueron realizadas en el momento basal, a los 12 y 24 meses de seguimiento.

**Resultados:** El IMC permaneció por debajo de -1,5 DE en el grupo 1, normal en el grupo 3 y aumentó de forma significativa en el grupo 2 al final del estudio. La DMO lumbar fue significativamente inferior en el grupo 1 con respecto control durante todo el seguimiento y en los pacientes que recuperaron peso (grupo 2), con un aumento significativo a los 24 meses. La DMO de cuello femoral fue menor en el grupo 1, y disminuyó entre los 12 y 24 meses. La grasa corporal total estaba significativamente reducida en los grupos 1 y 2; en el primero disminuyó a los 24 meses. Así mismo, encontramos un bajo porcentaje de grasa en el tronco en el grupo 1. La masa muscular fue inferior en el grupo 1, pero aumentó a los 24 meses. Las pacientes del grupo 1 mostraron concentraciones bajas de leptina en relación con los controles. No encontramos diferencias significativas entre el grupo 3 y el control en ninguno de los parámetros analizados (tabla 1).

**Conclusiones:** 1) En adolescentes con AN, la pérdida de peso es uno de los principales factores implicados en la reducción de los depósitos grasos, en especial en el tronco, con una menor afectación de la masa muscular; 2) los grados moderados de malnutrición pueden asociar osteopenia importante, tanto en hueso trabecular como cortical; 3) la recuperación precoz

del estado nutricional se acompaña de la normalización de la composición corporal.

#### ALTERACIONES METABÓLICAS EN SUPERVIVIENTES DE TUMORES CEREBRALES EN LA INFANCIA

M.J. Martín Díaz, G.A. Martos-Moreno, L. Soriano-Guillén, V. Barrios, M.T. Muñoz y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** Las secuelas endocrinológicas descritas en pacientes oncológicos infantiles supervivientes son múltiples. Si bien está constatada la existencia de mayor prevalencia de obesidad e insulinoresistencia, fundamentalmente en pacientes irradiados, el desarrollo de un síndrome metabólico se ha investigado poco.

**Objetivos:** 1) Estudiar la incidencia de obesidad en este grupo de pacientes. 2) Analizar las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. 3) Determinar las concentraciones de leptina y ghrelin, así como su posible relación con las variables anteriores.

**Pacientes y métodos:** Se estudian 25 sujetos (16 niños y 9 niñas), con edades comprendidas entre 8,2 y 21 años, supervivientes de un tumor sólido intracraneal y sin signos ni síntomas de recidiva, al menos en los 3 años previos. Se analizan los siguientes datos: edad, sexo, estadio puberal, índice de masa corporal (IMC) en DE, glucemia basal, insulina basal, índice HOMA (glucemia [mmol/l] × insulina [μU/ml]/22,5), colesterol total y sus fracciones (c-HDL, c-LDL), triglicéridos, homocisteína y fibrinógeno. Así mismo, se investigaron las concentraciones séricas de leptina y ghrelin.

**Resultados:** El IMC fue superior a +2 DE en 8 pacientes (32%). Las concentraciones medias de insulina basal fueron de 13,2 ± 6,34 μU/ml (valores normales 4-11 μU/ml), índice HOMA de 2,86 ± 1,34 (valor normal < 2,2). Se encontró una correlación positiva entre el IMC (DE) y HOMA (fig. 1a) e insulina (r = 0,44, p < 0,05). El estudio del metabolismo lipídico reveló niveles medios de CT, c-LDL, c-HDL y triglicéridos normales. Sin embargo, se apreciaron diferencias significativas en las concentraciones de fibrinógeno y triglicéridos entre los pacientes obesos y no obesos. Otros marcadores de riesgo cardiovascular como homocisteína y fibrinógeno fueron normales. Finalmente, los datos

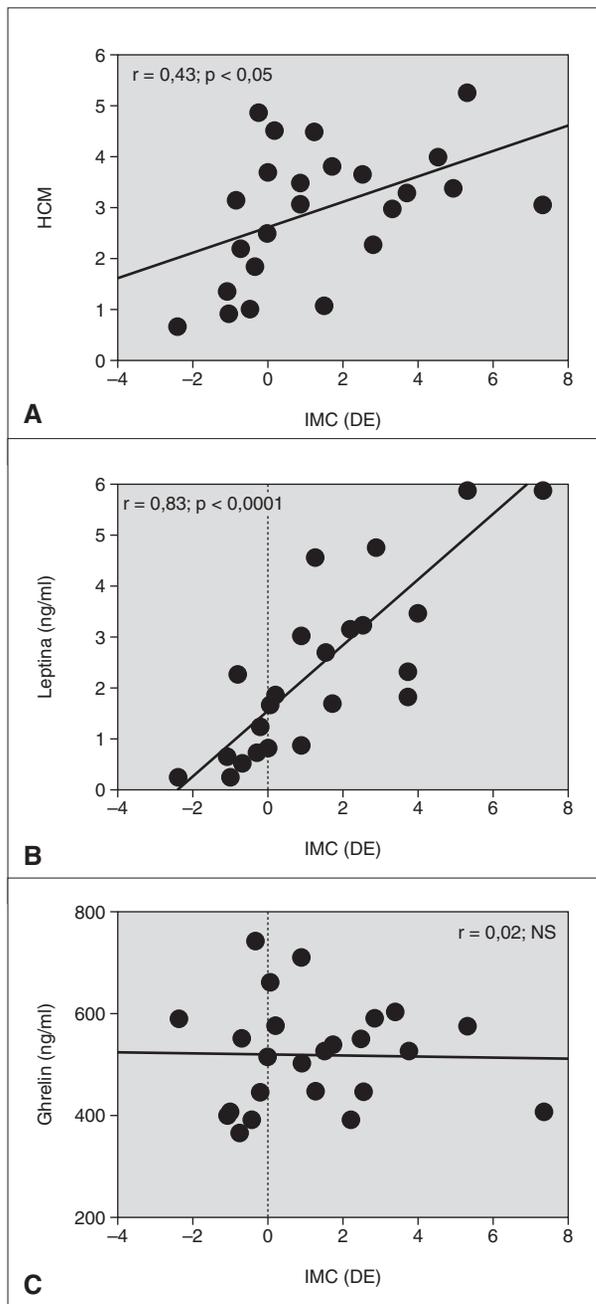


Figura 1a, 1b y 1c.

de los péptidos relacionados con el apetito fueron: leptina  $3,75 \pm 4$  (DE) y ghrelin  $0,2 \pm 1,1$  (DE). El análisis del grupo en conjunto reveló una correlación significativa entre el índice HOMA y el IMC ( $r = 0,43; p < 0,05$ ) (fig. 1a) y las concentraciones de leptina con el IMC ( $r = 0,83; p < 0,0001$ ) (fig. 1b). Por el contrario, no se observó ninguna correlación con los niveles de ghrelin (fig. 1c). El estudio de las posibles interacciones de los péptidos reguladores del apetito con otros parámetros metabólicos mostró una correlación positiva entre las concentraciones de leptina y triglicéridos ( $r = 0,46; p < 0,05$ ), y una relación negativa y significativa entre ghrelin (DE) y c-HDL ( $r = 0,5; p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** 1) Los pacientes supervivientes de tumores centrales presentan una elevada prevalencia de obesidad, la insulinoresistencia es un hallazgo frecuente, incluso si el IMC es normal. 2) La hiperleptinemia observada en ausencia de obesidad puede deberse al exceso de secreción de insulina en estos pacientes, sin olvidar una posible resistencia de leptina central. 3) La ausencia de relación entre ghrelin y datos antropométricos sugiere una alteración de los mecanismos reguladores de la síntesis, secreción y acción de este péptido tras daño cerebral (fig. 1).

**SUPRARRENALES Y OTRAS**

**ESTUDIO DE HIPERANDROGENISMO FUNCIONAL OVÁRICO EN NIÑAS POSMENÁRQUICAS CON ADRENARQUIA PRECOZ**

M.J. Martín Díaz, G.A. Martos-Moreno, L. Soriano-Guillén, V. Barrios, M.T. Muñoz y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Objetivo:** Estudio del hiperandrogenismo funcional ovárico en niñas posmenárquicas con adrenarquia precoz mediante el test de estimulación con leuprolide y correlación con parámetros clínicos sugestivos de hiperandrogenismo.

**Material y métodos:** Un total de 27 niñas con adrenarquia precoz en el tercer año de posmenarquia en las que se ha realizado el test de estimulación con análogos de la GnRH (leuprolide) para el diagnóstico del hiperandrogenismo ovárico (sensibilidad del 92,8% y especificidad del 83,3%). Se administró en fase folicular  $500 \mu$  s.c. de Procrin® con valoración de la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a las 24 h de la estimulación. Los valores de 17-OHP postestímulo superiores a 160 ng/dl son sugestivos de hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). Estos valores son significativamente más elevados a los que presentan los hiperandrogenismos de otras etiologías, que son superponibles a los controles. Estudio de la asociación de HOF diagnosticado con este test y la sintomatología clínica del exceso de andrógenos (hirsutismo, acné y oligomenorrea). El hirsutismo fue evaluado por el mismo observador utilizando el score de Ferriman-Gallwey. Se diagnosticaba si la puntuación era superior a 8. La oligomenorrea se valoró si persistía después de 2 años tras la posmenarquia.

**Resultados:** La 17-OHP a las 24 h del Leuprolide fue superior a 160 ng/dl en 17 pacientes. Para el conjunto de las 27 niñas la media de 17-OHP postestímulo fue de  $200 \text{ ng/dl} \pm 90 \text{ DE}$  con un rango de 80-420 ng/dl. Cuando comparamos el grupo 1 (17-OHP tras procrin > 160 ng/dl) con el grupo 2 (< 160 ng/dl) no encontramos diferencias en la presentación de hirsutismo (score > 8), acné ni oligomenorrea (tabla 1).

17-OHP Procrin	< 160 ng/dl	> 160 ng/dl	> 200 ng/dl	> 300 ng/dl
Hirsutismo (%)	62,9	64,7	80	100
Acné (%)	59,3	58,8	70	100
Oligomenorrea (%)	29,6	41,2	70	100
Significación < 160 frente al resto		NS	NS	p < 0,001

Todas las mujeres con valores de 17-OHP post-Leuprolide superiores a 300 ng/dl presentaron los tres signos de hiperandrogenismo estudiados, hecho significativo. La ecografía ovárica constató ovarios poliquísticos en una sola paciente, que era la que tenía el valor de 17-OHP tras leuprolide más elevado (420 ng/dl). No encontramos correlación entre los valores de 17-OHP basales y postestímulo con ACTH al diagnóstico de la pubarquia y los de 17-OHP tras estimulación con análogos de GnRH realizado 2 años después de la menarquia (tabla 2).

Procrin	17-OH-P-60' (valor medio)		p
Total casos	N = 23	2,87	
< 160	N = 8	3,13	0,621
> 160	N = 16	2,78	0,550
> 200	N = 9	2,83	0,387
> 300	N = 4	3,37	0,110

**Conclusiones:** 1) Encontramos asociación entre las características clínicas de hiperandrogenismo estudiadas (hirsutismo, acné y oligomenorrea) y el diagnóstico de HOF realizado según los valores de 17-OHP post-leuprolide en los casos que presentaron cifras > 300 ng/dl. En todos ellos existía clínica completa. 2) No observamos mayor frecuencia de HOF en las niñas con diagnóstico bioquímico de heterozigotas (17-OHP post-ACTH > 300 ng/dl) para el déficit no clásico de 21-OH realizado al inicio de la adrenarquia precoz. Ninguna de las niñas cumple criterios analíticos de formas no clásicas de 21-OH.

#### ADRENALECTOMÍA BILATERAL EN CINCO MUJERES ADULTAS CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN FORMA CLÁSICA CON PÉRDIDA SALINA (HSC) DE DIFÍCIL CONTROL

M. Gussinyer, C. Pirò, O. Puig, D. Yeste, M. Albisu, M. Clemente, N. Potau y A. Carrascosa

Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Objetivos:** Evaluar los resultados de la adrenalectomía bilateral en mujeres afectadas de HSC que no se pueden controlar con el tratamiento convencional.

**Material y métodos:** De las 41 mujeres con HSC por déficit de 21-hidroxilasa que se controlan actualmente en nuestra unidad y que han llegado a la talla adulta, hay seis que no responden a la hidrocortisona y no toleran o presentan efectos secundarios importantes con dexametasona en dosis de 0,4 mg/día. Todas ellas presentan hiperandrogenismo y amenorrea primaria. A cinco de estas seis mujeres, de 16 a 22 años de edad, se les practicó adrenalectomía bilateral por laparoscopia. Previamente a la cirugía se realizó una gammagrafía con <sup>131</sup>I colesterol para descartar tejido ectópico adrenal en el ovario. Postadrenalectomía se instauró tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en dosis inicial de 17 mg/m<sup>2</sup>/día, que posteriormente se aumentó a 22 mg/m<sup>2</sup>/día y fluorhidrocortisona a dosis de 0,1 mg/día.

**Resultados:** Postadrenalectomía en todas ellas desapareció el hiperandrogenismo y presentaron reglas regulares a los 2-3 meses después de la intervención. Ninguna presentó complicaciones relacionadas con la cirugía, pero cuatro de ellas han pre-

sentado crisis Addisonianas graves y mantienen valores de ACTH muy elevados (> 400 pg/ml), a pesar del tratamiento con hidrocortisona en dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>/día.

**Conclusiones:** La adrenalectomía bilateral en mujeres con HSC de difícil control: 1) corrige el hiperandrogenismo; 2) reinstaura la función gonadal normal, pero 3) condiciona la aparición de un cuadro de insuficiencia suprarrenal difícil de controlar con el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides.

#### RECUESTO ELEVADO DE NEÚTRÓFILOS EN ADOLESCENTES Y MUJERES JÓVENES CON HIPERANDROGENISMO E HIPERINSULINISMO: NORMALIZACIÓN CON LA TERAPIA COMBINADA METFORMINA-FLUTAMIDA, Y EMPEORAMIENTO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES

A. Ferrer<sup>1</sup>, A. Jaramillo<sup>1</sup>, F. de Zegher<sup>2</sup> y L. Ibáñez<sup>1</sup>

Servicio de Endocrinología Pediátrica.

<sup>1</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. España.

<sup>2</sup>Universidad de Lovaina. Bélgica.

**Introducción:** El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) se caracteriza por la asociación de hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Recientemente se ha demostrado que en el SOPQ algunos marcadores de inflamación crónica, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el recuento leucocitario, se encuentran elevados. Estas alteraciones se han relacionado con el grado de insulinoresistencia y con el desarrollo precoz de aterosclerosis. El tratamiento con sensibilizantes de la insulina como la metformina normaliza los valores de PCR y de IL-6, mientras que los anticonceptivos orales (ACOS) empeoran el estado de inflamación crónica, aunque contengan acetato de ciproterona o drospirenona como progestágenos. Hemos analizado si la elevación del recuento de leucocitos asociado a SOPQ, que se ha descrito en mujeres de 25 años es ya detectable en adolescentes y, en ese caso, si el tratamiento con metformina, flutamida-metformina, ACOS o sus combinaciones modifica este parámetro. En adolescentes no obesas y mujeres jóvenes con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (SOPQ, n = 118; edad, 16 años, índice de masa corporal, 22 kg/m<sup>2</sup>) el recuento de leucocitos ( $\times 1.000/\mu\text{l}$ ) fue relativamente alto ( $7,5 \pm 0,1$  en pacientes frente a  $6,4 \pm 0,1$  en controles;  $p < 0,001$ ), a expensas de los neutrófilos ( $4,2 \pm 0,1$  frente a  $3,0 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ). El tratamiento con metformina (850 mg/día; n = 24; edad, 12,5 años) o con metformina y flutamida (62,5 mg/día; n = 33; edad, 15,2 años), durante 3 meses fue seguido de una normalización de las cifras de neutrófilos ( $p < 0,001$  frente a no tratadas). En mujeres jóvenes (edad, 18,3 años; n = 41), tratadas sólo con ACOS el recuento de neutrófilos aumentó ( $p = 0,003$ ), mientras que en las que recibieron tratamiento combinado con metformina-flutamida  $\pm$  ACOS se normalizaron las cifras de este parámetro ( $p < 0,001$  frente a ACOS en monoterapia). El recuento de linfocitos no se modificó con ninguno de los tratamientos.

**Conclusiones:** 1) Las adolescentes y mujeres jóvenes con SOPQ presentan un recuento elevado de leucocitos ya en la adolescencia, a expensas de un aumento de los neutrófilos; 2) el tratamiento con metformina y metformina-flutamida nor-

maliza la neutrofilia relativa en estas pacientes; los ACOS en monoterapia la empeoran; 3) si se combina flutamida-metformina  $\pm$  ACOS, los efectos positivos de la flutamida-metformina prevalecen sobre los efectos negativos de los ACOS, disminuyendo el número de neutrófilos. Estos hallazgos confirman los resultados publicados con otros parámetros de inflamación crónica y corroboran el papel beneficioso antiinflamatorio de la metformina-flutamida como tratamiento etiológico en el SOPQ.

#### TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PACIENTES AFECTADOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGOTA

M. Clemente León, M. Gussinyer, R. Cebrián, D. Yeste, M. Albisu y A. Carrascosa

Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** Las estatinas son los fármacos reductores del colesterol disponibles más potentes. Su empleo no ha sido aprobado del todo en niños menores de 10 años, pero en algunos pacientes es la única opción terapéutica si no se consigue disminuir las cifras de colesterol con dieta y resinas de intercambio iónico. Algunos trabajos ya han demostrado la eficacia y seguridad en población pediátrica.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas en pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 16 pacientes (12 familias), 9 niños y 7 niñas, afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota (colesterol total  $>$  250 mg/dl y  $<$  500 mg/dl, c-LDL  $>$  150 mg/dl, con herencia autosómica dominante) en tratamiento con lobastatina. Edad al diagnóstico:  $6,5 \pm 3,4$  años, cinco pacientes puberales y 11 prepúberales. Indicación del inicio del tratamiento con estatinas: colesterol  $>$  250 mg/dl y/o c-LDL  $>$  180 mg/dl, pese al tratamiento con dieta y resinas de intercambio iónico. Edad al inicio de lobastatina:  $10,6 \pm 4,1$  años. Dosis iniciales: 20 mg/día si el peso es superior a 25 kg o 10 mg/día si el peso es inferior a 25 kg. Evaluación antropométrica (*Z-score* de talla, gráficas A. Carrascosa) y bioquímica (colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, transaminasas y CPK) al inicio del tratamiento, a los 3 meses y posteriormente cada año.

**Resultados:** Los valores de c-LDL se redujeron en el 25% a los 3 meses de tratamiento, en el 22% a los 2 años y en el 16% a los 4 años. No se observaron diferencias significativas en el *Z-score* de talla a lo largo del seguimiento. Ningún paciente presentó aumento en los valores de transaminasas ni de CPK (tabla 1).

**Conclusiones:** El tratamiento con estatinas disminuyó de manera significativa los valores de colesterol total y LDL durante los primeros 2 años y no provocó efectos adversos en el crecimiento ni en la función hepática.

#### EFFECTOS DE LA OBESIDAD SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE PROTEÍNA C REACTIVA Y DE CITOCINAS DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSITO

B. Bonet Serra, I. Sánchez-Vera, A. Quintanar Rioja, M. Viana, M. Espino Hernández y A. García Pérez

Área de Pediatría y Neonatología.  
Fundación Hospital Alcorcón. Universidad San Pablo-CEU.  
Madrid. España.

**Introducción:** En adultos los cambios en las concentraciones plasmáticas de diferentes citocinas, concretamente disminución de la adiponectina y elevación del TNF- $\alpha$  y de la proteína C reactiva (PCR), junto con un aumento en la resistencia a la insulina se consideran factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes mellitus tipo 2.

**Objetivo:** Determinar si los niños obesos presentan cambios en las concentraciones plasmáticas de adiponectina, leptina, TNF- $\alpha$ , insulina y PCR similares a los hallados en adultos obesos, y estudiar si dichos cambios dependen del índice de masa corporal (IMC).

**Diseño experimental y métodos:** En su primera visita a la consulta de endocrinología pediátrica se estudiaron 101 niños, 74 obesos (39 hombres y 35 mujeres) (IMC superior al percentil 97 para su edad y sexo) y 27 pacientes (16 hombres y 11 mujeres) que no presentaron patología y no eran obesos. La distribución por grado de desarrollo puberal fue similar entre los grupos (prepúberes el 44% en el grupo control y un 47% en el de obesos). En muestras de sangre, obtenidas en ayunas se estudiaron mediante diferentes ELISAS los valores plasmáticos de leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$  e insulina y por nefelometría la PCR. También se calculó el índice de resistencia a la insulina (IRI).

TABLA 1.

	Inicio n = 16	3 meses n = 16	1 año n = 13	2 años n = 12	3 años n = 8	4 años n = 6	5 años n = 5
Talla (DE)	-0,58 $\pm$ 1,4		-0,74 $\pm$ 1,4	-0,59 $\pm$ 1,2	-0,40 $\pm$ 0,9	-0,16 $\pm$ 0,6	-0,12 $\pm$ 0,5
Colesterol (mg/dl)	315 $\pm$ 66	258 $\pm$ 57*	247 $\pm$ 58*	247 $\pm$ 43*	260 $\pm$ 30	266 $\pm$ 43	255 $\pm$ 42
LDL (mg/dl)	242 $\pm$ 65	172 $\pm$ 72*	181 $\pm$ 60*	180 $\pm$ 43*	194 $\pm$ 50	196 $\pm$ 46	183 $\pm$ 35
GOT (U/l)	28 $\pm$ 6,8	26 $\pm$ 6,2	24 $\pm$ 6,4	20 $\pm$ 8	22 $\pm$ 4,2	25 $\pm$ 5,6	21 $\pm$ 4,2
CPK (U/l)	134 $\pm$ 108	101 $\pm$ 58	103 $\pm$ 47				
Dosis estatina (mg/día)	20	20	19,2 $\pm$ 2,9	20 $\pm$ 4,3	26,3 $\pm$ 9,2	26,7 $\pm$ 10,3	35 $\pm$ 10

\*p < 0,05 con respecto al valor inicial.

**Resultados:**

	Leptina ( $\mu\text{g/l}$ )	Adiponectina ( $\text{ng/l}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\text{pg/ml}$ )	PCR ( $\text{mg/l}$ )	Insulina ( $\mu\text{U/l}$ )	IRI
Obesos	17,4 $\pm$ 7,9*	13,5 $\pm$ 4*	32,3 $\pm$ 12,9	2,8 $\pm$ 3,5*	14,3 $\pm$ 11,5*	2,8 $\pm$ 2,4*
Controles	4,5 $\pm$ 4,1	21,9 $\pm$ 7	32,4 $\pm$ 9,9	0,7 $\pm$ 1,4	6,1 $\pm$ 3,2	1,1 $\pm$ 0,6

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.  
\*Muestra las diferencias entre controles y obesos.  $p < 0,001$ .

En un análisis de regresión múltiple se observó que estos factores se correlacionaban de forma positiva con el índice

de masa corporal, salvo la adiponectina, que lo hacía de forma negativa.

**Conclusiones:** Los niños obesos presentan una elevación en las concentraciones de insulina, leptina y PCR, y un mayor IRI, así como una disminución en los de adiponectina, cambios que en adultos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2. El índice de masa corporal es el principal predictor de dichos cambios, lo que sugiere que en niños a medida que aumenta el grado de obesidad se incrementa el riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2.