

## Miscelánea

### 104

#### EFECTO DE GH Y MELATONINA EN EL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO DE RATAS MACHOS

A.F. Tresguerres\*, V. Salazar\*, C. Castillo\*, E. Vara\*\* y J. Tresguerres\*

\*Dpto. Fisiología, \*\*Dpto. Bioquímica Facultad de Medicina. UCM. Madrid.

La GH y la melatonina disminuyen con la edad y parece que juegan un papel importante en las alteraciones asociadas al envejecimiento. Este estudio investiga los cambios cutáneos que ocurren con el envejecimiento y el posible papel protector de la GH y la melatonina a nivel funcional y metabólico, valorando marcadores de apoptosis celular y daño oxidativo en cultivos de queratinocitos. Se utilizan ratas macho Wistar viejas de 22 meses de edad divididas en tres grupos ( $n = 10$ ): 1) Viejas control, 2) Tratadas con GH s.c. durante 10 semanas y 3) Tratadas con melatonina en el agua de bebida durante el mismo tiempo. Se comparan los resultados con los de un grupo control joven de 2 meses de edad ( $n = 10$ ). Tras decapitación se obtienen muestras de piel del lomo para cultivo de queratinocitos.

**Resultados:** Con la edad aumentan significativamente los niveles celulares de nucleosomas ( $p \leq 0,001$ ) y la liberación al medio de lipoperoxídos comparándolos con controles jóvenes. Sin embargo disminuye los niveles celulares de BCI2 ( $p \leq 0,01$ ) y la liberación al medio del no constitutivo. Ambos tratamientos (GH y melatonina) son capaces de restaurar los niveles de forma estadísticamente significativa. Concluimos, por tanto, que GH y melatonina disminuyen la apoptosis celular objetivada con la edad y protegen del daño oxidativo, siendo capaces por tanto, de revertir algunos de los cambios metabólicos asociados al envejecimiento cutáneo.

### 105

#### EFECTO DE GLP-1 SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL

A.M. Sueiro\*, P.F. Catalina\*, L.C. González Matías\*\*, J. Arese\*\*\*, I.A. Troncoso\*, V. Muñoz\*, J.R. Villar\*, I. Vila\*\*\*, C. Barreiro\*, A. Moreno\*\*\* y F. Mallo\*\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital Montecelo (CHOP).

Pontevedra, \*\*Laboratorio de Fisiología Endocrina Universidad de Vigo. Vigo, \*\*\*Laboratorio Central CHOP. Pontevedra.

GLP-1 es un péptido insulíntrópico de 31 aa producido en las células L intestinales. Actualmente está considerado como una diana terapéutica de primer orden para el tratamiento de la diabetes tipo 2, especialmente en terapia combinada con sulfonilureas. Se ha demostrado en animales que GLP-1 puede activar el SN autónomo de manera muy potente, elevar los niveles de glucocorticoides en el hombre (refs) tras infusión endovenosa y en la rata (datos propios) tras administración intraperitoneal, aunque el mecanismo de acción para la activación del eje córtico-adrenal ha sido poco aclarado. En este trabajo estudiamos los niveles de glucocorticoides tras la administración aguda de GLP-1 en sujetos sanos normales y su correlación temporal y funcional con sus efectos sobre la glucemia. En seis varones voluntarios sanos con una edad de  $35 \pm 5,24$  años, un índice de masa corporal de  $25,02 \pm 1,73$  kg/m<sup>2</sup> y un porcentaje de grasa de  $19,12 \pm 5,08\%$ , tras una noche de ayuno, se canalizó una vena del antebrazo. Se sacaron muestras de sangre en los tiem-

pos  $-15$ ,  $0$ ,  $5$ ,  $10$ ,  $15$ ,  $30$ ,  $45$ ,  $60$ ,  $90$  y  $120$  min. En el tiempo  $0$  se administró un bolo de GLP-1 (1 mg/kg de peso) por vía endovenosa o salino. Se obtuvo suero de las muestras de sangre y se determinaron los niveles de cortisol y glucosa por métodos estandarizados (Lab. Central, Complexo Hospitalario de Pontevedra) e insulina (RIA kit, DRG diagnostics, RFA). En el análisis estadístico se utilizó el test no-paramétrico de Mann-Whitney (MW), para la comparación entre grupos.

La glucemia se redujo de manera puntual pero significativa tras la administración de GLP-1 ( $91,83 \pm 2,8$  vs  $78,17 \pm 6,02$ ,  $t_0$  vs  $t_{15}$ ; mg/dL MW,  $p < 0,05$ ), pero no de salino ( $89 \pm 5,04$  vs  $91,17 \pm 4,01$ , ns). Este descenso fue transitorio y no se observaron diferencias significativas desde  $t_{30}$  entre los sujetos tratados con GLP-1 o salino. Sin embargo los niveles de cortisol se elevaron marcadamente ( $> 60\%$ ) tras la administración de GLP-1, desde el  $t_{15}$  y persistieron elevados durante los 120 min. del estudio. GLP-1 vs sal (X  $\pm$  SD;  $\mu\text{g/dL}$ ):  $t_0 = 13,99 \pm 3,08$  vs  $13,08 \pm 1,36$  (MW, ns);  $t_{15} = 21,33 \pm 2,23$  vs  $12,40 \pm 1,54$  ( $p < 0,01$ );  $t_{30} = 24,48 \pm 1,71$  vs  $10,72 \pm 1,58$  ( $p < 0,01$ );  $t_{45} = 21,90 \pm 2,09$  vs  $10,59 \pm 1,19$  ( $p < 0,01$ ),  $t_{60} = 19,37 \pm 2,28$  vs  $10,18 \pm 1,01$  ( $p < 0,01$ );  $t_{90} = 15,91 \pm 2,32$  vs  $8,97 \pm 0,70$  ( $p < 0,05$ );  $t_{120} = 12,71 \pm 2,11$  vs  $8,78 \pm 0,8$  (ns). Los efectos de GLP-1 sobre los niveles de cortisol son por tanto más intensos y duraderos que su repercusión sobre la glucemia, no existiendo una correlación funcional ni temporal entre ambos procesos. Algunos sujetos a los que se administró GLP-1 presentaron malestar gástrico, sudoración, mareo y náuseas. En conclusión el GLP-1 por vía endovenosa produce una potente elevación del cortisol sérico en varones adultos sanos. El leve descenso de la glucemia no explica la elevación de cortisol.

### 106

#### EL ENVEJECIMIENTO ENDOCRINO EN EL VARÓN: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO MULTI-NACIONAL PROSPECTIVO

M. Ocampo\*, M. Lage\*, M. Fernández-Míguez\* y F.F. Casanueva\*\*

\*Laboratorio de Endocrinología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. Grupo EMAS.

**Objetivos:** El envejecimiento se asocia a una variedad de disfunciones debilitantes a múltiples niveles (físico, psicológico, cognitivo y sexual) cuyas causas no están claras. Nuestra hipótesis de trabajo es la de que la caída relativa de los niveles hormonales que ocurre en el envejecimiento, unida a otros factores de riesgo, puede explicar, al menos en parte, el declinar del estado de salud en los hombres al llegar a edades avanzadas. Hemos establecido un estudio de cohortes prospectivo para tratar de clarificar todas estas relaciones.

**Métodos:** Procedente de la población general, se ha reclutado una muestra aleatoria de 3200 varones de entre 40 y 79 años de edad de 8 ciudades europeas (Florencia, Leuven, Lodz, Malmö, Manchester, Santiago de Compostela, Szeged y Tartu). *El protocolo incluye:* análisis bioquímicos, hormonales y genéticos, tests visuales, cognitivos, de desarrollo de tareas cotidianas, valoración de marcha y equilibrio y estudios de densidad ósea. También se valora la percepción de salud física y psíquica del individuo a través de cuestionarios asistidos de salud general, psicológica y función sexual, y se realiza un estudio nutricional. Los estudios a los sujetos se repetirán a los 5 años de la primera visita. Al inicio se realizó un estudio piloto con 194 su-

jetos (media de edad  $60,1 \pm 11$  años) para determinar la validez y sostenibilidad de la hipótesis y de la metodología elegida. Presentamos los datos preliminares de este estudio piloto.

**Resultados:** En comparación cross-seccional y asociado a la edad se observó un incremento de la razón cintura-cadera, de la fatiga y de los síntomas prostáticos, mientras que se encontró una disminución de las funciones física, cognitiva y sexual y de la densidad ósea. La testosterona libre (pero no la total), DHE-AS e IGF-1 disminuyeron con la edad mientras que LH, FSH, SHBG y estradiol se incrementaron. El IMC y la razón cintura-cadera se correlacionaron inversamente con la testosterona total. La densidad ósea se correlacionó directamente con el estradiol y el IGF-1. La habilidad física se relacionó con la IGF-1 y el equilibrio con la testosterona total.

**Conclusiones:** Muchos de los cambios e inter-relaciones asociadas a la edad hipotetizados se pudieron detectar asimismo en el estudio piloto, lo cual prueba la capacidad del diseño para llevar a cabo este ambicioso estudio multi-nacional. Los datos finales nos permitirán definir la contribución de la disregulación de la función hormonal al fenotipo del envejecimiento en el varón.

*El Estudio Europeo sobre el Envejecimiento Masculino (EMAS) está financiado por el V Programa Marco de la Comunidad Europea (Proyecto U.E. Programa Europeo (Ref./Cod. QLK6-CT-2001-00258)).*

## 107

### ¿ES LA MACROPROLACTINA UNA MOLÉCULA INACTIVA?. INTERPRETACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

P. Álvarez-Vázquez\*, D. Rodríguez Pérez\*\*, E. Álvarez García\*\*, C. Páramo Fernández\*, E. Hervás Abad\* y M. Andrade Olivié\*\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Análisis Clínicos Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo.

**Introducción:** La macroprolactina (maPRL) es una variedad molecular de PRL de alto peso molecular formada por un complejo antígeno-anticuerpo de PRL y una inmunoglobulina de clase IgG. Esta variedad molecular es detectada por la mayoría de los inmunoensayos comerciales dando lugar a una hiperprolactinemia aparente y con actividad biológica cuestionable.

**Objetivos:** Valorar la repercusión clínico-analítica de la presencia de macroprolactinemia en pacientes estudiados desde julio 2001 hasta junio 2003.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva y exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes con presencia de maPRL. Seleccionamos las muestras con niveles de PRL > 50 ng/ml y tras la realización de la técnica de precipitación con PEG 6000 (25% p/v) consideramos maPRL aquellas con valores de recuperación < 75%. Utilizamos para la medición un ensayo inmuquimioluminiscente INMULITE® 2000 DPC.

**Resultados:** De un total de 228 pacientes con PRL basal > 50 ng/ml (1060 mUI/l) se detectó maPRL en 22 pacientes (9,6%), todas ellas mujeres con edad media de 32 años (12-48). El rango de PRL basal fue de 50,5 a 158 ng/ml. El porcentaje de recuperación tras precipitación con PEG osciló entre 14,5% y el 73,8%. El motivo más frecuente de petición de PRL fueron las alteraciones del eje gonadal (17 pacientes, 77%), seguidas de hipotiroidismo, talla baja, estudio de alergia y control de dislipemia. La maPRL se asoció a aumento de PRL monomérica en 36,4% y en este grupo presentaron clínica de alteración del eje gonadal 87,5% de los pacientes. La maPRL se asoció con PRL monomérica normal en 63,6% y en este grupo presentó clínica de amenorrea solo un paciente (7,14%),  $p < 0,005$ . Las pruebas de función tiroidea fueron normales en todos excepto en tres pacientes que mostraban hipotiroidismo subclínico. A seis de los 22 pacientes se les realizó

RMN de la fosa posterior, dos casos presentaron imágenes de adenomas. El tratamiento con agonistas dopamínérgicos y con hormona tiroidea normalizó la clínica de hiperprolactinemia.

**Conclusiones:** En nuestra serie la presencia de maPRL sólo se acompañó de clínica de disfunción gonadal cuando se asoció a hiperprolactinemia monomérica. En nuestra experiencia la maPRL aislada no tiene significado clínico pero es importante su determinación en orden a evitar un manejo clínico innecesario.

## 108

### ESTADO DE LA NUTRICIÓN DE YODO EN LA POBLACIÓN GALLEGA ADULTA

A. Rego Iraeta\*, M. Tomé Martínez-Rituerto\*, A. Fernández Mariño\*, J.A. Mato Mato\*, M. Botana López\*, R. Pérez Fernández\*, I. Solache Guerras\*, C. Páramo Fernández\* y C. Cadarso Suárez\*\*

\*Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición, \*\*Unidad de Bioestadística Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

**Objetivo:** Galicia fue considerada tradicionalmente una región con deficiencia severa de yodo. En 1985 se puso en marcha una campaña de yodoprofilaxis mediante consumo de sal yodada que ha demostrado su beneficio en la población escolar. El objetivo de este estudio ha sido conocer el estado de nutrición de yodo en una muestra representativa de la población gallega adulta y comparar los resultados con los descritos previamente.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio transversal en una muestra de 2897 adultos (54% mujeres, 46% varones), edad media de 41 años (18 – 104), que participaron en el estudio de Prevalencia de la Diabetes realizado en nuestra comunidad autónoma durante el año 2004. Se ha realizado determinación de yoduria por el método colorímetro de Dunn, encuesta sobre consumo de sal yodada y prevalencia de bocio por palpación tiroidea. El análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

**Resultados:** La mediana de yoduria fue de 75,6  $\mu\text{g/l}$  para el global de la muestra e inferior a 100  $\mu\text{g/l}$  en todos los grupos analizados (edad, sexo, lugar de residencia y nivel de estudios). La mediana de yoduria fue de 79,7  $\mu\text{g/l}$  para el grupo de mujeres en edad fértil (15 – 45 años) y de 83  $\mu\text{g/l}$  para el grupo que consume sal yodada. El 30% de la población presenta una yoduria inferior a 50  $\mu\text{g/l}$ . Sólo el 40% de la población declara consumir sal yodada. Encontramos una prevalencia de bocio del 13% de la población.

**Conclusiones:** Persiste deficiencia de yodo “leve” (OMS) en la población gallega adulta que afecta a todos los grupos analizados, de especial trascendencia en el grupo de mujeres en edad fértil. El consumo de sal yodada en la población gallega adulta está por debajo de las recomendaciones de la OMS. Destaca el hecho de que el grupo de población que consume sal yodada también presenta deficiencia de yodo, lo que sugiere un consumo bajo ó irregular ó bien una inadecuada yodación de la sal.

## 109

### ESTUDIO DE UNA COHORTE FAMILIAR DE MEN 1

A. Vidal Casariego, J.A. Castro Piñeiro, M.L. Isidro, T. Martínez Ramonde y F. Cordido Carballido

Servicio de Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

**Introducción:** El síndrome de Neoplasia Endocrinas Múltiples tipo 1 es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante causada por la mutación del gen supresor de la me-

nina, situado en 11q13. Se caracteriza por la aparición de tumores en distintos órganos de estirpe endocrina (paratiroides, páncreas e hipófisis), frecuentemente con carácter multicéntrico; también se asocia al desarrollo de adenomas tiroideos y adrenales, angiofibromas, lipomas, leiomomas, y muy raramente feocromocitomas y ependimomas. Presentamos una cohorte amplia de MEN 1 a partir de una familia afectada a lo largo 3 generaciones.

**Material y métodos:** A partir de la historia clínica de los pacientes de nuestra consulta realizamos el árbol genealógico de la familia estudiada. Recogimos datos analíticos, bioquímicos, radiológicos y anatómico-patológicos, y realizamos el estudio genético a todos los familiares.

**Resultados:** Se diagnosticó el síndrome MEN1 a un total de 9 familiares. Sus características se resumen en las tablas 1 y 2. La mutación detectada en los análisis genéticos realizados fue 360 insTG, en el exón 2. En todos los pacientes la primera manifestación del síndrome fue el hiperparatiroidismo primario; cuando se trató de forma quirúrgica, recidivó en el 22% de los casos. El número de casos aumentó a lo largo de las generaciones, y sólo encontramos tumores malignos, definidos como enfermedad infiltrante o metastásica, en la tercera generación. Sólo hubo un caso de mortalidad relacionada con una patología asociada al MEN: un somatostatinoma maligno con metástasis generalizadas.

**Discusión:** En la cohorte que presentamos hubo un 100% de hiperparatiroidismo, un 66,7% de tumores pancreáticos y un 44% de hipofisarios. La causa más frecuente de hiperparatiroidismo fue la hiperplasia glandular, con gran tendencia a recidivar tras la cirugía. Estas cifras son similares a las presentadas por otros grupos. En ninguno de los casos de gastrinoma se pudo detectar lesión alguna mediante técnicas de imagen, sugiriendo la existencias de hiperplasia glandular. La mayoría de los tumores hipofisarios fueron microprolactinomas que siguieron una evolución favorable con cabergolina. El número de casos aumentó a lo largo de las generaciones, y todos los casos de malignidad se presentaron en la tercera generación. Esto sugiere un aumento de la agresividad de la enfermedad con el paso de las generaciones. Se diagnosticaron dos tumores malignos, un timoma y un somatostatinoma. Ambas patologías son causa conocida de mortalidad en el MEN1. El segundo representa tan sólo el 1-5% de los tumores pancreáticos en este síndrome, y es frecuente la existencia de metástasis al diagnóstico; su screening es difícil pues la somatostatina no se mide en los laboratorios clínicos habituales.

## 110

### ESTUDIO DESCRIPTIVO Y EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO DE UNA SERIE DE 14 CASOS DE ENFERMEDAD DE CUSHING

C. López Tinoco, M.A. García Valero, I. Gavilán Villarejo, J. Ortego Rojo, F. Vílchez López, C. Coserría Sánchez, I. Torres Barea y M. Aguilar Diosdado

Endocrinología Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

**Objetivos:** Análisis retrospectivo de los resultados del tratamiento de la Enfermedad de Cushing y su relación con diversas variables epidemiológicas, analíticas y morfológicas al diagnóstico.

**Pacientes y métodos:** Evaluamos 14 pacientes con Síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen hipofisario (13 mujeres y 1 varón). Todos los pacientes fueron intervenidos por vía transesfenoidal y 5 recibieron radioterapia hipofisaria. En el postoperatorio y después de la radioterapia, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: normocortisolismo / hipocortisolismo e hipercortisolismo. Se analizó la relación de la

edad, sexo, cortisol y ACTH en sangre, cortisoluria de 24 horas y tamaño del adenoma al diagnóstico, con los resultados de los tratamientos aplicados. Para el análisis estadístico de las diferencias se utilizó el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney según los casos.

**Resultados:** La edad media al diagnóstico fue de 40,45 ± 11,8 años y el tiempo medio de seguimiento de 4,9 ± 5,7 años (rango: 0,15–20,04). Al diagnóstico, la cortisolemia fue de 27 ± 14,9 mcg/dl, el nivel de ACTH de 100,6 ± 100,3, pg/ml y la cortisoluria de 891,8 ± 1462,1 mcg/24 horas. En los estudios con RNM/TAC hipofisarios, disponibles en 13 pacientes, se detectaron 10 microadenomas (76,9%), un macroadenoma (7,6%) y 2 casos normales (15,3%). Despues de la intervención, 8 pacientes permanecieron en situación de normocortisolismo / hipocortisolismo (57,1%) y 6 en hipercortisolismo (42,8%). De estos últimos, 5 recibieron radioterapia hipofisaria, quedando 1 (20%) en normocortisolismo / hipocortisolismo a los 11,4 años después de la radioterapia y 4 (80%) en hipercortisolismo a los 5,05 ± 6,31 años (rango 1,6–14,5) después de la radioterapia. En la última revisión encontramos en el 42,9% de los pacientes déficits asociados: uno con déficit de TSH, otro con diabetes insípida, dos con déficit de GH y otros dos con déficit de gonadotrofinas. No encontramos asociación entre la edad, el sexo, los niveles de cortisol y ACTH en sangre, la cortisoluria y el tamaño del adenoma al diagnóstico con los resultados de los tratamientos aplicados.

**Conclusiones:** 1. Observamos un alto porcentaje de estudio de imagen hipofisario positivo. 2. Las variables demográficas analíticas y clínicas analizadas no resultaron ser predictivas de la respuesta terapéutica.

## 111

### ESTUDIO GENÉTICO DE UNA FAMILIA CON NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO IIA

F. Casal Álvarez<sup>1</sup>, S. Estévez Alonso<sup>2</sup>, P. Figaredo Hormaechea<sup>2</sup>, I. Arias Menéndez<sup>3</sup>, C. Tusón Rovira<sup>1</sup>, L. Cacho García<sup>1</sup>, J. Prieto Santiago<sup>1</sup> y L. Castaño<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología, <sup>2</sup>Médico Familiar, <sup>3</sup>Medicina Interna-MIR Hospital de Cabueñes. Gijón, <sup>4</sup>Pediatría Hospital de Cruces. Baracaldo.

El síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) es una enfermedad con herencia autosómica dominante causada por la mutación en la línea germinal de la proteína del protooncogen RET. Se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma, hiperplasia de las glándulas paratiroides (HPT) y otros estígmas. Los familiares con riesgo pueden ser identificados mediante análisis de ADN y así poder realizar el tratamiento quirúrgico adecuado. A partir de una paciente con carcinoma medular de tiroides (CMT) y con una mutación del protooncogen RET en el codón 634 (Cys634Tyr), estudiamos a 8 familiares repartidos en 3 generaciones, portando la mutación cinco de ellos. Todos los miembros afectos tenían CMT sin encontrarse feocromocitoma o HPT. Los estudios genéticos y la tiroidectomía profiláctica aportan beneficios clínicos a estos pacientes. La preventión o la cura del CMT depende de la cirugía inicial por lo que debe realizarse a una edad temprana. Los portadores del gen mutado pueden clasificarse en 3 grupos según la mutación específica que posean y por tanto decidir la edad a la que deben ser intervenidos. Este estudio demuestra la utilidad y importancia del screening genético en los familiares de pacientes con CMT permitiendo la exclusión definitiva de los programas de seguimiento de los sujetos sin el alelo mutado y de sus descendientes.

## 112

## ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS DE 64 PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

O. Moreno\*, C. Carles\*\*, F. Moreno\*\*, J.M. Rius\*\*, P. Revert\* y V. Albiach\*\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, \*\*Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Objetivo:** Analizar la etiología, el modo de presentación y los hallazgos clínicos de un grupo de niños con pubertad precoz verdadera.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal sobre un grupo de 64 pacientes con pubertad precoz verdadera (PP) en un centro médico de tercer nivel.

**Resultados:** Se ha evaluado un total de 64 pacientes, 59 niñas, con una edad media de presentación clínica de 6,7 años (DE  $\pm$  1,5). La edad cronológica (EC) en la visita inicial fue de 7,8 (DE  $\pm$  1,5) frente a una edad ósea (EO) de 10 años (DE  $\pm$  2), EO/EC 1,29 (DE 0,17), talla 131,9 cm (DE  $\pm$  12,3) (P 81), una DE de la talla inicial de +1,3 (DE  $\pm$  1,2) y un pronóstico de talla final de 158,4 cm (DE  $\pm$  11) para una talla diana (TD) de 158,8 cm (DE  $\pm$  6,5). Los signos de presentación fueron la telarquia (66,1%), pubarquia (25,8%), menarquia (4,8%), axilarquia (1,6%) y aumento del volumen testicular (1,6%). El 54,1% presentaban más de 2 signos de consulta al debut. A la exploración: desarrollo mamario estadio III ó superior en un 36,8%, pubarquia estadio III o superior en un 27,4% y axilarquia ausente 77,2% en de las niñas. Cuatro de los 5 niños tenían un volumen testicular superior a 4 ml (9,2  $\pm$  6,5). El 98,4% (IC 0,91-0,99) presentaba PPCentral (PPC), en un 83,6% (IC 0,72-0,91) PPCidiopática y un 16,4% (IC 0,09-0,27) PPC neurogénica. En cuanto a la etiología de la PPC neurogénica: 7 tumoral (1 hamartoma, 2 astrocitomas, 1 disgerminoma, 1 meningioma, 1 LLA con radioterapia holocraneal, 1 meduloblastoma), 2 TCE, 1 gliosis en el contexto de un insulto hipoxico-isquémico. Existían diferencias en cuanto al percentil de talla inicial (P 86,1 vs P 53,1) y talla final (156,8 vs 148,1 cm) entre las subpoblaciones de PPC idiopática y neurogénica, respectivamente ( $p < 0,01$ ). El test de estímulo con GnRH (CMIA) mostró en los pacientes con PPC una respuesta pico de LH  $39,2 \pm 60,7$  y FSH  $15,7 \pm 13,9$  UI/L, sin embargo en el 13,1% (IC 0,06-0,23) de los pacientes hubiese sido suficiente la determinación hormonal basal (LH > 1UI/L y LH/FSH >1) para el diagnóstico de PPC. Dos pacientes, uno en cada subgrupo de PPC presentaban déficit somatotropo asociado.

**Conclusión:** La PP verdadera es una entidad de origen fundamentalmente central, con predominio femenino, siendo la telarquia el signo de presentación más frecuente. La etiología de la PPC neurogénica suele ser tumoral y supone un peor pronóstico de talla final.

## 113

## GENERACIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES A PARTIR DE MÉDULA ÓSEA HUMANA, DIFERENCIACIÓN EN OSTEOPROLIFERACIÓN Y CALCIFICACIÓN

A. Casado<sup>1</sup>, G. Dorado<sup>2</sup>, I. Herrera<sup>3</sup>, A. Torres<sup>3</sup> y J.M. Quesada<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Hospital Reina Sofía. Córdoba,

<sup>2</sup>Dep. Bioquímica y Biología Molecular Universidad de Córdoba.

Córdoba, <sup>3</sup>Hematología, <sup>4</sup>Unidad de Metabolismo Mineral

Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Las células madre mesenquimales (MSC) son células pluripotenciales que constituyen una valiosa herramienta, tanto para

el estudio de los procesos de diferenciación celular como por su potencialidad terapéutica. Estas células se encuentran en diversos tejidos, habiéndose aislado con éxito de médula ósea, sangre de cordón umbilical y sangre periférica. Aunque tienen capacidad de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos entre otros tipos celulares, su potencialidad de diferenciación y su capacidad de multiplicación disminuyen con el número de divisiones en cultivo in vitro. Esto limita su utilización para fines terapéuticos. La obtención de un gran número de células y el mantenimiento de su potencialidad es por tanto un problema a resolver. Hemos comparado dos métodos de aislamiento de MSC a partir de médula ósea. En el primero se aislaron células mononucleares con un gradiente de ficoll. Las células se cultivaron en frascos de plástico, apareciendo colonias MSC. En el segundo método (descrito por Kotobuki et al) la médula ósea se centrifugó a baja velocidad para retirar el plasma y el resto se cultivó en frascos de plástico. Con los sucesivos cambios de medio se eliminaron las células no adheridas, apareciendo colonias MSC. Partiendo de la misma cantidad de médula ósea, se obtuvieron 10 veces más de células después de 12 días de cultivo con el segundo método. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de la obtención de células por este método, el medio de cultivo fue suplementado con 1 ó 3 ng de factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF)/ml. Después de 9 días de cultivo, el número de células obtenidas en los cultivos en los que se había adicionado bFGF fue unas 3 veces mayor que en los controles. No se observaron diferencias importantes en el número de células entre los cultivos que contenían 1 ó 3 ng de bFGF/ml. Las células obtenidas tienen capacidad para diferenciarse a osteoblastos cuando se inducen los cultivos con dexametasona, ya que presentaron: 1) mineralización extracelular (observada tras la tinción histológica "Von Kossa") y 2) inducción de genes osteoblásticos como Runx-2 (estudiados mediante PCR a tiempo real; QRT-PCR). Estas células mantienen una alta capacidad de multiplicación y de diferenciación a osteoblastos tras permanecer congeladas durante varias semanas en N2 líquido (-196 °C). Nuestros resultados muestran que la metodología descrita por Kotobuki et al, es un protocolo simple y con un gran rendimiento para la obtención de MSC a partir de médula ósea. Utilizando este método y la adición al medio del bFGF se obtiene un número elevado de MSC pluripotenciales en un corto período de tiempo, que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o de investigación.

## 114

## GHRELINA SÉRICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TRATADOS CON DIFERENTES PROCEDIMIENTOS DIALÍTICOS

P. Iglesias<sup>1</sup>, J.J. Díez<sup>2</sup>, M.J. Fernández-Reyes<sup>3</sup>, R. Codoceo<sup>4</sup>, P. Álvarez Fidalgo<sup>4</sup> y R. Selgas<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Hospital General. Segovia, <sup>2</sup>Endocrinología H.U. Ramón y Cajal. Madrid, <sup>3</sup>Nefrología Hospital General. Segovia, <sup>4</sup>Bioquímica H. U. La Paz. Madrid, <sup>5</sup>Nefrología H.U. La Paz. Madrid.

**Introducción:** La ghrelina es una hormona proteica recientemente descubierta sintetizada en las células endocrinas gástricas. Además de estimular la secreción de la hormona del crecimiento interviene en la regulación de la ingesta y metabolismo energético. La relación entre ghrelina y la insuficiencia renal crónica (IRC) no se conoce con detalle.

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio ha sido cuantificar las concentraciones séricas de ghrelina en un grupo de pacientes con IRC en tratamiento conservador (predialisis), hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP).

**Material y métodos:** Se estudiaron 3 grupos de pacientes: prediálisis (n = 19, 15 varones, edad media  $57,2 \pm 2,9$  años), HD (n = 30, 16 varones,  $61,2 \pm 1,8$  años) y DP (n = 38, 21 varones,  $54,4 \pm 1,7$  años). Un grupo de 15 sujetos con función renal normal (9 varones,  $37,3 \pm 1,8$  años) sirvió de grupo control. La ghrelina se determinó mediante radioinmunoensayo (Linco Research, Inc.).

**Resultados:** La ghrelina fue más elevada en los 3 grupos de pacientes con IRC (prediálisis,  $9280 \pm 918$  pg/ml; HD,  $9491 \pm 787$  pg/ml; y DP,  $3230 \pm 216$  pg/ml) comparados con el grupo control ( $1892 \pm 110$  pg/ml,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes en DP mostraron niveles de ghrelina más bajos ( $p < 0,0001$ ) que los pacientes en prediálisis y en HD. No hubo diferencias en las concentraciones de ghrelina entre los pacientes en prediálisis y HD. Tampoco entre varones y mujeres en ninguno de los grupos estudiados. La ghrelina fue similar en diabéticos y no diabéticos y en hipertensos y no hipertensos en los 3 grupos de pacientes. No se encontró correlación entre la ghrelina y los niveles de creatinina en los pacientes en prediálisis y en DP, aunque se halló una correlación negativa ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ) en los pacientes en HD.

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que la ghrelina sérica se encuentra muy elevada en la IRC independientemente de la modalidad de tratamiento. Los pacientes en DP muestran niveles de ghrelina más bajos que los pacientes en prediálisis y en HD. Se necesitan más estudios para determinar los mecanismos involucrados en la regulación de ghrelina en los pacientes urémicos.

## 115

### HALLAZOS ENDOCRINOLÓGICOS EN UNA POBLACIÓN AFECTA DE FIBROMIALGIA REUMÁTICA

G. Cuatrecasas Cambra\*, P. Cajas Contreras\*, C. Riudavets\* y A. Nadal\*\*

\*Servicio de Endocrinología y Nutrición, \*\*Servicio de Reumatología CM Teknon. Barcelona.

**Introducción:** La fibromialgia reumática (FBM) es una enfermedad prevalente en nuestro medio, aunque muy desconocida en cuanto a su fisiología. Es conocida la existencia de alteraciones endocrinológicas en la FBM, pero existen datos muy dispares sobre la prevalencia de las mismas.

**Material y métodos:** Se estudiaron 76 mujeres (edades entre 36 y 53 años) afectas de FBM (criterios del American College of Rheumatology) de grado severo (16/18 puntos dolorosos y FIQ (Fibromyalgia impact questionnaire)  $>60$  y se determinaron las siguientes hormonas GH, IGF-I, TSH, T4 libre, T3 libre, anticuerpos antitiroideos, estradiol y progesterona en premenopáusicas o THS, cortisol libre urinario (cortisolemia matinal 8h con frenación 1 mg dexametasona en caso de alteración), insulínemia y prolactina (pool). En aquellos con IGF-1  $<150$  ng/ml (RIA, -2sd para nuestra población control), se practicó hipoglucemia insulínica y RMN hipofisaria. En caso de alteración tiroidea, se practicó además una ecografía.

**Resultados:** Se hallaron 37 pacientes (48,6%) con igf-1  $<250$  ng/ml (-1sd) de las cuales 11 (14,4% del total) con igf-1  $<150$  ng/ml (-2sd). Las RMN hipofisarias fueron todas normales excepto 1 caso de silla turca vacía. Las determinaciones de GH tras hipoglucemia insulínica resultaron todas normales. Asimismo se hallaron 26 pacientes (34,2%) con hipotiroidismo subclínico (TSH  $>4$ ), 12 (15,7%) con hipotiroidismo primario, 23 (30%) con anticuerpos antitiroideos (antimicrosomas y/o antiperoxidasa) positivos. Hubo 3 casos de hipertiroidismo subclínico con TSI negativos. A nivel ecográfico se encontraron

criterios de tiroiditis en un 26% y 3 bocios multinodulares. Además hubo 2 casos de hiperprolactinemia con RMN normales. Encontramos 7 casos (9%) de elevaciones en la cortisoluria, todos con frenaciones normales del eje suprarrenal con 1 mg de dexametasona.

**Conclusiones:** Es bien conocido que situaciones de estrés crónico secundario al dolor y a estados de ansiedad o depresión, todos ellos definitorios de FBM, pueden alterar el eje somatotropo y/o tirotropo. Sin embargo la elevada prevalencia de "insuficiencia funcional" de GH (aumento del tono somatotáctil) obligan a pensar que pueda tener un papel importante en la génesis y/o mantenimiento de la tríada fibromialgica (astenia, dolor, disminución de la calidad de vida).

## 116

### PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN GALICIA

A.F. Mariño\*, R. Pérez-Fernández\*, I. Solache\*, M.A. Tomé Martínez-Rituerto\*, A. Mato\*, A. Rego\*, C. Párano\*, M. Botana\* y C. Cadarso-Suárez\*\*

\*Fundación de Endocrinología y Nutrición Gallega (FENGA). Santiago de Compostela, \*\*Departamento de Bioestadística. Departamento de Estadística e IO Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela.

La hipertensión arterial (HTA) ha sido considerada, junto a la arterioesclerosis coronaria, uno de los factores de riesgo más importantes en el fallo cardíaco. En este estudio, se ha determinado la prevalencia de HTA, su relación con el estadio ponderal de la población y el grado de conocimiento de padecer HTA en una muestra poblacional representativa de Galicia. Se ha realizado un estudio transversal en una muestra de 2957 personas ( $> 18$  años, 46,1% varones, 53,8% mujeres), que participaron en el estudio de Prevalencia de la Diabetes y factores de Riesgo vascular realizado en la Comunidad de Galicia durante el año 2004. Los criterios de inclusión como HTA fueron: Presión Arterial Sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg, ó Presión Arterial Diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, ó personas que recibían tratamiento anti-hipertensivo. Para los criterios de subdivisión de tensión arterial (TA) en personas no tratadas (TA normal, pre-HTA, HTA estadio 1, y HTA estadio 2) se han seguidos las normas del US Joint National Committee VII report. Las mediciones de tensión arterial fueron realizadas de acuerdo con los criterios de la OMS. El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS versión 12.0. Los resultados muestran que un 25,5% de las personas estudiadas presentan HTA (30,7% hombres y 21,0% mujeres;  $p < 0,001$ ). El porcentaje total de personas entre 18-29 años con HTA fue de 8,2%, que se incrementa de forma edad-dependiente (30-39 años: 12,5%; 40-49 años: 24,2%; 50-59 años: 43,6%; 60-69 años: 57,5%;  $\geq 70$  años: 79,6%). Un 7,3% de los hipertensos no tratados presentan HTA sistólica aislada (PAS  $\geq 140$ ; PAD  $< 90$ ), y el 3,8% HTA diastólica aislada (PAS  $< 140$ ; PAD  $\geq 90$ ). Se destaca el incremento de prevalencia de HTA en relación con el índice de masa corporal (IMC). Desde el 3,3% con IMC  $< 20$ , se asiste al 9,5% en normopeso (25-30), y crece luego de modo exponencial hasta el 46,8% con IMC  $> 30$ , el 52,0% con IMC  $> 35$  y del 60,5% con IMC  $> 40$ . Entre los hipertensos, un 14,8% saben que padecen HTA, un 9,2% de los que saben que son hipertensos están tratados, y un 31,4% de estos últimos tienen su tensión controlada. La prevalencia de HTA en Galicia es menor que la descrita en otros estudios de prevalencia realizados en España (25,5% vs 45,1%). El porcentaje de personas que sabe que padecen HTA (58,0% del

total de hipertensos) es superior a otros estudios publicados (44,5% en España). Respecto a la efectividad del tratamiento en aquellos pacientes que conocen su HTA y que reciben tratamiento, en el presente estudio se encuentra un 31% de pacientes normotensos respecto a un 15,5% de normotensos en España.

## 117

### PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE GALICIA (GRUPO DE ESTUDIO DE PREVALENCIA DE DIABETES EN GALICIA -EPDG-)

J.A. Mato Mato\*, M.A. Tomé Martínez\*, A. Fernández-Mariño\*, A. Rego Iraeta\*, I. Solache Guerras\*, R. Pérez Fernández\*, M. Botana López\*, C. Páramo Fernández\* y C. Cadarso Suárez\*\*

\*Grupo de Estudio de Prevalencia de Diabetes en Galicia. Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Fundación de Endocrinología y Nutrición Gallega. Santiago de Compostela, \*\*Unidad de Bioestadística. Departamento de Estadística e IO. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya prevalencia ha experimentado un considerable aumento en las últimas décadas constituyendo un importante problema sanitario por su alta morbilidad y mortalidad. Los estudios epidemiológicos proporcionan información sobre la magnitud del problema, básica para establecer estrategias de planificación sanitaria.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de diabetes mellitus en la Comunidad Autónoma de Galicia y su relación con diversas variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular.

**Material y métodos:** Se analizó una muestra de 2946 individuos, mayores de 18 años, seleccionados a partir de la base de datos de afiliados al Servicio Gallego de Salud. La selección fue aleatoria y bietápica: en una primera etapa se seleccionaron aleatoriamente los Centros de Salud correspondientes a cada provincia; en la segunda etapa se hizo la selección de la muestra de forma aleatoria a través de la cartilla sanitaria, atendiendo a criterios de sexo (1362 varones; 1584 mujeres) y tramos de edad. El número de individuos seleccionados en cada provincia fue de 759 en La Coruña, 726 en Lugo, 713 en Ourense y 748 en Pontevedra. A todos ellos se les ha realizado un cuestionario que recogía diferentes variables sociodemográficas y médicas, mediciones de talla, peso y tensión arterial, una glucemia plasmática basal y a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS, versión 12.0. test no paramétrico de Kruskal-Wallis.  $c^2$  de Pearson.

**Resultados:** La prevalencia de la diabetes mellitus fue del 7% (diabetes conocida (DC) 4,4%; desconocida (DD) 2,6%) y para la intolerancia a la glucosa (TAG) del 8,6% (DC: 4,9%, DD: 3,5% y TAG: 10,4% para hombres y 4,1%, 1,8% y 7,1% respectivamente para mujeres). La prevalencia se incrementó de forma significativa con la edad ( $p < 0,001$ ) llegando al 21,7% de prevalencia de diabetes mellitus en el grupo de edad entre 60-70 años y del 29,9% en el grupo de edad superior a los 70 años. Se observó una mayor prevalencia de diabetes en las clases sociales bajas. Se ha estudiado la relación de la diabetes mellitus con algunos factores de riesgo cardiovascular.

**Conclusiones:** Se observa una alta prevalencia de diabetes mellitus en la Comunidad Autónoma Gallega así como su asociación a diversos factores de riesgo cardiovascular.

## 118

### PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE GALICIA (GRUPO DE ESTUDIO DE PREVALENCIA DE DIABETES EN GALICIA -EPDG-)

M. Botana López\*, A.F. Mariño\*, M.A. Tomé Martínez\*, J.A. Mato Mato\*, R. Pérez Fernández\*, A. Rego Iraeta\*, I. Solache Guerras\*, C. Páramo Fernández\* y C. Cadarso Suárez\*\*

\*Grupo de Estudio de Prevalencia de Diabetes en Galicia. Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Fundación de Endocrinología y Nutrición Gallega. Santiago de Compostela, \*\*Dpto. Estadística Facultad de Medicina, Universidad de Santiago. Santiago de Compostela.

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados. Dicha prevalencia está aumentando y, en la Comunidad Gallega, los últimos datos corresponden al año 1998. El Estudio de Prevalencia de Diabetes en Galicia (EPDG) es un estudio epidemiológico transversal que se desarrolló entre los meses de abril y julio de 2004 en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo principal era establecer la prevalencia de la Diabetes Mellitus en dicha Comunidad.

**Objetivo:** En el ámbito del EPDG, conocer la prevalencia de sobrepeso y obesidad de la población adulta gallega. Por medio del cálculo del Índice de Masa Corporal I.M.C.).

**Material y métodos:** Se analizó una muestra de 2946 individuos, mayores de 18 años, seleccionados aleatoriamente a partir de la base de datos de afiliados al Servicio Gallego de Salud, atendiendo a sexo (1362 varones; 1584 mujeres), tramos de edad y provincia de residencia (759 La Coruña, 726 Lugo, 713 Ourense y 748 Pontevedra). Se realizó una medición individual del peso y de la talla mediante procedimientos estandarizados con material homologado. La obesidad se definió como un I.M.C. igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Resultados:** El I.M.C. medio en la población adulta gallega es de 26,8 kg/m<sup>2</sup> (desv. típ. 4,92). El sobrepeso (I.M.C. 25-29,9) tiene una prevalencia del 37,2% y la obesidad del 22,9%. En ambos casos, los varones (sobrepeso 45%; obesidad 23,9%) presentan prevalencias mayores que las mujeres (sobrepeso 30,6%; obesidad 21,8%) ( $p < 0,001$  para la diferencia entre sexos). La prevalencia aumenta significativamente con la edad ( $p < 0,001$ ), llegando al 42,2% de prevalencia de obesidad en los mayores de 60 años. Este aumento en relación con la edad es estadísticamente significativo en los dos sexos, con una prevalencia de obesidad del 40,6% en varones mayores de 60 años y del 43,5% en mujeres de ese rango de edad.

**Conclusiones:** La obesidad es una enfermedad muy prevalente en Galicia. Esta prevalencia ha aumentado en los últimos años. Se hace imprescindible que todos los agentes implicados intensifiquen las medidas fundamentalmente encaminadas a la prevención del problema.

## 119

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO PROLONGADO CON AGONISTAS LHRH EN UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ VERDADERA CENTRAL

C. Carles\*, O. Moreno\*\*, F. Moreno\*, J.M. Rius\*, S. Aznar\*\* y V. Albiach\*

\*Endocrinología Pediátrica H. Universitario La Fe. Valencia, \*\*Endocrinología y Nutrición H.G.U. de Alicante. Alicante.

**Objetivo:** Valorar la respuesta del tratamiento con agonistas LHRH y el curso evolutivo de un grupo de niños con pubertad precoz central (PPC).

**Material y métodos:** Estudio experimental, retrospectivo, longitudinal sobre un grupo de pacientes con PPC en un centro médico de tercer nivel. Guías de actuación clínica según Sperling.

**Resultados:** Se ha evaluado un total de 26 pacientes, 24 niñas. Un 76,9% (IC 0,57-0,88) presentaban PPC idiopática y un 13,1% (IC 0,11-0,42) PPC neurogénica aislada (4 tumoral, 1 TCE, 1 RTholocranegal). Los signos de presentación más frecuentes fueron la telarquia (65,4%) y pubarquia (30,8%). El 53,8% presentaban más de 2 signos clínicos de pubertad al diagnóstico. El 61,5% de la población total recibió tratamiento (83,3% de las neurogénicas), 9 pacientes con Decapeptyl® (66mcg/kg/28 días i.m) y 7 con Procrin Depot® (243mcg/kg/28 días i.m), con una duración media del tratamiento de 28,4 (DE +13,7) meses. En todos los casos se comprobó la frenación del eje H-H -G con un test de GnRH tras iniciar el tratamiento. En cuanto a las características basales/ posttratamiento:

Variables	Con Ttº (n = 16)	Sin Ttº (n = 10)	p
Debút clínico (años)	6,70 (+1,2)	7,11 (+0,9)	0,4
Edad cronológica -EC	7,50 (+1,2)	8,83 (+1,2)	0,015*
Edad ósea - EO	9,62 (+1,5)	11,5 (+1,6)	0,01*
Talla inicial -TI (cm)	126,4 (+10,6)	142,27 (+9,3)	0,01*
Desv. Estándar TI	0,75 (+1,2)	2,16 (+1)	0,07*
Percentil TI	69,8 (+32,5)	92,8 (+16,2)	0,049*
EO/EC	1,26 (+0,1)	1,31 (+0,07)	0,44
Talla diana -TD (cm)	156,92 (+5,8)	159 (+8)	0,48
Pronóstico talla - PT (cm)	156,69 (+7,4)	161,21 (+10)	0,22
Talla final -TF (cm)	153,33 (+4,8)	157,37 (+8,5)	0,19
Diferencia PT / TF	3,3 (+8)	3,36 (+4,2)	0,98

**Conclusión:** El pronóstico de talla inicial sobreestima la talla final. Los pacientes no tratados han alcanzado una talla adulta de acuerdo con la expectativa genética. El tratamiento no ha mejorado la talla final. En parte este resultado podría deberse a un diagnóstico relativamente tardío. Una estrecha vigilancia clínica de la telarquia o pubarquia prematuras para la detección temprana de la pubertad precoz podría mejorar los resultados.