

VIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, NUTRICIÓN Y DIABETES DE LA COMUNIDAD DE MADRID (SENDIMAD)

Noviembre 2009

1

DELECIÓN 22Q11.2 (SÍNDROME DE DI GEORGE) EN PACIENTE DE 30 AÑOS CON SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO TIPO 1

C. Alameda, M. Lahera, S. Azriel, J. Olivar, P. Díaz, V. Martín y C. Varela

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

Caso clínico: Mujer de 30 años. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1, diagnosticado a los 12 años de edad (1990): hipoparatiroidismo primario, candidiasis mucocutánea crónica (oral, vaginal), candidiasis esofágica y gastritis crónica atrófica autoinmunitaria, con concentración de vitamina B₁₂ preservada. Otros diagnósticos: hipotiroidismo subclínico autoinmunitario, origen anómalo de troncos supraaórticos, displasia troclear bilateral y retraso del desarrollo psicomotor en la infancia.

Objetivos: Debido a las malformaciones congénitas de la paciente, se plantea el siguiente diagnóstico diferencial: *a*) en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 hay mutación del gen *AIRE* (*autoimmune regulator*), lo que ocasiona la pérdida de la presentación de antígenos a los linfocitos del timo, con el resultado de células T reactivas contra antígenos propios; se han descrito más de 50 mutaciones del gen *AIRE* y está ligado al cromosoma 21q22.3, o *b*) la delección 22q11.2 (síndrome de DiGeorge) se asocia a alteraciones autoinmunitarias por desregulación del gen *AIRE*.

Método: Se realiza a la paciente estudio genético: ¿21q22.3 o 22q11.2?

Resultados: Delección 22q11.2 (síndrome de DiGeorge).

Conclusiones: La presencia de malformaciones congénitas en la paciente, compatibles con síndrome de Di George, condujo a un estudio genético que cambió el diagnóstico de la paciente y tuvo implicaciones clínicas, pues es un trastorno autosómico dominante, lo que obliga a consejo genético, a diferencia de la herencia autosómica recesiva del síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1.

2

CARCINOMA SUPRARRENAL FUNCIONANTE IRRESECCABLE: ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

B. Santana Durán, A. Azcarate Villalón, I. Tejado Elviro, A. Mingo Basail, A. Gómez-Pan y A. Arranz Martín

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Introducción: El síndrome de Cushing (SC) por carcinoma suprarrenal (CS) avanzado constituye un reto terapéutico en el que el tratamiento médico tiene un papel central. En los casos irreseccables, la administración de mitotano suele acompañarse de

otras medidas de eficacia controvertida, como radioterapia y quimioterapia. La embolización selectiva del tumor se ha utilizado en casos aislados.

Objetivos: Describir el cuadro clínico y hormonal de una paciente con CS avanzado y el abordaje terapéutico realizado.

Caso clínico: Mujer de 80 años con diabetes mellitus tipo 2 e HTA esencial de larga evolución, ingresada por deterioro del control glucémico. Durante su ingreso se objetivan HTA e hipopotasemia de difícil control. En el estudio realizado se evidencia hipercortisolismo junto con aumento de otros esteroides adrenales. Se realiza tomografía computarizada abdominal, que muestra una masa suprarrenal derecha de 7 cm, con características radiológicas de malignidad, que infiltra el parénquima hepático adyacente (estadio IV de la clasificación TNM). De forma colateral, la paciente presenta un cuadro de abdomen agudo por perforación intestinal de un divertículo colónico. Ante la imposibilidad de utilizar la vía oral, se decide administrar una infusión intravenosa continua de etomidato en la unidad de reanimación para control del SC, con buena respuesta terapéutica. Un vez comprobada la tolerancia oral, se inicia tratamiento con una pauta progresiva de mitotano, comenzando por dosis bajas (0,5 g/día). Para intentar controlar el hipercortisolismo, se añade de forma simultánea ketoconazol en dosis crecientes, sin obtenerse respuesta hormonal con una dosis de 1.200 mg/24 h, por lo que se agrega metopirona con ajuste de dosis según respuesta. Se llega a conseguir un control clínico y hormonal con 1.200 mg/día de ketoconazol, 1.500 mg/día de metopirona y 2.500 mg/día de mitotano. La dosis de mitotano se sigue incrementando paulatinamente en función de sus concentraciones plasmáticas, aunque éstas siguen estando en rango subterapéutico (2,27 mg/l) con una dosis de 4.000 mg/día. La resección quirúrgica se desestima debido a la infiltración hepática del tumor y el alto riesgo quirúrgico, por lo que se decide realizar embolización selectiva de la masa suprarrenal, con partículas de 250-350 µm de polivinilalcohol, que se lleva a cabo en dos ocasiones. Tras 9 meses de seguimiento, el tamaño tumoral permanece estable y el SC se halla controlado. Se prevé realizar próximamente ablación por radiofrecuencia.

Conclusiones: El abordaje del SC en casos de CS irreseccable puede requerir la adición de otros fármacos inhibidores de la esteroidogénesis en combinación con mitotano. La embolización selectiva del tejido tumoral puede ser una alternativa terapéutica en estos pacientes.

3

PAPEL DE LA HORMONA TIROIDEA MATERNA Y FETAL EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL CEREBRO FETAL

B. Morte, D. Díez, E. Ausó, M. Belinchón, P. Gil, C. Grijota, D. Navarro, G. Morreale de Escobar, P. Berbel y J. Bernal

Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM. Madrid. España.

Las hormonas tiroideas (HT) son esenciales para el correcto desarrollo del cerebro y actúan mediante el control de la expresión génica a través de sus receptores nucleares. En el cerebro fetal humano, la máxima concentración del receptor se alcanza durante el segundo trimestre de gestación, lo que indica que las HT podrían actuar en el cerebro fetal aun cuando la función tiroidea fetal sea aún muy inmadura. Deficiencias de hormona en este periodo causan daños neurológicos graves e irreversibles. En la rata, el periodo equivalente es el último cuarto de la gestación. Sin embargo, se conoce poco de la acción de la HT en el cerebro fetal y la mayoría de los genes regulados se han identificado en la rata en el periodo posnatal.

Con el fin de identificar posibles dianas de hormona tiroidea en el cerebro fetal, el día 10 de la gestación hemos inducido un hipotiroidismo materno y fetal mediante tiroidectomía de ratas preñadas y la administración de un antitiroideo (MMI) en el agua de bebida. Mediante un análisis general de la expresión génica por *microarrays*, hemos identificado genes cuya expresión se encuentra alterada en la corteza cerebral de fetos hipotiroideos el día embrionario 21. El análisis funcional reveló genes implicados en migración neuronal, arborización dendrítica y biogénesis del citoesqueleto. Un 20% de los genes diferencialmente expresados estaban relacionados entre sí y centrados en la vía de la CamkIV. En cultivos primarios de neuronas de corteza fetal, hemos demostrado una regulación directa de CamkIV por T3, así como una inducción a nivel de proteína.

El análisis por *microarrays* de un modelo de hipotiroidismo materno no evidenció diferencias significativas de expresión entre las cortezas de fetos eutiroideos de madres hipotiroideas comparados con fetos de madres controles. Esto indica que el principal regulador de los genes dependientes de HT en el cerebro fetal de rata a término es el tiroideo fetal. Sin embargo, cuando la madre y el feto se hicieron hipotiroideos, el tratamiento de las madres con tiroxina, pero no con triyodotironina, normalizó los niveles de expresión, lo que demuestra que la tiroxina de origen materno influye en la expresión génica en la corteza cerebral fetal.

Conclusiones: Hemos identificado una batería de genes dependientes de HT en el periodo fetal. La HT de origen fetal a término es el principal regulador de la expresión génica en la corteza cerebral fetal. La HT materna sería importante en estadios tempranos de la gestación, principalmente antes del comienzo de la función tiroidea fetal, o en situaciones de hipotiroidismo fetal aislado, como el hipotiroidismo congénito, en el que tendría un papel protector del cerebro fetal.

Financiación: BFU2005-01740, SAF2008-01168 y SAF2006-14068 (Ministerio de Ciencia e Innovación), CRESCENDO (Unión Europea) y CIBERER.

4

LA CINTURA COMO PRINCIPAL FACTOR DEL SÍNDROME METABÓLICO DETERMINANTE DE LA ELEVACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

F.J. del Cañizo-Gómez, C. de Goroque, T. González, B. Silveira, I. Moreno y A. Segura

Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

Se ha encontrado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con características de síndrome metabólico (SM) una elevación de los valores de proteína C reactiva (PCR). Sin embargo no se ha estudiado en detalle cuál de los componentes del SM contribuye más en la elevación de la PCR en estos pacientes.

Objetivo: Investigar qué componente del SM es el principal determinante de la elevación de la PCR en una población de pacientes con DM2.

Material y método: Se reclutó a un total de 212 pacientes con DM2 (92 varones, 120 mujeres; edad, 41-92 años). Se excluyó del estudio a los pacientes que tenían PCR > 10 mg/l o presentaban cualquier enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, reumática o maligna, los fumadores y los que estuvieran en tratamiento con fármacos que pudieran alterar la concentración de PCR. En todos los pacientes, mediante métodos estándar, se determinó la circunferencia de la cintura (CC), la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los triglicéridos, la PCR ultrasensible y el índice de masa corporal (IMC). Se definió la existencia de SM según los criterios de la IDF. Se utilizó el test de la χ^2 para comparar las variables categóricas, la prueba de la t de Student para comparar las variables continuas no apareadas entre varones y mujeres, el coeficiente de correlación de Spearman o el coeficiente de correlación parcial para calcular la correlación entre variables, y un análisis de regresión lineal múltiple con la PCR como variable dependiente y las variables relacionadas con el SM como variables independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (SPSS, 13.0).

Resultados: En el análisis de correlación parcial, tanto en varones como en mujeres la CC fue la variable relacionada con el SM que presentó una correlación más fuerte con la concentración de PCR (varones, $r = 0,346$, $p = 0,001$; mujeres, $r = 0,260$, $p = 0,004$). Los valores medios de PCR, ajustados por variables demográficas, estaban más elevados en los pacientes con DM2 y SM que en los sujetos con DM2 sin SM ($p < 0,05$). En el análisis de regresión múltiple, la variable independiente que más fuertemente explicaba los niveles de PCR fue la CC ($p < 0,001$). Finalmente, en los pacientes con obesidad abdominal se observaron niveles más elevados de PCR que en los que no la tenían ($p = 0,023$).

Conclusiones: Estos resultados confirman que la concentración de PCR se encuentra elevada en los pacientes con DM2 y SM. El incremento de la CC podría explicar la elevación de la PCR en estos pacientes, lo que confirma la importancia de la reducción de peso en los sujetos que presenten DM2 y SM.

5

ASOCIACIÓN ENTRE LA OSTEOPENIA Y LAS ALTERACIONES DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

S. Azriel^a, R. Rubio^b y F. Hawkins^b

^aHospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

^bHospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La osteopenia y las alteraciones de la distribución de la grasa corporal son frecuentes entre los pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La relación entre la masa ósea y la lipodistrofia es incierta.

Metodología: Estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyó a 100 pacientes, estudiados durante 2 años. Los criterios de exclusión fueron cualquier condición médica asociada a baja masa ósea y el empleo de medicaciones osteopenizantes durante más de 6 meses. El 68% de los pacientes eran varones; la media de edad de la cohorte, 40 ± 9 años; el IMC medio, $24 \pm 3,6$. El 95% tenía una carga viral indetectable. El 77% recibía TARGA (el 65% incluía en su pauta un inhibidor de la proteasa); el 18%, biterapia (2 análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa), y el 5% estaba sin medicación antirretroviral. Se evaluaron la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), cadera total (CT) y radio y la

composición corporal (masa grasa total, porcentaje de grasa total, masa grasa en tronco y su porcentaje, masa magra) mediante DXA Hologic QDR 4500. Se definió la osteopenia/osteoporosis (op/OP) según los criterios de la OMS. La lipodistrofia se clasificó según criterios clínicos en diferentes regiones (exploración por el mismo médico y autoevaluación del paciente utilizando una escala).

Resultados: La prevalencia de op total (en cualquier localización) en la cohorte fue del 63,6% y la de OP, del 13,1%. Las anomalías en la redistribución de la grasa corporal se describieron en el 38% de la cohorte: el 35%, lipoatrofia; el 16%, lipohipertrfia, y el 13%, alteraciones mixtas. En el análisis estadístico univariante, los pacientes con baja masa ósea (< -1 DE en el *T-score*) presentaban una masa grasa total (kg) significativamente menor a nivel de CL ($p = 0,006$), CF ($p = 0,013$) y CT ($p = 0,003$) y una menor masa grasa en tronco ($p = 0,039$), porcentaje de grasa total ($p = 0,049$) y porcentaje de grasa en tronco ($p = 0,047$) sólo a nivel de CL. No se demostró asociación entre la op/OP y el tipo o duración del tratamiento antirretroviral, ni con lipodistrofia en cualquier región. En el análisis multivariante de regresión logística, la masa grasa corporal total se comportó como factor protector de la pérdida de masa ósea en CL (*odds ratio* [OR] por cada kilo adicional = 0,89; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82-0,96; $p = 0,003$). No se objetivaron cambios significativos de la DMO y de la composición corporal durante los 2 años de seguimiento.

Conclusiones: La prevalencia de osteopenia en pacientes con infección por el VIH es muy elevada, independientemente del tratamiento antirretroviral empleado, con estabilidad de la masa ósea durante el seguimiento. La osteopenia lumbar se asocia a una menor masa grasa.

6

PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTE CON ANOREXIA NERVIOSA SIN EVIDENCIA RADIOLÓGICA DE ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

M. Puma Duque, C. Gómez-Candela, S. Palma Milla, M. Martín Fuentes, B. Barquiel Alcalá y L.F. Pallardo Sánchez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Se han comunicado casos de pancreatitis aguda y crónica como consecuencia de anorexia y bulimia nerviosas. Múltiples mecanismos han sido implicados: mayor estrés oxidativo y aumento de mediadores inflamatorios, así como disminución de distintos elementos antioxidantes como vitaminas liposolubles y minerales. Presentamos un caso de pancreatitis aguda sin dolor abdominal ni evidencia radiológica de enfermedad hepatobiliar.

Caso clínico: Mujer de 30 años con diagnóstico de anorexia nerviosa de tipo restrictivo desde hace 14 años, osteoporosis e hipopotasemia en tratamiento farmacológico y una intervención quirúrgica por prolapso rectal secundario al abuso crónico de laxantes. No tiene hábitos tóxicos. Ha precisado múltiples ingresos hospitalarios por desnutrición. Realiza seguimiento esporádico con su psiquiatra de zona. Acudió por un cuadro de astenia, náuseas repetitivas sin vómitos y pérdida de peso adicional no cuantificada en los días previos. Al examen físico destacan: IMC = 10, caquexia y palidez cutánea muy marcadas y dolor abdominal difuso leve. En los análisis se objetivan: pancitopenia, alteraciones de la coagulación (AP, 39%), elevación de transaminasas e hiperamilasemia total y pancreática, hipoproteínea y hipoalbuminemia leves. Se ingresó con diagnóstico de pancreatitis aguda con dos criterios de Ranson. Las serologías para virus hepatotóxicos, la ecografía y la TC abdominal fueron

negativas. Requirió inicialmente nutrición parenteral central y luego se pasó a nutrición enteral por sonda nasogástrica con introducción progresiva de alimentos según tolerancia. Al alta, mejoría de su estado nutricional y recuperación total de la pancitopenia y la coagulación.

7

EXPRESIÓN DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DEHIDROGENASA TIPO 1 Y DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES EN TEJIDO HEPÁTICO Y ADIPOSO (VISCERAL Y SUBCUTÁNEO) EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA, CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

E. Torrecilla^a, G. Fernández Vázquez^a, D. Vicent^a, A. Barabash^b, L. Cabrerizo^b, A. Sánchez-Pernaute^b, A.J. Torres^b y M.A. Rubio^b

^aHospital Carlos III. Madrid. España.

^bHospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Antecedentes: Numerosas evidencias clínicas y experimentales relacionan a los glucocorticoides y su acción con el síndrome metabólico (SM), e indican un papel fundamental de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) en la hiperproducción local de cortisol en hígado y grasa (activación de cortisona a cortisol). Trabajos preliminares de nuestro grupo señalan que la expresión hepática de 11 β -HSD1 es mayor en obesidad mórbida con SM que en obesidad mórbida sin SM. Sin embargo, no se conoce su expresión ni la del receptor de glucocorticoides (RG) en grasa visceral (gv) y subcutánea (gsc) en obesos con SM.

Objetivos: a) investigar la expresión de 11 β -HSD1 en grasa visceral y subcutánea, y b) estudiar la expresión de RG en pacientes con SM asociado a obesidad, en hígado, grasa visceral y grasa subcutánea.

Pacientes: 24 obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica, de ambos sexos (16 a 70 años), IMC = 49,6 y 8 con SM.

Controles: 4 sujetos delgados, 3 mujeres y 58 años de edad media.

Métodos: El ARN total de biopsias hepáticas y grasas se extrajo con una solución Tri Reagent y fue retrotranscrito a ADNc. La expresión de 11 β -HSD1 y de RG se cuantificó por PCR cuantitativa a tiempo real, con sondas Taqman específicas. El ARN 18S se utilizó como control endógeno. Estadística: las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las correlaciones se analizaron por el test de Spearman.

Resultados: Los pacientes obesos con SM duplican la expresión hepática de 11 β -HSD1 y RG ($p = 0,045$ y $p = 0,032$). En gv se encontró una mayor expresión de 11 β -HSD1 en obesos con SM que en los delgados ($p = 0,009$), sin cambios significativos en gsc. No se observó correlación significativa con la presencia de alteración metabólica aislada (DM, HTA y dislipemia) o SAOS. No obstante, en hígado y gv la expresión génica tendía a ser mayor en presencia de alteraciones metabólicas. Asimismo se detectó una correlación positiva significativa de la expresión hepática de los dos genes con el número de características clínicas del SM.

Conclusiones: La expresión hepática de 11 β -HSD1 y de RG es mayor en obesos con SM que en obesos sin SM y delgados. La gv presenta un comportamiento similar al hígado, sin cambios en la gsc. Hay una correlación positiva significativa entre la expresión génica en hígado y el número de características clínicas del SM evaluadas. Todo ello indica que la generación local de cortisol (mayor expresión de 11 β -HSD1) y mayor expresión de RG podrían tener un papel patogénico en la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados.

Proyecto financiado por la Fundación Mutua Madrileña.

PROCESO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE UN CASO DE SÍNDROME DE CUSHING

R. García-Centeno, E. Fernández, M. Sambo, D. Lezcano, V. Andía, P. Sánchez y A. Jara

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: El síndrome de Cushing presenta una baja incidencia en la población. Conlleva una alta morbimortalidad, por lo que siempre hay que sospecharla ante un grupo de síntomas poco específicos pero muy frecuentes (obesidad progresiva, HTA, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, etc.).

Caso clínico: Mujer de 43 años con antecedentes de dislipemia y TSVP tratada con ablación 1 año antes, que presenta en el último año ganancia de peso de 10 kg, hirsutismo intensificado en los últimos meses, trastornos menstruales y cifras elevadas de presión arterial (PA) de difícil control a pesar de tratamiento. Refiere astenia y síntomas depresivos. Exploración física: peso, 68 kg; talla, 156 cm; PA, 150/90 mmHg; IMC = 28; facies cushingoide, giba costal, hirsutismo según escala de Ferrinmang-Gallwey (10 puntos), sin estrías rojizas en abdomen y sin otras alteraciones reseñables.

Pruebas complementarias: Hemograma: leucocitos, 12.700 (Neu: 78,5%); hemoglobina, 16,7; resto, normal. Hemostasia, normal. Glucosa, 100; GPT, 33; Col., 262; cLDL, 163; cHDL, 76; Tg, 112. Iones, normales. HbA_{1c}, 6%; T4L, 1,21; TSH, 1,47; LH, 2,48; FSH, 7,31; estradiol, 87,9; DHEAS, 3,4; PRL, 8,29; testosterona, 0,24; libre, 1,9; 17OH-P, 1,85. Cortisol basal, 22,6 mg/dl. CLU de 24 h, 561,6 (normal, 0-135 µg/24 h). CLU repetida cada 24 h, 341 µg/24 h. Cortisol tras supresión con 1 mg DXM, 20,1 µg/dl. Cortisol basal, 20,9. ACTH basal, 50 pg/ml. Cortisol a las 23 h, 19 µg/dl. ACTH a las 23 h, 84 pg/ml. Test de supresión débil con DXM, 0,5 mg/6 h durante 2 días). Cortisoluria, 176,8 µg/24 h. Cortisol, 9,68 µg/dl. ACTH, 43 pg/ml. Test de supresión fuerte con DXM, 2 mg/6 h durante 2 días. Cortisol, 8,65 µg/dl. Cortisoluria libre, 29,7 µg/24 h. ACTH, 43 pg/ml.

Pruebas de imagen: Ecograma abdominal, RM de hipófisis y TC cervicotorácica abdominal, sin alteraciones patológicas. Gammagrafía con norcolecsterol, glándulas suprarrenales con morfología y captación simétricas sin lateralización. Cateterismo de senos petrosos tras estimulación con CRH, lateraliza claramente hacia hipófisis-seno petroso izquierdo, y a los 3 min era ya > 1.320 ng/l. Tras localización de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se trata con panfungol previo a cirugía y se realiza resección subtotal de la parte anterior de la hipófisis con AP: adenoma hipofisario mixto productor de ACTH y GH. La evolución es muy favorable, y la paciente pierde peso progresivamente (65,5 kg; talla, 156 cm; IMC = 26,9), tiene buen control de la PA, y se disminuye la dosis de hidroaltesona de manera progresiva hasta suspenderla.

Conclusiones: Presentamos todo el proceso de criba, diagnóstico definitivo y localización y posterior tratamiento del síndrome de Cushing. En ocasiones son necesarias gran diversidad de pruebas hasta obtener el diagnóstico definitivo y poder aportar al paciente el tratamiento oportuno.

EL SISTEMA ANG/TIE-2 ESTÁ SOBREPRESADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNITARIA Y PARTICIPA EN LA MIGRACION DE MONOCITOS HACIA LA GLÁNDULA TIROIDES

M. Marazuela^a, N. Figueroa Vega^{a,b}, M. Alfonso Pérez^c, C. Cuesta Mateos^c, R. Moreno Otero^d, F. Sánchez-Madrid^c y R. González-Amaro^b

^aServicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

^bDepartamento de Inmunología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

^cServicio de Inmunología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

^dServicio de Digestivo. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

Introducción: Se ha descrito que el sistema angiopoyetina/Tie-2 tiene un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias. Aunque el receptor Tie-2 se expresa principalmente en el endotelio, también ha sido detectado en monocitos CD14+, los cuales participan en el desarrollo de los fenómenos angiogénicos e inflamatorios. Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias (ETAI) comprenden la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves (EG), que se caracterizan por reactividad a antígenos tiroideos propios y por grados variables de hiperplasia, neovascularización e inflamación. En este trabajo exploramos el posible papel del sistema Ang/Tie-2 en la patogenia de la ETAI.

Objetivo: Estudiar la expresión y la función de Tie-2 y sus ligandos angiopoyetina 1 (Ang-1) y Ang-2 en glándulas tiroideas y en monocitos de sangre periférica de pacientes con ETAI.

Metodología: Se estudió la expresión de Tie-2, Ang-1 y Ang-2 por inmunohistoquímica y RT-PCR en tejidos de tiroides de 17 pacientes con EG y 8 con TH, además de 3 sujetos sanos. Se determinaron también los valores séricos de estas moléculas en 44 pacientes con EG, 25 con TH, 13 con hipertiroidismo no autoinmunitario y 22 sujetos sanos. Asimismo se exploró la expresión y la función de Tie-2 en monocitos en 17 pacientes con EG, 11 con TH y 14 sujetos sanos mediante citometría de flujo, inmunofluorescencia y RT-PCR. Finalmente, se evaluó la capacidad quimiotáctica de los monocitos en respuesta a las angiopoyetinas y las células foliculares tiroideas (CFT).

Resultados: Se encontró que los tejidos de tiroides de pacientes con ETAI mostraron un incremento en la expresión de Ang-1, Ang-2 y Tie-2. Los valores séricos de Tie-2 soluble (sTie-2) y Ang-2 estuvieron incrementados significativamente en los pacientes con EG en comparación con sujetos sanos ($p < 0,01$ en ambos casos). Los estudios de citometría de flujo, inmunofluorescencia, ELISA y RT-PCR confirmaron que las células foliculares tiroideas (CFT) de pacientes con ETAI sintetizan estas moléculas proangiogénicas. Finalmente, estos pacientes mostraron un elevado porcentaje de monocitos Tie-2+, que aumentaron en la respuesta quimiotáctica a Ang-2 o CFT autólogos.

Conclusiones: Estos datos indican que el sistema Ang/Tie-2, a través de la participación de vasos sanguíneos, células inflamatorias y CFT, puede tener un importante papel en el reclutamiento de monocitos a la glándula tiroides y contribuir así al daño tisular.

STUDY OF INTERACTION BETWEEN REGULATORY T LYMPHOCYTES AND TH17 CELLS IN AUTOIMMUNE THYROID DISORDERS (AITD)

N. Figueroa Vega^{a,b}, I. Benedicto^c, F. Sánchez Madrid^d, R. González Amaro^a y M. Marazuela^b

^aDepartamento de Inmunología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

^cServicio de Biología Molecular. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

^dServicio de Inmunología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

Introduction: Natural regulatory T lymphocytes (nTreg) are cells specialized in modulating immune responses a key event in limiting pathological autoimmunity. Several cytokines play a key role on both Treg differentiation and function. On the contrary, T-helper Th17 cells are a novel T-cell subset that produce interleukin 17, have a highly inflammatory role recruiting immune cells to peripheral tissues, and are probably related to some autoimmune diseases. The cytokine transforming growth factor beta (TGF β) has a critical role in the differentiation of both Treg and Th17 populations. We have recently reported a dysfunction in Treg cells in patients with autoimmune thyroid disorders (AITD).

Aim: To study the role of different pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-15, IL-17, IL-21 and IL-22) on both the regulatory T cell dysfunction and the Th17 differentiation in AITD.

Design: Case-comparative study ex vivo and in vitro of biological specimens from patients with AITD and controls.

Results: We found increased serum levels of proinflammatory cytokines IL-15 and IL-6 in patients with AITD when were compared with healthy subjects. Furthermore, we detected an increase in Th17 population in vitro differentiation when stimulated with phorbol myristate acid plus ionomycin, mainly in TH patients. In addition, we observed expression of IL-17 and IL-22 in thyroid biopsies from AITD patients. Moreover, we detected by PCR, increased RNAm levels of IL-17, IL-22, and ROR γ t transcription factor in HT and GD patients when compared with healthy subjects. Finally, these Th17 cells were able synthesize pro-inflammatory cytokines (IL-17 and IL-22).

Conclusions: To our knowledge this is the first report where Th17 lymphocytes have been studied in AITD. These cells could have a role in the chronic inflammatory context and the regulatory T cell dysfunction of AITD.

11

RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO CON EL INHIBIDOR DE LA TIROSINASA SUNITINIB EN EL CARCINOMA MEDULAR AVANZADO DE TIROIDES

A. Azcarate Villalón, B. Santana Durán, I. Tejado Elviro e I.M. Luque-Ramírez

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Introducción: Los inhibidores de la tirosinasa (ITK) emergen como nuevo tratamiento en neoplasias malignas avanzadas. Mutaciones del protooncogén *RET* son la base etiopatogénica del MEN 2, caracterizadas por activar constitutivamente el dominio TK de este receptor.

Objetivo: Describir la respuesta inicial a un ITK, sunitinib, en un carcinoma medular (CMT) avanzado de tiroides.

Caso clínico: Mujer de 16 años con antecedentes de enfermedad de Hirschprung, que consulta por dolor cervical y presenta tumoración en glándula tiroidea de 25 mm, múltiples adenopatías cervicomedastínicas e imágenes compatibles con metástasis en campos pulmonares e hígado. Calcitonina y CEA muestran valores elevados, y se confirma CMT mediante punción de adenopatía cervical. El *OctreoScan* no muestra captación patológica. La paciente es diagnosticada de feocromocitoma suprarrenal izquierdo en el contexto de MEN 2B (codón 16, M918T). Ante la extensión de la enfermedad de base y buena tolerancia clínica de la paciente en términos de compresión de vía aérea, se decide iniciar tratamiento con sunitinib. Tras tres ciclos de tratamiento, la paciente experimenta descenso significativo de calcitonina y CEA, con estabilización de enfermedad en pruebas de imagen. Ante la posibilidad de cirugía paliativa cervical, se procedió a resección de feocromocitoma. En el momento actual la paciente mantiene tratamiento con sunitinib en combinación

con indometacina, que ha mostrado actividad antineoplásica *in vitro* y casos aislados de CMT.

Conclusiones: Aunque el empleo clínico de los ITK en el CMT se encuentra en una etapa inicial, su administración se muestra útil en el tratamiento sistémico de esta neoplasia en situaciones de enfermedad avanzada en las que la cirugía no es una opción, con tasas de respuesta parcial y estabilización de enfermedad que alcanzan hasta el 80% de los pacientes según los estudios en fase II.

12

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA

E. Fernández, V. Andía, R. García, D. Lezcano, M. Sambo y A. Jara

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivos: Valorar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 previamente seleccionados los resultados del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) para verificar la efectividad de esta modalidad terapéutica frente a la terapia intensiva con múltiples dosis de insulina.

Material y métodos: Estudiamos a un total de 25 pacientes, 16 mujeres y 9 varones, con una media de edad de $38,4 \pm 12,5$ años y un IMC inicial de $24,5 \pm 3,1$. La media de evolución de su diabetes era de $16,8 \pm 7,8$ años en el momento del inicio con ISCI. Se obtuvieron datos del peso (expresado como IMC), control glucémico (HbA_{1c}) y requerimientos de insulina (dosis totales en U/kg/día) previos al inicio del tratamiento con ISCI, y a los 2, 5, 8, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 meses de iniciarlo. Los motivos para la indicación de ISCI fueron: mal control metabólico a pesar de MDI con amplia variabilidad glucémica (52%), hipoglucemias frecuentes (28%) y deseo de gestación (20%). En varios pacientes se daban combinaciones de varias indicaciones. Se empleó el test de la t de Student para muestras apareadas. A partir de los 24 meses, se utilizó el test de Wilcoxon (prueba no paramétrica), dado que el tamaño muestral era < 20 .

Resultados: Se observó mejoría persistente en el control glucémico (disminución de HbA_{1c}) respecto al basal. Hubo un aumento de peso, que a partir de los 30 meses de tratamiento con ISCI ya no fue estadísticamente significativo. Desde el inicio del tratamiento con ISCI, los requerimientos de insulina fueron inferiores a los observados previamente al inicio, y la disminución de dosis resultó estadísticamente significativa hasta el tercer año de tratamiento.

Conclusiones: Se demuestra que, en nuestros pacientes, el tratamiento con ISCI mejora el control glucémico y se obtiene una disminución en la HbA_{1c} con dosis de insulina inferiores a los requerimientos previos. Por tanto, la ISCI constituye un tratamiento eficaz en pacientes seleccionados con DM tipo 1.

13

FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES VASCULARES EN EXTREMIDADES INFERIORES EN LOS PACIENTES CON DIABETES

M. Martín Fuentes, L. Herranz de la Morena, V. Martín Borge, M.A. Puma Duque y L.F. Pallardo Sánchez

Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Objetivo: Evaluar en los pacientes con diabetes los factores de riesgo que se asocian a la aparición de complicaciones vasculares en extremidades inferiores.

Material y métodos: Se realiza un estudio longitudinal retrospectivo en el que evaluamos a 270 pacientes con diabetes seguidos en el Hospital La Paz desde 2000 hasta 2008. La media de edad era $61,6 \pm 11,8$ años; el 63,3% eran varones y el 75,9% tenía DM2. La duración media de la DM era 15,63 años. Características clínicas: HbA_{1c} media, 7,8%; nefropatía diabética, 35,9%; retinopatía diabética, 47,4%; neuropatía (escala de Boulton), 44,1%; insensibilidad (monofilamento y diapason), 45,6%; cardiopatía isquémica, 47,8%; ACVA, 7,4%; antiagregación, 72,6%; HTA, 65,2%; dislipemia, 68,1%; tabaquismo, 37,4%; alteraciones biomecánicas en los pies, 54,4%; úlceras activas, 8,1% y úlceras previas en los pies, 6,7%. Medimos el índice tobillo-brazo (ITB), el índice dedo-brazo (IDB) y la PA del primer dedo. Definimos evento vascular en las extremidades inferiores como la aparición de úlceras, procedimientos invasivos tipo *bypass* y colocación de *stent*, y cirugía de amputación. El seguimiento medio es de $37,8 \pm 23,2$ meses. El 7,4% de los pacientes presentaron un evento vascular en las extremidades inferiores. Se compararon los valores medios de las variables cuantitativas en pacientes con y sin evento mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Comparamos las variables cualitativas con el test de la χ^2 . Se valoró con un modelo de regresión de Cox qué variables presentaban asociación independiente con la aparición posterior de evento vascular.

Resultados: Los valores medios de ITB, IDB y PA del primer dedo son significativamente menores en los pacientes con evento (ITB medio, $0,92 \pm 0,30$ frente a $0,78 \pm 0,46$; $p = 0,007$; IDB medio, $0,86 \pm 4,40$ frente a $0,42 \pm 0,22$; $p = 0,001$; PA media, $72,08 \pm 30,62$ frente a $56,25 \pm 29,51$; $p = 0,014$), mientras que no hay diferencias significativas en cuanto a edad, HbA_{1c} y años de evolución de la diabetes. También resulta significativa la asociación de evento vascular con alteraciones biomecánicas (el 80 frente al 53,5%; $p = 0,022$), úlceras activas (el 30 frente al 6,5%; $p < 0,001$), antiguas (el 31,6 frente al 5%; $p < 0,001$) e insensibilidad (el 70 frente al 43,6%; $p = 0,023$). En la regresión de Cox mostraron valor independiente el IDB (*hazard ratio* [HR] = 0,06; IC del 95%, 0,01-0,60; $p = 0,016$), las alteraciones biomecánicas (HR = 4,89; IC del 95%, 1,31-18,26; $p = 0,018$), las úlceras activas (HR = 3,33; IC del 95%, 1,46-7,60; $p = 0,004$) y las previas (HR = 6,86; IC del 95%, 2,05-16,78; $p = 0,001$).

Conclusiones: La existencia de alteraciones biomecánicas en los pies, el IDB y haber tenido úlceras anteriormente son factores que predicen de forma independiente la aparición posterior de eventos vasculares en las extremidades inferiores del paciente con diabetes, y además son independientes de la edad, el tipo de diabetes u otras complicaciones microvasculares o macrovasculares de ésta.

14

RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA PELVIANA EVALUADA MEDIANTE DEXA Y LOS VALORES DE HOMOCISTEÍNA EN PLASMA

M.B. Silveira, R.M. Lorente, A. Fernández, J. Sáez, A. Alcorta, F.J. del Cañizo y A. Segura

Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

Introducción: Un exceso de grasa abdominal (androide) se asocia con diversos factores de riesgo cardiovascular. Epidemiológicamente se ha evidenciado la asociación entre niveles elevados de homocisteína (Hcys) en plasma y un aumento del riesgo cardiovascular y tromboembólico.

Objetivos: Determinar la distribución de grasa pelviana (relación androide/ginoide [A/G]) y su posible asociación con los niveles de Hcys en plasma (normal, $< 13,9 \mu\text{mol/l}$).

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 8 pacientes (14-61 años; el 75% mujeres) valorados en endocrinología y nutrición (H.I. Leonor, Madrid) por bajo peso (IMC $< 18,5$) o exceso ponderal (IMC ≥ 25) y remitidos al servicio de radiodiagnóstico para análisis de la composición corporal mediante DEXA (Lunar Prodigy, GE). Se determinó en todos los pacientes la composición corporal total y la distribución de grasa pelviana (A/G) y los niveles plasmáticos de Hcys. Ningún paciente padecía comorbilidades graves (cardiovascular o tromboembólica, cáncer, insuficiencia renal o hepática) ni déficit de vitamina B₁₂/ácido fólico.

Resultados: El 50% presentó bajo peso (media de IMC, 14,5) y el 50%, exceso ponderal, de los que un 75% eran obesos (media de IMC, 42,06) y un 25% estaban en sobrepeso (media de IMC, 29,1). A continuación se muestran los resultados como media [intervalo intercuartílico]:

– Pacientes con bajo peso: grasa corporal total (GCT), 13% (8-17); grasa androide (GA), 11,4% (6,9-15,8); grasa ginoide (GG), 21,8% (14,8-28,8); A/G = 0,51 (0,44-0,59).

– Pacientes en sobrepeso: GCT, 20%; GA, 23,5%; GG, 22,5%; A/G = 1,04.

– Obesos: GCT, 49% (41-54); GA, 53,6% (4,8-60,6); GG, 53,7% (47,9-59,1); A/G = 1 (0,94-1,03).

Los pacientes con A/G fuera del intervalo 0,50-0,65 mostraron unos niveles de Hcys significativamente mayores ($p < 0,035$). El 100% de los pacientes con A/G entre 0,50 y 0,65 tuvieron valores normales de Hcys; el 83,3% de los pacientes con A/G fuera del intervalo 0,50-0,65 presentaron valores elevados de Hcys. Análisis de datos: SPSS (v.17).

Conclusiones: La determinación del A/G mediante DEXA es una herramienta simple y práctica para valorar la distribución de grasa pelviana. Un A/G fuera del intervalo 0,50-0,65 se asocia en nuestra muestra con una elevación de Hcys estadísticamente significativa. La DEXA puede ser una técnica útil en la valoración del riesgo cardiovascular. Es posible que el valor de grasa androide (kg, %) solo proporcione menos información con significación clínica que la relación A/G. Hasta la fecha no conocemos estudios en que se analice la relación entre Hcys y la distribución de grasa mediante DEXA. Es preciso realizar estudios de mayor tamaño muestral que corroboren esta asociación.

15

LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CON DIABETES TIPO 2 TIENEN MAYOR PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN MODERADA

G. Hernández, P. Matía, L. Cabrerizo, A. Larrad, R. Aguilera, J. González, A. Casado, J.A. García-Sainz y M.A. Rubio

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Servicio de Oncología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Antecedentes: La prevalencia de DM es elevada entre los sujetos con cáncer. La inflamación subyacente a la hiperglucemia puede agravar la desnutrición.

Objetivos: Describir el estado nutricional de pacientes oncológicos con DM y compararlo con el de los no diabéticos.

Material y métodos: Selección aleatoria de pacientes oncológicos ambulatorios en quimioterapia. Diagnóstico de DM recogido en la historia clínica. Se midieron peso y talla; registro de pérdida de peso en los 3 meses previos (%PP). El estado nutricional se determinó con la herramienta VGS-GP. Se describen medianas [intervalo intercuartílico] y porcentajes. Comparación de

porcentajes (χ^2) y de medias (U de Mann-Whitney). La asociación entre DM y desnutrición se valoró mediante regresión logística binaria (univariable y multivariable).

Resultados: Se incluyó a 1.608 sujetos, 192 (11,9%) con DM (37,3% mujeres). La distribución por tumores fue similar entre grupos. Las medianas de edad, IMC y %PP fueron (DM/noDM): 70 (50)/61 (21) años ($p < 0,001$), 25,40 (5,88)/23,69 (5,59) ($p = 0,001$) y 11,54 (10,25)/9,33 (41,2) ($p = 0,004$). Según VGS-GP se observaron diferencias en DM/noDM: ingesta menor de lo habitual, 43%/38,2% ($p = 0,001$), actividad cotidiana normal, 16,1%/25,5% ($p = 0,01$), pérdida de tejido adiposo, 49,7%/39,7% ($p = 0,001$), pérdida de tejido muscular, 45,1%/36,7% ($p = 0,001$) y presencia de edemas, 13,1%/9,8% ($p = 0,001$). Los motivos para una ingesta baja fueron similares entre DM/noDM; sólo significativa para la "falta de apetito", 49,7%/40,3% ($p = 0,013$). Se diagnosticó desnutrición moderada-severa (DM/noDM): 63,9%/50,6% ($p = 0,001$). Se observó una asociación general entre DM y desnutrición: OR = 1,831 (IC del 95%, 1,302-2,573) pero, tras ajustar por sexo y edad (como variable categórica en > 65 o < 65 años), sólo persiste como asociación significativa la desnutrición moderada entre los DM: OR = 1,5 (IC del 95%, 1,057-2,129), pero no para la desnutrición severa.

Conclusiones: La prevalencia general de desnutrición es elevada en sujetos oncológicos con DM. En el análisis univariable, la probabilidad de desnutrición fue el 83,1% superior en los diabéticos. Tras ajustar por edad y sexo sólo se observa una tendencia marginal. El análisis ajustado por categorías de edad (mayores y menores de 65 años) indica un mayor riesgo de desnutrición moderada, pero no severa, en el grupo de DM frente a los no diabéticos.

Estudio auspiciado por Abbott Laboratories, S.A.

16

EL ÍNDICE DEDO-BRAZO COMO FACTOR PREDICTIVO DE UN NUEVO EVENTO CORONARIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO

J.A. Rosado^a, L. Herranz^a, V. Martín Borge^b, B. Barquiel^a, B. Lecumberri^a y L.F. Pallardo^a

^aHospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^bHospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

Objetivo: Evaluar la utilidad del índice tobillo-brazo (ITB) y el índice dedo-brazo (IDB) para predecir un nuevo evento coronario en pacientes con DM2 diagnosticados de síndrome coronario agudo (SCA).

Pacientes y método: Pacientes diagnosticados de SCA con antecedente de DM2 remitidos desde el Servicio de Cardiología a la Unidad de Diabetes del Hospital La Paz durante los años 2002 a 2008 en los primeros 6 meses tras el evento, que participaron en un programa de terapia intensiva para el control de su DM. La realización del ITB y el IDB fue llevada a cabo según el protocolo habitual, utilizando un Doppler con frecuencia de emisión de 8 MHz, con un manguito de $2,4 \times 10$ cm para la toma de la PA en el dedo. Se consideraron como isquemia arterial periférica un ITB $< 0,9$ y un IDB $< 0,6$. Se utilizó la regresión de Cox para analizar el riesgo de un nuevo evento coronario en función de la presencia de isquemia arterial periférica. Se consideró significativo si $p < 0,05$ y se calcularon los IC del 95%.

Resultados: Se incluyó a 90 pacientes (el 82,2% varones) con una media de edad de $61,9 \pm 9,8$ años, una duración media de la DM de $8 \pm 7,2$ años y un IMC de 29 ± 5 . El 61,1% presentaba HTA, un 70% eran ex fumadores y el 71,1% presentaba dislipemia.

El 18,6% presentaba retinopatía diabética y el 23,3%, nefropatía diabética. La glucohemoglobina media en el momento del SCA era del $8,5 \pm 1,9\%$. El tiempo medio de seguimiento fue $36,8 \pm 24,2$ meses. Se alcanzó una glucohemoglobina de $6,6 \pm 0,9\%$, para lo cual el 72,2% de los pacientes necesitó insulinización. Durante el seguimiento 19 pacientes presentaron un nuevo evento coronario. El único factor predictor de nuevo evento fue el IDB (HR = 2,98; IC del 95%, 1,06-8,35; $p = 0,038$). El ITB (HR = 2,26; IC del 95%, 0,88-5,78; $p = 0,089$) y los demás factores de riesgo cardiovascular analizados no fueron factores predictivos de un nuevo evento coronario.

Conclusiones: En pacientes diabéticos, el IDB puede ser un marcador de utilidad para detectar un riesgo aumentado de un segundo evento coronario.

17

ESTUDIO DE LA SITUACIÓN DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN INFANTOJUVENIL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

M. Garrido Pérez, E. Franco Vargas, C. Mendoza Rodríguez, A. Buño Soto, J. Asensio Antón, J.J. García Gómez, J. Astray Morales, F. Vilas Herranz y Grupo de Estudio PESO-MAD

Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.

Introducción: La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en personas ancianas o con problemas de osteoporosis. Aunque no hay muchos estudios en población infantojuvenil, parece ser que también hay una alta prevalencia de casos con insuficiencia y deficiencia de esta vitamina entre esta población.

Objetivos: Conocer la prevalencia actual de suficiencia, insuficiencia, deficiencia relativa y deficiencia severa de vitamina D entre los escolares (6-18 años) de la Comunidad de Madrid, según los diferentes puntos de corte establecidos, e identificar de esta forma grupos de riesgo para en un futuro diseñar estrategias de prevención.

Métodos: Se seleccionó una muestra representativa del total de la población escolar madrileña (6-18 años). En dicha muestra seleccionada (2.916 sujetos, para realizar el estudio PESO-MAD [Prevalencia del sobrepeso y obesidad en Madrid]), se determinaron las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en sangre, obtenida en ayunas, mediante un enzimoimmunoanálisis en un analizador LIASON (Diasolin). Se registró el sexo, entre otras variables. Se establecieron varios grupos de sujetos según la concentración de 25-hidroxivitamina D. Se consideró suficiencia con valores > 25 ng/ml; insuficiencia con 20-25 ng/ml; deficiencia relativa con concentraciones < 20 ng/ml, y deficiencia severa con < 10 ng/ml. El estudio se realizó en primavera.

Resultados: De los 2.916 sujetos que conforman la muestra, se han realizado con éxito 2.763 analíticas. En este grupo estudiado se encontró a 791 individuos con valores suficientes de vitamina D (28,63%), por lo que el 71,36% presentaba valores < 25 ng/ml. De ellos, el 27,18% ($n = 751$) presentaba valores insuficientes; el 40,17% ($n = 1.110$), deficiencia relativa, y el 4,01% ($n = 111$), deficiencia severa. Al comparar entre sexos no se observan diferencias significativas.

Conclusiones: Se confirma una elevada prevalencia de insuficiencia y déficit de vitamina D en la población infantojuvenil de la Comunidad de Madrid. Del total de la muestra, dos tercios presentaban valores insuficientes de vitamina D y, de ellos, casi la mitad se encuentra en situación de deficiencia. La identificación de este déficit con tanta repercusión en el desarrollo y la salud de los niños debe servir para orientar los esfuerzos preventivos en estas poblaciones.

EXPERIENCIA DE CINACALCET (MIMPARA®) EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: A PROPÓSITO DE 7 CASOS

J.C. Percovich, I. Gonzalo, J.A. Rubio, E. Platero, C. Tasende, P. Saavedra y J. Álvarez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Introducción: El cinacalcet es un calcimimético que modula el receptor de calcio (Ca) de la célula paratiroidea y la hace más sensible y reduciendo la secreción de PTH. Se ha visto eficaz en controlar el hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica, pero la experiencia que tenemos en el hiperparatiroidismo primario (HPTP) es aún escasa.

Objetivos: Describir el efecto de cinacalcet en un grupo de pacientes con diagnóstico de HPTP que, por diferentes razones, no fueron operados.

Material y métodos: Revisión de las historias clínicas de pacientes con HPTP, atendidos por endocrinología del área 3, que han recibido cinacalcet. Se analizaron parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento. Análisis estadístico: comparación de medias con la prueba de la t de Student.

Resultados: De los 7 pacientes con HPTP (6 mujeres y 1 varón con una media de edad de 69 ± 17 años), en 4 se detectaron en las pruebas de imagen datos de adenoma paratiroideo y en 3, las pruebas fueron negativas; 1 paciente tenía urolitiasis, 2 tenían afección ósea, 2 presentaban depresión y los demás no referían ningún síntoma. De los 4 pacientes en que se encontró adenoma paratiroideo, 2 no fueron operados por alto riesgo quirúrgico y demencia senil, respectivamente, y 2 rechazaron la cirugía. La mayoría toleró bien el fármaco, excepto 1 que abandonó por intolerancia digestiva. A los 2 meses de inicio de cinacalcet, la calcemia se redujo de $11,6 \pm 1,3$ a $10,5 \pm 1,2$ mg/dl ($p < 0,01$); la fosforemia aumentó de $2,5 \pm 0,44$ a $3,01 \pm 0,5$ mg/dl ($p = 0,04$) y la PTHi se redujo de 156 ± 75 a 99 ± 21 pg/dl ($p = 0,42$); este parámetro estuvo disponible sólo en 3 pacientes, debido al escaso tiempo de tratamiento. En 5 de los 7 pacientes se normalizó la calcemia; de los 2 en que no, antes del tratamiento 1 tenía PTHi de 865 pg/dl, con Ca en 12 mg/día y una gran masa paratiroidea, abandonó por intolerancia digestiva y rechazó la cirugía, y el otro comenzó con una calcemia de 10,7 mg/dl que redujo a 10,6 mg/dl en 1 mes de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de $2,8 \pm 1,3$ meses con una dosis promedio de 60 ± 30 mg/día.

Conclusiones: En nuestra experiencia, cinacalcet es un fármaco eficaz en controlar, al menos a corto plazo, la calcemia de pacientes con HPTP sintomático cuando el paciente rehúsa la cirugía o hay algún motivo que no la haga factible. Dado el pequeño número de pacientes y la corta evolución mostrada, no podemos sacar conclusiones sobre su eficacia más a largo plazo.

19

PRIMEROS RESULTADOS TRAS LA PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DE UNA CONSULTA ESPECÍFICA PARA ATENDER A PACIENTES DIABÉTICOS CON LESIONES EN EXTREMIDADES INFERIORES

S. Jiménez^{a,b}, J.A. Rubio^a, J. Álvarez^a, G. Guadalix^c, P. Rodríguez-Maestú^a y J. Sanz Moreno^c

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bFundación para la Investigación Biomédica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^cServicio de Cirugía General. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^dServicio de Traumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^eServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Introducción: Diversas guías dejan bien establecido que los pacientes con lesiones por pie diabético deben ser atendidos en consultas específicas multidisciplinares que incluyan la figura del podólogo. Desde el 1 de marzo de 2008 se ha puesto en marcha en el área 3 de Madrid una consulta de pie diabético que es atendida por un podólogo y un endocrinólogo que trabajan de forma coordinada dentro de un equipo multidisciplinario: cirujano general, traumatólogo y especialista en enfermedades infecciosas.

Objetivos: Analizar el perfil de los pacientes que acudieron a la consulta y la evolución de sus lesiones durante el primer año desde el inicio de la consulta (1-3-2008 a 28-2-2009).

Material y métodos: Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes atendidos ($n = 132$), si bien sólo presentamos los datos de los pacientes diabéticos con lesión ($n = 80$). Se puso especial hincapié en los datos relevantes del curso y la evolución de la enfermedad y en aspectos de la lesión: clasificación por su extensión y su gravedad, clasificación etiopatogénica e índice de cicatrización. En lo que se refiere a su evolución, realizamos un seguimiento hasta 6 meses después de finalizar el periodo de estudio.

Resultados: Perfil de los pacientes: DM2, 90%; edad, 79 ± 13 años; 17 ± 11 años de evolución; con un mal control glucémico, HbA_{1c}, $8,4 \pm 2\%$; complicaciones crónicas, 40-70%; antecedentes de ulceración, 42 (52%), y amputación previa, 21 (26%). Tipo de lesiones: 60 (75%) sujetos presentaban lesiones Wagner 1 y 2; 64 (80%), de origen neuropático o neuroisquémico con 14 ± 18 (mediana, 8) semanas de evolución. Evolución: hubo que derivar a 43 (54%) para valoración en otros servicios u otros centros, aunque 50 (66%) sólo precisaron el tratamiento instaurado en la consulta. De los 80 pacientes, 75 tenían lesiones propiamente por pie diabético (el 53% neuropático, el 32% mixto y el 15% isquémico) con un índice de curación del 65%; 14 (19%) sufrieron amputación (8 mayor, 6 menor); de 6 (8%) no tenemos resultados tras derivarlos a otros centros y en 6 (8%) se perdió el seguimiento. El tiempo de cicatrización fue de 8 ± 8 (mediana, 6) semanas. Encontramos asociación entre el número de amputaciones y la extensión y la gravedad de la lesión ($p < 0,0001$), así como con la presencia de isquemia ($p = 0,0001$). Hubo 5 (6%) muertes durante el seguimiento.

Conclusiones: La puesta en marcha de una consulta específica de pie diabético atendida por un podólogo y un endocrinólogo dentro de un grupo multidisciplinario ha supuesto la posibilidad de ofrecer un tratamiento eficaz y precoz en las lesiones de pie diabético, con adecuadas tasas de cicatrización. El perfil de los pacientes derivados con lesiones de larga evolución y con alta tasa de lesiones y amputaciones previas indica que es preciso potenciar distintas estrategias para prevenir lesiones en el pie en riesgo.

20

RESULTADOS DE LA A_{1c} EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA DEL ÁREA 3 DE MADRID DURANTE 2008

I. Gonzalo^a, J.A. Rubio^a, B. Gómez-Sereno^b, E. Platero^a, J.C. Percovich^a, C. Tasende^a, P. Franco^b, M.C. Tenreiro^b e I. Arribas^b

^aServicio de Endocrinología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Introducción: Las peticiones y los resultados analíticos de los pacientes con DM son indicadores de resultado intermedio que permitirían aproximarnos a la calidad asistencial prestada a esta población conociendo áreas de mejora, con lo que se puede mejorar el pronóstico de la enfermedad. La determinación de HbA_{1c} es un parámetro de control glucémico bien conocido.

Objetivo: Evaluar los resultados de la HbA_{1c} de los pacientes con DM del área 3 de Madrid y analizar si cumplen los criterios de control ampliamente consensuados.

Métodos: Se revisaron todas las peticiones analíticas solicitadas en el año 2008 al laboratorio central del área en las que constase el diagnóstico de DM, con independencia del servicio peticionario. Se excluyeron las peticiones del servicio de obstetricia o cuando constaran DM y embarazo. Las variables estudiadas fueron: edad, HbA_{1c} por HPLC (valor de referencia, 4-6%) y el servicio peticionario. Se realizó análisis de variables atendiendo a los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) 294 (DM > 35 años) y 295 (DM ≤ 35 años).

Resultados: Se identificaron 10.877 peticiones correspondientes a 7.991 pacientes, de los que el 51,8% eran varones y el 48,2%, mujeres; 7.534 (94,3%) correspondientes a DM > 35 años y 457 (5,7%) a DM ≤ 35 años, con una prevalencia estimada según censo del 2008 del 4,3 y el 0,2% respectivamente. Los resultados generales de la HbA_{1c} fueron 7,59 ± 1,3%. En cada paciente se realizaron 1,3 ± 0,5 determinaciones/año.

Conclusiones: El análisis de los resultados analíticos de la HbA_{1c} por GRD es útil para evaluar el grado de control glucémico de la población diabética de un área de salud. En nuestra área, el grado de control glucémico medido como HbA_{1c} es inadecuado, con lo que se incrementa el riesgo de complicaciones crónicas, y coincide con lo reseñado en la literatura. Se precisa diseñar estrategias multidisciplinarias que incluyan una mejor gestión y más accesibilidad de los recursos, así como un mayor nivel formativo en los profesionales sanitarios y más educación a los pacientes.

21

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA RENAL AVANZADO EN TRATAMIENTO CON SUNITINIB

N. Fuertes, A. Molino, M.C. Montañez, J.A. Díaz y M.P. de Miguel

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción: Las proteínas tirosincinasas (TK) forman parte de distintas vías de señalización intracelular implicadas en la oncogénesis. Sunitinib es un inhibidor de las TK aprobado como primera línea de tratamiento en el carcinoma renal avanzado. La prevalencia de hipotiroidismo inducido por sunitinib en estudios previos es de un 32-85%, lo que justifica el seguimiento de la función tiroidea en estos pacientes.

Objetivos: Estudio retrospectivo descriptivo de la función tiroidea en los pacientes con carcinoma renal avanzado en tratamiento con sunitinib en nuestro centro. Estudio de los factores clínicos y farmacológicos intercurrentes. Análisis de la relación entre la toxicidad por sunitinib y la inducción de hipotiroidismo.

Material y métodos: Revisión de las historias clínicas de los pacientes con carcinoma renal avanzado tratados con sunitinib en nuestro centro entre 2006 y 2008, con un seguimiento hasta abril de 2009.

Resultados: Se incluyó a un total de 24 pacientes. La duración del tratamiento con sunitinib fue una mediana de 30 [18-42] semanas. En su seguimiento se realizaron 0,62 [0,33-1] determinaciones de la función tiroidea por ciclo de tratamiento. Únicamente 10 pacientes (41,7%) mantuvieron concentraciones de TSH y T4L dentro de la normalidad en todas las determinaciones; 5 pacientes (20,8%) desarrollaron hipotiroidismo subclínico y 3 (12,5%), hipotiroidismo clínico. En 4 de estos 8 pacientes (50%) se indicó tratamiento con levotiroxina. El valor máximo de TSH alcanzado fue 172,74 μU/ml. El número de semanas necesarias para observar una elevación de TSH entre los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo fue 15 [6-20]; 5 pacientes (20,8%) presentaron concentraciones de TSH inferiores a las normales antes del tratamiento o durante éste, en probable relación con la administración de dexametasona y el síndrome del eutiroidismo enfermo. Se registró toxicidad en 14 pacientes (58,3%), sin que se pudiera demostrar relación con el desarrollo de hipotiroidismo (p = 0,388).

Conclusiones: La elevada prevalencia de hipotiroidismo inducido por sunitinib hace necesario un seguimiento protocolizado de la función tiroidea. Las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas en el paciente oncológico pueden alterarse por factores fisiopatológicos (síndrome del eutiroidismo enfermo) y farmacológicos (corticoterapia y contrastes yodados), lo que dificulta el estudio de los efectos de sunitinib en la función tiroidea. Un estudio óptimo debería incluir la determinación no sólo de la TSH y la T4L, sino también la T3L, e idealmente la T3 inversa. La controversia sobre la influencia de las hormonas tiroideas en el crecimiento tumoral hace necesaria la realización de nuevos estudios que permitan establecer unas recomendaciones para el manejo del hipotiroidismo en el paciente oncológico basadas en la evidencia.

22

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTITIROIDEOS EN EL HIPERTIROIDISMO

A. Segura, I. Moreno, T. González, B. Silveira, C. Gorospe y F.J. del Cañizo

Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

Objetivo: Valoración de los efectos secundarios de los antitiroideos metimazol y carbimazol indistintamente y, en caso de intolerancia a ellos, propitiouracilo, usados como tratamiento en la enfermedad de Graves, los adenomas tiroideos tóxicos (ATT) y los bocios multinodulares hiperfuncionales previa preparación a la cirugía o la administración de ¹³¹I.

Material y métodos: 26 pacientes diagnosticados de ATT –17 mujeres (65,5%) y 9 varones (34,6%); media de edad, 59,19 ± 15,05 (19-77) años–, 18 pacientes diagnosticados de bocios multinodulares hiperfuncionales –15 mujeres (83,3%) y 2 varones (11,1%); media de edad, 66,53 ± 12,24 (37-82) años– y 291 pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves y tratados con antitiroideos –el 83,8% mujeres, el 16,2% varones–. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPS 15.0.

Resultados: Ninguno de los grupos formados por ATT y bocios multinodulares tuvo efectos secundarios a los antitiroideos. Entre los afectos de enfermedad de Graves, presentaron efectos secundarios 14 pacientes –4,8%; media de edad, 44,43 ± 11,76 (26-67) años; 13 mujeres (92,9%) y 1 varón (7,1%)–. Los efectos secundarios fueron 10 casos de urticaria (71,4%), 1 caso de artralgias (7,1%), 2 casos de aumento de transaminasas (14,3%) y 1 caso de urticaria seguido de neutropenia y fallecimiento (7,1%). Presentó intolerancia al metimazol el 78,6%; el 21,4% al carbimazol y el 7,1% a ambos.

De los 14 pacientes, el 78% tenía valores de TSI positivos y el 21,4% no los tenía determinados. Los anticuerpos antitiroglobulínicos y TPO fueron positivos en un 50%, negativos en un 28,6% y no estaban determinados en un 14,3%.

Conclusiones: El mayor número de efectos secundarios de los antitiroideos se observa en la enfermedad de Graves. Se podría explicar por la gran diferencia en el número de pacientes en las bases de datos, si bien habría que profundizar en otros mecanismos, como los inmunitarios. La mayoría de los efectos secunda-

rios se ha detectado con el metimazol, posiblemente porque la tionamida es la más recomendada y utilizada. El efecto más grave encontrado fue la neutropenia, que condujo al fallecimiento de 1 paciente por un *shock* séptico. El más frecuente y más leve fue la urticaria, que en el caso de la neutropenia la precedió meses y en todos los casos cedió con el cambio a otro antitiroideo. El porcentaje de efectos secundarios de los antitiroideos no es despreciable y es importante avisar de los posibles efectos secundarios a todo paciente que inicie tratamiento con ellos.