

# XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

## O-1

### TRATAMIENTO COMBINADO CON GH MÁS PAMIDRONATO EN LAS OSTEOGÉNESIS IMPERFECTAS

I. González Casado, L. Espinoza Colindres, S. Garcimartín Arévalo, G. López Valero, A. Oliver Iguacel y R. Gracia Bouthelie

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

**Introducción.** La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias con trastorno en la formación del colágeno I, que lleva a alteración de la mineralización ósea, existiendo una gran heterogeneidad clínica. No existe tratamiento curativo en el momento actual. Presentamos una serie de OI severas tratadas con GH más Pamidronato en nuestro Servicio.

**Material y método.** 11 pacientes (9 niñas y 2 niños) con OI graves (fracturas frecuentes, dolores, mala calidad de vida). Tipo III en 7 casos y tipo IV en 4 casos. Edad actual entre 7 m y 16 años. Se ha realizado tratamiento con GH a dosis de 0,5 UI/kg/sem, durante un tiempo medio previo al inicio del Pamidronato de  $4,4 \pm 2,4$  años. El Pamidronato se inicia a una edad de  $10,5 \pm 5$  años, el nº de ciclos recibido máximo es de 6. Se sigue protocolo de Pamidronato según Gloriex y cols. Parámetros evaluados: clínica (nº fracturas, deformidades ósea, dolores óseos, calidad de vida), datos antropométricos (talla, peso y vel. Crecimiento), densidad mineral ósea (transformando los resultados en Z-score para edad y sexo, viendo BMD, área vertebral y contenido mineral óseo) y parámetros bioquímicos (calciuria, PTH, vitamina D, Osteocalcina, fosfatasa alcalina, Ca iónico, IGF1 y BP3).

**Resultados.** *Clínica:* gran mejoría con el tratamiento con GH que aumenta al asociar Pamidronato, con disminución o ausencia de fracturas, estabilización de deformidades, disminución o ausencia de dolores óseos y mejora de la calidad de vida. *Parámetros antropométricos:* gran retraso del crecimiento que no mejora con el tratamiento, ni con GH ni Pamidronato, incluso con disminución de percentil de talla. *Densidad mineral ósea (BMD):* en todos los casos antes del tto está muy por debajo de los valores normales; con GH sólo mejora en 1 caso tipo IV; con Pamidronato aumenta BMD de forma significativa en la mayoría de los casos, así como el área vertebral y contenido mineral óseo. *Parámetros bioquímicos:* osteocalcina (parámetro de aposición ósea) aumenta post-GH y con Pamidronato se normaliza en la mayoría; calciuria (parámetro de resorción ósea) post-GH se eleva en 5 casos, estando previamente elevada en 2, al asociar Pamidronato se normaliza en la mayoría; calcidiol, disminuye en 3 casos con Pamidronato; no se encuentran alteraciones en PTH, ni calcio, ni eje de crecimiento. Efectos secundarios de Pamidronato (sobre todo el 2º día del primer ciclo): fiebre/febrícula en todos los casos, malestar general, náuseas/vómitos, dolores articulares, 1 caso con HTA autolimitada.

**Conclusiones.** El tratamiento combinado de GH y Pamidronato ha permitido una mejoría clínica significativa en todos

nuestros casos de OI; y una importante ganancia de masa ósea, con incremento significativo de BMD, CMO y área vertebral. Por lo que dicho tratamiento puede ser una opción esperanzadora en el abordaje sintomático de algunas OI.

## O-2

### ESTUDIO DEL GEN DE GH1 EN PACIENTES DE TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

L.F. López-Canti\*, C.J. del Valle\*, J.P. López-Siguero\*, J.L. Lechuga\*, R. Espigares\*, M.J. Martínez-Aedo\*, R. Cañete\*, N. Díaz\*, J.A. Bermúdez\*, M. García-Guerrero\*, E. Caro\*, J.L. Barrionuevo\*, A.L. Gómez Gila\* y A. Ulled\*\*

\*Servicios de Endocrinología Pediátrica. Hospitales del SAS.

\*\*Departamento Médico Farmacia.

**Introducción.** La TBF se considera de etiología desconocida y se incluye dentro de las llamadas tallas bajas idiopáticas. En los últimos años se han identificado defectos genéticos como causa etiológica en un porcentaje pequeño de niños con talla baja.

**Objetivos.** Estudiar el gen de la GH1 en un grupo de sujetos afectados de TBF según criterios de Ranke.

**Pacientes y métodos.** Forman parte de este estudio 38 pacientes, 20 varones y 18 mujeres, con una EC media de  $9 \pm 2,1$  años y una EO de  $8,5 \pm 2,2$  años. El gen codificador de la GH está localizado en el cromosoma 17q23. A partir de DNA extraído de leucocitos de sangre periférica, amplificación por técnica de PCR, SSCP de los fragmentos amplificados y secuenciación de los fragmentos con patrón de SSCP alterado, se ha estudiado en todos los pacientes afectados de TBF la totalidad del gen de GH1, exones, intrones, y su promotor.

**Resultados.** Se han detectado en dos de los 38 pacientes estudiados dos mutaciones en el gen codificador de la GH, uno de ellos en posición +1029, exón 4, con un cambio G a A (Val a Ile) y otro en posición +1491, exón 5, con cambio de C a G (Ile a Met). En un tercer paciente el estudio genético molecular evidencia una mutación (A a G) del promotor.

	Mutación (exón 4)	Mutación (exón 5)	Mutación en promotor
Talla (SDS)	-2,0	-2,7	-2,1
GH (ng/ml)	18,1	10,4	16,8
IGF-I (SDS)	-1,84	-1,20	-1,72
IGFBP-3 (SDS)	-0,99	1,53	0,38

**Conclusiones.** Se han encontrado alteraciones genéticas en el 7,8 % de la población de TBF estudiada. Los valores de IGF-I se encontraron por debajo de los normales para edad y sexo siendo normales los de IGFBP-3. Estos resultados avalan la necesidad de seguir profundizando en el análisis genético en los pacientes afectados de TBF.

*Este trabajo se ha realizado con una beca Pharmacia.*

**O-3****GEN DEL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO (RGH) Y TALLA BAJA FAMILIAR**

L. Castro-Feijóo, C. Quinteiro García\*, J. Campbell Cruz, J. Barreiro Conde, L. Loidi Fernández de Trocóniz\*, F. Domínguez Puente\*\* y M. Pombo Arias

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Dep. de Pediatría. Unidad de Medicina Molecular\*. Departamento de Fisiología\*\*. Facultad de Medicina (USC) y Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Se ha postulado que los individuos con talla baja idiopática presentan defectos moleculares leves en el gen del receptor de la hormona de crecimiento que podrían afectar su función.

**Objetivo.** Estudio del receptor de la hormona de crecimiento (RGH) en un grupo de pacientes afectados de talla baja familiar (TBF).

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron, previo consentimiento informado, 27 pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar: niñas (n=20) con edad cronológica (EC) de 11,5±1 años y estadio puberal (EP) S2 y/o P2 y niños (n=7) con EC:12,5 ± 1 años en niños y EP: G2 y/o P2. Con velocidad de crecimiento ≤ P50, pronóstico de talla (T) adulta < P10 (Mark2-TW2), SD de talla ≤ P3. Talla materna y/o paterna ≤ P3 (Tanner). Test de secreción de GH (estimulación y secreción nocturna): normal. Edad ósea ± 1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 sem. Talla y peso al nacer ≥ P3 (Gaidner-Pearson). Se realizó a todos los pacientes, valoración de IGF-1, IGFBP-3, test de generación de IGF-1 (RIA-Nichols Institute Diagnostic) y GHBP (% de unión al ligando). Para el estudio molecular del gen RGH se amplificaron mediante PCR todos los exones del gen. Se usó como método de cribado SSCP. Los fragmentos de PCR se caracterizaron mediante secuenciación cíclica. Para el análisis estadístico se emplearon técnicas exploratorias (ANOVA).

**Resultados.**

1. En el estudio molecular del gen RGH en este grupo de pacientes, encontramos:

a) *Dos mutaciones en heterocigosis* (7,4%), una en el exón 6 (R161C) y otra en el exón 10a (R368C).

b) *Delección del exón 3* en el 48% de los pacientes (n=13): en homocigosis (hom) en el 18,5% y en heterocigosis en el 29,5%.

c) *Polimorfismo G168 del exón 6* en todos los pacientes estudiados, en 16 en homocigosis (59,2%) y en 11 en heterocigosis (40,8%).

d) *Polimorfismo I526L (exón 10c)* en 55,5 % de los casos (15): 22,2 % en homocigosis y 33,3% en heterocigosis (het).

2. Al relacionar las alteraciones moleculares encontradas con datos auxológicos (T y T diana) y bioquímica hormonal (GHBP, IGF-1 y test de generación de IGF), no encontramos diferencias significativas en cuanto a estos parámetros entre los individuos que presentan la alteración y los que no. Sólo en el caso del polimorfismo G168 se apreció una discreta significación en cuanto a la GHBP, al comparar hom y het.

**Conclusión.** Hemos encontrado dos mutaciones en heterocigosis; una de ellas, la R368C de la porción intracelular del RGH, no ha sido descrita previamente. El polimorfismo G168 que se ha relacionado con la TBF lo hemos encontrado en todos los pacientes. I526L es un polimorfismo sin relevancia clínica conocida. La delección del exón 3 se cree que es un

polimorfismo en este gen, nuestros datos apoyan esta hipótesis. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la expresión fenotípica de T, TD, IGF-1 y GHBP con relación a nuestros hallazgos en el análisis molecular de RGH.

**O-4****DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL EFECTO DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON rhGH SOBRE LA ACTIVIDAD DEL CITOCROMO P450, ISOFORMA CYP3A4, EN NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)**

E. Mayayo, B. Sinués\*, A. Fanlo\*, B. Bernal\*, J.I. Labarta, M. Oyarzabal\*\*, D. Yeste\*\*\*, A. Carrascosa\*\*\* y A. Ferrández Longás  
Endocrinología Pediátrica. Hosp. Univer. Miguel Servet, Zaragoza, \*Farmacología Clínica. Hosp. Univ. Lozano Blesa, Zaragoza. \*\*Endocrinología Pediátrica. Hosp. Virgen del Camino, Pamplona. \*\*\*Endocrinología Pediátrica. Hosp. Vall d'Hebron, Barcelona.

La importancia de la GH como determinante de la expresión y regulación de la actividad de los citocromos P450 en roedores es ampliamente reconocida y valorada. A pesar de ello, existen muy pocos datos sobre el papel regulatorio que la GH puede ejercer sobre esas enzimas metabólicas en el ser humano. CYP3A4 es la isofорма predominante en el hígado humano, responsable del metabolismo oxidativo de la mayor parte de los fármacos existentes, así como de esteroides endógenos y de la activación de algunos xenobióticos procarcinógenos. Se trata del citocromo que más interacciones farmacológicas puede generar, por inducción o inhibición. En el presente estudio se ha evaluado la actividad CYP3A4 en 31 niños deficientes de GH (14 niños y 17 niñas), de edad media 9,8 ± 2,9 años a dos tiempos: antes del comienzo del tratamiento con rhGH, a la dosis de 0,5 UI/Kg/semana, y transcurrido un mes del inicio. La actividad CYP3A4 se determinó mediante el cociente 6-β-hidroxycortisol/cortisol libre, medido por HPLC, en muestras de la primera orina de la mañana. Los resultados muestran un descenso de la actividad CYP3A4 con el tratamiento sólo en el subgrupo de niños (t = 2,82, p = 0,01), tanto en los dos niños en estadio puberal, como en los prepuberales (t = 2,3, p = 0,04). En las niñas, aunque no se alcanzó la significación estadística aparece una tendencia al aumento de la actividad. Estos resultados dependientes de sexo, que no han sido descritos previamente en el ser humano, son similares a los obtenidos en la rata y ratón. El dimorfismo sexual en roedores, con feminización metabólica de algunos citocromos inducida por GH exógena, está ligado al distinto perfil de secreción de GH en machos y hembras, y mediado por el factor de transcripción STAT5. En el humano adulto se ha demostrado que son necesarias dosis más altas de rhGH en la mujer para alcanzar niveles similares de IGF1 a los del varón, en relación posiblemente al nivel de estrógenos. En microsomas aislados, la GH estimula la actividad CYP3A4 y el IGF1 la reduce. No obstante, el mecanismo para la producción de las diferencias de género encontradas en este trabajo es desconocido. Mientras que se requieren estudios posteriores para clarificarlo, los resultados obtenidos pueden ser de utilidad clínica para garantizar la seguridad y eficacia de fármacos que, siendo sustratos de CYP3A4, se administren concomitantemente con rhGH en niños deficitarios de GH.

*Este trabajo se ha realizado con ayuda de Pharmacia Co.*

**O-5****ESTUDIO COLABORATIVO SOBRE LOS PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN EL DEBUT DEL NIÑO-ADOLESCENTE CON DIABETES TIPO 1**

M. Oyarzábal<sup>1</sup>, M. Chueca<sup>1</sup>, A. Sola<sup>1</sup>, M.J. López<sup>2</sup>, C. Luzuriaga<sup>3</sup>, I. Rica<sup>4</sup>, M. Rodríguez<sup>5</sup>, G. Echarte<sup>1</sup> y G. Goñi<sup>1</sup>

Unidades de Endocrinología Pediátrica. <sup>1</sup>H. Virgen del Camino. Pamplona. <sup>2</sup>H. Universitario Valencia. <sup>3</sup>H. Marques de Valdecilla Santander. <sup>4</sup>H. Cruces Bizcaia. <sup>5</sup>H. Miguel Servet, Zaragoza.

El debut en CAD sigue representando un % importante al diagnóstico, lo que hace pensar que a pesar de los avances en la atención del adolescente, la diabetes sigue siendo una patología mal conocida

**Objetivos.** Valorar la correcta orientación diagnóstica de la enfermedad en los distintos niveles sanitarios asistenciales y conocer las características que rodean al debut, en Unidades de Diabetes de referencia para la población pediátrica

**Material y métodos.** En el periodo de tiempo 1-1-1995 y 31-12-2000 debutaron 142 pacientes entre 10-16 años (78V/64M) en los diferentes Hospitales. Analizamos la orientación diagnóstica (pediatra, médico, familiar ó nadie) el lugar donde se les diagnosticó (Centro de Salud, Hospital Comarcal, Unidad de End Ped.(UEP) o Urgencias) la fecha (día de semana y hora que acudieron a urgencias), y si lo hacían por voluntad propia o por derivación sanitaria. Recogimos también el motivo de consulta y los síntomas clínicos (CAD si/no).

**Resultados.** 108 pacientes (76% de los casos) llegan a urgencias por derivación sanitaria, pero sólo 63 (44%) vienen al hospital con diagnóstico cierto. La obligada remisión urgente desde el pediatra/médico fue tan solo en 81 casos y con demora en 17; 35 pacientes acuden a urgencias pasando por el centro de salud sin haberse sospechado la enfermedad. Un 34% debutaron en CAD (n = 34) y otro 19% con evidente alteración del estado general (n = 19). Los que acuden a urgencias por iniciativa familiar lo hacen en peor estado general, CAD (n = 13) (X<sup>2</sup> = 8,97, p < 0,005). Predomina la consulta en urgencias en día laborable (78% vs 22% en festivo ó víspera) y en horario de mañana. Motivo de consulta: con sospecha de diabetes (poliuria, polidipsia, nicturia) acuden sólo un 45%, 24% con decaimiento y con otros síntomas (31%) como vómitos, dolor abdominal, GEA y dificultad respiratoria el (31%); siendo de destacar que analizando la clínica que presentaron al debut, un 86% tenían claros signos de enfermedad.

**Conclusiones.** La orientación diagnóstica en el centro de salud sigue siendo deficiente, lo cual agrava la situación clínica al debut con incidencia de CAD muy elevada, sin apreciarse mejoría en los últimos años.

**O-6****ESTADO ANTIOXIDANTE, METABOLISMO LIPÍDICO Y HOMOCISTEÍNA EN NIÑOS Y JÓVENES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

R. Corripio, S. Sadino, D. Yeste, P. Chacón\*, P. Magaña\*\*, M. Gussinyé, M.A. Albisu, E. Vicens y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. \*Laboratorio Lípidos.

\*\*Laboratorio Bioquímica. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción.** Datos experimentales hacen sospechar que el estrés oxidativo desempeña un rol importante en la patogénesis de las complicaciones diabéticas ya que la hiperglucemia

determina un incremento significativo de la producción de radicales libres.

**Objetivo.** Análisis del estado antioxidante de niños, adolescentes y jóvenes afectados de diabetes mellitus tipo 1 y su relación con el grado de control metabólico, lípidos plasmáticos, homocisteína, tiempo de evolución de la enfermedad y existencia de complicaciones (hipertensión arterial, nefropatía y retinopatía).

**Sujetos y métodos.** Se han incluido 82 pacientes (41 mujeres, 41 hombres) de 16,5 ± 5,7 años (rango: 5 - 29), afectados de diabetes mellitus tipo 1. HbA1c: 7,5 ± 1,4 (rango: 4,8-12,3). El tiempo medio de evolución de la enfermedad es de 8,5 ± 5,2 años. El 16% presentan microalbuminuria superior a 30 mg/L, el 12% hipertensión arterial y el 6 % retinopatía diabética. Se han determinado las concentraciones plasmáticas de HbA1c, sustancias con actividad antioxidante (vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12), homocisteína y los siguientes lípidos séricos: triglicéridos, colesterol total, HDL-C, LDL-C, Lipoproteína(a), Apo-AI y Apo-B.

**Resultados.** Las concentraciones séricas de antioxidantes y homocisteína de los pacientes diabéticos no muestran diferencias significativas con relación a una población normal. La HbA1c se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con las concentraciones de colesterol total (r = 0,27, p = 0,01, n = 82), apo-AI (r = 0,28, p = 0,01, n = 74) y apo-B (r = 0,31, p = 0,008, n = 73), pero no con las concentraciones de LDL-colesterol, lipoproteína(a), antioxidantes y homocisteína. La microalbuminuria se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa exclusivamente con la apo-B (r = 0,30, p = 0,01, n = 73). Las concentraciones de vitamina E se correlacionan de forma positiva y estadísticamente significativa con el colesterol total, el LDL-colesterol, la apo-AI, la apo-B y los triglicéridos. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de antioxidantes y homocisteína entre los pacientes diabéticos sin complicaciones y los pacientes con hipertensión arterial, nefropatía y retinopatía. En los pacientes con microalbuminuria las concentraciones de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y apo-B son más elevadas y estadísticamente significativas.

**Conclusiones.** No se ha encontrado una relación significativa del estado antioxidante y la homocisteína con el grado de control metabólico y la existencia de complicaciones de los niños y adolescentes afectados de diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes afectados de nefropatía muestran un patrón lipídico diferente.

**O-7****TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

M.J. Ceñal<sup>1</sup>, M.T. Muñoz<sup>2</sup>, R. López-Maldonado<sup>1</sup>, M. Alonso<sup>3</sup>, J. Pozo<sup>2</sup> y R. Barrio<sup>3</sup>

Centro de Trabajo: Unidad de Diabetes Pediátrica. <sup>1</sup>Hospital de Móstoles, <sup>2</sup>Hospital Universitario Niño Jesús y <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción.** Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) son cada vez más frecuentes en los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), asociándose con mal control metabólico, ganancia ponderal e incremento de las

complicaciones microvasculares de la enfermedad.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de TCA en un grupo de adolescentes con DM1.

**Sujetos y métodos.** Se realizó un estudio transversal en 86 adolescentes con DM1 de ambos sexos (49 mujeres y 35 varones), con edades comprendidas entre 14 y 18 años. Todos los pacientes recibían tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina. A todos los adolescentes diabéticos se les realizaron los siguientes cuestionarios: EDI-2 (*Eating Disorders Inventory*, versión 2), G.H.Q. 28 (*General Health Questionnaire*) y SCL-90-R (*Symptom Check List 90 revised*), y a los padres el cuestionario de escala de observación de conducta anoréxica (ABOS). Consideramos población de riesgo para TCA los adolescentes que puntuaron alto en las tres primeras subescalas del EDI2: tendencia a adelgazar (TA), bulimia (B) e insatisfacción corporal (IC). El grado de control metabólico se determinó por los niveles medios de hemoglobina HbA1c del último año. El estado nutricional se valoró mediante el índice de masa corporal (IMC), expresado en desviaciones estándar (DE) para la media. Los episodios de cetoacidosis e hipoglucemias graves fueron también recogidos.

**Resultados.** Los niveles medios de HbA1c fueron  $7,5 \pm 2\%$  (8,0% en varones y 7,4% en mujeres). El IMC en varones fue de  $0,76 \pm 1$  DE y en mujeres de  $1,12 \pm 1$  DE. El 23% puntuaba para TA (38% mujeres/2,7% varones), el 5,8% puntuaba para B (8% mujeres/2,7% varones) y el 20,9% puntuaba para IC (36% de mujeres/0 varones). El 28,5% de las mujeres diabéticas con riesgo de TCA pueden presentar psicopatología asociada (GHQ alto). En las mujeres diabéticas con mal control metabólico (HbA1c > 9%) se evidenció un porcentaje mayor de conductas restrictivas (67%), de probabilidad de psicopatología asociada (33%) y de conductas purgobulímicas (11%). El 11,6% de los padres puntuaron significativamente en ABOS (el 16% de padres de mujeres diabéticas y el 5,5% de los padres de varones diabéticos). Para un 4% de los padres sus hijos tenían riesgo de anorexia nerviosa y para un 2% riesgo de bulimia.

**Conclusión.** Los adolescentes con DM 1 tienen mayores conductas de riesgo para presentar trastornos de la conducta alimentaria, siendo esta incidencia mayor en mujeres y con mal control metabólico de la enfermedad.

## O-8 MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

J.P. López Siguero, M.J. García Arias, A. del Pino de la Fuente y M.J. Martínez-Aedo

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil de Málaga.

La consecución de un buen control glucémico es fundamental para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes. Asimismo es un objetivo primario evitar las hipoglucemias repetidas o graves. La monitorización continua de la glucemia permite conocer las fluctuaciones glucémicas y adaptar mejor los tratamientos.

**Objetivos.** 1) Analizar los picos de glucemia postprandiales (D-A-C). 2) Conocer la frecuencia de las hipoglucemias y la duración de las mismas.

**Material.** Se utilizó un medidor continuo de glucemia

(CGMS) desarrollado por Minimed.

**Pacientes:** Se estudiaron 17 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, de edad superior a 10 años (edad media 12 (1,6) años), de 5,2 (2,9) años de evolución de enfermedad. La HbA1c media fue de 8,2 (2)% (VN: 4,3-6,3). Sexo (F/M): 7/10. Tres pacientes habían presentado hipoglucemias graves.

**Metodología.** El sensor fue insertado el lunes y retirado como máximo el viernes. Se registraron medidas de glucemia cada 5 minutos (288/día). Variables consideradas: lecturas del sensor y del glucosímetro, tiempo (en horas) de duración de la monitorización, glucemia media del sensor y glucosímetro, niveles preprandiales (D-A-C) y postprandiales máximos (1-3 horas tras la ingesta) del D-A-C. Hipoglucemias inferiores a 60 y a 40 mg% en sensor y glucosímetro, separando día y noche. Registro clínico y duración de hipoglucemias.

Los valores se expresan en medias y desviaciones estándar. Se realizan comparaciones de medias mediante pruebas no paramétricas y ANOVA. Nivel de significación:  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Las lecturas de dos pacientes no pudieron ser registradas por disfunción del cable del sistema. El sensor fue bien tolerado por los pacientes en todos los casos. Se valoran los resultados de 15 pacientes.

Lecturas del sensor: 856 (251), que corresponden a 2,97 días. Lecturas del glucosímetro: 20,2 (4,3). Tiempo en horas de monitorización: 71,5 (21).

Glucemia media del sensor: 168,5(60,3) mg%. Glucemia media del glucosímetro: 171,8 (52,2) mg%. No significación.

Tabla 1. Niveles postprandiales de glucemia con CGMS

	Glucemias mg%	Incrementos
Desayuno (A-D)	153,8-230,4	49,8
Almuerzo (A-D)	160,5-248,8	55
Cena (A-D)	144,9-230,5	59
Significación	NS	NS

Durante la monitorización 9 pacientes presentaron hipoglucemias nocturnas y sólo uno tuvo clínica (11%). La duración media de las hipoglucemias en minutos del sensor fue: Día = 75,1 (313). Noche = 146,5 (171),  $p < 0,05$ .

Tabla 2. Frecuencia de las hipoglucemias

Hipoglucemias	< 60 mg% (día)	< 60 mg% (noche)	< 40 mg% (noche)
Sensor	3,13 (2,6)	1,8 (1,47)	1,3 (1,17)
Glucosímetro	1,46 (1,6)	0,33 (0,8)	-
Clínicas	1,26 (1,6)	0,46 (0,9)	-
Significación	< 0,05	< 0,05	-

**Conclusiones:** 1) La monitorización continua de glucemia es bien aceptada por pacientes diabéticos mayores de 10 años. El tiempo medio de monitorización es de 3 días. 2) Los niveles postprandiales de glucemia son elevados y no diferentes entre el desayuno, almuerzo y cena. 3) Las hipoglucemias detectadas por el sensor son más frecuentes que las captadas por el glucosímetro. La detección clínica es poco frecuente, especialmente la nocturna. 4) La duración de las hipoglucemias es muy prolongada, especialmente de noche, ocurriendo en el 60% de los pacientes con 2,4 horas de media. Su ex-

presión clínica, metabólica y secuelas quedan por estudiar.

## O-9

### EFFECTOS ADITIVOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON AGENTES SENSIBILIZANTES DE LA INSULINA Y ANTIANDRÓGENOS EN ADOLESCENTES NO OBESAS CON HIPERINSULINISMO, HIPERANDROGENISMO, DISLIPEMIA Y ANOVULACIÓN CRÓNICA

L. Ibáñez, A. Ferrer, C. Valls, F. de Zegher y F. Rodríguez  
Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Universidad de Lovaina, Bélgica.

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se caracteriza por la co-existencia de hiperinsulinismo, hiperandrogenismo, dislipemia y anovulación crónica.

Hemos comparado la eficacia de la monoterapia con un antiandrógeno (flutamida) o un sensibilizante de la insulina (metformina) con la de un tratamiento combinado con ambos fármacos sobre las alteraciones endocrino-metabólicas y la función ovulatoria en un grupo de adolescentes no obesas con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (n = 31, edad: 19 años; índice de masa corporal: 21,9 Kg/m<sup>2</sup>; puntuación de Ferriman y Gallwey: 16; frecuencia ovulatoria: valorada mediante la determinación de progesterona sérica semanal, 10%).

Las pacientes fueron randomizadas en tres grupos, recibiendo una dosis única diaria de flutamida (250 mg, n = 10), metformina (1,275 mg, n = 8), o tratamiento combinado con flutamida y metformina (n = 13) durante 9 meses. Los parámetros endocrino-metabólicos antes de iniciar la terapéutica eran similares en los tres grupos (ANOVA > 0,05 para todas las variables analizadas).

Comparado con la monoterapia, el tratamiento combinado con flutamida-metformina determinó una mayor reducción de los niveles de testosterona, androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona, triglicéridos, y del cociente LDL/HDL, y un mayor aumento de la sensibilidad a la insulina (diferencias pre-postratamiento p < 0,005). El porcentaje de pacientes con ciclos ovulatorios aumentó después de 9 meses de tratamiento al 75% en el grupo tratado con metformina, y al 92% en el grupo con tratamiento combinado; en el grupo tratado con flutamida, la frecuencia ovulatoria no se modificó. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

En conclusión, el tratamiento combinado con antiandrógenos y sensibilizantes de la insulina en adolescentes no obesas con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo tiene efectos aditivos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina, el hiperandrogenismo, la dislipemia y la anovulación crónica. Estos datos sugieren que las alteraciones del perfil lipídico en estas pacientes son secundarias a la acción concertada del hiperandrogenismo y del hiperinsulinismo, mientras que la anovulación crónica parece ser secundaria al hiperinsulinismo e insulino resistencia.

## O-10

### HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA PERSISTENTE EN LA INFANCIA. REVISIÓN DE 20 CASOS

I. González Casado, G. López Valero, L. Espinoza Colindres, S. Garcimartín Arévalo, A. Oliver Iguacel y R. Gracia Bouthelir  
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

**Introducción.** La hipoglucemia por hiperinsulinismo persis-

tente en la infancia (HHPI) es una entidad rara, pero es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente en neonatos y lactantes.

**Material y métodos.** 20 pacientes (11 niños y 9 niñas) controlados en nuestro Servicio, diagnosticados de HHPI (glucemia venosa menor de 40 mg/dl, relación insulina/glucemia > 0,3, c. cetónicos negativos, pruebas metabólicas y hormonales normales).

**Resultados.** Los síntomas iniciales se presentaron en las 1ª 48 horas de vida en 11 niños (55%) y el resto (45%) más tarde (media: 2,9 meses). Síntomas más frecuentes: hipotonía (60%), cianosis (35%), convulsiones (30%) y otros (sudoración, palidez, apnea o hipotermia). Se encontró hepatomegalia en 15 casos (75%). Antecedentes familiares de D. Mellitus en 6 casos (28%) y en un caso madre con hipoglucemia por hiperinsulinismo-hiperamonemia (HIHA). Todos recibieron aporte medio de glucosa i.v. de 16 mg/kg/min (máx. 28 mg/kg/min), alimentación frecuente (c/2-3 horas) y en algunos casos NEDC nocturna.

En todos se administró *Diazóxido* (DZ), iniciándose a una edad media de 3,3 meses (5 días-20 meses), dosis inicial entre 5-10 mg/kg/d y máx. de 25 mg/kg/d. En 5 casos (2 con HIHA) hubo buena respuesta sin precisar otra terapia, salvo uno que se suspendió por efectos 2ios importantes y se trató con Octreótido. Tres pacientes aún están con DZ y a uno se le suspendió con buen control posterior. Ocho niños (40%) precisaron tratamiento con *Octreótido* (dosis inicial 1 µg/kg/d); en 7 fue quirúrgico y uno continúa con el mismo como única terapia (11 µg/kg/d s.c. c/6 h). En 15 casos (75%) se realizó *pancreatectomía*, a una edad mínima de 15 días y máxima de 4 años y 20 días. La 1ª *pancreatectomía* fue del 85%. Evolución: 4 casos favorable (26,6%), sin requerir otro tratamiento; 5 (33,3%) precisaron DZ; 3 (20%) DZ más Octreótido; y 3 insulina transitoriamente. De los 8 casos que precisaron DZ o DZ más Octreótido después de la 1ª cirugía, uno evolucionó bien suspendiéndose el DZ con 4 años de edad. Los otros 7 precisaron una 2ª *pancreatectomía* (del 95-100%), requiriendo posteriormente DZ en 2 casos; DZ más Octreótido en un caso, que precisó una 3ª intervención; un niño evolucionó favorablemente; y 3 necesitaron insulina transitoriamente. Anatomía Patológica en todos los casos: Nesidioblastosis. Se ha realizado cateterismo pancreático en un paciente previo a cirugía. Se ha realizado estudio genético en algunos pacientes.

El crecimiento ha sido normal en todos los casos. Evolución neurológica: 4 niños (25%) presentan alteraciones del lenguaje, hiperactividad-déficit de atención o retraso escolar; 1 caso retraso moderado; y el resto (15 niños) han evolucionado bien. Han desarrollado ATG o AGA 4 casos (26,6%) de los *pancreatectomizados*, de los cuales 2 han hecho D. Mellitus (uno a los 7,5 años de edad, después de 2 cirugías y otro a los 4,5 años después de 3 cirugías). De los pacientes con *pancreatectomías* de 95-100%, 6 presentan malabsorción.

**Conclusión.** El tratamiento inicial de la HHPI debe ser conservador, pero ante la dificultad de mantener glucemias N y con riesgo de daño neurológico, se debe realizar *pancreatectomía* precoz, con vigilancia posterior de las complicaciones. El estudio genético ayudará a conocer más este grupo

de enfermedades tan heterogéneo.

### O-11

#### CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE UNA FAMILIA CON DOS MIEMBROS AFECTADOS DE HIPERINSULINISMO PERSISTENTE DE LA INFANCIA

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

<sup>1</sup>Unidad de Genética Forense, Instituto de Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Unidad de Neonatología y Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

El Hiperinsulinismo Persistente de la Infancia, También conocido como Nesidioblastosis, es un desorden genético del metabolismo de la glucosa que se presenta en recién nacidos y en niños. Se caracteriza por una excesiva e inapropiada secreción de insulina, en presencia de niveles anormalmente bajos de glucosa en sangre. Esto lleva al individuo a una severa hipoglucemia y, si no es tratado con rapidez, al coma y daño cerebral severo. 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 ATP-dependiente que se expresa en las células  $\beta$  del páncreas (KATP). Este canal es el punto central de la regulación de la secreción de insulina en la célula  $\beta$  pancreática. Se han descrito numerosas mutaciones en SUR1 (Sulfonylurea Receptor), el gen que codifica para una de las dos subunidades que forman este canal. Este gen está codificado por 39 exones que se expanden a lo largo de más de 100 Kb de DNA. Hemos iniciado el estudio molecular de siete familias afectadas con esta enfermedad, secuenciando cada uno de los exones del gen así como las regiones de unión intrón-exon, con el fin de encontrar alguna alteración que pudiese conducir a la enfermedad. Una de estas familias consta de cuatro miembros, cuyos dos hijos nacieron afectados por la enfermedad. Al hijo mayor fue necesario realizarle la pancreatectomía subtotal, mientras que en el segundo las hipoglucemias pudieron ser controladas con tratamiento farmacológico y dieta. Ambos reciben tratamiento actual con octreótido y nifedipine. Al iniciar el estudio molecular del gen SUR1 en estos niños, se ha encontrado en ambos una mutación en heterocigosis en el exón 29 de este gen (c.3577del G). Esta mutación consiste en la deleción de una sola base (G), que conduce a un cambio en la pauta de lectura y produce como consecuencia un codón de STOP dieciseis codones más delante de la deleción. La proteína queda por tanto truncada en el exón 29, perdiéndose los últimos 10 exones de SUR1. Se ha confirmado que dicha mutación fue heredada de uno de los progenitores. Hasta el momento, esta mutación no ha sido reportada en la literatura. Pensamos que, con toda probabilidad, la mutación interviene en la producción del fenotipo de estos niños afectados de Hiperinsulinismo.

### O-12

#### TALLA ADULTA Y GANANCIA DE TALLA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA DE FORMA CLÁSICA: INFLUENCIA DEL GENOTIPO, SEXO, FORMA CLÍNICA Y DE LA EVOLUCIÓN POSTNATAL

J.I. Labarta Aizpun, E. Bello, E. León, A. Ramírez, C. Boldova, E. Mayayo y A. Ferrández Longas  
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Unidad de Endocrinología

Pediátrica. Zaragoza.

Un objetivo del tratamiento en la HSC por déficit de 21 hidroxilasa (21OH) es conseguir una talla adulta normal.

**Objetivo.** Estudiar la influencia del genotipo, sexo, forma clínica y de la evolución postnatal en la talla adulta y en la ganancia neta de talla.

**Pacientes y métodos:** 22 pacientes diagnosticados de HSC por déficit de 21OH forma clásica: pérdida salina (PS): n = 18; (12 varones y 6 mujeres) y virilizante simple (VS): n = 4 (2 varones y 2 mujeres). Estudio genético gen CYP21: mutación null/muy severa n = 5 y mutación no null n = 6. Los pacientes han sido seguidos y tratados en nuestra Unidad. Estudio de talla adulta (TA) y ganancia de talla: TA-talla genética (TH), TA-pronóstico crecimiento inicial (PC). Evolución favorable (n = 14) si diagnóstico y tratamiento precoces; desfavorable (n = 8) si diagnóstico y tratamiento tardíos. Resultados se expresan en SDS: media (DE). Estudio estadístico: comparación de medias y estudio de correlaciones. (\*p < 0,05)

#### Resultados.

1. Talla adulta y ganancia de talla en función del genotipo			
	Null	No Null	
TA SDS	-2,1 (0,9)	-0,5 (1,4)	ns
TH SDS	-1,9 (0,6)	-1,1 (0,5)	*
TA-TH SDS	-0,2 (0,8)	0,6 (1,6)	ns
PC SDS	-1,4 (0,7)	-0,9 (1,5)	ns
TA-PC SDS	-0,7 (0,9)	0,4 (0,7)	*
2. Talla adulta y ganancia de talla en función del sexo			
	Varones	Mujeres	
TA SDS	-2,0 (1,0)	-0,7 (1,5)	*
TH SDS	-1,1 (0,8)	-1,6 (0,6)	ns
TA-TH SDS	-0,7 (1,1)	0,9 (1,2)	*
PC SDS	-2,6 (1,4)	-0,6 (1,0)	*
TA-PC SDS	0,6 (1,4)	-0,04 (0,9)	ns
3. Talla adulta y ganancia de talla en función de la forma clínica			
	PS	VS	
TA SDS	-1,8 (1,3)	-0,4 (1,1)	ns
TH SDS	-1,4 (0,8)	-0,9 (0,6)	ns
TA-TH SDS	-0,1 (1,4)	0,5 (1,4)	ns
PC SDS	-2,0 (1,5)	-1,5 (1,9)	ns
TA-PC SDS	0,2 (1,2)	1,1 (1,6)	ns
4. Talla adulta y ganancia de talla en función de la evolución			
	Favorable	Desfavorable	
TA SDS	-1,2 (1,3)	-2,2 (1,2)	*
TH SDS	-1,5 (0,6)	-0,8 (0,8)	*
TA-TH SDS	0,4 (1,3)	-0,9 (1,4)	*
PC SDS	-1,2 (1,2)	-3,2 (1,3)	*
TA-PC SDS	0,03 (1,2)	1,0 (1,3)	ns
5. Ganancia de talla en los pacientes con forma Pérdida Salina: Correlaciones			

TA - TH (SDS): p < 0,05 para: talla para edad ósea a los 3 años (r = 0,7) y talla para edad ósea inicio de pubertad (r = 0,8). TA - PC (SDS): p < 0,05 para: dosis media de hidrocortisona (HC) hasta los 3 años (r = -0,7) y talla al inicio de pubertad (r = 0,8).

**Conclusiones.** La talla adulta y la ganancia neta de talla en pacientes afectos de déficit de 21OH forma clásica depende

significativamente del genotipo, sexo y de la evolución post-natal y en menor medida de la forma clínica. Las formas genotípicamente más severas, los varones y los casos de evolución desfavorable alcanzan los peores resultados de talla adulta. La ganancia de talla está en relación inversa con la dosis de HC recibida en los primeros tres años de vida y se correlaciona positivamente con la talla a los 3 años y con la talla al iniciar la pubertad.

### O-13

#### COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARREANAL CONGÉNITA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

E. Bello Andrés, J.I. Labarta, E. García, E. Castejón, E. Mayayo y A. Ferrández Longas

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

Los pacientes con déficit de 21 hidroxilasa tienen riesgo de desarrollar una obesidad debido al tratamiento crónico con hidrocortisona (HC).

**Objetivo.** Estudiar la composición corporal en pacientes con HSC por déficit de 21 hidroxilasa.

**Pacientes.** HSC clásica (CL): pérdida salina varones (PS-v) n = 9, PS mujeres (PS-m) n = 7 y virilizante simple (VS) n = 5. HSC no clásica (NC) n = 7. Dosis HC: forma CL: 20-25 mg/m<sup>2</sup>/día; forma NC: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/día.

**Métodos.** Estudio longitudinal del peso (P), índice de masa corporal (IMC), pliegue subescapular (pSE) y tricípital (pTR) desde el nacimiento y/o diagnóstico hasta la edad adulta.

**Resultados.** se expresan en SDS (media ± DE) de acuerdo a los Estándares del Centro Andrea Prader (Gobierno de Aragón) excepto el IMC que se expresan en valores absolutos. Estudio estadístico: comparación de medias (\*p < 0,05).

Véase tabla a pie de página.

**Conclusiones.** 1) Los pacientes con déficit de 21OH forma PS y VS presentan al nacimiento un peso superior a la media y a los afectados de forma NC demostrando el efecto permisivo de los andrógenos en el crecimiento fetal. 2) Las formas CL-PS presentan a lo largo del estudio un peso dentro de la

normalidad si bien al inicio de la pubertad destaca una elevación del IMC y de los pSE y pTR, especialmente en los varones, existiendo un dimorfismo sexual durante la pubertad, de manera que los varones, pero no las mujeres, tienen una tendencia a la normalización de dichos parámetros. 3) Los pacientes con forma CL-VS y NC presentan unos parámetros de composición corporal dentro de la normalidad. 4) Las mujeres con formas CL-PS tienen un mayor riesgo de presentar obesidad en la edad adulta valorado por IMC.

### O-14

#### TEJIDO ECTÓPICO ADRENAL TESTICULAR EN HIPERPLASIA SUPRARREANAL CONGÉNITA PERDEDORA DE SAL (HSC). EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

R. Corripio, M. Gussinyé, S. Sadino, D. Yeste, C. Aso\* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología y Adolescencia. \*Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Objetivos.** Describir hallazgos clínicos, ecográficos y de fertilidad en 9 pacientes con HSC y tejido ectópico adrenal testicular.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo en 9 varones de 11-30 años afectados de HSC, en los que se halló en el seguimiento ecográfico testicular, tejido ectópico adrenal. Se revisó la evolución de los parámetros auxológicos, ecográficos y los espermiogramas disponibles.

**Resultados.** Comparando con la población de Tanner la talla al nacer era similar (0,84 ± 0,79 DS), al año era -1,9 ± 0,85 DS (p < 0,001), a los 3 años existe una recuperación de la talla -0,2 ± 0,89 DS que se mantiene hasta los 8 (0,48 ± 1,68 DS). En el momento de iniciar el brote puberal no existían diferencias significativas 0,04 ± 1,48 DS. La talla final, alcanzada en 8 de los 9, fue inferior respecto a la población de Tanner: 165,48 cm (-1,4 ± 0,59 DS) (p < 0,001). La edad de inicio de la pubertad fue 11,2 ± 2,3 DS (7,29-13,94 años) y el brote puberal de 20,63 ± 3,71 cm, 7 cm menos respecto a la población de Tanner (p < 0,001). La edad ósea se hallaba acelerada a los 8 años y al inicio de la pubertad, con

Edades		1 año	3 años	7 años	Pub	18 años/Adulta
P	PS-v	-0,7 ± 0,9	-0,2 ± 2,4	0,6 ± 1,3	0,2 ± 1,0	-0,8 ± 0,4*
	PS-m	0,4 ± 1,9	0,5 ± 1,6	1,1 ± 1,6	0,4 ± 1,0	0,3 ± 0,9
	VS	2,3 ± 0,9	1,5 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,5	0,4 ± 0,3
	NC	-	-	-	0,52 ± 1,0	0,1 ± 0,9*
IMC	PS-v	17,2 ± 1,1	16,6 ± 2,2	18,7 ± 2,1*	24,1 ± 3,1*	22,9 ± 0,9*
	PS-m	17,7 ± 2,9	17,2 ± 2,3	19,7 ± 3,5*	23,3 ± 4,1*	26,1 ± 4,8
	VS	19,3 ± 3,0	17,2 ± 2,9	18,3 ± 3,5	20,1 ± 2,4	22,6 ± 0,8
	NC	-	-	-	18,9 ± 2,4	21,6 ± 3,7
pTR	PS-v	0,2 ± 1,6	0,7 ± 1,5	0,9 ± 1,2	2,6 ± 1,2	1,3 ± 0,9*
	PS-m	1,4 ± 3,5	0,6 ± 3,1	1,2 ± 2,6	0,9 ± 1,9*	1,7 ± 0,8
	VS	1,3 ± 2,4	0,8 ± 4,5	-0,3 ± 1,6	-0,1 ± 1,8	0,6 ± 1,0
	NC	-	-	-	0,3 ± 1,3	0,5 ± 1,1
pSE	PS-v	-0,5 ± 0,9	1,1 ± 2,5	1,6 ± 2,0*	2,2 ± 1,6	0,4 ± 0,8*
	PS-m	1,7 ± 4,2	0,6 ± 2,8	1,9 ± 2,7	2,0 ± 2,0*	1,3 ± 1,1
	VS	0,2 ± 2,-1	0,3 ± 2,8	-0,2 ± 0,9	-0,2 ± 0,8	1,6 ± 1,9
	NC	-	-	-	0,1 ± 0,9	-0,1 ± 0,5

Pub: inicio de la pubertad. Peso RN: PS(total): 1,2 ± 1,2\*; VS: 2,3 ± 2,2\*; NC: -0,1 ± 1,0.

una relación edad ósea/edad cronológica de 1,17-1,18 respectivamente. Comparando con 5 pacientes afectos de HSC sin tejido ectópico que habían recibido tratamiento similar con hidroaltesona 18-20 mg/m<sup>2</sup>/día de media, no se encontraron diferencias auxológicas estadísticamente significativas. La edad media de diagnóstico del tejido ectópico fue 16 años (6-24 años). Durante el seguimiento ecográfico (6 meses-10 años) el tejido ectópico permaneció estable en tamaño en 7 pacientes (5-15 mm de diámetro) y varió en 2, en uno aumentó y en otro disminuyó. El seminograma obtenido en 7 de los 9 pacientes al alcanzar la edad adulta, mostró oligospermia en 3, que se mantiene tras 2 años en 2 de ellos y se normalizó en otro al disminuir el tamaño del tejido ectópico, tras 18 meses de tratamiento con dexametasona 0,8 mg/d.

**Conclusiones.** La talla final de nuestra muestra es inferior a la de la población control. En el seguimiento de los pacientes con HSC-clásica debería incluirse la evaluación ecográfica testicular seriada a partir de los 5 años de edad. Los pacientes con HSC-clásica y tejido ectópico adrenal testicular pueden presentar trastornos en la espermatogénesis. La pauta terapéutica en estos pacientes está por definir.

## O-15

### IMPORTANCIA DE LA MADURACIÓN PUBERAL EN LA VALORACIÓN DE LAS CAPACIDADES MOTORAS DEL VARÓN. ESTUDIO LONGITUDINAL DE 11 A 18 AÑOS

A. Feliu Rovira y C. Martí-Henneberg

Hospital Universitario de Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

**Introducción.** En la pubertad del varón, además de la evolución de la maduración física y psicológica, se produce un importante aumento de la masa muscular. Todos estos cambios tienen una gran influencia sobre la adquisición de las capacidades físicas, a pesar de lo cual las categorías deportivas agrupan a los deportistas sólo por su edad cronológica. La edad puede influir sobre determinadas capacidades motoras si bien en otras el estadio madurativo o el propio ritmo de maduración podrían ser los factores más determinantes. El objetivo de este estudio fue valorar la influencia del crecimiento, la composición corporal, la maduración psicomotora y la maduración puberal sobre la adquisición de las capacidades motoras del niño.

**Material y métodos.** Se analizó una cohorte de 334 niños seguidos anualmente de los 11 a los 15 años y a los 18 años. La pubertad se valoró por los estadios de Tanner y el volumen testicular (IVT) agrupándose a los individuos en 4 ritmos de maduración según la edad de inicio puberal. Se midieron variables antropométricas y de composición corporal practicándose, además, tests psicológicos para determinar la maduración cognoscitiva y capacidad de atención.

Para medir las capacidades motoras se utilizaron test de condición física estandarizados y de fácil aplicación en la población general (PWC170, salto vertical, suspensión en barra, tapar platos, flexión del tronco y carrera 5 m x 10).

**Resultados.** Durante los primeros 5 años se produjeron unas pérdidas anuales de individuos de un 7% siendo de un 12% de los 15 a los 18 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grupo que se

controló hasta el final del estudio (177 individuos) y el grupo inicial respecto a las variables antropométricas, madurativas, de nivel socioeconómico y de actividad física.

El análisis de las variables antropométricas y de composición corporal muestra un aumento estadísticamente significativo desde los 11 a los 18 años respecto a la talla, el peso y el área muscular del brazo, no observándose significación respecto al porcentaje de grasa corporal.

La maduración puberal se asocia significativamente con el test de resistencia aeróbica submáxima PWC170, con el de suspensión en barra y con salto vertical. Dichos tests muestran además diferencias significativas en los 4 ritmos madurativos hasta los 15 años. Estas diferencias no son ya significativas a la edad de 18 años. La composición corporal independientemente de la maduración puberal tiene una influencia sobre estas 3 pruebas.

La maduración cognoscitiva y la capacidad de atención se asocian a la edad y tienen influencia sobre los resultados del salto vertical, tapar platos y suspensión en barra.

Ni la prueba de flexión del tronco ni la carrera, ni el test de tapar platos muestran diferencias respecto a las variables madurativas aunque sí respecto a la edad cronológica.

**Conclusiones.** A la hora de interpretar los test de aptitud deportiva deberá valorarse la influencia de la maduración puberal sobre la variabilidad de resultados de cada test ya que algunas de las capacidades motoras dependen en gran medida, además de la edad y de la composición corporal, del estadio madurativo. Los individuos que maduran más precozmente obtienen mejores resultados en muchos de los test hasta los 15 años de edad. A la edad de 18 años los resultados son iguales en todos los grupos de ritmos madurativos.

## O-16

### RAQUITISMO CARENCIAL EN CATALUÑA.

#### ¿UNA EPIDEMIA AL INICIO DEL SIGLO XXI?

#### ANÁLISIS DESCRIPTIVO MULTICÉNTRICO DE 50 CASOS (DÉCADA 1991-2001)

Grupo Interhospitalario para el Estudio del Raquitismo Carencial en Cataluña. (D. Yeste\*, M. Gussinyé\* y A. Carrascosa\* en representación)

\*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción.** El raquitismo secundario a déficit de vitamina D era considerado hasta fechas recientes en nuestro país más una curiosidad médica que una realidad clínica. El diagnóstico propio y el conocimiento de la existencia de otros casos aislados de raquitismo carencial en diversos hospitales de nuestro entorno geográfico nos animaron a estudiar los factores que están determinando el "resurgir" de esta enfermedad considerada desterrada de nuestro medio.

**Objetivo.** Análisis retrospectivo de las características epidemiológicas y clínicas de los lactantes y niños diagnosticados de raquitismo carencial en los Servicios de Pediatría Hospitalaria de Cataluña en los últimos 10 años.

**Sujetos y métodos.** Se remitió una encuesta clínica a 31 hospitales públicos o privados con servicio de Pediatría. Se evaluaron las siguientes variables: sexo, edad, valor z-score del peso y de la talla, color de la piel, país de origen y etnia, mes

y año de diagnóstico, duración de la lactancia materna, historia de suplementación vitamínica, alimentación recibida en el momento del diagnóstico, sintomatología clínica, hallazgos radiológicos, datos bioquímicos de metabolismo fosfocálcico y el tratamiento efectuado.

**Resultados.** Se obtuvo respuesta postal o telefónica de 26 centros (84%), de ellos 16 (61%) nos confirmaron su asistencia a lactantes y niños (25 niños y 25 niñas) afectos de raquitismo carencial (el 80% de los casos fueron diagnosticados en los últimos 5 años). La edad media al diagnóstico fue de  $9,9 \pm 7$  meses (rango: 3-36), el 40% menores de 6 meses. Distribución por razas: 58%: negra, 36%: piel oscura; 6% blanca). País de origen: África subsahariana: 56%, Marruecos: 36%, España: 4%, Pakistán: 4%. Distribución estacional: El 60% de los pacientes fueron diagnosticados en otoño e invierno. Al diagnóstico el 72% seguían dieta láctea exclusiva (48% lactancia materna exclusiva) no suplementada con vitamina D. La forma de presentación clínica más prevalente en los lactantes de menos de 6 meses fue: la tetania (26%), dificultad respiratoria (21%) y el estancamiento pondoestatural (16%); en los niños de 6-12 meses: estancamiento pondoestatural (45%) y deformidades óseas esqueléticas (20%); y en los mayores de 12 meses: fundamentalmente como deformidades óseas esqueléticas (75%). El peso y la talla expresado como valor z-score al diagnóstico fue de  $-0,67$  DS y  $-0,91$  DS respectivamente. Metabolismo fosfocálcico: calcemia ( $n = 47$ ):  $8,5 \pm 1,5$  mg/dl; fosforemia ( $n = 47$ ): ( $4,0 \pm 1,2$  mg/dl); fosfatasa alcalina ( $n = 45$ ):  $2370 \pm 2092$  UI/L; 25(OH)D ( $n = 23$ ):  $7,1 \pm 5,9$  ng/ml; 1,25(OH)D ( $n = 22$ ):  $81,5 \pm 121$  ng/ml, PTH ( $n = 21$ ):  $247 \pm 195$  pmol/L. Tratamientos prevalentes efectuados: 34%: dosis diarias fraccionadas bajas de vitamina D3 600-1000 UI por vía oral; 32%: dosis masivas de vitamina D3 (superiores a 300.000UI); 30%: dosis fraccionadas de vitamina D3 (entre 4.000 y 200.000 UI).

**Conclusiones.** El raquitismo carencial es una realidad en nuestro medio en la actualidad, afectando selectivamente a lactantes y niños inmigrantes procedentes del África subsahariana y Marruecos de raza negra o piel oscura amamantados con lactancia materna exclusiva sin seguir suplementación con vitamina D. Las formas de presentación clínica de la enfermedad guardan relación con la edad del paciente. Nuestros resultados nos llevan a recomendar la suplementación sistemática y preventiva con vitamina D a todos los lac-

tantes de raza negra o de piel oscura de poblaciones inmigrantes o marginales que siguen lactancia materna exclusiva y son expuestos escasamente al sol.

## O-17

### PATRONES ANTROPOMÉTRICOS NORMALES DE LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO ( $n = 765$ ) EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA

A. Copil, D. Yeste, M. Clemente, M. Gussinyé, N. Tokashiki\*, C. Abellán\*, J. Almar\* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. \*Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción.** La edad gestacional y los parámetros antropométricos neonatales son importantes factores predictivos de la morbilidad perinatal. Además, recientemente se ha establecido su utilidad con objeto de permitir la identificación de poblaciones de riesgo en el desarrollo de patología posnatal, especialmente de recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino que muestran mayor predisposición a presentar retardo de crecimiento durante la infancia y a desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades medias y tardías de la vida.

**Objetivo.** Establecer los valores de normalidad de desarrollo intrauterino del peso (gramos), longitud (cm) y perímetro craneal (cm) de una población de recién nacidos a término (RNAT) vivos producto de gestaciones únicas, sin malformaciones congénitas y de curso normal.

**Sujetos y métodos.** De una muestra inicial de 1103 RNAT, se han excluido 338 por ser de raza no caucásica y de nacionalidad no española o comunitaria o registrarse el antecedente de consumo de drogas materno, diabetes pregestacional o gestacional, hipertensión, eclampsia o enfermedad crónica materna. La muestra final está integrada por 765 RNAT (364 niñas y 401 niños). Como particularidad propia del estudio debe destacarse que todas las mediciones fueron efectuadas por un único investigador dentro de las primeras 12 horas de vida posnatal.

**Resultados.** En la tabla a pie de página se presentan la media y desviación estándar, intervalo de confianza (i. confianza) y la distribución de los percentiles 3 (p3), 50 (p50) y 97 (p97) del peso, de la longitud (long) y del perímetro craneal (pc) en función de la edad gestacional de los RNAT.

**Conclusiones.** Se presentan los patrones de normalidad an-

	37 semana n = 70	38 semana n = 113	39 semana n = 185	40 semana n = 218	41 semana n = 142	42 semana n = 37
Peso (m ± de)	2.932 ± 424	3.073 ± 341	3.204 ± 392	3349 ± 359	3342 ± 407	3515 ± 409
I. confianza	2.830 - 3.033	3.009 - 3.137	3.147 - 3.261	3301 - 3397	3274 - 3410	3378 - 3651
p3	2.341	2.485	2.483	2672	2521	2417
p50	2.805	3.070	3.200	3300	3300	3520
p97	3.956	3.703	4012	4074	4229	4236
Long (m±de)	48,1 ± 1,8	48,8 ± 1,4	49,2 ± 1,7	50,0 ± 1,6	50,1 ± 1,6	50,6 ± 2,0
I. confianza	47,7 - 48,6	48,6 - 49,1	49,0 - 49,5	49,7 - 50,2	49,8 - 50,4	49,9 - 51,3
p3	44,5	45,9	46,0	47,0	47,0	45,4
p50	48,0	49,0	49,0	50,0	50,0	50,5
p97	52,8	51,5	53,0	53,0	53,3	54,8
Pc (m ± de)	33,7 ± 1,2	34,0 ± 1,0	34,3 ± 1,1	34,5 ± 1,0	34,7 ± 1,0	35,2 ± 1,4
I. confianza	33,4 - 33,4	33,8 - 34,2	34,1 - 34,4	34,4 - 34,7	34,5 - 34,9	34,7 - 35,7
p3	31,1	32,0	32,0	32,7	33,0	32,1
p50	33,5	34,0	34,0	34,5	35,0	35,0
p97	36,8	36,0	36,0	36,7	37,0	38,7

tropométrica de los RNAT producto de gestaciones únicas de curso normal de nuestro medio. Estos datos son de gran utilidad clínica para identificar los RNAT con riesgo perinatal y posnatal.

### O-18

#### ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 80 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 27 - 29 SEMANAS DE GESTACIÓN

M. Clemente, P. Ruiz-Cuevas, N. Potau\*, J. Almar\*\*, G. Peguero\*\* y A. Carrascosa.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. \*Laboratorio Hormonal. \*\*Servicio de Neonatología. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción.** Previamente habíamos observado que la función tiroidea de los RNPT sanos de 30 - 35 semanas de gestación (s.g.) (grupo control) es similar a la de los recién nacidos a término sanos desde las primeras horas de vida. Nuestro objetivo fue valorar la función tiroidea en RNPT de 27-29 s.g. y compararla con la de los RNPT del grupo control.

**Pacientes y métodos.** 80 RNPT de 27 -29 s.g. (27 s.g. n = 24; 28 s.g. n = 28; 29 s.g. n = 28). Valoración de T4L, T4, T3, TSH y RT3 en madre, cordón y RNPT en distintos tiempos: a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las tres semanas, a los 2 meses y a los 4 meses. De acuerdo con los valores de T4L se distribuyeron los pacientes en dos grupos, Grupo 1: RNPT con T4L dentro del rango del grupo control. Grupo 2: RNPT con T4L inferior al límite inferior del rango del grupo control. El límite inferior del rango fue similar a - 2 DS. Los RNPT del grupo 1 presentaron valores de T4, T3 y rT3 dentro del rango del grupo control y los del grupo 2 por debajo del límite inferior del rango del grupo control.

**Resultados.** La hipotiroxinemia se correlaciona con la severidad de la patología aunque no es exclusiva de los RNPT más graves. La hipofunción tiroidea fue central en todos los casos y en todos los tiempos evaluados (excepto un paciente con hipofunción periférica a los 2 meses). (Tabla 1).

**Conclusiones.** 1) La adaptación a la vida extrauterina sigue siendo un estímulo potente para el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo incluso en los RNPT de 27-29 s.g. 2) No todos los RNPT de 27-29 s.g. presentan hipotiroxinemia. 3) Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada recién nacido ya que sólo serían subsidiarios de tratamiento aquellos pacientes con hipotiroxinemia.

### O-19

#### EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INTELECTUAL (CD/CI) EN NIÑOS RECIÉN NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

B. Puga González, A. Romo, E. Mayayo, J. Labarta

y A. Fernández Longas

Centro Andrea Prader. Zaragoza.

En el CIR, a través de los estudios realizados, se conoce el crecimiento, desarrollo puberal y síndrome metabólico, pero no se ha estudiado suficientemente su impacto sobre el desarrollo intelectual; además, los resultados de los pocos trabajos existentes no son concordantes y difíciles de interpretar, habiéndose llegado a señalar que más del 25% de los niños padecen disfunción cerebral mínima. El *objetivo* de este trabajo es presentar los primeros resultados del CD/CI dentro de un estudio sistematizado en niños nacidos con CIR, parte de un proyecto de investigación multidisciplinar.

**Material y métodos.** 40 niños (14 varones y 26 mujeres) de 1 a 16 años de edad nacidos con CIR. Estudio transversal. Tests (CD/CI): Brunet-Lézine (n:6) hasta los 30 meses de edad; McCarthy (n:16) de los 3 a los 6 años de edad; WISC-R (n:17) de los 7 a los 15 años; WAIS (n:1) a los 16 años de edad. Controles: hasta los 6 años de edad: Centro "Andrea Prader", Gobierno de Aragón; A partir de los 7 años se considera una media teórica de 100 puntos. Nivel socioeconómico: Encuesta de Graffar.

**Resultados.** CD/CI total (figura 1). En relación a los controles, 3 niños (50%) tenían el CD por debajo de -2,0 DE; 2 (33,3%) inferior a -1,0 DE; y 1 (16,6%) por debajo de 0,0 DE. De los 3 a los 6 años de edad en 4 pacientes (25%) el CI era inferior a 1,0 DE; en 3 (18,7%) estaba por debajo de -0,5 DE y en 2 (12,5%) era inferior a 0,0 DE. A partir de los 7 años de edad en 5 niños (29,4%) la puntuación del CI era menor de 70 (nivel de debilidad o deficiencia); en 2 (11,7%) estaba situada entre 70 y 80 (nivel "borderline"); en 5 (17,6%) entre 90 y 110 (nivel medio) y en 2 (11,7%) entre 110 y 120 puntos (nivel normal-alto). En el 67,4% de los casos el CI manipulativo fue inferior al CI verbal. La paciente de 16 años tenía una puntuación de CI inferior a -1,1 DE. Nivel socioeconómico: categoría I (alto): 4 familias; II (medio-alto): 4 familias; III (medio-medio): 26 familias; IV (medio-bajo): 5 familias.

**Conclusiones.** El CD/CI de los niños estudiados nacidos con CIR está frecuentemente afectado, siendo en alguno de ellos (20,0%) francamente deficiente. Aunque por el tamaño de la muestra, no se ha podido determinar el impacto sobre el CD/CI de los diversos factores adicionales todos tenían en

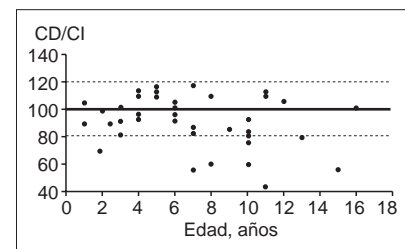


Tabla 1: Valores de T4L y TSH (media  $\pm$  DS) de RNPT 27-29 s.g.

Tiempo	GRUPO 1				GRUPO 2			
	N	T4L(ng/dl)	TSH (mUI/L)	% del total	N	T4L(ng/dl)	TSH (mUI/L)	% del total
1 h	29	1,16 $\pm$ 0,34	15,25 $\pm$ 16,65	96,6	1	0,28	3,24	3,4
24 h	41	1,37 $\pm$ 0,32	6,19 $\pm$ 5,48	65	22	0,71 $\pm$ 0,2	5,75 $\pm$ 13,06	35
1 sem	48	1,09 $\pm$ 0,26	3,94 $\pm$ 2,89	83,7	10	0,47 $\pm$ 0,13	2,69 $\pm$ 2,68	16,3
3 sem	60	1,19 $\pm$ 0,24	5,43 $\pm$ 4,23	95,2	3	0,46 $\pm$ 0,13	1,59 $\pm$ 1,39	4,8
2 meses	48	1,32 $\pm$ 0,2	4,58 $\pm$ 4,85	80,3	11	0,84 $\pm$ 0,13	9,47 $\pm$ 12,33	19,7
4 meses	28	1,48 $\pm$ 0,28	3,83 $\pm$ 1,56	100	0			0

común que nacieron con un CIR. Se precisan estudios futuros en aras a establecer los factores implicados, verificar la evolución longitudinal y tratar de establecer medidas preventivas.

(\*) Proyecto de Investigación Gobierno de Aragón y colaboración de Laboratorios Lilly

## O-20

### HIPOTIROXINEMIA EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

I. Rica, A. Vela, G. Grau y P. Martul

Sección de Endocrinología Pediátrica. \*Unidad Neonatal. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Los recién nacidos pretérmino (r.n.p) presentan con frecuencia niveles bajos de T4 y normales de TSH los primeros días de vida. Este hallazgo podría atribuirse a aspectos secundarios a la prematuridad, como son niveles disminuidos de TBG y una inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Se desconoce la repercusión de esta alteración en el desarrollo neurológico de los niños. Se han realizado ensayos clínicos para tratar de forma preventiva esta hipotiroxinemia (hipoT) y sus resultados no han sido concluyentes.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de hipotiroxinemia (niveles bajos de T4 y normales de TSH) en los r.n.p de  $\leq 33$  semanas de gestación (s.g) a los 3 y 15 días de vida. Estudiar la variabilidad de este diagnóstico en función de que se utilice la determinación de T4L o de T4T.

**Pacientes y metodología:** En Agosto del 2000 se inició un protocolo diagnóstico para el estudio de la hipoT. en r.n.p de  $\leq 33$  s.g. El protocolo incluía: valorar los resultados de TSH y T4T, los días 3 y 15 de vida según la técnica utilizada en la detección precoz del hipotiroidismo (inmunofluorescencia

en papel de filtro, DELPHIA) y estudiar los niveles de T4L y TSH a los 15 días en sangre venosa (quimioluminiscencia, IMMULITE 2000). Hemos estudiado 103 r.n. con edad gestacional (e.g) de  $29,6 \pm 2,1$  y un peso de  $1.218 \pm 334$  g. Se han excluido los r.n.p que mostraron una hipertirotrópinemia el 3<sup>er</sup> día de vida. Los niños que a los 15 días tenían niveles bajos de T4L se ha revaluado 1 semana después para establecer el diagnóstico definitivo de hipoT. e iniciar tratamiento sustitutivo. La valoración de T4L para la e.g se ha seguido según datos publicados por Ares y cols. Hemos comparado los resultados de este grupo con los obtenidos en otra muestra de 25 r.n.p de características similares (e.g  $28,3 \pm 1,9$  semanas y peso  $1021 \pm 240$  gr) en los que se estudió la función tiroidea por hipoT. detectada el 3<sup>er</sup> día de vida, durante el año anterior al inicio del protocolo.

**Resultados:** *Resultados del protocolo:* La prevalencia global de hipotiroxinemias según los niveles de T4T fue similar a los 3 y 15 días de vida (52,5% vs 55,3%). La mayor proporción se detectó en el subgrupo de r.n con e.g  $\leq 28$  semanas. La prevalencia global de hipoT. a los 15 días según determinación de T4L fue del 15%. El 98% de los r.n.p mostró tener una función tiroidea finalmente normal según los niveles de T4L. El 11% de los niños con resultados normales el 3<sup>er</sup> día tuvo una hipoT. a las 2 semanas de vida. *Comparación con el grupo anterior al protocolo:* No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de diagnóstico definitivo de hipoT. El número de extracciones practicadas para establecer el diagnóstico fue inferior tras la aplicación del protocolo (2,2 vs 2,7; t-Student,  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones.** Los r.n.p tienen unos niveles de T4T fisiológicamente disminuidos durante los primeros 15 días de vida. Para establecer el diagnóstico de hipoT. se precisa determinar la T4L. La utilización del protocolo ha disminuido el nº de extracciones necesarias para establecer el diagnóstico definitivo. Es importante conocer la función tiroidea en los r.n.p. a los 15 días, dado que la normalidad de los resultados al nacimiento no descarta por completo la aparición posterior de un hipoT.