

# 51 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Zaragoza, 20-22 de mayo de 2009

## COMUNICACIONES ORALES

### DIABETES Y METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

1

#### EL CONTROL GLUCÉMICO REDUCE LA ACTIVIDAD ACETILHIDROLASA DEL FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO (PAF-AH) EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

L. Santos Rey, I. Vinagre Torres, E. de Juan Franco, J.L. Sánchez Quesada, J. Sánchez Hernández, F. Blanco Vaca, J. Ordóñez Llanos y A. Pérez Pérez

Hospital de Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

**Introducción:** La acetilhidrolasa del factor activador plaquetario (PAF-AH) es una fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a las lipoproteínas que hidroliza el factor activador plaquetario (PAF) y oxida los fosfolípidos. Se considera que desempeña un papel importante en el desarrollo de la arterosclerosis y sus complicaciones.

**Objetivos:** Determinar la relación entre la PAF-AH y el control glucémico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** En un estudio transversal se estudiaron 131 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y 89 controles sanos. En 54 pacientes se realizó un segundo estudio tras la mejoría del control. Además de los parámetros antropométricos se determinaron la HbA<sub>1c</sub>, perfil lipídico, apolipoproteínas A y B, leptina y adiponectina. La PAF-AH se determinó utilizando 2-tio-PAF como sustrato (Cayman Chemical).

**Resultados:** En sujetos con diabetes, la PAF-AH total fue de  $20,7 \pm 6,9 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$  y de  $18,9 \pm 6,3 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$  en los controles ( $p = 0,058$ ). En los sujetos con diabetes la PAF-AH se correlacionó con la HbA<sub>1c</sub> ( $r = 304$ ;  $p < 0,001$ ) y con el colesterol LDL ( $r = 353$ ,  $p < 0,001$ ) y la apolipoproteína B ( $r = 223$ ,  $p < 0,01$ ). La mejoría del control glucémico (HbA<sub>1c</sub>,  $9,7 \pm 1,8\%$  vs  $7,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,01$ ) se acompaña de una reducción de la PAF-AH ( $19,9 \pm 8,2$  vs  $17,2 \pm 5,6 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con diabetes tipo 2 tienden a tener mayor actividad PAF-AH y está relacionada con el control glucémico.

2

#### LA PÉRDIDA DE PESO CON LIRAGLUTIDA, UN ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2, DERIVA PRINCIPALMENTE DEL TEJIDO ADIPOSO Y ÉSTE ES PREDOMINANTEMENTE VISCERAL

X. López Hernández<sup>1</sup>, J. Jendle<sup>2</sup> y A. Garber<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novonordisk Pharma, SA. Madrid. <sup>2</sup>Clinical Medicine. Örebro University, Sweden. <sup>3</sup>Baylor College of Medicine. Houston, TX. USA.

**Introducción:** Mientras que la mayor parte de los sujetos con diabetes tipo 2 (DT2) tienen sobrepeso, la mayoría de los tratamientos antidiabéticos exacerbaban el aumento de peso. En consecuencia, hay interés por terapias que minimicen la pérdida de peso mientras que mejoren el control glucémico.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del tratamiento con liraglutida, un análogo humano de GLP-1 de administración única diaria en el tratamiento de la diabetes tipo 2, en el peso y específicamente en el tejido adiposo total y visceral.

**Material y métodos:** Se reclutaron sujetos con DT2 en dos estudios (LEAD 2, con un peso inicial de  $92,1 \pm 14,0 \text{ kg}$ ; y LEAD 3, con un peso inicial de  $92,7 \pm 19,6 \text{ kg}$ ). El LEAD 2 es un estudio de 26 semanas randomizado, doble-ciego, doble enmascarado, con un grupo placebo y un control activo paralelo; el LEAD 3 es un estudio de 52 semanas, randomizado, doble-ciego, doble enmascarado, con un control activo paralelo. Los tratamientos en ambos estudios se indican en la Tabla. Las mediciones se realizaron al inicio del estudio en ambos ensayos y a la semana 26 en el LEAD 2 y a la 52 en el LEAD 3. Se utilizó la absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA), para medir cambios en el tejido total, magro y adiposo. El tejido adiposo visceral y subcutáneo de la región central del cuerpo se midió mediante tomografía computarizada (TC), únicamente en el estudio LEAD 2.

**Resultados:** Se demostró una reducción del 13-17% del tejido adiposo visceral central con TC en el grupo tratado con liragluti-

tida + metformina. El tejido adiposo subcutáneo central se redujo en un 5-9% con liraglutida + metformina, que fue significativamente diferente de glimepirida + metformina (que aumentó un 3%), pero no de placebo + metformina (con una reducción del 4%).

Se observó un aumento de la relación de atenuación hígado/bazo (indicando reducción de esteatosis hepática), con liraglutida 1,8 mg + metformina, que fue estadísticamente diferente de glimepirida + metformina.

La reducción del porcentaje de tejido adiposo total con liraglutida 1,2 mg + metformina y con liraglutida 1,8 mg + metformina fue estadísticamente diferente del aumento que se observó con glimepirida + metformina, aunque no lo fue en comparación con placebo + metformina (tabla).

## LEAD 2

(n = 160)	Liraglutida 0,6 mg + metformina	Liraglutida 1,2 mg + metformina	Liraglutida 1,8 mg + metformina	Placebo + metformina	Glimepirida + metformina
Cambio en $\Delta \text{HbA1c}^\ddagger$	0,69 ± 0,07	0,97 ± 0,07	-1,0 ± 0,07	+0,09 ± 0,09	-0,98 ± 0,07
Masa de tejido adiposo, kg	-0,74 ± 0,81*	1,64 ± 0,84*	-2,40 ± 0,69*	-1,13 ± 0,94	+1,13 ± 0,84
$\Delta$ Masa de tejido adiposo, kg	-0,26 ± 0,56*	-0,84 ± 0,58*	-1,54 ± 0,47*	-1,33 ± 0,65	+1,28 ± 0,58
magro, kg	-0,5 ± 0,7	-1,1 ± 0,8*	-1,2 ± 0,6*	-0,2 ± 0,8	+0,4 ± 0,8
$\Delta$ Tejido adiposo%					

## LEAD 3

(n = 45)	Liraglutida 1,2 mg	Liraglutida 1,8 mg	Glimepirida
Cambio en $\Delta \text{HbA1c}^\ddagger$	-0,85 ± 0,08	-1,14 ± 0,08	-0,51 ± 0,08
$\Delta$ Masa de tejido adiposo, kg	-1,97 ± 0,77†	-0,95 ± 0,75†	+2,41 ± 0,89
$\Delta$ Masa de tejido magro, kg	-1,11 ± 0,53	-1,51 ± 0,54	-0,55 ± 0,65
$\Delta$ Tejido adiposo %	-0,88 ± 0,53†	-0,27 ± 51†	+2,6 ± 0,61

Cambios desde la basal: media ± SEM

\*p < 0,05 vs glimepirida; †p < 0,05 vs glimepirida + metformina.

†Todos los sujetos randomizados.

Con el tratamiento con liraglutida a 1,2 mg y 1,8 mg en monoterapia, la reducción de la masa y del porcentaje de tejido adiposo fue estadísticamente diferente del aumento que se observó con glimepirida.

**Conclusiones:** Liraglutida, tanto en monoterapia como añadida a metformina, reduce de manera significativa el peso además del tejido adiposo total y visceral, comparado con glimepirida en sujetos con DT2.

## 3

### LA EXPRESIÓN DEL PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA (GIP) SE INDUCE SINÉRGICAMENTE POR INSULINA Y GLUCOSA EN CÉLULAS ENTERO ENDOCRINAS

A. Chocarro-Calvo, J.M. García-Martínez y C. García-Jiménez  
Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid.

**Introducción:** Las incretinas son hormonas gastrointestinales responsables de hasta un 80% de la secreción pancreática de in-

sulina en respuesta a glucosa. El péptido 1 análogo de glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) son las 2 principales incretinas. GIP es una hormona pro-obesidad, condición previa al desarrollo de diabetes tipo 2 (T2D). Los pacientes T2D y sus familiares de primer grado presentan niveles elevados de GIP, sugiriendo que el control de los niveles de GIP es clave en la génesis de la T2D. Los pacientes T2D conservan intacta la respuesta pancreática a GLP-1 pero han perdido la sensibilidad a GIP. Los esfuerzos terapéuticos se han centrado en análogos de GLP-1. GIP podría ser clave para el desarrollo de estrategias preventivas.

**Objetivos:** Estudiar el control de la producción de GIP en células entero endocrinas por glucosa e insulina.

**Material y métodos:** La actividad del promotor de GIP de ratón se estudia mediante cotransfecciones en células entero endocrinas de ratón tratadas con glucosa, insulina y/o litio. La inducción de GIP endógeno se estudia por RT/PCR e inmunoprecipitación de cromatina.

**Resultados:** El fragmento [-920/+1] del promotor de GIP de ratón contiene las secuencias necesarias para la inducción transcripcional del gen por glucosa e insulina en células entero endocrinas. En condiciones hiper- o hipoglucemiantes se produce una estimulación o inhibición de la expresión de GIP respectivamente, indicando que las células poseen sensores de los niveles de glucosa. La insulina (100nM) induce GIP per se y adelanta y sinergiza con la glucosa.

El efecto de la insulina es similar al descrito previamente en nuestro laboratorio con litio. Usando las construcciones químicas TOP/FOPFlash, demostramos que el litio y la insulina usan los mismos efectores finales: factores TCF/LEF-βcatenina y a través de ellos gobiernan la expresión del gen de GIP en células entero endocrinas.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la inducción de la producción entero endocrina de GIP por glucosa se potencia en presencia de insulina. Proponemos el establecimiento de un bucle de retroalimentación positiva en el que la glucosa sinergiza con GIP para estimular la secreción pancreática de insulina y con insulina para estimular la secreción entero endocrina de GIP. En el momento en que disminuyan los niveles del factor común de estos 2 mecanismos, la glucosa, dejarán de producirse insulina y GIP parando el bucle.

## 4

### MAYOR TASA DE AMPUTACIONES DE MIEMBROS INFERIORES EN POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS EN EL ÁREA 3 DE MADRID (2001-2006)

J.A. Rubio García<sup>1</sup>, J. Álvarez Hernández<sup>1</sup>,  
S. Jiménez González<sup>1,2</sup>, C. Salido Campos<sup>3</sup>,  
A. Albaracín Serra<sup>5</sup>, G. Guadalix Hidalgo<sup>4</sup>,  
N. Gil-Fournier Esquerda<sup>1</sup> y M. Botella Serrano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. <sup>2</sup>Fundación de Investigación. <sup>3</sup>Documentación Clínica. <sup>4</sup>Cirugía General. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. <sup>5</sup>Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria. Servicio Madrileño de Salud.

**Introducción:** La población con diabetes mellitus (DM) tiene un riesgo de sufrir amputación de miembro inferior (AMI) que es de 10-30 veces superior a la población sin DM, sin embargo la incidencia de AMI es muy distinta entre poblaciones. Estas diferencias no se explican suficientemente bien por diferencias étnicas o metodológicas, habiéndose implicado diferencias en la prevalencia de la enfermedad vascular periférica u otros factores como la disponibilidad de los cuidados sanitarios. En España, en el área 7 de Madrid se han comunicado, durante 1989-93 y posteriormente 1997-99, una de las tasas de AMI más

bajas del mundo, 12-70/10<sup>5</sup> y 11-33/10<sup>5</sup> sujetos y año respectivamente, en contraste a lo detectado en Málaga durante 1996-97, 133/10<sup>5</sup> sujetos y año.

**Objetivos:** Conocer la incidencia de AMI de causa no traumática ni tumoral en población con y sin DM en el área 3 de Madrid.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de las AMI realizadas durante 2001-2006 a partir de la codificación de los informes de alta hospitalaria, códigos del 84.11 al 84.18 del CIE-9-MC. Se analizaron 2 fuentes independientes: (i) CMBD procedente del Servicio Madrileño de Salud, que engloba los datos de los informes de alta de todos los hospitales públicos de Madrid, con una codificación media del 97% y (ii) los datos de los informes de altas realizadas en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, con una codificación media de un 98%. Se contabilizó como DM si se codificó 250.\* del CIE-9-MC o si en el informe de alta constaba DM en diagnósticos o si tenía tratamiento antidiabético. Se asumió una prevalencia global de DM del 10%.

**Resultados:** En el área 3 de Madrid (321.576 habitantes) se realizaron 310 AMI, 261 fueron AMI no traumáticas ni tumorales y un 76% se realizaron en DM. Tanto en población DM como no DM hubo un mayor número de AMI mayores vs menores, afectando más a varones y a edades más tempranas que en las mujeres, sin embargo esta diferencia, sexo y edad, fue menor en la población con DM. La incidencia fue de 191/10<sup>5</sup> sujetos con DM y año (IC, 122-299) y de 4,4/10<sup>5</sup> sujetos sin DM (IC, 7-23), con un RR de 44 (IC, 23-73) de sufrir AMI de la personas con DM vs sin DM.

**Conclusiones:** La tasa detectada de AMI en población con o sin diabetes es una de las mayores detectadas en España, sobre todo comparadas con la comunicada previamente en Madrid. Se plantea la necesidad de diseñar estrategias multidisciplinarias para prevenir y mejorar el manejo del pie de riesgo en esta población.

## 5

### ESTUDIO PROSPECTIVO DE MARCADORES DE ANEMIA PERNICIOSA LATENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

B. Soldevila Madorell, N. Alonso Pedrol, M. Luisa Granada Ybern, T. Julián Alagarda, J. Juncà Piera, J. Reverter Calatayud, E. Aguilera Hurtado, E. Martínez-Cáceres y A. Sanmartí Sala

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

**Introducción:** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) presentan una alta prevalencia de enfermedades autoinmunitarias asociadas como la anemia perniciosa que tiene una larga fase pre-clínica o latente (APL). Nuestro grupo recientemente reportó una prevalencia de APL del 12,4% en los DM1.

**Objetivos:** Seguimiento a 5 años de una cohorte de pacientes con DM1 para valorar la evolución de los marcadores de APL así como de varios parámetros hematológicos. La APL se definió como una concentración sérica de pepsinógeno I (PI) inferior al límite de normalidad.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 186 pacientes con DM1 (93 hombres, edad 30 ± 9,4 años al inicio del estudio). En todos ellos se determinaron en el año 2001 y en el 2006: concentración sérica de PI (2001: RIA; 2006: ELISA), gastrina (RIA), hemoglobina, cobalamina (B12), anticuerpos anticélula parietal gástrica (aCPG) (immunofluorescencia indirecta; título positivo igual o superior a 1/40).

**Resultados:** En el año 2001, 23/86 pacientes DM1 presentaron APL. De ellos, 17 (77,3%) persistieron con PI bajo en el año

2006 y en 5 se normalizó. Un paciente se perdió durante el seguimiento. El 100% de los pacientes con aCPG positivos y PI bajo en el año 2001 persistieron con el PI bajo en el año 2006. Sin embargo, solamente un 33,3% (3/9) de los pacientes con PI bajo y aCPG negativos en el año 2001 persistió con el PI bajo en el año 2006. Los pacientes que normalizaron el PI en el 2006 tenían en el año 2001 aCPG negativos y concentraciones normales de gastrina. En el año 2006, el PI fue bajo en 6 nuevos pacientes. De estos, un 50% presentaba aCPG positivos y otro 33% concentraciones de gastrina elevadas en el año 2001. Sin embargo, solo un 8,8% (3/34) de los pacientes con aCPG+ y PI normal en el año 2001 evolucionaron a APL. La concentración de cobalamina en el 2001 era similar en los pacientes con o sin APL, pero en el 2006 fue significativamente menor en el grupo con APL ( $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** El mejor marcador de APL en los pacientes con DM1 es la presencia de concentraciones bajas de PI junto con unos aCPG positivos. Esta combinación permitiría identificar y tratar aquellos pacientes con concentraciones bajas de B12 y evitar así las posibles complicaciones clínicas derivadas de su déficit.

## 6

### LIRAGLUTIDA, UN ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1, REDUCE LA HbA<sub>1c</sub> INDEPENDIENTE DE LA HbA<sub>1c</sub> BASAL

P. Mezquita<sup>1</sup>, A. Vaag<sup>2</sup>, A. Garber<sup>3</sup>, B. Zinman<sup>4</sup>, J. Girbés<sup>5</sup>, F.F. Casanueva<sup>6</sup>, S. Durán<sup>7</sup>, E. Romero<sup>8</sup>, C. Hernández<sup>9</sup> y R. Simó<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería. <sup>2</sup>Steno Diabetes Center. Gentofte. Denmark. <sup>3</sup>Baylor College of Medicine, Houston, TX. USA. <sup>4</sup>University of Toronto. Toronto. Canada. <sup>5</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>6</sup>Universidad Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <sup>7</sup>Hospital Ntra. Sra. de Valme. Sevilla. <sup>8</sup>Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid. <sup>9</sup>Hospital Virgen Macarena. Sevilla. <sup>10</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La HbA<sub>1c</sub> basal es un factor importante en la toma de decisión sobre el tratamiento antidiabético a iniciar, y puede ser determinante en la respuesta al tratamiento.

**Objetivos:** Examinar el impacto de la HbA<sub>1c</sub> basal en la respuesta a liraglutida, un análogo de GLP-1 humano de administración única diaria.

**Material y métodos:** Se estratificaron por cuartiles de HbA<sub>1c</sub> basal, los datos sobre control glucémico de cuatro estudios de 26 semanas de duración y uno de 52 semanas, del programa de ensayos clínicos con liraglutida LEAD ("Liraglutide Effect and Action in Diabetes", a Efecto y Acción de Liraglutida en la Diabetes"). Estos ensayos son randomizados, doble-ciego, controlados con placebo y/o comparador activo. Los tratamientos concomitantes y comparadores se muestran en la tabla. La dosis de liraglutida fue de 1,8 mg una vez al día.

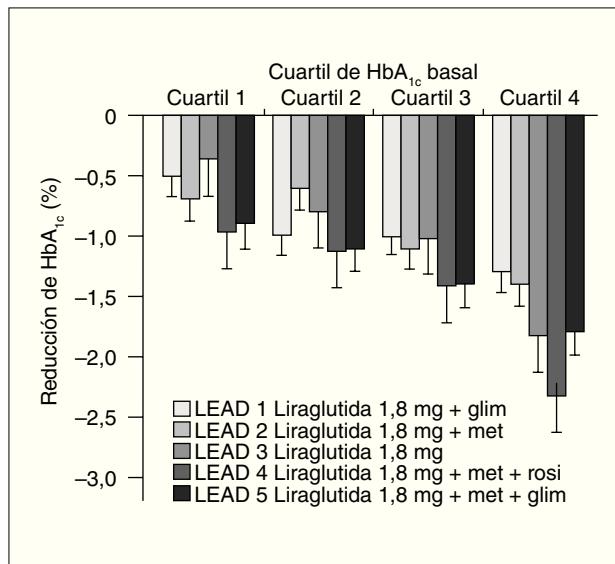
**Resultados:** Los datos basales de los sujetos se muestran en la tabla 1. El cambio en la HbA<sub>1c</sub> (media (SE)) desde el inicio al final del estudio se muestra en la figura 1. La adición de liraglutida a antidiabéticos orales (ADOs) resultó en una reducción de la HbA<sub>1c</sub> clínicamente importante en todos los cuartiles de HbA<sub>1c</sub> basal.

El efecto de la HbA<sub>1c</sub> basal en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> se confirmó con un análisis sobre el cambio en la HbA<sub>1c</sub> según el tratamiento, previo uso de OADs, y HbA<sub>1c</sub> basal como variables independientes ( $p < 0,0001$ ).

El tratamiento con liraglutida + metformina + rosiglitazona (LEAD 4), resultó en la mayor disminución de HbA<sub>1c</sub>, independientemente de la HbA<sub>1c</sub> basal (-1,0%, -1,1%, -1,4%, y -2,3% en los cuartiles de HbA<sub>1c</sub> 1, 2, 3 y 4, respectivamente).

Tabla 1. Características al inicio de los estudios

Características basales	Estudios				
	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
Sujetos	N = 695	N = 725	N = 746	N = 543	N = 232
Antidiabéticos orales concomitantes	glimepirida 2-4 mg	metformina 2 g	-	metformina 2 g + rosiglitazona 8 mg	metformina 2 g + glimepirida 2-4 mg
HbA <sub>1c</sub> (media, %)	8,4	8,3	8,3	8,3	8,6
HbA <sub>1c</sub> (media, cuartil 1)	7,3	7,3	7,0	7,2	7,2
HbA <sub>1c</sub> (media, cuartil 2)	8,1	8,0	7,7	7,9	7,9
HbA <sub>1c</sub> (media, cuartil 3)	8,8	8,7	8,4	8,6	8,5
HbA <sub>1c</sub> (media, cuartil 4)	9,8	9,8	9,7	10,3	9,5
Peso (media, kg)	81,9	88,1	92,6	96,3	85,5

Figura 1. Disminución de la HbA<sub>1c</sub> por cuartil de HbA<sub>1c</sub> basal.

**Conclusiones:** Liraglutida reduce la HbA<sub>1c</sub> independientemente de la HbA<sub>1c</sub> basal, aunque la reducción es mayor cuanto más elevada es la HbA<sub>1c</sub> basal.

7

## REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 2 CON LIRAGLUTIDA, UN ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1

S. Durán<sup>1</sup>, S. Colagiuri<sup>2</sup>, A. Garber<sup>3</sup>, B. Zinman<sup>4</sup>, J.C. Ferrer<sup>5</sup>, M. Muñoz<sup>6</sup>, F. Piñón<sup>7</sup>, E. Romero<sup>8</sup> y R. Simó<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ntra. Sra. de Valme. Sevilla. <sup>2</sup>Sydney. Australia.

<sup>3</sup>Baylor College of Medicine. Houston. TX, USA. <sup>4</sup>University of Toronto. Toronto. Canada. <sup>5</sup>Hospital General. Valencia.

<sup>6</sup>Hospital Clínico San Cecilio. Granada. <sup>7</sup>Hospital La Fe. Valencia. <sup>8</sup>Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid.

<sup>9</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La diabetes tipo 2 (DT2) está asociada a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. La hiperten-

sión también es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, además de ser prevalente en sujetos con DT2.

**Objetivos:** Examinar el impacto del tratamiento con liraglutida, un análogo de GLP-1 humano de administración única diaria, en la presión arterial sistólica y diastólica en sujetos con DT2.

**Material y métodos:** Se analizaron los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica en sujetos que participaron en 4 estudios de 26 semanas de duración y en uno de 52 semanas, del programa de ensayos clínicos con liraglutida LEAD ("Liraglutide Effect and Action in Diabetes", Efecto y Acción de Liraglutida en la Diabetes). Estos son estudios randomizados, doble-ciego, controlados con placebo y/o comparador activo. Los tratamientos concomitantes y comparadores se muestran en la Tabla. La dosis de liraglutida fue de 1,8 mg una vez al día.

**Resultados:** Los datos basales de los sujetos e muestran en la tabla 1. Liraglutida redujo la presión arterial sistólica en todos los estudios, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en 4 de los 5 ensayos (reducción de -2,7 a -5 mmHg contra el comparador activo).

Tabla 1. Características basales y resultados

Estudio	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
Sujetos (n)	(1.041)	(1.091)	(746)	(533)	
Tratamiento	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg
Comparador (C)	Rosiglitazona 4 mg	Glimepirida 4 mg	Glimepirida 4 mg	Placebo -	Glargina
Terapia (TC)	Glimepirida 4 mg	Metformina 2 g	Metformina + 4 mg	Glimepirida 4 mg +	Rosiglitazona 2 g
Basales					
HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	8,4 (1,0) (29,8, 5,0)	8,4 (1,0) (31,0, 4,7)	8,3 ± 1,1 (33,1 ± 5,8)	8,3 ± 1,1 (33,9 ± 5,2)	8,2 (0,9) (30,5, 5,3)
kg/m <sup>2</sup> (SD)	132/81	131/80	129/79	128/76	135/81
TA, mmHg					
Cambio en TA vs TC vs C sistólica (mmHg)	Liraglutida -0,5 [-3,8; 2,8] [-1,9; -4,7; 0,9]	vs TC -2,7 [-2,7; 0,9]	vs C -0,7 [-5,4; -0,0]*	Liraglutida -3,0 [-5,2; -1,9]*	-7,2; -2,5 [-5,4; 0,3] [-4,5]
Cambio en TA vs TC vs C diastólica (mmHg)	Liraglutida 0,4 [-1,6; 2,4] [0,7; 0,2]	vs TC 0,5 [-1,5; 1,4]	vs C -0,0 [-1,8; 1,5]	Liraglutida -1,1 [-2,7; 0,5]	-2,7; -1,6; -0,4 [-1,8; 0,9]
Cambio en el peso (kg) vs TC vs C	Liraglutida -0,1 [-0,9; 0,6] [-2,3; -1,7]*	vs TC -1,3 [-2,2; -0,4]*	vs C -3,6 [-4,3; -3,7]	Liraglutida -2,6 [-3,4; -4,5]	-1,4 [-2,1; -3,4]
Cambio en frecuencia cardiaca (latidos/min) vs TC vs C	Liraglutida 4,5 [2,7; 6,4]* [1,3; 2,8]	vs TC 0,9 [-0,9; 1,3]	vs C -1,1 [-0,4; 2,6]	Liraglutida 3,6 [1,8; 5,4]*	-1,1; 4,0; 4,0*

\*p < 0,05.

La reducción de la presión arterial sistólica se observó desde las primeras 2 semanas de tratamiento y por lo tanto no se pudo atribuir en su totalidad a cambios en el peso corporal. No se observó una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial diastólica.

Se observó un leve aumento de la frecuencia cardiaca de 0,9 a 4,5 latidos por minuto con liraglutida, en comparación tanto con la basal como con los tratamientos comparadores, siendo estadísticamente significativo en los estudios LEAD 1, LEAD 4 y LEAD 5.

**Conclusiones:** El tratamiento con liraglutida reduce la presión arterial sistólica entre 2,7 y 4,5 mmHg en sujetos con DT2, a

diferencia de los tratamientos comparadores estudiados y/o placebo. Por lo tanto, el tratamiento con liraglutida puede mejorar el perfil de riesgo cardiovascular en sujetos con DT2.

## 8

### AUMENTO DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA CON LIRAGLUTIDA, UN ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1

P. Mezquita, D. Matthews, A. Garber, B. Zinman, M. Paja, C. Hernández, A. Soto, S. Durán y R. Simó

<sup>1</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería. <sup>2</sup>Oxford. United Kingdom.

<sup>3</sup>Baylor College of Medicine. Houston, TX. USA. <sup>4</sup>University of Toronto. Toronto. Canada. <sup>5</sup>Hospital Basurto. Vizcaya.

<sup>6</sup>Hospital Virgen Macarena. Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Juan Canalejo. La Coruña. <sup>8</sup>Hospital Ntra. Sra. de Valme. Sevilla. <sup>9</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La diabetes tipo 2 (DT2) está asociada a una disminución de la función de la célula beta. Liraglutida, un análogo humano de GLP-1 de administración única diaria, ha demostrado en estudios previos un aumento de la función de la célula beta.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del tratamiento con liraglutida en la función de la célula beta en sujetos con DT2 incluidos en cuatro estudios de 26 semanas de duración y un estudio de 52 semanas, del programa de ensayos clínicos LEAD ("Liraglutide Effect and Action in Diabetes", Efecto y Acción de Liraglutida en la Diabetes).

**Material y métodos:** Estos son ensayos randomizados, doble-ciego, controlados con placebo y/o comparador activo. Los tratamientos concomitantes y comparadores se muestran en la Tabla. La dosis de liraglutida fue de 1,8 mg una vez al día. La función de la célula beta se midió mediante el modelo HOMA B (homeostasis model assessment) y la relación proinsulina/insulina.

**Resultados:** Los datos basales de los sujetos y los resultados se muestran en la tabla. Se observó un aumento del HOMA B desde la basal de entre el 21% y el 34% con liraglutida versus todos los tratamientos concomitantes, y del 30% versus rosiglitazona como comparador. Estos cambios fueron estadísticamente significativos excepto en el estudio LEAD 1. La relación proinsulina/insulina disminuyó con liraglutida desde la basal en todos los ensayos (entre 0,05 y 0,12). Esta diferencia fue estadísticamente significativa versus todos los tratamientos concomitantes y el comparador en el estudio LEAD 1.

Tabla. Características basales y resultados

#### Características basales y resultados de la función de la célula beta en cinco estudios con liraglutida

Estudio (número de sujetos)	LEAD 1 (n = 1.041)	LEAD 2 (n = 1.091)	LEAD 3 (n = 746)	LEAD 4 (n = 533)	LEAD 5 (n = 581)
Tratamiento	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida 1,8 mg	Liraglutida a 1,8 mg
Comparador (C)	Rosiglitazona 4 mg	Glimepirida 4 mg	Glimepirida 4 mg	Placebo-	Glargina
Terapia concomitante (TC)	Glimepirida 4 mg	Metformina 2 g		Metformina +	Glimepirida 4 mg +
					Rosiglitazona 2 g
HbA <sub>1c</sub> basal	8,4 ± 1,0	8,4 ± 1,0	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,1	8,2 ± 0,9
(%) IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	29,8 ± 5,0	31,0 ± 4,7	33,1 ± 5,8	33,9 ± 5,2	30,5 ± 5,3
Duración de DT2 (años)	7,9 ± 5,4	7,4 ± 5,2	5,4 ± 5,3	8,9 ± 5,9	9,4 ± 6,2

Continúa

Estudio (número de sujetos)	LEAD 1 (n = 1.041)	LEAD 2 (n = 1.091)	LEAD 3 (n = 746)	LEAD 4 (n = 533)	LEAD 5 (n = 581)
<b>Relación proinsulina/insulina (valores absolutos, 95% CI)</b>					
Liraglutida vs. TC	-0,09* [-0,15; -0,03]	-0,12* [-0,18; -0,06]	-	-0,12* [-0,19; -0,06]	-0,10* [-0,15; -0,05]
Liraglutida vs C	-0,05* [-0,10; -0,01]	-0,03 [-0,08; 0,02]	-0,05 [0,11; 0,01]	-	ND
					-
<b>HOMA B (Δ %, 95% CI)</b>					
Liraglutida vs TC	34,15 [-0,23; 68,54]	28,20* [8,29; 48,12]	-	21,40* [10,96; 31,83]	34,00* [20,66; 47,34]
Liraglutida vs C	30,31* [2,00; 58,62]	1,41 [-15,06; 17,88]	-94,71 [-231,28; 41,87]	-	ND

\*p < 0,03. ND: no determinado debido a reactividad cruzada con glargina.

Los datos representan la diferencia media estimada entre tratamientos (desde el inicio al final del estudio).

**Conclusiones:** En base a estos resultados, liraglutida induce una mejoría significativa de la función de la célula beta. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar si este efecto puede conducir al retraso de la progresión de la DT2.

## 9

### RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DIABÉTICA TIPO 2 EN LA COMUNIDAD DE MADRID. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ESD-2

F. Arrieta, M. Salinero, J.C. Abanades, E. Carrillo, M. Piñera, A. Rovira, C. Vázquez, y Grupo investigación ESD-2

HU Ramón y Cajal. Unidad Investigación Atención Primaria. Fundación Jiménez Díaz-Capiro.

**Introducción:** En nuestro país es el médico de familia quién se encarga de diagnosticar y seguir la DM tipo 2, mientras que la DM tipo 1 (10% del total de diabéticos) es seguida estrechamente por Atención Especializada. Pese a éste protagonismo de la Atención Primaria, existe escasa divulgación de la efectividad de los programas de diabetes llevados a cabo por los Equipos de Atención Primaria, siendo la práctica totalidad de los estudios publicados en nuestro país, de diseño transversal y de ámbito muy local (zona básica de salud).

**Objetivos:** Conocer la proporción de diabéticos tipo 2 que alcanzan los objetivos de control señalados por la literatura (ADA) de los tres principales factores de riesgo responsables de desarrollar complicaciones crónicas de la DM (hipertensión arterial, colesterolemia y glucemia); datos actualmente desconocidos en la Comunidad de Madrid.

**Material y métodos:** Hemos realizado un estudio prospectivo en 51 Centros de Salud, con la participación de 134 profesionales entre personal médico y de enfermería de las Áreas Sanitarias de la Comunidad de Madrid. La muestra se obtuvo mediante muestreo sistemático con arranque aleatorio de pacientes con DM tipo 2, mayores de 30 años, en cada cupo de los investigadores participantes en el estudio durante el año 2007. Se recogió información sobre variables sociodemográficas, variables biológicas/bioquímicas, variables de resultado y variables relativas a procesos asistenciales. El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el programa de análisis estadístico SPSS 14.0.

**Resultados:** La muestra de pacientes diabéticos de tipo 2 fue 3.268 pacientes. El 50,3% fueron hombres y el 49,7% mujeres, con una edad media de 68 años (DE = 12), y un tiempo medio

de evolución de diabetes de 8 años (DE = 7,5). La tensión arterial diastólica de 76,1 mmHg (DE = 9, n = 3046), estando el 50,9% de pacientes por debajo de los 80 mmHg. El 25,3% tenían una tensión arterial sistólica/diastólica por debajo de 130/80 mmHg. El 17,5% de la muestra tiene control metabólico ( $\text{HbA}_{1c} < 7$  y  $\text{LDL} < 100$ ), que al estratificar por sexo: 18,6% hombres vs 16,4% mujeres (p: 0,115). El control integral era del 4,5% de la muestra tiene control metabólico ( $\text{HbA}_{1c} < 7$  y  $\text{LDL} < 100$  y control TA < 130/80 mmHg).

**Conclusiones:** Una vez más, se pone de manifiesto la dificultad de obtener los objetivos de la ADA en la población diabética tipo 2 de una forma integral, encontrando que menos del 10% de los diabéticos tipo 2 alcanzan los objetivos señalados por la ADA09, debiéndose señalar objetivos realistas según los medios y riesgo de la población analizada.

## 10

### RESULTADOS OBSTÉTRICO-METABÓLICOS ASOCIADOS AL USO DE GLARGINA DURANTE EL EMBARAZO EN MUJERES CON DIABETES TIPO 1

S. Palma Milla, D. Acosta Delgado, E. Moreno Reina, I. González Navarro, M.A. Pomares, M. Tous, R. Oliva, A. Pumar y F. Villamil

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Introducción:** La diabetes mellitus complica frecuentemente el embarazo, lamentablemente, se asocia a resultados obstétricos pobres. La hiperglucemia materna durante la gestación se asocia a mayor tasa de abortos y malformaciones congénitas, macrosomia etc. El control metabólico durante el embarazo debe intensificarse y optimizarse al máximo, para prevenir y reducir las complicaciones atribuidas al binomio diabetes-embarazo. El análogo de insulina glargina, ha demostrado tener un perfil de acción plano, con menos hipoglucemias y mejor control metabólico, acciones ventajosas en el manejo de gestaciones complicadas por la diabetes.

**Objetivos:** Describir y analizar las características y resultados obstétricos y metabólicos, de 63 mujeres con diabetes tipo 1 que, sin planificar gestación, se expusieron a glargina en las primeras semanas de la misma.

**Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo. Se analizan 63 mujeres con diabetes tipo 1, en régimen bolobasal. Conocida la gestación, un grupo cesa el tratamiento con glargina (Exposición parcial, EP: 19 casos) y otro continua durante la totalidad del embarazo (Exposición Total ET: 44 casos).

Se analizan edad, peso, historia diabetológica, control metabólico a lo largo del embarazo, semana y modo de parto, peso del recién nacido, complicaciones obstétricas etc, de la cohorte global y en función de la exposición.

**Resultados:** Edad media EP:  $30,53 \pm 5$  años, ET:  $29,45 \pm 5,1$  años; Edad de diagnóstico EP:  $17,37 \pm 9,1$  años, ET:  $14,3 \pm 7,4$  años; Tiempo de evolución EP  $13,1 \pm 8,32$  años; ET  $14,84 \pm 7,6$  años. Clasificación de white: EP: 6B, 9C, 3D, 1F; ET: 11B, 914C, 11D, 4F, 2FR. IMC EP:  $23,28 \pm 2,1$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , ET:  $25,25 \pm 3,58$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ; Control metabólico previo  $\text{HbA}_{1c}$ , EP:  $8,92 \pm 2,55\%$ , ET:  $7,64 \pm 1,9\%$ ;  $\text{HbA}_{1c}$  media trimestrales), EP: 7,56- 6,31- 6,49%; ET: 7,01- 6,27- 6,1%. Abortos: 8; 50% EP. Interrupciones voluntarias del embarazo 4; 100% ET. Semana de parto: EP:  $38,2 \pm 0,760$  semanas, ET:  $36,01 \pm 3,1$  semanas. Modo parto: EP 21,4% vaginal y 78,6% cesárea; ET 29,1 y 70,8%, respectivamente. 15 gestaciones en curso. Peso niño: EP:  $3682 \pm 603$  g, ET:  $3634 \pm 811$  g. Macrosomía global 28,1%. Malformaciones congénitas: 1 foramen oval en grupo

parcial. Encontramos diferencias significativas en IMC, hábito tabáquico previo y uso de aspártica.

**Conclusiones:** No encontramos mayor tasa de malformaciones congénitas en los hijos de pacientes expuestas a glargina en periodo embrionario.

No encontramos diferencias metabólicas en función de exposición, si bien existe tendencia a un mejor control entre las pacientes del grupo ET.

De la tasa de abortos descrita, 3 casos podrían justificarse por mal control metabólico ( $\text{HbA}_{1c} > 8\%$ ) periconcepcional: 1 caso en EP y 2 en ET.

Son necesarios más estudios que avalen su seguridad y eficacia.

## 11

### TRATAMIENTO CON CINACALCET EN (MIMPARA) EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

M. Rivero Sánchez, T. García Álvarez, M.A. Mazuecos Blanca, M. Ceballos Guerrero, J. Torrado Masero y C. Lancho Novillo

Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

**Introducción:** Cinacalcet es un agente calcimimético que aumenta la sensibilidad del receptor de calcio extracelular, demostrando eficacia clínica en el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario. Recientemente se ha aprobado la indicación del mismo para pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP).

**Objetivos:** Describir nuestra experiencia con cinacalcet en un grupo de pacientes con HPTP en los que la opción quirúrgica no estaba indicada.

**Material y métodos:** Estudio observacional, abierto, prospectivo, en pacientes con HPTP ( $\text{Ca} > 10,4$  mg/dl y  $\text{PTH} > 65$  pg/ml). La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 mg/día y la de mantenimiento entre 30-90 mg/día. Se estudiaron los efectos del cinacalcet sobre la calcemia, la fosforemia y la concentración sérica de PTH durante la duración del mismo.

**Resultados:** Se incluyeron 7 mujeres y un varón de edades comprendidas entre los 55 y 80 años de edad (media 69,3). En 2 casos había fracasado la cirugía, 5 presentaban contraindicación por comorbilidades, y uno de ellos requería corrección de hipercalcemia muy elevada previa a la cirugía. La duración media del tratamiento con cinacalcet fue de 19 meses (rango 9-35 meses). Los niveles medios de calcio se redujeron de 11,5 a 10,47 a los 3 meses (n:8) a 10,5 a los 6 meses (n:7); a  $9,6 \pm$  a los 9 meses (n:5) y a 9,97 al año (n:4). La fosforemia media pre cinacalcet de 2,8 mg/dl, aumentó hasta 3,3 mg/dl a los 12 meses de tratamiento. La reabsorción tubular de fosfatos en 2 pacientes con  $\text{Ccr} > 60$  ml/min aumentó un 14,8% tras la administración de cinacalcet. Antes de cinacalcet, la concentración media de PTH fue de 404 pg/ml, que fue disminuyendo a 169,2, 164,5 y 183 pg/ml respectivamente a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. La tolerabilidad fue buena, con náuseas y leves dolores abdominales en 2 casos, resueltas tras la reducción de dosis o mayor espacioamiento de administración.

**Conclusiones:** En el grupo de pacientes analizado, cinacalcet mejoró los parámetros bioquímicos y hormonales del HPTP tras ser administrado durante un período medio de 19 meses. Estos resultados sugieren que cinacalcet constituye una opción terapéutica integral a largo plazo y sin necesidad de cirugía para los pacientes con HPTP en los que la cirugía está contraindicada o para los pacientes que no desean someterse a la misma.

## 12

PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS DE LA VITAMINA D: ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE 25(OH) D<sub>3</sub> CON ADIPOCINAS Y CITOCINAS INFLAMATORIAS

N. Vilarasa García, J. Vendrell Ortega, J. Maravall Royo, I. Pascual Elío, N. Virgili Casas, P. Sanjosé Ferrón, I. García Martín, J. Soler Ramón y J.M. Gómez Sáez

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Dietética. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Unidad de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.*

**Introducción:** La vitamina D además de su acción bien establecida sobre el remodelado óseo, posee una acción antiinflamatoria que podría estar mediada a través de la regulación de la producción de citocinas inflamatorias. Estudios in vitro han mostrado la inhibición de la expresión de TNF-alfa, IL-6, IL-1 e IL-8 por parte de la 1,25(OH) D<sub>3</sub>.

**Objetivos:** Analizar en una cohorte de sujetos sanos no diabéticos y en un grupo de pacientes con obesidad mórbida la asociación entre 25(OH) D<sub>3</sub> y las concentraciones plasmáticas de leptina, resistina, IL-18, receptores solubles del TNF-alfa 1 y 2 (sTNFR), proteína C reactiva (PCR) y adiponectina.

**Material y métodos:** Las concentraciones plasmáticas de 25(OH) D<sub>3</sub>, leptina, resistina, IL-18 y adiponectina fueron determinadas en 134 hombres y 127 mujeres sanas con IMC 27,1 ± 5,1 kg/m<sup>2</sup> y 41 ± 15 años. En 44 pacientes con obesidad mórbida IMC 48,2 ± 8,2 kg/m<sup>2</sup> y 44 ± 10 años, se determinaron las concentraciones de 25(OH) D<sub>3</sub>, sTNFR 1y 2, IL-18, PCR y adiponectina. Se evaluó el IMC, el índice cintura-cadera y la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica. El déficit de vitamina D se definió si 25(OH) D<sub>3</sub> < 38 nmol/l.

bida IMC 48,2 ± 8,2 kg/m<sup>2</sup> y 44 ± 10 años, se determinaron las concentraciones de 25(OH) D<sub>3</sub>, sTNFR 1y 2, IL-18, PCR y adiponectina. Se evaluó el IMC, el índice cintura-cadera y la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica. El déficit de vitamina D se definió si 25(OH) D<sub>3</sub> < 38 nmol/l.

**Resultados:** En la población sana las concentraciones de 25(OH) D<sub>3</sub> correlacionaron negativamente con la leptina, IMC, perímetro cintura, cadera, masa grasa y porcentaje de grasa corporal. No se encontraron correlaciones entre 25(OH) D<sub>3</sub> y las concentraciones plasmáticas de resistina, IL-18 ni adiponectina. Aquellos sujetos sanos con déficit de 25(OH) D<sub>3</sub> mostraron concentraciones de leptina superiores que los individuos sin déficit (11,7 ± 10 vs 5,0 ± 2,4 ng/ml, p = 0,001), sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en las concentraciones de resistina, IL-18 ni adiponectina entre ambos grupos. En el análisis de regresión múltiple 25(OH) D<sub>3</sub> permaneció asociada a las concentraciones de leptina al ajustar por IMC y masa grasa ( $\beta = -0,20$ , p = 0,022). En las pacientes con obesidad mórbida no se observó correlación entre 25(OH) D<sub>3</sub> con sTNFR 1 y 2, IL-18, PCR ni con la adiponectina. No se hallaron diferencias en las anteriores adipocinas y citocinas inflamatorias al comparar a los sujetos obesos mórbidos en función de la presencia o ausencia de déficit de vitamina D.

**Conclusiones:** Las concentraciones plasmáticas de 25(OH) D<sub>3</sub> se asocian a la leptina pero no a marcadores de inflamación ni a la adiponectina. Aquellos sujetos con déficit de vitamina D no presentan un mayor estado inflamatorio. Nuestros datos ponen en duda la implicación del calcidiol plasmático en la regulación de la producción de citocinas inflamatorias.

## TIROIDES

### 13

#### LA SOBREEXPRESIÓN DE DREAM EN EL TIROIDES PUEDE ESTAR ASOCIADA AL DESARROLLO DE BOCIO

M. Rivas González, B. Mellström, B. Torres Belinchón, G. Cali, A. Ferrara, D. Terracciano, M. Zannini, G. Morreale de Escobar y J.R. Naranjo

*Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Madrid.*

**Introducción:** DREAM es una proteína que desempeña distintas funciones dependiendo de si se localiza en el núcleo o en el citoplasma de la célula. Estudios en células tiroideas demostraron que DREAM actúa como un represor transcripcional del gen de la tiroglobulina (tg) in vitro.

**Objetivos:** En este trabajo analizamos la función tiroidea de DREAM in vivo.

**Material y métodos:** Se generaron dos líneas independientes de ratones trasngénicos que sobreexpresan DREAM en el tiroides para estudiar la morfología tiroidea, los niveles de cAMP intracelulares, los niveles séricos de TSH, T3 y T4 y la expresión de genes específicos de tiroides mediante RT-PCR cuantitativa. Se recogieron muestras quirúrgicas de nódulos multinodulares humanos para su estudio mediante western blot. Se utilizaron células tiroideas PC Cl3 o clones estables de células CHO que sobreexpresan el TSHR para estudiar la interacción DREAM/TSHR y el efecto de DREAM sobre la cascada del cAMP.

**Resultados:** La sobreexpresión de DREAM en la glándula tiroidea de ratones trasngénicos produce una hiperproliferación celular y bocio simple o multinodular manteniendo el estado eutiroideo. Este fenotipo se acompaña de un aumento de la señalización mediada por cAMP en el tiroides, sobreexpresión de NIS y TPO y represión de Tg. El estudio de pacientes humanos con bocio multinodular mostró que en 12 de 16 nódulos hay un marcado aumento de DREAM en la región nodular comparada con la región sana circundante. Los datos in vitro confirmaron que DREAM interacciona con el TSHR estimulando la producción de cAMP.

**Conclusiones:** Estos datos demuestran que DREAM interacciona con el receptor de TSHR regulando su actividad y sugieren que la desregulación en los niveles de DREAM puede estar asociada al desarrollo de bocio y nódulos tiroideos.

### 14

#### LA MUTACIÓN BRAF<sup>T1799A</sup> ESTÁ ASOCIADA DE FORMA INDEPENDIENTE CON MAYOR EDAD Y MAYOR TAMAÑO TUMORAL EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

M. Cañadas Garre, E. Cabrera Cazorla, M. López de la Torre Casares, P. Becerra Massaré, M.A. Muros de Fuentes, J. Villar del Moral, A. Concha López, F. Garrido Torres-Puchol, A. Ferrón Orihuela y J.M. Llamas Elvira

*Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye el 80% de las neoplasias malignas de tiroides. La mutación BRAF<sup>T1799A</sup> es la alteración más frecuente en cáncer de tiroides, se presenta en CPT con una elevada prevalencia (30-80%, y ha sido propuesta como un factor de mal pronóstico en CPT.

**Objetivos:** Establecer la asociación entre el estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> y las características clinicopatológicas de mal pronóstico en CPT.

**Material y métodos:** Detección de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> mediante extracción de ADN, PCR-RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción) y secuenciación bidireccional a partir de muestras incluidas en parafina de 106 pacientes de carcinoma papilar de tiroides.

Ánálisis bivariante para estudiar la posible relación entre el estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> y las variables clinicopatológicas. Análisis multivariante mediante regresión logística para analizar las posibles variables confusoras.

**Resultados:** La presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> se encontró en 50 casos de los 106 pacientes de CPT analizados (47,2%) (tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en los subtipos de CPT.

Subtipo histológico	N	BRAF <sup>T1799A</sup>			% por histología
		-	+	% del total	
CPT clásico	50	23	27	25,5	54,0
microCPT	33	22	11	10,4	33,3
CPT-VF	16	7	9	8,5	56,3
CPT-CA	2	0	2	1,9	100,0
CPT-CC	1	0	1	0,9	100,0
CPT-ST	1	1	0	0,0	0,0
CPT-ED	1	1	0	0,0	0,0
CPT-VF-DIF	2	2	0	0,0	0,0
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>50</b>	<b>56</b>	<b>47,2</b>	

Se encontró asociación significativa entre la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> y una edad superior a 60 años, estadio clínico avanzado (superior a estadio I de la AJCC) y mayor tamaño tumoral, especialmente a partir de 1 cm de diámetro. Sin embargo, no se encontró asociación de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> con invasión extratiroidea, invasión capsular o vascular, necrosis tumoral, actividad mitótica, ni con la aparición de metástasis ganglionares o distantes en el momento del diagnóstico (ver tabla 2 en inicio página siguiente).

Las variables estadio tumoral superior a I, edad superior a 60 años y tamaño tumoral a partir de 1 cm fueron sometidas a análisis multivariante mediante regresión logística para estudiar la independencia de estas asociaciones. El resultado fue que las únicas variables asociadas estadísticamente con la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> son edad superior a 60 años (OR: 4,5; IC<sub>95%</sub>: 1,3-15,4; p = 0,016) y tamaño de 1 cm o más (OR: 3,4; IC<sub>95%</sub>: 1,2-9,6; p = 0,021).

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes, la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> sólo se encontró asociada de forma independiente con algunos parámetros de alto riesgo en CPT, como son mayor edad y mayor tamaño tumoral.

### 15

#### LA PRESENCIA DE LA MUTACIÓN BRAF<sup>T1799A</sup> EN EL TUMOR PRIMARIO NO PREDICE RECURRENCIA DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

M. Cañadas Garre, E. Cabrera Cazorla, M. López de la Torre Casares, P. Becerra Massaré, M.A. Muros de Fuentes, J. Villar del Moral, A. Concha López, F. Garrido Torres-Puchol, A. Ferrón Orihuela y J.M. Llamas Elvira

*Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye el 80% de las neoplasias malignas de tiroides, y aunque ge-

Tabla 2. Correlación entre las características clinicopatológicas y el estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

	N (-+)	BRAF <sup>T1799A</sup> - (56)	BRAF <sup>T1799A</sup> + (50)	RR	valor p
Edad (años)	106 (56/50)	44,4 ± 14,6	48,1 ± 16,6	—	0,221
Edad superior a 60 años	106 (56/50)	7 (12,5%)	15 (30,0%)	1,6	0,032
Sexo masculino	106 (56/50)	6 (10,7%)	9 (18,0%)	1,3	0,403
Tamaño tumoral (cm)	91 (45/46)	1,2 [0,6-2,0]	1,7 [1,2-2,5]	—	0,016
Tamaño tumoral ≥ 1cm	91 (45/46)	27 (60,0%)	39 (84,8%)	2,1	0,010
Multifocalidad	77 (41/36)	9 (22,0%)	14 (38,9%)	1,5	0,309
Invasión extratiroidea	106 (56/50)	7 (12,5%)	6 (12,0%)	1,0	1,000
Metástasis en ganglios linfáticos	106 (56/50)	16 (28,6%)	18 (36,0%)	1,2	0,532
Metástasis a distancia	106 (56/50)	2 (3,6%)	1 (2,0%)	0,7	1,000
Estadio tumoral (AJCC)	106 (56/50)				
I		42 (75%)	28 (56,0%)		
II		7 (12,5%)	13 (26,0%)		
III		6 (10,7%)	8 (16,0%)		
IV		1 (1,8%)	1 (2,0%)		
Estadio tumoral II-III-IV	106 (56/50)	14 (25,0%)	22 (44,0%)	1,5	0,043
Invasión capsular	56 (26/30)	13 (50,0%)	13 (43,3%)	0,9	0,789
Invasión vascular	53 (25/28)	8 (32,0%)	6 (21,4%)	0,8	0,534
Necrosis tumoral	57 (26/31)	3 (11,5%)	5 (16,1%)	1,2	0,715
Actividad mitótica	55 (27/28)				
Ausente		1 (3,7%)	1 (3,6%)		
Leve		22 (81,5%)	26 (92,9%)		
Moderada		3 (11,1%)	1 (3,6%)		
Alta		1 (3,7%)	0 (0,0%)		
Actividad mitótica moderada/alta	55 (27/28)	4 (14,8%)	1 (3,6%)	0,4	0,193

Variables cuantitativas cuya distribución es normal: media ± desviación típica.

Variables cuantitativas cuya distribución no es normal: mediana [percentil 25-percentil 75].

Variables categóricas: número (%) de BRAF+/-.

RR: riesgo relativo.

Las diferencias estadísticamente significativas de la distribución de cada variable en pacientes BRAF<sup>T1799A</sup> positivos y negativos se encuentran resaltadas, con la casilla del valor p sombreada y la variable en color blanco.

neralmente presenta un buen pronóstico, un subgrupo de estos pacientes muestra un mal desenlace, debido a un curso tumoral agresivo, tanto clínica como histológicamente.

La mutación BRAF<sup>T1799A</sup> es la alteración genética más frecuente en cáncer de tiroides, se presenta en CPT con una elevada prevalencia (30-80%) y su valor predictivo para recurrencia de CPT ha sido investigado específicamente en varios estudios recientes.

**Objetivos:** Analizar el valor predictivo de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> para recurrencia de CPT.

**Material y métodos:** Detección de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> mediante extracción de ADN, PCR-RFLP (Polimorfismo en la Longitud de los Fragmentos de Restricción) y secuenciación bidireccional a partir de muestras incluidas en parafina procedentes de 97 pacientes de CPT que han sido seguidos durante el período 1998-2008.

Ánalisis bivariante para estudiar la posible relación entre el estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> y la recurrencia de CPT. Aná-

lisis multivariante mediante regresión logística para analizar las posibles variables confusoras.

**Resultados:** De los 97 pacientes, apareció recurrencia tumoral en 22 casos (22,7%; de éstos, el 59,1% (13 pacientes) no presentaban la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en su tumor primario, y sólo 9 de ellos (40,9%) eran positivos para BRAF<sup>T1799A</sup> (tabla 1 y 2 a inicio de página siguiente).

La aparición de recurrencia tumoral en este grupo de pacientes no se encontró asociada estadísticamente con la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en el tumor primario. De hecho, la frecuencia de recurrencia fue mayor entre los pacientes BRAF<sup>T1799A</sup> negativos (13/52; 25,0%) que entre los BRAF<sup>T1799A</sup> positivos (9/45; 20,0%) (tabla 1).

La presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en el CPT primario de estos pacientes tampoco se encontró asociada a la necesidad de nuevos tratamientos ablativos con <sup>131</sup>I, de otras intervenciones quirúrgicas debidas a aparición de metástasis de CPT, ni con la persistencia de enfermedad al final del seguimiento (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Correlación entre las variables relacionadas con recurrencia de carcinoma papilar de tiroides y el estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup>

	N (-+)	BRAF <sup>T1799A</sup> - (52)	BRAF <sup>T1799A</sup> + (45)	RR	valor p
Recurrencia tumoral	97 (52/45)	13 (25,0%)	9 (20,0%)	0,9	0,631
Más de un tratamiento de <sup>131</sup> I	97 (52/45)	11 (21,2%)	7 (15,6%)	0,8	0,603
Necesidad de una segunda cirugía	97 (52/45)	2 (3,8%)	5 (11,1%)	1,6	0,244
Enfermo al final del seguimiento	97 (52/45)	1 (1,9%)	2 (4,4%)	1,5	0,595
Tiempo de seguimiento (meses)	97 (52/45)	68,2 [29,5-94,5]	59,8 [27,3-93,8]	—	0,385

Variables cuantitativas cuya distribución es normal: media ± desviación típica.

Variables cuantitativas cuya distribución no es normal: mediana [percentil 25-percentil 75].

Variables categóricas: número (%) de BRAF+/-.

RR: riesgo relativo.

Las diferencias estadísticamente significativas de la distribución de cada variable en pacientes BRAF<sup>T1799A</sup> positivos y negativos se encuentran resaltadas, con la casilla del valor p sombreada y la variable en color blanco.

Tabla 2. Correlación entre las variables clinicopatológicas y el estado de la mutación BRAF1799A en los 22 pacientes de carcinoma papilar de tiroides con recurrencia

	BRAF <sup>T1799A</sup>	N (-+)	- (13)	+ (9)	RR	valor p
Edad (años)	22 (13/9)	44,0 [29,5-60,0]	62,0 [36,5-67,5]	—	0,393	
Edad superior a 60 años	22 (13/9)	2 (15,4%)	5 (55,6%)	2,7	0,074	
Sexo masculino	22 (13/9)	3 (23,1%)	1 (11,1%)	0,6	0,616	
Tamaño tumoral (cm)	17 (9/8)	1,5 [0,5-3,3]	2,5 [3,1-4,4]	—	0,139	
Tamaño tumoral ≥ 1cm	17 (9/8)	6 (66,7%)	7 (87,5%)	2,2	0,576	
Multifocalidad	15 (9/6)	5 (55,6%)	5 (83,3%)	2,5	0,580	
Invasión extratiroidea	22 (13/9)	4 (30,8%)	3 (33,3%)	3,3	1,000	
Metástasis en ganglios linfáticos	22 (13/9)	7 (53,8%)	7 (31,8%)	2,0	0,380	
Metástasis a distancia	22 (13/9)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0	1,000	
Invasión capsular	10 (6/4)	4 (66,7%)	3 (75,0%)	1,3	1,000	
Invasión vascular	8 (5/3)	3 (60,0%)	2 (66,7%)	1,2	1,000	
Necrosis tumoral	11 (8/3)	2 (25,0%)	1 (33,3%)	1,3	1,000	
Actividad mitótica	10 (7/3)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0	1,000	
AMES alto riesgo	22 (13/9)	5 (38,5%)	4 (44,4%)	1,2	1,000	
MACIS alto-máximo	22 (13/9)	4 (30,8%)	5 (55,6%)	1,8	0,384	
AJCC III-IV	22 (13/9)	3 (23,1%)	4 (44,4%)	1,7	0,376	
EORTC 3-4-5	22 (13/9)	4 (30,8%)	5 (55,6%)	1,8	0,384	
MSKCCD riesgo alto	19 (11/8)	3 (27,3%)	3 (37,5%)	1,3	1,000	
AGES 3-4	22 (13/9)	4 (30,8%)	6 (66,7%)	2,4	0,192	
Enfermo al final del seguimiento	22 (13/9)	1 (7,7%)	2 (22,2%)	1,8	0,544	
Tiempo de seguimiento (meses)	22 (13/9)	67,7 [36,7-100,3]	58,8 [54,2-99,5]	—	0,483	
Más de un tratamiento de <sup>131</sup> I	22 (13/9)	11 (84,6%)	7 (77,8%)	0,8	1,000	
Segunda cirugía	22 (13/9)	2 (15,4%)	5 (55,6%)	2,7	0,074	
Dosis inicial <sup>131</sup> I > 100 mCi	22 (13/9)	4 (30,8%)	4 (44,4%)	1,4	0,662	
Dosis total <sup>131</sup> I (mCi)	22 (13/9)	2 (15,4%)	0 (0,0%)			
Hasta 100 mCi		2 (15,4%)	1 (11,1%)			
100-200 mCi		5 (38,5%)	4 (44,4%)			
200-300 mCi		4 (30,8%)	4 (44,4%)			
Más de 300 mCi		2 (15,4%)	0 (0,0%)			

Variables cuantitativas cuya distribución es normal: media ± desviación típica.

Variables cuantitativas cuya distribución no es normal: mediana [percentil 25-percentil 75].

Variables categóricas: número (% de BRAF+/-).

RR: riesgo relativo.

Las diferencias estadísticamente significativas de la distribución de cada variable en pacientes BRAF1799A positivos y negativos se encuentran resaltadas, con la casilla del valor p sombreada y la variable en color blanco.

**Conclusiones:** En nuestros pacientes, la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> no constituye un factor predictivo de recurrencia de CPT.

## 16

### IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DE ALTA SUSCEPTIBILIDAD DEL GEN TSHR EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

A. Lucas Martín, R. Colobran Oriol, M.P. Armengol Barnils, M. Ruiz Riol, E. Martínez-Cáceres, M. Juan Otero y R. Pujol-Borrell

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** El mecanismo por el que se produce la respuesta autoinmunitaria en la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es desconocido, si bien, se reconoce la implicación de factores genéticos.

**Objetivos:** 1) Identificar los principales alelos/haplotipos del gen del TSHR, y 2) Estudiar posibles haplotipos que confieran susceptibilidad para la enfermedad

**Material y métodos:** Se analizaron muestras de ADN genómico de 137 pacientes con EGB y de 192 sujetos control. Se secuenciaron las zonas promotoras y 3'UTR del gen con 40 muestras y se identificaron 18 polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Despues, con los datos del proyecto HapMap y con su software Haplovie, se seleccionaron 35 tagSNPs

(SNPs capaces de capturar la mayor diversidad genética posible) distribuidos por todo el gen. Las 329 muestras se genotiparon para los 53 SNPs (18 secuenciado + 35 tagSNPs) utilizando la tecnología SNplex. Los haplotipos se definieron mediante los bloques de “desequilibrio de ligamiento”. Para estudiar la asociación con EGB, las frecuencias de los SNPs y haplotipos se compararon entre individuos sanos y enfermos utilizando un test de chi cuadrado y se efectuó una corrección para test múltiples. Después de esta corrección, se consideró significativa una p < 0,05. Para determinar si la asociación de las variantes genéticas del TSHR con la EGB iba más allá del riesgo de padecer la enfermedad, se analizó si el polimorfismo más fuertemente asociado influenciaba la edad de inicio.

**Resultados:** Se halló un conjunto de 10 SNPs de distribución diferente entre el grupo de pacientes y el grupo control (p < 0,05 y ORs de hasta 5,15). Se identificaron diferentes haplotipos de susceptibilidad y de protección para la EGB. El polimorfismo más fuertemente asociado (SNP11) influencia la edad de inicio del proceso: Los pacientes homocigotos para el alelo de riesgo presentan una edad media de inicio de la EGB más baja en comparación con los homocigotos para la variante protectora (p = 0,03).

**Conclusiones:** La distribución de ciertos polimorfismos de nucleótido único en el gen del TSHR es diferente en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow en comparación con individuos no afectos. Estos polimorfismos forman diferentes haplotipos que pueden conferir susceptibilidad o protección, para el desarrollo de la enfermedad.

## 17

### AMES Y MACIS SON LOS SISTEMAS QUE MEJOR PREDICEN LA RECURRENCIA DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

M. Cañadas Garre, E. Cabrera Cazorla,  
 M. López de la Torre Casares, P. Becerra Massaré,  
 M.A. Muros de Fuentes, J. Villar del Moral, A. Concha López,  
 F. Garrido Torres-Puchol, A. Ferrón Orihuela  
 y J.M. Llamas Elvira  
*Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tipo más frecuente de carcinoma diferenciado de tiroides; supone más del 70% de las neoplasias malignas derivadas de células foliculares, y su incidencia se encuentra en aumento en todo el mundo.

La estadificación del cáncer es una parte esencial del manejo de esta enfermedad, y un sistema de estadificación predictivo proporciona información pronóstica precisa a los clínicos; sin embargo, aún no está claro cuál de los actuales sistemas de estadificación disponibles es el más predictivo para supervivencia y recurrencia en pacientes con CPT.

**Objetivos:** Averiguar cuál de los sistemas de clasificación del riesgo más frecuentes en la literatura, propuestos para CPT, predice mejor la recurrencia de CPT.

**Material y métodos:** Comparación de la clasificación del riesgo en el momento del diagnóstico inicial según los sistemas AMES, MACIS, AJCC, GAMES y AGES en 97 pacientes de CPT que han sido seguidos durante el período 1998-2008. Para analizar la asociación entre recurrencia y sistemas de riesgo, cada uno de los sistemas fue agrupado en dos categorías (alto-bajo riesgo), siguiendo un criterio basado en la supervivencia asociada a cada estrato.

Análisis bivariante para estudiar la asociación entre la clasificación de los pacientes y la recurrencia de CPT.

**Resultados:** Del total de 97 pacientes, 22 sufrieron recurrencia de CPT (22,7%); de estos, 63,6% (14 pacientes) presentaban un estadio I (AJCC), y 6 un estadio III (27,3%). Los otros 2 pacientes con recurrencia tumoral presentaban estadios I y IV (Tabla 1). El 31,8% de los pacientes con recurrencia presentaban estadios III/IV (tabla 2). Los estadios con mayor proporción de recurrencia tumoral fueron el III, con un 46,2% de pacientes de recidiva de CPT (6/13), y el IV, con un 50,0% (1/2) (tabla 1).

De todos los sistemas de clasificación del riesgo en pacientes con CPT analizados, los que mejor clasificaron a los pacientes en cuanto a probabilidad de recurrencia fueron el sistema AMES y el MACIS (tabla 2), con aproximadamente un riesgo relativo 3 veces superior de presentar recurrencia en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Tabla 1. Distribución de la aparición de recurrencia tumoral en los pacientes según la estadificación AJCC

Estadio AJCC	Recurrencia					
	No		Sí		Total	
	N	%	N	%	N	%
I	51	68,0	14	63,6	65	67,0
II	16	21,3	1	4,5	17	17,5
III	7	9,3	6	27,3	13	13,4
IV	1	1,3	1	4,5	2	2,1
Total	75	100,0	22	100,0	97	100,0

Tabla 2. Correlación entre la clasificación del riesgo establecida para los pacientes según el diagnóstico inicial y su recurrencia

	Sin recu- rrencia	Con recu- rrencia			
			N (-/+) (%)	N (%)	RR
AMES					3,3
Bajo Riesgo	80 (67/13)	67 (89,3%)	13 (59,1%)		
	17 (8/9)	8 (10,7%)	9 (40,9%)		
MACIS					3,0
Mínimo-Bajo	79 (66/13)	66 (88,0%)	13 (59,1%)		
	18 (9/9)	9 (12,0%)	9 (40,9%)		
AJCC					2,6
I-II	82 (67/15)	67 (89,3%)	15 (68,2%)		
	15 (8/7)	8 (10,7%)	7 (31,8%)		
EORTC					2,2
1-2	74 (61/13)	61 (81,3%)	13 (59,1%)		
	23 (14/9)	14 (18,7%)	9 (40,9%)		
GAMES					2,5
Bajo-Medio	76 (63/13)	63 (88,7%)	12 (54,5%)		
	14 (8/6)	8 (11,3%)	6 (31,6%)		
AGES					2,1
1-2	69 (57/12)	57 (76,0%)	12 (54,5%)		
	28 (18/10)	18 (24,0%)	10 (45,5%)		

RR: riesgo relativo.

AMES: Age, Metastases, Extent, Size. Lahey Clinic (Cady & Rossi, 1988).

MACIS: Metastases, Age, Completeness or resection, Invasion, Size. Mayo Clinic (Hay et al, 1993).

AJCC: TNM (6<sup>a</sup> Edición): Sistema de Estadificación TNM. AJCC/UICC. (Greene et al, 2002).

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Byar et al, 1979).

GAMES: Grade, Age, Metastases, Extent, Size. Memorial Sloan Kettering (Shaha et al, 1994).

AGES: Age, Grade, Extent, Size. Mayo Clinic. (Hay et al, 1987).

**Conclusiones:** AMES y MACIS son los sistemas de clasificación del riesgo que mejor predicen la recurrencia de CPT, aunque persiste un porcentaje elevado de pacientes clasificados como de bajo riesgo que presentan recidiva de CPT.

## 18

### LA INVASIÓN EXTRATIROIDEA DE LA LESIÓN ES UN INDICADOR INDEPENDIENTE DE RECURRENCIA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

M. Cañadas Garre, E. Cabrera Cazorla,  
 M. López de la Torre Casares, P. Becerra Massaré,  
 M.A. Muros de Fuentes, J. Villar del Moral, A. Concha López,  
 F. Garrido Torres-Puchol, A. Ferrón Orihuela  
 y J.M. Llamas Elvira

*Hospital Virgen de las Nieves. Granada*

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es una enfermedad indolente y potencialmente curable en la mayoría de los pacientes. En general, los pacientes con CPT evolucionan bien, con una mortalidad específica a los 10 años inferior al 10%. A pesar de esta reducida tasa de mortalidad, la recurrencia tras el tratamiento inicial es una preocupación importante, ocurriendo en el 9-30% de los pacientes.

El riesgo de metástasis, recurrencia o fallecimiento están relacionados con varios parámetros clinicopatológicos, que se encuentran recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Factores pronósticos para metástasis, riesgo de recurrencia y muerte por cáncer diferenciado de tiroides

Factores relativos a los pacientes	
Edad inferior a 15 años o superior a 45 años	
Sexo masculino	
Antecedentes familiares de cáncer de tiroides	
Factores relativos al tumor	
Diámetro del tumor superior a 4 cm	
Localización bilateral	
Extensión tumoral fuera de la cápsula tiroidea	
Subtipo tumoral:	
Células altas	
Células columnares	
Células de Hürthle	
Atipia nuclear acentuada, necrosis tumoral	
Invasión vascular	
Metástasis en nódulos linfáticos cervicales o mediastínicos	
Metástasis a distancia	
Captación de yodo baja o ausente en metástasis o tumor	

Fuente: Duntas &amp; Grab-Duntas, 2006.

**Objetivos:** Establecer la asociación entre recurrencia de CPT y varios factores clinicopatológicos de mal pronóstico en CPT.

**Material y métodos:** Población de estudio: 97 pacientes diagnosticados de CPT y seguidos durante el período 1998-2008.

Ánálisis bivariante para estudiar la relación entre recurrencia de CPT y las variables clinicopatológicas consideradas como factores pronósticos en CPT. Análisis multivariante para identificar las posibles variables confusoras.

**Resultados:** El análisis global del grupo de 97 pacientes reveló asociaciones significativas entre recurrencia de CPT y algunas de las características clinicopatológicas de mayor agresividad del tumor primario, como multifocalidad, invasión extratiroidea e invasión vascular, así como con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico (ver tabla 2 a pie de página).

Para el resto de variables clinicopatológicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su distribución en pacientes con/sin recurrencia (tabla 2). En particular, la recurrencia no se encontró asociada con tamaño tumoral ni con la aparición de metástasis distantes, características asociadas normalmente con un mayor riesgo de recurrencia de enfermedad. Con las cuatro variables que en el análisis bivariante habían resultado estadísticamente asociadas a recurrencia (multifocalidad, invasión extratiroidea, metástasis ganglionares, invasión

vascular), se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar los posibles efectos confusores. La única variable que se mantuvo como indicador pronóstico independiente para la recurrencia fue la invasión extratiroidea, con una Odds Ratio (OR) de 8,7 (OR: 8,7; IC95%: 0,8-94,1;  $p = 0,074$ ), perdiéndose la relevancia estadística de todas las demás. La inclusión de otros factores pronósticos (edad, sexo, tamaño, estadio TNM...) no produjo ninguna variación en el modelo.

**Conclusiones:** Según nuestros datos, la presencia de invasión extratiroidea en el tumor primario es de gran valor en la identificación de pacientes con un elevado riesgo de recurrencia de CPT, por lo que este parámetro debe ser tomado en consideración en la planificación del tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

## 19

### MÁS DEL 30% DE LOS CARCINOMAS PAPILARES DE TIROIDES HALLADOS EN PACIENTES CON PAAF NEGATIVA PUEDE SER DETECTADO PREOPERATORIAMENTE MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN BRAF<sup>T1799A</sup> EN LA CITOLOGÍA PREVIA

M. Cañadas Garre, E. Cabrera Cazorla, M. López de la Torre Casares, P. Becerra Massaré, M.A. Muros de Fuentes, J. Villar del Moral, A. Concha López, F. Garrido Torres-Puchol, A. Ferrón Orihuela y J.M. Llamas Elvira

Hospital Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** La punción y aspiración con una fina (PAAF) se ha establecido como test diagnóstico clave para la selección de nódulos con riesgo de malignidad.

La mutación BRAF<sup>T1799A</sup> es la alteración genética más frecuente en cáncer de tiroides; aparece específicamente en carcinoma papilar de tiroides (CPT) con una elevada prevalencia (30-80%), por lo que se ha propuesto como técnica complementaria del análisis citopatológico en nódulos tiroideos.

**Objetivos:** Cuantificar el impacto de la incorporación de la determinación de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en PAAF de tiroides sobre la detección de CPT en pacientes con citología sin indicación quirúrgica (negativa o no valorable).

Tabla 2. Correlación entre las características clinicopatológicas de alto riesgo y la recurrencia tumoral en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

	N (-/+)	Sin recurrencia	Con recurrencia	RR	valor p
Edad (años)	97 (75/22)	44,8 ± 15,2	48,9 ± 17,1	—	0,315
Sexo masculino	97 (75/22)	9 (12,0%)	4 (18,2%)	1,4	0,483
Tamaño tumoral (cm)	84 (67/17)	1,4 [0,7-2,0]	2,3 [0,9-4,0]	—	0,109
Tamaño tumoral ≥ 1cm	84 (67/17)	46 (68,7%)	13 (76,5%)	1,4	0,767
Multifocalidad	72 (57/15)	11 (19,3%)	10 (66,7%)	4,9	0,001
Invasión extratiroidea	97 (75/22)	5 (6,7%)	7 (31,8%)	3,3	0,005
Metástasis en ganglios linfáticos	97 (75/22)	19 (25,3%)	14 (63,6%)	3,4	0,002
Metástasis a distancia	97 (75/22)	2 (2,7%)	1 (4,5%)	1,5	0,542
Invasión capsular	50 (40/10)	16 (40,0%)	7 (70,0%)	2,7	0,155
Invasión vascular	46 (37/9)	8 (21,1%)	5 (62,5%)	4,2	0,031
Necrosis tumoral	52 (41/11)	5 (12,2%)	3 (27,3%)	2,1	0,343
Actividad mitótica	49 (39/10)	4 (10,3%)	1 (10,0%)	1,0	1,000
Tiempo de seguimiento (meses)	97 (75/22)	63,1 [26,4-90,4]	67,7 [44,4-100,3]	—	0,312

Variables cuantitativas cuya distribución es normal: media ± desviación típica.

Variables cuantitativas cuya distribución no es normal: mediana [percentil 25-percentil 75].

Variables categóricas: número (% de recurrencia +/-).

RR: riesgo relativo.

Las diferencias estadísticamente significativas de la distribución de una determinada variable en pacientes con/sin recurrencia se encuentran resaltadas, con la casilla del valor p sombreada y la variable correspondiente en color blanco.

**Material y métodos:** Análisis prospectivo de 697 punciones de nódulos correspondientes a 642 pacientes sometidos a PAAF de tiroides, durante el período 2006-2008.

Detección de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> mediante extracción de ADN, PCR-RFLP (Polimorfismo en la Longitud de los Fragmentos de Restricción) y secuenciación bidireccional. Confirmación del estado de la mutación en tejido en los casos de pacientes sometidos a tiroidectomía.

**Resultados:** De los 642 pacientes, un total de 130 fueron intervenidos de cirugía de tiroides.

De 167 citologías no valorables, se encontró 1 caso positivo para la mutación BRAF<sup>T1799A</sup>, que tras la cirugía, resultó ser un CPT. Otros 20 de estos pacientes fueron sometidos a cirugía, por motivos clínicos, encontrándose 2 nuevos casos de CPT en esta categoría.

De 475 punciones diagnosticadas citológicamente como negativo para malignidad, se encontró la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en 3 casos, que fueron enviados a cirugía, obteniendo un diagnóstico de CPT. Del resto de estos pacientes, 67 fueron sometidos a cirugía por indicación clínica, hallándose otros 7 casos de CPT. De 45 pacientes con diagnóstico citológico indeterminado (proliferación folicular), 3 casos resultaron positivos para la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> (3 casos de CPT). Otros 29 de estos pacientes fueron sometidos a cirugía, hallándose 3 nuevos casos de CPT en esta categoría.

6 pacientes fueron diagnosticados citológicamente como sospechosos de CPT; 5 resultaron positivos para la mutación BRAF<sup>T1799A</sup>; tras la cirugía, se confirmó el diagnóstico de CPT histopatológicamente en estos 6 pacientes.

Como se observa en la tabla 1, del total de pacientes en estudio de nódulo tiroideo, el 1,2% de los casos con categorías citológicas sin indicación quirúrgica (no valorable o negativo para malignidad) resultaron ser casos de CPT no detectados por la citopatología, pero sí por la presencia de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup>, recuperándose de esta forma el 30,8% de los falsos negativos (4/13) del diagnóstico citológico. La determinación de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en la PAAF previa fue además capaz de confirmar el 50,0% (3/6) de los casos de CPT diagnosticados en citologías indeterminadas (proliferación folicular), y el 83,3% (5/6) de los diagnosticados citológicamente como CPT. En total, la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> fue capaz de detectar el 48,0% (12/25) de los casos de CPT presentes en la cohorte en estudio de nódulo tiroideo, correspondiente al total de casos positivos para BRAF<sup>T1799A</sup>.

Tabla 1. Estado de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> en los pacientes diagnosticados de CPT pertenecientes a la cohorte en estudio de nódulo tiroideo mediante PAAF

Diagnóstico	Cito- patología		BRAF <sup>T1799A</sup> +			
	N.º de casos	N.º pacientes operados	N.º casos de CPT	N.º de casos	% por categoría citológica	% de CPT
No valorable	167	21	3	1	0,6	33,3
Negativo malignidad	475	70	10	3	0,6	30,0
Proliferación folicular	45	33	6	3	6,7	50,0
Sospecha de CPT	6	6	6	5	83,3	83,3
Total	693	130	25	12		48,0

**Conclusiones:** La determinación de la mutación BRAF<sup>T1799A</sup> aumenta la detección de CPT en la PAAF de tiroides, mejorando el análisis citológico de una forma decisiva, al ser capaz de recuperar más del 30% de los falsos negativos de esta técnica, modificando la orientación diagnóstica y terapéutica de estos

pacientes, por lo que se ha convertido en una herramienta complementaria esencial en la rutina diagnóstica de CPT en PAAF en nuestro hospital.

## 20

### TIROGLOBULINA BASAL VERSUS ESTIMULADA COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD ACTIVA EN EL SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

G. Díaz Soto, M. Puig Domingo, I. Martínez Pino, M.J. Martínez de Osaba, M. Mora Porta, A. Jiménez Pineda, F. Rivera e I. Halperin Rabinovich

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** El objetivo del seguimiento postquirúrgico en los pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es el hallazgo y tratamiento precoz de la enfermedad recurrente y/o persistente. En los pacientes de bajo riesgo, el seguimiento se basa en la ecografía cervical y la valoración de la tiroglobulina (Tg) basal y estimulada tras TSH recombinante humana (rhTSH).

**Objetivos:** Evaluar si la Tg basal valorada mediante un método de inmunoensayo ultrasensible, como marcador de enfermedad persistente o recurrente, evitaría la necesidad de la estimulación con rhTSH.

**Material y métodos:** Se recogieron todos los valores de Tg basal y estimulada post-rhTSH realizadas durante el periodo 2007-2009 de pacientes con CDT en seguimiento en nuestro centro. La Tg se midió mediante inmunoensayo quimioluminiscente no competitivo (Liaison DiaSorin, Italia) –CV interensayo 8-14%. Se valoraron 130 pruebas de estímulo en un total de 92 pacientes (82% mujeres), 19% con enfermedad persistente o recurrente confirmada por prueba de imagen, con una edad media de 49,2 años (DE = 14,7) y un tiempo medio de seguimiento de 6,8 años (DE = 5,4). Se definió enfermedad no activa aquellos casos con Tg estimulada con rhTSH < 2 ng/ml y prueba de imagen (ecografía cervical) negativa.

**Resultados:** Entre los sujetos sin enfermedad activa (81%) la mediana de TSH durante el seguimiento fue de 0,095 mUI/L, sin mostrar diferencias en la Tg entre aquellos con TSH < 0,1 versus > 0,1. El 16% de las mujeres presentaron enfermedad recurrente/persistente frente al 38% de los varones ( $p < 0,05$ ); el 55,6% de los casos activos habían sido operados en otros centros ( $p < 0,05$ ) y mostraron una tendencia no significativa a presentar ganglios positivos al diagnóstico y más años de seguimiento ( $p = 0,062$ ). En 37 de 92 pacientes la Tg basal fue < 0,2 ng/ml (límite de detección de nuestra prueba), y de éstos, en 1 paciente (1,1%) la Tg post-rhTSH fue > 2 ng/ml. La sensibilidad (S) y especificidad (E) de la Tg basal para un punto de corte de 0,2 fue de 88,9% y 47,3% respectivamente. Para la Tg estimulada, un punto de corte de 0,925 mostró una S = 100 % y E = 85,1% para situación libre de enfermedad. No se demostró relación lineal entre el nivel de anticuerpos anti-Tg con respecto al valor de Tg basal ni estimulada ( $r = -0,08$ ). En aquellos pacientes libres de enfermedad con determinaciones repetidas de Tg basal y post-rhTSH en 2007 y 2008, un ANOVA de medidas repetidas mostró una tendencia descendente en los valores de Tg durante el seguimiento.

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes, valorada mediante inmunoensayo de DiaSorin, la Tg basal < 0,2 ng/ml predice falta de respuesta a rhTSH, e identifica los casos que pueden vigilarse mediante ecografía y Tg basal; por otra parte, la Tg basal > 1,97 ng/ml predice elevación patológica tras rhTSH y enfermedad persistente. Únicamente la

Tg basal entre 0,2 y 1,97 ng/ml requeriría la estimulación con rhTSH para definir la actividad de la enfermedad neoplásica.

## 21

### ESTUDIO CONJUNTO DE LAS SERIES HISTÓRICAS DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN DOS CENTROS HOSPITALARIOS DE TERCER NIVEL

J.L. Reverter Calatayud, G. Díaz Soto, C. Fernández Fernández, E. Colomé Patzché, I. Halperin Rabinovich, N. Alonso Pedrol, A. Lucas Martín, A. Sanmartí Sala y M. Puig Domingo

Servicios de Endocrinología i Nutrición.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona y Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente. La forma de presentación y los protocolos de diagnóstico y tratamiento han variado con el tiempo y pueden diferir entre los diferentes centros. La comparación de las series históricas entre hospitales permite comprobar su homogeneidad y la eventual realización de futuros estudios o protocolos conjuntos.

**Objetivos:** Valoración de las características clínicas y el seguimiento a largo plazo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides controlados en dos centros hospitalarios de referencia del área de Barcelona.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de la base de datos de CDT del Hospital Clínic de Barcelona (HC) y del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (HGTiP). Se analizaron de forma separada y conjunta y se compararon los datos del diagnóstico, de la cirugía, del tratamiento con radioiodo y la evolución a largo plazo.

**Resultados:** Se incluyeron 481 pacientes (HC: 261/HGTiP: 219) con un seguimiento entre 2 y 33 años (media  $11 \pm 6,3$  años). El 80,5% fueron mujeres con una edad de  $56 \pm 16$  años. La forma de presentación como nódulo único fue del 35,6% con antecedentes de irradiación cervical en el 3,7% de los pacientes. En los 107 casos en los que se realizó gammagrafía tiroidea, se detectó un nódulo frío en el 61,6% y un nódulo hipercaptante en el 5,6% de los casos. La citología pre-operatoria diagnóstica de malignidad se obtuvo en el 42,9% de los casos. En el 85,7% se practicó tiroidectomía total. No hubo diferencias en la aparición de complicaciones quirúrgicas como el hipoparatiroidismo definitivo (16,3 vs 11,4%) y la parálisis recurrente (6,8 vs 4,0%) entre el HC y el HGTiP, respectivamente.

El tamaño medio del tumor fue de  $2,3 \pm 1,9$  cm con multicentricidad en el 34,2% de los casos. Ambas cohortes fueron similares en el diagnóstico definitivo de microcarcinoma papilar (25,7 vs 19,7%), de papilar variante folicular (28,5 vs 28,8%) y de carcinoma folicular (7,2 vs 11,8%), siendo más frecuente en el HC el diagnóstico de carcinoma de células de Hürthle (6,9 vs 0,5,  $p < 0,05$ ). El porcentaje de pacientes con metástasis a distancia fue del 6,9%. La dosis de radioiodo fue discretamente inferior en el HC (106 vs 138 mCi, respectivamente;  $p < 0,05$ ). La dosis de levotiroxina fue de  $191 \pm 43$  mcg/día. En el seguimiento, un 10,9% de los pacientes presentaron recidiva tumoral que se trató con cirugía en el 7,0% y con radioiodo en el resto. La mortalidad asociada al CDT fue del 1,7%.

**Conclusiones:** La series de CDT de los dos hospitales estudiados es muy homogénea y comparable con las series publicadas.

## 22

### REINTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. PERSISTENCIAS VS RECIDIVAS. ANÁLISIS DE 10 AÑOS

G. Monroy Rodríguez, C. Zafon Llopis, J. Antonio Baena Fustegueras<sup>1</sup>, M. Domingo González<sup>1</sup>, G. Obiols Alfonso y J. Mesa Manteca

Servicio de Endocrinología y Nutrición. <sup>1</sup>Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** En un 20% de los casos de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) no se consigue la curación, debido al fracaso de la terapia inicial (persistencia) o a la reaparición de la enfermedad (recurrencia). A menudo, en ambos casos, se requiere la reintervención quirúrgica.

**Objetivos:** Describir la evolución clínica de los pacientes con CDT que han requerido reintervención quirúrgica en nuestro centro en los últimos 10 años y comparar el resultado del retratamiento en función de que se trate de persistencias (PE) o de recidivas (RE).

**Material y métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva los CDT que han requerido reintervención quirúrgica entre 1999 y 2008. Se realiza un análisis descriptivo de las características basales. Los casos se subdividen en función de que sean PE o RE y se compara la evolución de ambos grupos.

**Resultados:** 1) Características generales: De nuestra serie de 422 pacientes se han realizado 28 reintervenciones (15 mujeres y 4 varones); la edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de  $46 \pm 16$  años. El tipo histológico fue: C. Papilar en 17 casos (10 variante clásica, 3 esclerosante difuso, 2 variante folicular, 1 insular y 1 oncocítico); C. folicular en 2 casos. 2) PE: 10 casos. La intervención se realizó  $2,7 \pm 2,9$  años después de la primera cirugía, en siete pacientes se practicó linfadenectomía de la región cervical y en tres se abordó el lecho tiroideo. Todos ellos se retrataron con radioyodo. Tres casos requirieron dos reintervenciones. Tras un seguimiento posterior de  $5,8 \pm 3$  años, cuatro pacientes (40%) se encuentran libres de enfermedad; 4 (40%) permanecen con enfermedad activa y 2 (20%) han fallecido. 3) RE: 9 casos. La reintervención se realizó tras  $5,3 \pm 5,2$  de la primera intervención, en seis pacientes se practicó linfadenectomía de la región cervical y en tres se abordó el lecho tiroideo. 7 casos recibieron retratamiento con radioyodo. Un paciente requirió 3 reintervenciones, otro 4 y otro 5. Tras un seguimiento posterior de  $3,2 \pm 3,1$  años, cuatro pacientes (44,4%) se encuentran libres de enfermedad; 4 (44,4%) permanecen con enfermedad activa y 1 (11,1%) ha fallecido. No existen diferencias en las características basales ni en la evolución entre ambos grupos.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, menos de la mitad los pacientes con CDT que requieren una segunda intervención quirúrgica consiguen la curación. El resultado es indiferente se trate de una persistencia o de una recidiva. Así, resulta fundamental intentar conseguir la curación del CDT en el tratamiento inicial.

## 23

### UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA CON 99TC-DE-PREÓTIDO EN LA DETECCIÓN DE RECIDIVAS EN EL CÁNCER DE TIROIDES DESDIFERENCIADO

A.J. Blanco Carrasco, J. Duch, Gonzalo Díaz, M. Mora, A. Jiménez, F. Lomeña, M. Puig e I. Halperin

Servicios de Endocrinología y Nutrición y Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

**Introducción:** Conforme avanza el proceso de desdiferenciación en el cáncer de tiroides, el tejido pierde su capacidad de captación de yodo; para establecer su extensión se puede recurrir a técnicas

convencionales de imagen o emplear la tomografía de emisión de positrones con 18-FDG (PET-FDG). Datos preliminares sugieren que la gammagráfia con 99Tc depreótido (99Tc-D) puede identificar tejido tumoral que exprese receptores de somatostatina.

**Objetivos:** Valorar la utilidad de 99Tc-D para la detección de recidivas del cáncer de tiroides desdiferenciado.

**Material y métodos:** Se estudiaron 11 pacientes (5 hombres, 6 mujeres; edad media  $57 \pm 13$  años), con carcinoma diferenciado de tiroides (10 papilares, 1 folicular) tratados convencionalmente (tiroidectomía total seguida de radioyodo, dosis media acumulada 475 mCi), con persistencia/recurrencia de su neoplasia (definida como tiroglobulina-TG- estimulada  $> 2$  ng/ml + evidencia de tumor por imagen convencional, o TG estimulada  $> 10$  ng/ml con imagen negativa), y rastreo negativo tras 100 mCi de radioyodo. 9/11 pacientes presentaban recurrencia cervical, y todos tenían metástasis pulmonares.

**Resultados:** En las recidivas cervicales  $^{99m}\text{Tc}$ -D fue positiva en 6 y negativa en 5 pacientes (6 verdaderos positivos y 2 verdaderos negativos; sensibilidad 66% y especificidad 100%, mientras que PET-FDG fue positiva en 5 pacientes y negativa en 6 pacientes (5 verdaderos positivos y 2 verdaderos negativos; sensibilidad 56% y especificidad 100%). En las metástasis pulmonares  $^{99m}\text{Tc}$ -D fue positiva en 3 y negativa en 8 pacientes (3 verdaderos positivos y 8 falsos negativos, todos ellos con micrometástasis; sensibilidad 27%). PET-FDG fue positiva en 8 y negativa en 3 pacientes (8 verdaderos positivos y 3 falsos negativos; sensibilidad 72%).

**Conclusiones:**  $^{99m}\text{Tc}$ -D tiene mayor sensibilidad que la PET-FDG en la detección de recidiva locorregional, pero su sensibilidad es menor para las metástasis a distancia, que en todos los pacientes eran pulmonares. No se han identificado lesiones no conocidas por las otras técnicas de imagen utilizadas (ECO, TAC).

## 24

### PREDICTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS-PATOLÓGICOS Y GENÉTICOS DE LAS RECURRENCIAS REFRACTARIAS AL YODO RADIACTIVO EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

B. Barquiel<sup>1</sup>, B. Lecumberri<sup>1</sup>, C. Álvarez-Escolá<sup>1</sup>, L.F. Pallardo<sup>1</sup>, M. Nistal<sup>2</sup>, J.A. Rosado<sup>1</sup>, P. Santisteban<sup>3</sup> y G. Riesco-Eizaguirre<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. Universidad Autónoma de Madrid.

**Introducción:** Aunque el carcinoma papilar de tiroides (CPT) tiene en general un buen pronóstico, existen pacientes

con recurrencias que no responden al tratamiento con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ). Estos pacientes tienen mal pronóstico y normalmente son subsidiarios de nuevos tratamientos experimentales.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es analizar posibles marcadores clínicos y genéticos que predigan qué pacientes tienen mayor riesgo de metástasis refractarias al  $^{131}\text{I}$ .

**Material y métodos:** Para ello se recogieron las características clínico-patológicas y la evolución clínica de 159 pacientes con CPT diagnosticados en 1998 y 2004 y se determinó la presencia de la mutación BRAF $^{V600E}$  en 67 de los tumores primarios. El periodo medio de seguimiento postoperatorio fue de 58 meses. Se estudió la asociación de dichas características y la presencia de BRAF $^{V600E}$  con las recurrencias en general y las recurrencias refractarias al  $^{131}\text{I}$  en particular.

**Resultados:** Encontramos que la extensión extratiroidea (RR 6,74 p = 0,000), la afectación ganglionar unilateral (RR = 3,58 p = 0,009) y bilateral (RR = 11,30 p = 0,000), el tamaño tumoral en el momento de la cirugía inicial ( $3,06 \pm 2,11$  vs  $2,30 \pm 1,44$  cm, p = 0,040) y la mutación BRAF $^{V600E}$  (RR = 4,49 p = 0,013) se asocian de forma significativa con un mayor riesgo de recurrencias en general. La edad, el sexo, la multicentricidad, la tiroiditis linfocitaria, la hiperplasia difusa, los antecedentes personales de otros cánceres y el subtipo histológico no se asocian a mayor riesgo. En el análisis multivariante la mutación BRAF $^{V600E}$  (OR = 5,78 p = 0,016) y la afectación ganglionar (OR = 12,59 p = 0,002) fueron las dos variables que predicen de forma independiente mayor riesgo de recurrencias en general, siendo la extensión extratiroidea un factor dependiente de BRAF $^{V600E}$ . Cuando analizamos el riesgo de recurrencias refractarias al  $^{131}\text{I}$  observamos que los antecedentes personales de cáncer o radiación (RR 3,73 p = 0,049), la extensión extratiroidea (RR 5,78 p = 0,000), la afectación ganglionar únicamente bilateral (RR 10,60 p = 0,004) y la mutación BRAF $^{V600E}$  (RR 4,23 p = 0,034) se asocian a mayor riesgo, pero no el tamaño ( $2,48 \pm 1,59$  vs  $2,30 \pm 1,44$  cm, p = 1,000). Curiosamente la mayoría de las recurrencias con persistencia o conversión de anticuerpos antitiroglobulina eran refractarias al  $^{131}\text{I}$  (72,7%). En el análisis multivariante preliminar, el único factor con tendencia a predecir de forma independiente el riesgo de recurrencias refractarias al  $^{131}\text{I}$  fue la mutación BRAF $^{V600E}$ , siendo la extensión extratiroidea dependiente de BRAF $^{V600E}$ .

**Conclusiones:** En conclusión, en los pacientes con CPT, las recurrencias refractarias al yodo radioactivo son independientes del tamaño y el único factor que puede predecir de forma independiente el riesgo de estas recurrencias de mal pronóstico es la mutación BRAF $^{V600E}$ .

## GÓNADAS, SUPRARRENAL E HIPÓFISIS

25

### DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE NORMALIDAD DE TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA EN POBLACIÓN JOVEN-SANA. VALIDACIÓN DE LA TESTOSTERONA SALIVAR EN POBLACIÓN EUGONADAL

V. González Sánchez, P. Sánchez Pellicer, N. Arias Mendoza, R. Sánchez Ortiga, M. Sánchez-Pacheco Tardón, R. Alfayate Guerra, M. Mauri Dot, O. Moreno-Pérez y A. Picó Alfonso

Hospital General Universitario de Alicante.

**Introducción:** La fracción de testosterona libre (TL) tan sólo representa el 2-3% de la testosterona circulante, sin embargo, es la que mejor traduce el estado androgénico del individuo. La variabilidad interensayo justifica la necesidad de obtener unos valores de normalidad de testosterona libre calculada (TLC) para cada centro. La testosterona salivar (TS) parece presentar una fuerte correlación con la TL plasmática, por lo que se ha propuesto para el estudio de la función gonadal.

**Objetivos:** 1. Obtener valores de referencia de TLC en población joven-sana de la provincia de Alicante para el adecuado estudio de la función gonadal en nuestro centro. 2. Valores de referencia de TS. 3. Validación de TS en población eugonalad.

**Material y métodos:** Estudio observacional transversal. Muestreo secuencial. Criterios de inclusión: varones sanos, 18-30 años, IMC < 30. Tamaño muestral estimado 110 individuos (nivel de confianza 95%, precisión 20%, desviación estándar esperada 1'070). Persiste fase de reclutamiento. Análisis estadístico (SPSS 15.0): estadísticos descriptivos, correlación Pearson TLC y TS.

**Resultados:** Se han estudiado 47 varones eugonadales. Edad media:  $25 \pm 2.5$  años. Antecedentes familiares: 10% de enfermedad cardiovascular, 5% de DM tipo 2, 45% de DLP, y 35% de HTA. Hábitos tóxicos: 25% fumadores (media 7 años/paquete) 50% consumidores de alcohol (80% etilismo leve). Ningún consumidor habitual de marihuana. Ejercicio físico: 55% más de 3 horas semanales, y 15% sedentario. Ninguno presentaba síntomas de hipogonadismo. Exploración física: peso  $74 \pm 10$  kg, IMC  $22 \pm 3$ , e índice cintura cadera  $0.87 \pm 0.05$ . Estudio hormonal: concentración media de TT  $5 \pm 1.3$  ng/ml ( $P_5 2.8$ ,  $P_{25} 4$ ,  $P_{75} 6$ ,  $P_{95} 7.6$ ), TLC  $11.2 \pm 2.3$  ng/dl ( $P_5 7.9$ ,  $P_{25} 9.5$ ,  $P_{75} 13.2$ ,  $P_{95} 15.3$ ), y TS de  $100 \pm 45$  pg/ml ( $P_5 53.6$ ,  $P_{25} 69.5$ ,  $P_{75} 109$ ,  $P_{95} 197.7$ ). La correlación entre la TS y la TLC se establece en  $0.480$ .

**Conclusiones:** 1. Los valores de normalidad de TLC para la muestra estudiada de 47 varones jóvenes-sanos eugonadales son de  $6.6-15.8$  ng/dl y para la TS entre 10-190 pg/ml. 2. La TS constituye una herramienta prometedora para el estudio de la patología gonadal.

26

### INFLUENCIA DEL HIPERANDROGENISMO, INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA, ADIPONECTINA Y DEPÓSITOS DE HIERRO SOBRE LA SENSIBILIDAD INSULÍNICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

M. Luque-Ramírez, F. Álvarez-Blasco, J.L. San Millán y H. Francisco Escobar-Morreale

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Universidad de Alcalá. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Dirección actual 1.<sup>er</sup> autor: Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.*

**Introducción:** Las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (SOP) presentan resistencia a la insulina y una mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, en probable relación con un tejido adiposo abdominal disfuncional e incremento de los depósitos de hierro, ambos asociados con insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la población general. La alteración adipocitaria e hiperferritinemia del SOP podría conducir a una base etiopatogénica diferente de la resistencia a la insulina y alteraciones de los hidratos de carbono en relación con mujeres no hiperandrogénicas.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo es evaluar los determinantes de la sensibilidad insulínica y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres hiperandrogénicas con SOP frente a una población control de mujeres no hiperandrogénicas.

**Material y métodos:** Estudio caso-control: 112 mujeres con SOP (criterios NICHHD) (edad:  $27 \pm 6$  años, IMC:  $31 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ ) y 86 mujeres premenopáusicas no hiperandrogénicas de edad e IMC similar (edad:  $28 \pm 6$  años, IMC:  $30 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ ). En todas los sujetos a estudio se recogieron los antecedentes familiares de DM, y se realizó una SOG-75 g a partir de cuyos valores determinamos la función celular beta (HOMA-beta) e índice de sensibilidad insulínica (ISI). Se evaluaron las concentraciones de testosterona libre calculada (TL), IL-6 y PCR ultrasensibles, ferritina y adiponectina. Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se establecieron según criterios ADA. Las relaciones entre estas variables, HOMA-beta e ISI se exploraron mediante análisis de regresión lineal, y los determinantes de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se establecieron mediante regresión binaria logística.

**Resultados:** La sensibilidad insulínica en el SOP ( $R^2 = 0.362$ ,  $p < 0.001$ ) estuvo determinada por BMI ( $\beta = -0.422$ ) y FT ( $\beta = -0.164$ ), y en el grupo de mujeres no hiperandrogénicas ( $R^2 = 0.262$ ,  $p < 0.001$ ) por BMI ( $\beta = -0.492$ ) y adiponectina ( $\beta = 0.195$ ). Los determinantes de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en el SOP (Nagelkerke's  $R^2 = 0.602$ ,  $p < 0.001$ ) fueron la edad [OR: 1.125 (1.029 - 1.231)], BMI [OR: 1.104 (1.031 - 1.183)] e IL-6 [OR: 1.379 (1.018 - 1.867)], mientras que en mujeres no hiperandrogénicas (Nagel-

kerke's  $R^2 = 0.218$ ,  $P = 0.005$ ) fueron el ISI [OR: 0.217 (0.096 - 0.494)], HOMA-beta [OR: 0.960 (0.936 - 0.985)] y adiponectina [OR: 1.178 (1.071 - 1.295)]. Cuando se evaluaron las alteraciones diagnosticadas tras SOG (DM2 e intolerancia a los hidratos de carbono), la edad, antecedentes familiares de DM2, FT, adiponectina e IL-6 se revelaron como los principales determinantes en las pacientes SOP (Nagelkerke's  $R^2 = 0.509$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que en mujeres no hiperandrogénicas la edad fue el único factor de riesgo (Nagelkerke's  $R^2 = 0.218$ ,  $P = 0.005$ ).

**Conclusiones:** Los mecanismos que conducen a la resistencia a la insulina y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono son diferentes en las pacientes SOP y mujeres premenopáusicas no hiperandrogénicas. El incremento de los andrógenos, bien directamente, bien facilitando una secreción deletérea de adipocitoquinas por parte del tejido adiposo favorece la aparición de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres con hiperandrogenismo. *Financiación FIS PI080944 / CIBERDEM.*

## 27

### DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y SEXUAL EN VARONES CON INFECCIÓN POR VIH. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL, DEL ESTADO ANÍMICO Y LA LIPODISTROFIA

O. Moreno-Pérez<sup>1</sup>, C. Escoín<sup>2</sup>, C. Serna-Candel<sup>4</sup>, N. Arias<sup>1</sup>, E. Merino<sup>2</sup>, S. Reus<sup>2</sup>, V. Boix<sup>2</sup>, R. Alfayate<sup>3</sup>, A. Picó<sup>1</sup> y J. Portilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. <sup>3</sup>Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

<sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Introducción:** La posible relación entre la disfunción eréctil (DE) y el tratamiento antirretroviral (TAR) en varones con infección por VIH no está resuelta, debido a la inconsistencia de los resultados de diferentes estudios.

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de DE en una población de varones con infección por VIH con una condición clínica estable. Determinar el efecto de la exposición a TAR en la DE y disfunción sexual, e identificar otros factores de riesgo para su desarrollo.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal en un hospital de tercer nivel. Muestreo secuencial de los varones con infección VIH > 18 años de edad, no coninfectados por VHC, naïve para TAR (Grupo naïve), TAR actual con un IP potenciado (Grupo IP), o TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un ITINAN y que nunca antes hubieran recibido tratamiento con IP (Grupo NN). Se definió la DE como FE < 25 (International Index of Erectile Function, IIEF-15). Se evaluó el estado anímico mediante el inventario de Depresión de Beck.

**Resultados:** 90 pacientes fueron enrolados en el estudio, edad media 42 años ( $\pm 8.2$ ); 18.9% estaban en estadio clínico C (CDC), 72.2% presentaban una carga viral indetectable, CD4+ 465 células/mm<sup>3</sup> ( $P_{25}$  361- $P_{75}$  676). Setenta y seis pacientes (84.4%) estaban recibiendo TAR, 39 (43.3%) en el grupo IP. La lipodistrofia estaba presente en el 31.5% (IC 22.7-41.7) de la población. Cuarenta y siete (53.4%, IC 43-63) pacientes presentaban DE, 19.3% (IC 12-29) grave, 10.2% (IC 5.4-18) moderada y 23.9% (IC 16-34) leve. El análisis de regresión logística multivariado, confirmó la presencia de una asociación independiente entre DE, la edad de los pacientes, OR 2.05 (IC 1.2-3.6) por década de edad, ( $p = 0.01$ ) y un mayor tiempo de exposición a IP, OR 1.19 (1.02-1.4) por año de exposición ( $p = 0.02$ ). Una mayor edad de los pacientes, presencia de depresión y lipodistrofia, junto con el tiempo de exposición a IP, condicionaron una menor puntuación en casi todos los dominios de disfunción sexual explorados ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La DE es muy prevalente en los varones con infección por VIH, siendo la edad y el tiempo de exposición a los

IP los únicos factores de riesgo identificables. El tiempo de exposición a IP y la presencia de depresión poseen un papel relevante en el desarrollo de la disfunción sexual en varones con infección por VIH.

## 28

### EMPLEO DE LA TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO EN VARONES CON INFECCIÓN POR VIH. FACTORES DE RIESGO DE DISFUCIÓN DEL EJE GONADAL

O. Moreno-Pérez, C. Escoín<sup>1</sup>, C. Serna-Candel<sup>3</sup>, N. Arias, R. Alfayate<sup>2</sup>, M. Mauri<sup>2</sup>, V. Boix<sup>1</sup>, S. Reus<sup>1</sup>, A. Picó y J. Portilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. <sup>3</sup>Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante (Alicante).

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de hipogonadismo en una cohorte de varones con infección por VIH con una condición clínica estable. Determinar el efecto de la exposición a TAR en la función del eje gonadal, e identificar otros factores de riesgo para su desarrollo.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal en un hospital de tercer nivel. Muestreo secuencial de los varones con infección VIH > 18 años de edad, no coninfectados por VHC, naïve para TAR (Grupo naïve), TAR actual con un IP potenciado (Grupo IP), o TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un ITINAN y que nunca antes hubieran recibido tratamiento con IP (Grupo NN). Se definió el hipogonadismo como TLC < 6,6 ng/dl (valor inferior del rango de normalidad para jóvenes sanos establecido en nuestro laboratorio de referencia).

**Resultados:** 90 pacientes fueron enrolados en el estudio, edad media 42 años ( $\pm 8.2$ ); 18.9% estaban en estadio clínico C (CDC), 72.2% presentaban una carga viral indetectable, CD4+ 465 células/mm<sup>3</sup> ( $P_{25}$  361- $P_{75}$  676). Setenta y seis pacientes (84.4%) estaban recibiendo TAR, 39 (43.3%) en el grupo IP. La lipodistrofia estaba presente en el 31.5% (IC 22.7-41.7) de la población. Doce pacientes (13.3%, IC 7.8-21.9) presentaban hipogonadismo. El 100% de los pacientes con hipogonadismo presentaban DE, catalogada de moderada-grave en el 58.3% (odds ratio [OR] 4.2,  $p = 0.036$ ). El análisis de regresión logística multivariado confirmó la presencia de una asociación independiente entre la edad de los pacientes, OR 6.7 (IC 1.8-24;  $p = 0.003$ ) por década de vida, un mayor tiempo de evolución de la infección por VIH, OR 13.7 (IC 1.4-133;  $p = 0.02$ ) por década de evolución, y la presencia de hipogonadismo.

**Conclusiones:** La prevalencia de hipogonadismo es relevante en los varones con infección por VIH, siendo la edad y el tiempo de duración de la enfermedad los únicos factores de riesgo identificables.

## 29

### EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING EN PRÁCTICA CLÍNICA. EXPERIENCIA CON EL CUESTIONARIO CUSHINGQOL

A. Santos, E. Resmini, M.J. Barahona, M.A. Martínez, J. Ybarra y S.M. Webb

Servicio de Endocrinología. Hospital Sant Pau. UAB. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER-ER, Unidad 747). ISCIII. Madrid.

**Introducción:** El síndrome de Cushing (CS) es un proceso invalidante, aunque las posibilidades terapéuticas actuales permiten

ten su control hormonal en la mayoría de casos; a pesar de ello, las consecuencias a largo plazo de haber sufrido un SC, y su efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) son poco conocidas.

**Objetivos:** Evaluar en condiciones de práctica clínica la CVRS en pacientes seguidos por SC mediante un cuestionario diseñado específicamente para estos pacientes (CushingQoL).

**Material y métodos:** Desde finales de 2007, y tras firmar el consentimiento informado, los pacientes con SC que venían control clínico eran invitados a completar el cuestionario CushingQoL (unidimensional, de 12 preguntas) y otro genérico (EuroQoL de 5 dimensiones -5D- y su escala visual analógica -EVA-). A 46 pacientes con el diagnóstico de SC, 40 de origen hipofisario, 30 curados, 9 varones, se les presentaron los cuestionarios EuroQoL y CushingQoL; se correlacionaron los resultados entre sí y con los datos clínicos.

**Resultados:** El resultado de la EVA del EuroQoL en pacientes con SC curado (70 + 19) no se diferenció del de pacientes con SC activo (64 + 22); en cambio el resultado del CushingQoL fue significativamente peor en los pacientes con hipercortisolismo activo (63 + 21 versus 45 + 18,  $p < 0,01$ ). Ambos cuestionarios se correlacionaron de forma significativa, tanto en los pacientes curados, como en los activos y en el grupo global ( $r$  entre 0,635 y 0,648). Al analizar por separado las 5 dimensiones del EuroQoL, solo en "actividades cotidianas" se observó una mayor afectación en el grupo con SC activo que en los curados ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Mientras que con el cuestionario genérico EuroQoL no se observaron diferencias entre los grupos, con el CushingQoL se identificaron resultados peores en pacientes con hipercortisolismo activo que con SC curado. Esto confirma que el cuestionario CushingQoL es útil para la evaluación clínica de los pacientes y más sensible para detectar los problemas que inciden negativamente sobre la CVRS.

*Agradecimientos: Proyecto financiado en parte por la UE (ERCUSYN, PHP 800200)*

## 30

### VALORACIÓN DEL DESPISTAJE BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE CUSHING EN NUESTRO MEDIO HOSPITALARIO

A. Azcárate Villalón, L. Nattero Chávez, B. Santana Durán, A. Gómez Pan y M. Luque Ramírez

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

**Introducción:** Existen tres pruebas consensuadas para el despistaje del síndrome de Cushing, la determinación de cortisol libre urinario (CLU) [sensibilidad (S): 45-71%] en orina de 24 horas, la determinación de cortisol plasmático tras 1 mg de dexametasona (CP1DXM) (S: 95%) y la determinación nocturna de cortisol en saliva (S: 92-100%). La determinación de CLU se realiza tras extracción, pero debido a la laboriosidad de la técnica ésta no se realiza en todos los laboratorios.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo es evaluar la sensibilidad de las dos pruebas de despistaje bioquímico utilizadas en nuestro medio, cortisol urinario de 24 horas sin extracción y CP1DXM en una serie consecutiva de pacientes con confirmación histológica de síndrome de Cushing.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. N = 21 (edad:  $49 \pm 12$  años, rango: 33-71; mujeres: 95%). Nueve (48%) casos de origen suprarrenal y 11 (52%) de origen hipofisario. Revisión de historias clínicas mediante base de datos informatizada recogiendo variables relacionadas con forma de

presentación, actividad hormonal y pruebas bioquímicas de despistaje y confirmación diagnóstica. Cálculo de la S de las pruebas bioquímicas según los diferentes puntos de corte utilizados.

**Resultados:** El valor medio de la determinación de cortisol urinario de 24 horas de nuestros pacientes fue de  $691 \pm 439$  (rango: 10-1760). Utilizando como límite superior de la normalidad para la determinación de la secreción integrada de cortisol urinario de 24 horas  $250 \mu\text{g/dL}$  según el rango de referencia de nuestro laboratorio la S de esta prueba de despistaje fue del 81%. El valor medio de cortisol plasmático tras supresión con 1 mg DXM fue de  $19,4 \pm 11,9$  (rango: 2,8-41). Utilizando como punto de corte un valor de  $5 \mu\text{g/dL}$  la S fue de un 83%. Utilizando un punto de corte de  $1,8 \mu\text{g/dL}$  la S fue del 100%, manteniendo esta sensibilidad con un punto de corte superior de  $2,8 \mu\text{g/dL}$ . Tras la administración de 0,5 mg de DXM cada 6 horas durante 48 horas los pacientes experimentaron un descenso del cortisol urinario de un 52%. Para un punto de corte de supresión de cortisol plasmático de  $5 \mu\text{g/dL}$  la S de la prueba diagnóstica para confirmación bioquímica de síndrome de Cushing fue del 86% y de un 100% para un punto de corte de  $1,8 \mu\text{g/dL}$ .

**Conclusiones:** En nuestro medio la determinación de cortisol plasmático tras 1 mg DXM utilizando un punto de corte de  $1,8 \mu\text{g/dL}$  es más sensible que la cuantificación de cortisol en orina de 24 horas a la hora de detectar pacientes con síndrome de Cushing. Incluso con un punto de corte ampliado a  $2,8 \mu\text{g/dL}$  diagnosticaríamos al 100% de nuestros pacientes. La extracción previa a la determinación de cortisol urinario aparece como necesaria a la hora de mejorar la sensibilidad de esta técnica como método de despistaje en el síndrome de Cushing.

## 31

### UTILIDAD DE HCG EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES GERMINALES INTRACRANEALES

R. Sánchez Ortiga<sup>1</sup>, V. González Sánchez<sup>1</sup>, N. Arias Mendoza<sup>1</sup>, M. Sánchez Pacheco Tardón<sup>1</sup>, P. Sánchez Pellicer<sup>2</sup>, M. Mauri Dot<sup>2</sup>, O. Moreno Pérez<sup>1</sup>, E. Gastaldo Simeon<sup>3</sup> y A. Picó Alfonso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Endocrinología. HGU Alicante. <sup>2</sup>Laboratorio Hormonas. HGU Alicante. <sup>3</sup>Sección Endocrinología Pediátrica. Hospital de la Ribera.

**Introducción:** Los tumores germinales del sistema nervioso central son neoplasias poco frecuentes. El diagnóstico de certeza de dichos tumores es anatomo-patológico, pero una concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) de gonadotropina coriónica humana (hCG) mayor de  $50 \text{ U/L}$  ( $\text{vn} < 0,1 \text{ U/L}$ ) o un ratio hCG LCR/suero mayor de 2 constituyen fuertes indicadores de la presencia de germinoma. Adicionalmente resultados propios han objetivado concentraciones máximas de hCG en LCR de  $0,7 \text{ U/L}$  en sujetos normales.

**Objetivos:** Descripción de cuatro pacientes con tumores germinales intracraniales cuyo diagnóstico se obtuvo mediante determinación de hCG en LCR.

**Resultados:** ver tabla 1 a inicio página siguiente.

**Conclusiones:** En pacientes jóvenes con lesiones supraselares y engrosamiento del tallo hipofisario, es necesaria realizar la determinación de  $\beta$ HCG en LCR y suero para descartar la presencia de germinoma.

Tabla 1. Descripción disgerminoma

	Caso 1 ( $\mu$ 12 a)	Caso 2 ( $\mu$ 23 a)	Caso 3 ( $\mu$ 14 a)	Caso 4 ( $\mu$ 11 a)
Motivo de consulta	Cefalea; hemianopsia bitemporal; descenso agudeza visual; retraso crecimiento; poliuria-polidipsia	Amenorrea secundaria; polidipsia-poliuria; astenia	Retraso crecimiento; polidipsia-poliuria	Retraso crecimiento; poliuria-polidipsia
Imagen (RM/TC)	Lesión expansiva supraselar con calcificaciones y aumento tamaño silla turca; afectación quiasma óptico; captación heterogénea	Lesión hipointensa hipotálamo, junto engrosamiento tallo hipofisario y extensión a neurohipofisis; captación heterogénea contraste	Lesión hipotálamo-hipofisaria que afecta a ambos senos cavernosos; compresión quiasma óptico; deforma III ventrículo	Engrosamiento tallo hipofisario y nódulo captante en tuber cinereum de 7 mm
Estudio hormonal	Panhipopituitarismo; hiperPRL; D. insípida	Panhipopituitarismo; hiperPRL; D. insípida	Panhipopituitarismo; hiperPRL; D. insípida	Panhipopituitarismo; D. insípida
hCG plasma (U/l)	336	8	10.7	7.1
hCG LCR (U/l)	524	21.1	32.6	23
Ratio hCG LCR/plasma	1.5	2.6	2.9	3.2
Biopsia TE	No necesario	Se desestimó	Disgerminoma	Hipofisitis linfocitaria*
Tratamiento	RT + QT	RT + QT	QT + RT	QT+RT
Evolución	Recidiva a los 7 a exitus a los 11 a	Remisión completa tras 24 meses	En tratamiento	En tratamiento

\*El paciente fue inicialmente diagnosticado de hipofisitis linfocitaria en el año 2006. Durante los dos años siguientes se objetivó un aumento progresivo del tamaño tumoral. Se realizó nueva biopsia y estudio de hCG en plasma y LCR, con diagnóstico final de disgerminoma.

## 32

### FALLO FUNCIONAL DEL EJE GH-IGF1 EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA SEVERA: RESULTADOS DE LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ENSAYO CLÍNICO CT27560

G. Cuatrecasas Cambra, M.J. González Hernández, C. Alegre Marçet, G. Sesmilo Leon, M. Puig Domingo, J. Fernandez Solà, J. Cabrera Portillo y Grupo Colaborativo Español

<sup>1</sup>Servicio Endocrinología CM Teknon. Servicios de

<sup>2</sup>Reumatología y <sup>3</sup>Endocrinología. Institut Universitari Dexeus.

<sup>4</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>5</sup>Unidad de Fatiga Crónica.

Hospital Clínic. Barcelona. <sup>6</sup>Merck España, S.A.

**Introducción:** Algunos estudios han demostrado alteraciones en el eje GH-IGF1 en los síndromes fibromiálgicos (FM), no quedando claro si se trata de defectos de secreción de GH o de una situación de resistencia a la misma. CT27560 compara GH junto con triple terapia (IRS, analgesia opioide y amitriptilina) frente a triple terapia sola, en FM.

**Objetivos:** En este trabajo presentamos los datos de la selección de pacientes, en cuanto al status de su eje somatotropo, previo a la inclusión en el ensayo.

**Material y métodos:** Todos los pacientes candidatos (n = 164 mujeres) tenían > 16 puntos dolorosos y puntuación FIQ (impacto de la fibromialgia) > 75. La edad media fue de 50+-9,4 años y el índice de masa corporal de 27,2+-4,1 Kg/m<sup>2</sup>. Aquellos pacientes que tenían 2 valores de IGF1 < 150 ng/ml (-2DE), Hipoglucemia insulínica (ITT) o test de glucagón para secreción de GH > 5 ng/ml y un test de Generación modificada (TG) (2 mg nocturno) con un incremento > 50% del valor basal de IGF1, eran incluidos en el ensayo.

**Resultados:** 19/164 (12,75%) tenían IGF1 > 150 ng/l y 4/164 tenían IGF1 > 250 ng/l. 7/95 tenían ITT < 3 ng/ml (7,36% del total), 15/95 tenían ITT < 5 ng/ml (15,7%), criterio de Deficiencia de GH en el adulto (AGHD). 3 pacientes no respondedores a ITT fueron reevaluados positivamente tras la retirada durante un mes de los antidepresivos. 9/95 tenían GH basal > 5

ng/ml (9,4%), 8/95 TG < 50% de respuesta a la IGF-1 (8,4%) criterios de insensibilidad a la GH. No hubo correlación entre los niveles basales de GH, IGF1, TG y severidad de la FM. No existieron diferencias significativas en valores de IGF-1, respuesta ITT y % respuesta a TG entre centros.

**Conclusiones:** En pacientes con FM, existe una alta prevalencia de disfunción del eje GH-IGF1. La mayoría presentan niveles bajos de IGF-1, aunque la normalidad en la ITT sugiere una cierta insensibilidad a la GH, extremo apoyado por el porcentaje de no respondedores al TG. Algunos pacientes muestran alteraciones bioquímicas típicas de AGHD y podrían ser candidatos a tratamiento sustitutivo convencional.

**Grupo Cooperativo Español:** M. Puig, M.J. Coves, J. Fernández-Sola, F. García, C. Liñán, C. Prats, M. Lage, R. Reino, A. Mera, F. Casanueva, F. Navarro, P. López-Mondéjar, A. Nadal y G. Cuatrecasas.

## 33

### TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A LARGO PLAZO DEL DÉFICIT DE GH EN EL ADULTO

D. Cabo Navarro, A. Lecube Torelló y J. Mesa Manteca

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

**Introducción:** El déficit de hormona de crecimiento del adulto (DGHA) conlleva alteraciones de la composición corporal, mayor riesgo cardiovascular y de fracturas, así como un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Existen, sin embargo, pocos estudios que valoren a largo plazo los efectos del tratamiento sustitutivo.

**Objetivos:** Evaluar a largo plazo los cambios antropométricos, analíticos, de tensión arterial (TA), densitométricos y de CVRS que presentan los pacientes con DGHA tras instaurar tratamiento con GH, y evaluar si existen diferencias cuando el déficit se instaura en la infancia (IInf) o en la edad adulta (IAd).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con DGHA tratados en nuestro centro durante un mínimo de

5 años. Los datos de las distintas variables se han evaluado de forma basal, 1 y 5 años. La CVRS se valoró mediante un cuestionario genérico, la versión española del Perfil de Salud de Nottingham (a mayor puntuación peor CVRS). En el grupo IIInf siempre hubo un periodo de discontinuación del tratamiento antes de su evaluación como adultos.

**Resultados:** 15 pacientes con DGHA (13 varones, 2 mujeres) con una edad media de  $45 \pm 13$  años tratados durante  $7 \pm 2$  años. La edad de inicio del tratamiento fue a los  $37 \pm 13$  años ( $24 \pm 4$  años cuando IIInf y  $46 \pm 8$  años cuando IAd). La dosis administrada fue de  $0,8 \pm 0,5$  mg/día ( $0,76 \pm 0,1$  mg/día si IIInf y  $0,9 \pm 0,7$  mg/día si IAd;  $p = 0,569$ ). Tras el tratamiento, la glucemia en ayunas ( $81,1 \pm 6,5$  mg/dl) aumentó al año ( $92,6 \pm 14,5$  mg/dl;  $p = 0,016$ ) persistiendo mayor a los 5 años ( $92,13 \pm 12,4$  mg/dl;  $p = 0,008$ ). Se observó una disminución de la fosfatasa alcalina a los 5 años (basal  $126 \pm 59$  UI/L, 5 años  $72 \pm 20$  UI/L;  $p = 0,012$ ) así como un aumento de la densidad mineral ósea femoral ( $T_s$  basal  $-2,2 \pm 0,3$  DS,  $T_s$  5 años  $-1,4 \pm 0,7$  DS;  $p = 0,034$ ). No se observaron cambios destacables en el perfil lipídico, TA ni índice de masa corporal. Al analizar por separado a los pacientes IIInf y IAd los resultados fueron similares. Respecto a la puntuación basal de la CVRS, ésta fue significativamente menor en el grupo IIInf en comparación con el grupo IAd, sin variar durante el seguimiento. A los 5 años, el grupo IAd sí presentó una mejoría significativa en la dimensión energía (basal  $66 \pm 33\%$ , 5 años  $26 \pm 35\%$ ;  $p = 0,018$ ) pero no en el resto de dimensiones. Como efectos adversos el 66% de los pacientes presentaron inicialmente retención hídrica, dolor articular y síndrome de túnel carpiano, siempre de intensidad leve y autolimitadas.

**Conclusiones:** En los pacientes con DGHA el tratamiento sustitutivo a largo plazo se traduce en una mejoría significativa de la densidad mineral ósea y de la dimensión energía de la CVRS, con una buena tolerancia a largo plazo.

## 34

### EFEKTOS SOBRE LAS ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) EN PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE) GRAVE

A. Madrazo-Atutxa, S. García-Gómez, M.D. Rincón Ferrari, R. Amaya, F. Murillo-Cabezas, J.F. Martín Rodríguez, A. Soto Moreno, E.M. Venegas Moreno, J. León-Carrión y A. Leal-Cerro

*IBiS Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral CRECER. Laboratorio de Neuropsicología Humana. Universidad de Sevilla.*

**Introducción:** Pacientes que han sufrido un TCE grave y tienen como secuela un déficit de GH presentan alteraciones en alguna de las funciones neurocognitivas que no presentaban los pacientes con TCE de igual gravedad pero sin deficiencia de GH.

**Objetivos:** Determinar si la terapia sustitutiva de GH mejora las funciones neuropsicológicas, así como la calidad de vida en pacientes con TCE grave

**Material y métodos:** Se estudiaron 11 pacientes adultos (6 hombres, 5 mujeres; edad media  $33,73 \pm 12,69$ ) con déficit de GH secundario a un TCE grave según la GCS ( $< 9$ ). Todos los pacientes habían sufrido el TCE al menos un año antes del

comienzo del tratamiento hormonal. Las funciones evaluadas fueron: atención, memoria y funcionamiento ejecutivo, a través de la Batería Neuropsicológica Sevilla (BNS, León-Carrión, 1998). El test de calidad de vida AGDHA (Koltowska-Häggström, 2006) se utilizó para evaluar la bienestar auto-percibido. Se realizaron dos evaluaciones, justo antes de comenzar tratamiento sustitutivo de GH y a los 6 meses y 12.

**Resultados:** Antes de la terapia sustitutiva los pacientes mostraron déficits moderados en atención, funciones mnésicas y funcionamiento ejecutivo comparado con la población normal de referencia. Tras 6 meses de terapia sustitutiva de GH los pacientes mostraron mejoras significativas ( $p < 0,05$ ) en volumen mnésico, funcionamiento ejecutivo y consolidación de nuevos aprendizajes. Asimismo manifestaron una mejora significativa en la calidad de vida.

**Conclusiones:** La terapia sustitutiva de GH a largo plazo mejora las funciones cognitivas y la calidad de vida en pacientes con TCE.

## 35

### HIPOPITUITARISMO EN TCE SEVERO A MEDIO Y LARGO PLAZO (6, 12 Y 18 MESES): ESTUDIO DE PREVALENCIA, FACTORES PREDICTIVOS DE FASE AGUDA Y TARDÍA E HISTORIA NATURAL

S. García Gómez, A. Madrazo Atutxa, M.D. Rincón Ferrari, R. Amaya, F. Murillo-Cabezas, J.F. Martín-Rodríguez, A. Soto-Moreno, E. Venegas-Moreno, J. León-Carrión y A. Soto-Moreno

*IBiS Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral CRECER. Sevilla. Laboratorio de Neuropsicología Humana. Universidad de Sevilla.*

**Introducción:** El hipopituitarismo es una consecuencia del TCE extraordinariamente frecuente (50-60%). Sin embargo no conocemos los mecanismos implicados en su desarrollo ni los factores responsables de su persistencia ni su historia natural.

**Objetivos:** Determinar si existe algún parámetro de lesión primaria o secundaria del TCE durante la fase aguda que represente un factor de riesgo predictivo para el desarrollo de hipopituitarismo a medio plazo (6 meses) o tardío ( $> 12$  meses) y evaluar las persistencias o remisiones de cada uno de los déficits a lo largo de 18 meses

**Material y métodos:** Para el primer estudio, se evaluaron 72 pacientes consecutivamente (61 hombres, 11 mujeres; edad media 31,71, rango 16-69 años), que habían sufrido un TCE grave (GCS  $< 8$ ). El examen endocrinológico, incluidos perfil hormonal basal y reserva de GH tras H.I.I se llevó a cabo 6, 12 y 18 meses tras el TCE. Se usó el análisis de la regresión logística para comprobar si el hipopituitarismo a los 6 meses podría explicarse y predecirse por las variables clínicas y radiológicas tomadas en la fase aguda del traumatismo. Para el segundo estudio, la muestra se incrementó a 89 pacientes (73 hombres, 16 mujeres, edad media 28, rango 16-69) y se les realizó un examen endocrinológico a los 12 meses tras el TCE, realizando los mismos análisis de datos.

**Resultados:** La prevalencia de hipopituitarismo en nuestra muestra fue 48,61% a los 6 meses, y 50,56% al año del TCE y 54,9% a los 18 meses, siendo el déficit aislado de GH el de mayor prevalencia (27,0%). Encontramos que la presencia de hemorragia subaracnoidea (HSA) traumática predice significativamente la deficiencia pituitaria a los 6 y 12 meses ( $c^2$ -tests; ambas  $p < 0,01$ ). Considerando las odds ratios, la probabilidad

de ocurrir hipopituitarismo cuando existió HSA en fase acuda fue de 82% a los 6 meses, y de 76% a los 12 meses.

**Conclusiones:** Según nuestros resultados la presencia de hemorragia subaracnoidea es la lesión que mejor predice la persistencia de hipopituitarismo a medio y largo plazo siendo el déficit aislado de GH el de mayor prevalencia (27.0%).

## 36

### PERFIL NEUROFISIOLÓGICO Y DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS EN PACIENTES CON ACROMEGALIA ACTIVA

A. Leal-Cerro, J.F. Martín-Rodríguez, A. Madrazo-Atutxa, E. Torres Vela, P. Benito López, M.A. Gálvez, A. Soto Moreno, E.M. Venegas Moreno y J. León-Carrión

*IBIS (Institute Biomedicine of Seville). Sevilla.*

**Introducción:** Los pacientes con déficit de GH muestran alteraciones cognitivas, sobre todo en funciones de atención y memoria. En este estudio se examina si los pacientes con acromegalia activa muestran alteración de las funciones cognitivas, medidas con pruebas neuropsicológicas sensibles al daño cerebral. Asimismo se examina la posible relación de las variables cognitivas con variables de calidad de vida (CdV). Como búsqueda de posible alteración neurológica, se examinó a un grupo de estos pacientes con electroencefalografía cuantitativa (QE-EG) y análisis cuantitativo espectral.

**Objetivos:** Screening neurofisiológico y neuropsicológico del paciente con acromegalia activa.

**Material y métodos:** Se estudiaron 12 pacientes acromegálicos de novo (9 mujeres y 3 hombres; edad media = 36, rango = 24-59) con enfermedad activa. El examen QEEG se realizó durante 3 minutos con el paciente en reposo con los ojos cerrados.

Se realizó un análisis espectral por bandas de frecuencias clásicas y se comparó los resultados con una base de datos QEEG de 625 sujetos sanos (Neuroguide Lifespan Normative Database), para obtener desviaciones con respecto a la norma. Además, todos los pacientes fueron evaluados con pruebas neuropsicológicas validadas y baremadas donde se examinó funciones de memoria, atención, funcionamiento ejecutivo, lenguaje y habilidades visuo-constructivas. Se le administró un cuestionario de depresión y otro de CdV específico de acromegalia (Acro-Qol). Los resultados neuropsicológicos fueron comparados con los datos normativos de cada prueba y correlacionados con las puntuaciones en depresión y CdV.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaban cocientes de inteligencia normales. En el QEEG, los pacientes presentaban un descenso significativo de ondas delta (0.5-3.5 Hz) y theta (4-7.5 Hz), predominantemente sobre región cortical posterior. Las bandas rápidas (alfa y beta) mostraron valores normales. El examen neuropsicológico mostró tiempos de reacción significativamente elevados en las tareas de Stroop (puntuación Z mediana = 2,75). Los tiempos en completar otras tareas de funcionamiento ejecutivo también fueron significativamente elevados (Z = 3,9 en Trial Making Test B y Z = 3,2 en Torre de Hanoi). Resultó significativa la puntuación en memoria visual, medida a través de la Figura Compleja de Rey-Osterreich (centil = 15). Estas variables no correlacionaron con las puntuaciones en depresión ni CdV.

**Conclusiones:** Los pacientes presentaron desviaciones significativas en la actividad lenta del EEG en reposo, con respecto a sus pares sanos. Además mostraron déficits en la ejecución de tareas que miden funcionamiento ejecutivo y memoria visual. Estos datos proporcionan evidencia de disfunción neurocognitiva y neurofisiológica en pacientes con acromegalia activa.

*Agradecimientos: M. Gilavert. Novartis Oncología.*

## NUTRICIÓN, OBESIDAD Y MISCELÁNEA

37

### NUTRICIÓN PARENTERAL (NP): CATÉTERES CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA (PICC) UTILIZACIÓN PARA LA NP Y COMPLICACIONES A LO LARGO DE UN AÑO DE SEGUIMIENTO

F. Arrieta, C. Carrero, F. Carabaña, M. Carrasco, M. Alpanés, E. Martínez, J.I. Botella-Carretero, J.A. Balsa, I. Zamarrón y C. Vázquez

HU Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** La vía central nos permite la perfusión de soluciones hipertónicas sin lesionar los vasos, permitiendo el desarrollo de la Nutrición parenteral. Los catéteres de inserción periférica (PICC), nos permiten acceder a la vía central desde una vía periférica. Es un procedimiento fácil de realizar, no precisa de técnicas quirúrgicas ni de pruebas preoperatorias. Pese a ello, es aún poco conocido y utilizado en la actualidad para la NPT.

**Objetivos:** Es analizar la utilización de los catéteres centrales de vía de acceso periférico PICCs para la NPT así como la frecuencia de complicaciones, durante un año de seguimiento 2007-2008 en nuestro hospital

**Material y métodos:** Para ello hemos analizado desde marzo 2007 hasta marzo 2008 el número de pacientes con PICC, hemos registrado la indicación de NPT y utilización del mismo como Nutrición Parenteral domiciliaria (NPD), el tiempo de permanencia, y registro de complicaciones debidas a PICCs.

**Resultados:** El número de PICC puestos durante el año de seguimiento fue de 370 catéteres. El numero total de días de los PICCs fue de 20.220 días, continuando funcionando el 60% de los catéteres al finalizar el periodo de seguimiento. De los 307 catéteres; 108 catéteres han sido utilizados para NP y de ellos 11 para nutrición parenteral domiciliaria (NPD). Hemos encontrado como complicaciones: 20 oclusiones que pudieron ser resueltas, 4 flebitis que no precisaron retirada del catéter, 6 roturas de catéter que fueron reparados y permitieron su funcionamiento, 2 tromboflebitis infecciosas que precisaron retirada del catéter y 5 infecciones documentadas de retirada del catéter.

**Conclusiones:** Por todo ello podemos concluir que los PICCs son de gran utilidad en la práctica clínica para la nutrición parenteral, dada la práctica ausencia de complicaciones (baja tasa de infección y trombosis), fácil manejo del mismo, y resolución de la mayoría de las complicaciones.

38

### INFLUENCIA DEL SOPORTE NUTRICIONAL TEMPRANO SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

J.J. López Gómez, M.D. Ballesteros Pomar, A. Calleja Fernández, A. Vidal Casariego, F. Vázquez Sánchez e I. Cano Rodríguez

Complejo Asistencial de León.

**Introducción:** La desnutrición es frecuente en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y se ha demostrado su impacto en la morbilidad de este. El endocrinólogo debe evaluar al paciente precoz y periódicamente para poder ofrecer las medidas necesarias en las diferentes fases de la enfermedad.

**Objetivos:** Demostrar que la intervención nutricional y su instauración temprana mejoran la supervivencia en los pacientes con ELA.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes en el que se analizaron 46 pacientes (27 hombres y 19 mujeres) con

diagnóstico de ELA, seguidos en el servicio de Neurología del Complejo Asistencial de León de los cuales 25 se encontraban en tratamiento nutricional. Se estudió edad, sexo, fecha de diagnóstico y forma de inicio (espinel o bulbar) de la enfermedad, fecha de entrada en protocolo nutricional, la colocación o no de PEG y su fecha; y la supervivencia. Se estratifica en función de la forma de inicio realizando un análisis de supervivencia de los que están en protocolo nutricional más de 30 días, respecto de aquellos que no entran en éste. Entre los que entran en protocolo se analiza la supervivencia en función de la mediana de retraso de derivación a la unidad de nutrición.

**Resultados:** La mediana de supervivencia de los pacientes en tratamiento nutricional es 873 días (IC 95%: 494,5-1251,5) respecto 214 d en los que no están en tratamiento nutricional (IC 95%: 0-479,3, p = 0,013)

La mediana de retraso en el inicio de tratamiento nutricional en ELA espinal es de 557 días mientras que en ELA bulbar es de 230 días:

En ELA espinal de un total de 15 pacientes los que entraron en protocolo nutricional antes de 557 días tienen una mediana de supervivencia de 325d frente a 181d (p = 0,09)

En ELA bulbar de un total de 10 pacientes los que entraron en protocolo nutricional antes de 230 días tienen una mediana de supervivencia de 435d frente a 177 d (p = 0,38)

En pacientes con ELA bulbar, existe discreto beneficio de la PEG en la mediana de supervivencia (461,0 vs 330 d) mientras que en pacientes con ELA de extremidades no existe diferencia significativa en la supervivencia con PEG.

**Conclusiones:** La entrada de los pacientes con ELA en un protocolo nutricional demuestra un aumento de la supervivencia tanto en el tipo espinal como en el bulbar, de manera altamente significativa.

El inicio de este es bastante tardío sobre todo en el tipo espinal, observándose una mejora, en la evolución, con poca potencia estadística debido al escaso número de pacientes, en los pacientes que comienzan antes tratamiento nutricional.

No se puede demostrar una mejora en la supervivencia en relación con la implantación de PEG debido a que los pacientes que deciden ponérsela son pocos y normalmente lo hacen en estadios tardíos de la enfermedad.

39

### MODIFICACIONES DE LA ACTIVIDAD DEL EJE SOMATOTRÓPICO Y LA GHRELINA COMO DETERMINANTE DE RIESGO DE DESNUTRICIÓN EN LOS ANCIANOS

M. Mora, M. Roca, E. Palomera, M. Puig-Domingo y M. Serra-Prat

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona.

**Introducción:** La desnutrición es un fenómeno muy frecuente en la senectud y su desarrollo puede verse influido por factores hormonales, las comorbilidades asociadas y el estado psicológico.

**Objetivos:** Estudiar la evolución del estado nutricional en ancianos en relación a las modificaciones del eje somatotrópico y la ghrelina.

**Material y métodos:** Estudio observacional de base poblacional, (n = 229 no institucionalizados de > 70 años) seguidos durante 2 años. Se realizó examen físico, MNA-SF, GDS-5, MMSE y estudio hormonal.

**Resultados:** A los 2 años 13% de los hombres y 20% de las mujeres presentaron pérdida de peso > 5%; 18% de los hombres y 39%

de las mujeres presentaron empeoramiento del estado nutricional según MNA-SF. En hombres, una pérdida de peso  $> 5\%$  se asoció con la edad (9,6% entre 70-80 años vs 22,9%  $> 80$  años,  $p = 0,062$ ) y con la depresión (GDS  $> 2$  en 26,2% vs GSD  $< 2$  en 10%,  $p = 0,031$ ). En las mujeres, la pérdida de  $> 5\%$  del peso no se asoció a ninguna de las variables, pero la pérdida de  $> 10\%$  se asoció con depresión ( $p = 0,054$ ) y deterioro cognitivo ( $p = 0,049$ ). En la totalidad de la muestra, los sujetos con ghrelina basal baja ( $<$  primer quintil vs  $>$  primer quintil), presentaron un mayor riesgo de malnutrición (MNA-SF  $< 11$  a los 2 años), y de anorexia, sin observarse cambios significativos en el peso. En los hombres, los niveles basales bajos de ghrelina se asociaron con mayor pérdida de peso y peor fuerza muscular, pero no con el MNA-SF y en las mujeres, se asociaron con un peor estado nutricional pero no con la pérdida de peso ni con la fuerza muscular. Para la totalidad de la muestra, los niveles de ghrelina disminuyeron significativamente a los 2 años (3,5%), tanto en hombres ( $p < 0,001$ ) como en mujeres ( $p = 0,005$ ). En los hombres, la disminución de ghrelina se correlacionó negativamente con la pérdida de peso ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,015$ ), mientras que en las mujeres no se correlacionó con la pérdida de peso pero sí con el cambio en MNA-SF ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,021$ ). En los hombres los valores de GH fueron superiores en los que presentaron mayor pérdida ponderal (4,6 pg/mL en los que perdieron  $> 10\%$  vs 1,7 en los que perdieron  $> 5\%$  vs 0,8 en los que no perdieron peso), a pesar de existir una correlación positiva de ghrelina con IGF-I ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,006$ ). En contraste con los hombres, las mujeres con mayor pérdida ponderal presentaron valores de GH más bajos (0,87 vs 2,4 pg/mL).

**Conclusiones:** La disminución de la concentración de ghrelina plasmática se asocia con empeoramiento evolutivo del estado nutricional en sujetos ancianos. En los hombres cuyo estado nutricional empeora con el tiempo parece existir una hiperactivación del eje somatotrópico, fenómeno que no se observa en las mujeres.

## 40

### EVOLUCIÓN DE ALTERACIONES PSICOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

J.J. Gorgojo Martínez<sup>1</sup>, S. Sánchez Zaldfvar<sup>2</sup>, F. Arias Horcajada<sup>3</sup> y S. Sánchez Romero<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. <sup>2</sup>Departamento de Planificación y Desarrollo de Recursos Humanos.

<sup>3</sup>Unidad de Psiquiatría. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

**Introducción:** La obesidad mórbida (OM) es una enfermedad multifactorial, con influencia de múltiples factores genéticos, fisiológicos y psicológicos. La identificación de indicadores psicológicos pronósticos de pérdida de peso tras la cirugía bariátrica permitiría una mejor selección de los pacientes candidatos a este tratamiento.

**Objetivos:** Los objetivos del presente estudio son conocer la prevalencia de las alteraciones psicopatológicas de los pacientes con obesidad mórbida y criterios de cirugía bariátrica atendidos en nuestro centro, analizar el valor pronóstico de dichas alteraciones en los resultados de la cirugía y estudiar su evolución tras alcanzarse la estabilización ponderal.

**Material y métodos:** 145 pacientes del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (122 mujeres) candidatos a cirugía bariátrica (108 finalmente intervenidos) fueron incluidos en el estudio. El procedimiento quirúrgico fue la derivación biliopancreática de Larrad. Se realizó una entrevista clínica y se aplicaron varias escalas de psicopatología pre y post cirugía: Escala de Depresión de Beck (BDI), Escala de Ansiedad de Beck (BAI), Inventario de Obsesiones-Compulsiones de Maudsley (MOCI),

Escala de Impulsividad de Barrat (BIS), Inventario de Trastornos de la Alimentación (EDI), Test de Actitudes hacia la Comida (EAT), Test de Bulimia de Edimburgo (BITE) y Cuestionario sobre la Figura corporal (BSQ). La severidad de la depresión se evaluó según los puntos de corte validados del BDI. Se realizó una comparación de muestras pareadas entre las puntuaciones iniciales y finales de las pruebas psicométricas y se llevó a cabo un análisis de regresión logística para valorar las variables predictivas de evolución positiva de la cirugía, definida como porcentaje de sobrepeso perdido  $> 50\%$  e IMC final  $< 35$ .

**Resultados:** Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación del BDI, BAI y en las subescalas del EDI, Impulso a la delgadez (EDI-DT) e Insatisfacción corporal (EDI-BD). Para el resto de pruebas psicométricas las diferencias no fueron significativas. En las pruebas iniciales el 38,6% de los pacientes no tenía depresión, el 34,9% tenía depresión leve, el 20,5% tenía una depresión moderada y el 6% tenía una depresión grave. Tras la cirugía el 70,3% no tenía depresión, el 18,8% tenía depresión leve, el 4,7% la tenía moderada y el 6,2% la tenía grave. El análisis multivariado identificó 3 factores predictivos independientes de evolución postquirúrgica: BDI (OR 0,91, IC95% 0,82-1,02), BIS (OR 1,08, IC 95% 1,0-1,16) y EDI-DT (OR 1,18, IC95% 1,0-1,39).

**Conclusiones:** En nuestro estudio las escalas de depresión, ansiedad, impulso a la delgadez e insatisfacción corporal mejoraron tras la cirugía bariátrica en pacientes con OM. Algunas variables psicométricas basales podrían predecir una evolución favorable postquirúrgica de estos pacientes.

## 41

### EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS RESPIRATORIOS EN LA OBESIDAD MÓRBIDA 6 MESES DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

A. Marí Sanchis, A. Campo, R. María Príncipe, C. Silva, F. Rotellar, C. Pastor, G. Frühbeck y J. Salvador

Clinica Universitaria de Navarra.

**Introducción:** La obesidad mórbida se asocia con alteraciones respiratorias sobretodo con un patrón restrictivo siendo su prevalencia del 24%.

**Objetivos:** Estudiar la evolución y los cambios experimentados en el patrón respiratorio y en datos antropométricos de pacientes con obesidad mórbida tras 6 meses de la realización de bypass gástrico proximal

**Material y métodos:** Se han estudiado 75 pacientes (17 varones y 58 mujeres) con obesidad mórbida (IMC: 46,5+ 7,85 Kg/m<sup>2</sup>). En todos ellos se registraron parámetros antropométricos (IMC, circunferencia de cuello, cintura y cadera) y de composición corporal (% de grasa con Bod Pod) así como leptinemia antes y 6 meses después de la cirugía. Asimismo, se realizó espirometría (SensorMedics 2130 System) y determinación de los volúmenes pulmonares mediante plethysmografía corporal. El síndrome restrictivo se definió como capacidad pulmonar total (%CPT) inferior al 80%. Se excluyeron los pacientes con patología respiratoria diagnosticada y con patrón obstructivo. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0

**Resultados:** A los 6 meses de la cirugía se observó una pérdida significativa de peso (IMC final de 33,17+ 5,43  $p < 0,001$ ) con un descenso marcado del % grasa (52,67+ 5,17 a 39,83+ 3,03,  $p < 0,001$ ) así como un descenso en el índice cintura/cadera (0,932+ 0,091 a 0,901+ 0,093,  $p < 0,001$ ). Se produce un descenso absoluto de la leptinemia (61,49+ 30,5 a 23,54+ 17,69 ng/ml  $p < 0,001$ ). Se observan modificaciones significativas en los volúmenes respiratorios: aumento de CPT (de un 91,88+ 10,26 a 97,22+ 11,57 %  $p < 0,001$ ), y de VEF1 (de un 2,963+ 0,71 a 3,145+ 0,78  $p < 0,001$ ) dándose el mayor incremento en el volu-

men de reserva respiratorio (VRE) que pasa de una media de 550 cc a 1190 cc ( $p < 0,001$ ). La disminución de IMC, cintura y masa grasa se acompaña de un aumento de CPT, CVF (capacidad funcional residual) y VRE. Estos cambios se relacionan con la mejoría de parámetros antropométricos y de composición corporal pero no con los que se refieren a la concentración de leptina

**Conclusiones:** El bypass gástrico proximal produce cambios antropométricos significativos y proporciona una evolución favorable parámetros de función respiratoria a corto plazo mejorando significativamente la CPT que determina el síndrome restrictivo que afecta a algunos pacientes.

## 42

### SÍNDROME METABÓLICO E INERCIA CLÍNICA EN PACIENTES QUE DESARROLLAN ICTUS: ESTUDIO ICTUS-AP

J.V. Alfaro González<sup>1</sup>, L. Guirao Sánchez<sup>2</sup>, L. García-Giralda Ruiz<sup>3</sup>, I. Casas Aranda<sup>3</sup>, M.T. Izquierdo Ros<sup>3</sup>, Y. Torralba Yophan<sup>3</sup>, J. Blázquez Álvarez<sup>3</sup>, J.A. Torrecillas Sequí<sup>3</sup>, M. de Pro Chereguini<sup>3</sup> y L. Guirao Egea<sup>4</sup>

<sup>1</sup>CS Archena. <sup>2</sup>CS Alguazas. <sup>3</sup>CS Murcia-Centro.

<sup>4</sup>Facultad Medicina Murcia. Gerencia AP. Murcia. SMS.

**Introducción:** Denominamos síndrome metabólico a la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo (intolerancia hidrocarbonada, HTA, dislipemia,.., obesidad abdominal), que triplica el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

La media de edad de los candidatos a padecer s. metabólico está bajando de forma dramática, situándose el grupo de riesgo en torno a los 35 años, debido a que desde etapas muy tempranas de la vida las personas tienen malos hábitos de alimentación y hacen escaso ejercicio físico.

**Objetivos:** Valorar los cambios de tratamiento para el control óptimo del síndrome metabólico en los 3 años previos al desarrollo de un ictus en pacientes de atención primaria.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional, donde se valoran los controles sobre glucemia basal, tensión arterial, triglicéridos, HDL-colesterol y obesidad abdominal, en los 3 años previos a la instauración de un ICTUS, así como los cambios en el plan terapéutico para adecuar este control a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

**Resultados:** En los 255 registros válidos, la edad media ha sido de 72,4 años (57-96), con un nivel de instrucción alto del 12,55% (11 mujeres y 21 varones), medio del 64,31% (97 m y 67 v) y bajo del 23,14% (39 m y 20 v). En cuanto a la presencia de FRCV, sin tener en cuenta la edad ni el sexo, se observa que ningún paciente tenía menos de 2 factores de riesgo, el 32,94% (45 mujeres y 39 varones) presentaba 3 factores, el 36,08% (52 m y 40 v) tenía 4 factores, y el 12,16% (16 m y 15 v) padecía 5 o más factores de riesgo.

Los pacientes con Síndrome metabólico consumen 3,63 fármacos de media. Los controles durante los 3 años previos al ICTUS sobre la glucemia en ayunas, los triglicéridos, el colesterol HDL, la tensión arterial y la obesidad abdominal, no superaron en conjunto el 16,3 % las recomendaciones de las guías. Finalmente, sólo en el 40,67% de los controles en los pacientes se introdujeron cambios en los tratamientos para mejorar su síndrome metabólico.

**Conclusiones:** La realidad del control de los FRCV para la prevención de ICTUS en nuestro medio es que permanece muy bajo, especialmente en el caso del síndrome metabólico en donde sólo lo consiguen 1 de cada 6 pacientes a lo largo de 3 años.

A la vista de estos resultados, y de que no modificamos los tratamientos en más de la mitad de los pacientes no controlados,

no podemos dejarnos llevar por la inercia clínica y debemos ser mucho más agresivos y contundentes utilizando el arsenal terapéutico para conseguir el control del síndrome metabólico que aconsejan las guías de práctica clínica.

## 43

### COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y VARIANTES DEL GEN DE GHRELINA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

A Jiménez, J.F. Chaves, M. Serra-Prat, E. Palomera, R. Casamitjana, G. Díaz, X. Buquet, M. Mora y M. Puig-Domingo

Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** La ghrelina es una hormona implicada en la regulación de la ingesta, el control de la homeostasis energética y el metabolismo lipídico. El papel de las variaciones genéticas del gen de la ghrelina en la composición corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y el síndrome metabólico no son bien conocidas en humanos.

**Objetivos:** Establecer la relación entre seis SNPs del gen de la ghrelina y diferentes componentes del síndrome metabólico en población española.

**Material y métodos:** Se incluyeron 309 sujetos (151 hombres y 158 mujeres, edad media 76,7+/- 5,4 años). Se recogieron variables antropométricas, niveles basales de ghrelina, perfil lipídico, glicemia basal y se determinó la presión arterial y los siguientes SNPs del gen de la ghrelina: -5010AC (rs26802), -994CT (rs26312), -604GA (rs27647), R51Q (rs34911341), M72L (rs696217), y L90G (rs4684677). Los genotipos se determinaron por PCR y RFLP. El 59,4% (54,9 % en hombres y 61% en mujeres) de los sujetos presentaban síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la IDF.

**Resultados:** No se encontró asociación entre las variables antropométricas, la presión arterial, el perfil lipídico, glucemia basal y ghrelina y los SNPs -994CT, -604GA, -501AC. La presencia M72L C/C se encontró en un 86% de los individuos y su presencia se asoció a una alta prevalencia de hipertensión según los criterios de la IDF (90,4% de los C/C vs 77,5% de los C/A,  $p < 0,05$ ). L90G A/A se encontró en alta prevalencia en la población del estudio (92% sin diferencias entre sexos) y se asoció con mayor frecuencia a un perímetro de cintura diagnóstico de síndrome metabólico (93% de los A/A vs 81,8% de los C/A  $p < 0,05$ ). Los portadores L90G A/A presentaron una tendencia a la presencia de síndrome metabólico ( $p = 0,06$ ).

**Conclusiones:** Las variantes M72L C/C y L90G A/A del gen de la ghrelina se asocian a componentes individuales del síndrome metabólico y L90G A/A exhibe una tendencia a la asociación con el síndrome metabólico en población española.

## 44

### EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LAS MODIFICACIONES METABÓLICAS TRAS TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE AIRE DEPENDIENDO DE LAS PATOLOGÍAS METABÓLICAS PREVIAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

M. Murri Pierri, J.D. Alcázar Ramírez, L. Garrido Sánchez, F. Linde, J. Alcaide, F. Cardona Díaz y F.J. Tinahones Madueño  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

**Introducción:** El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por episodios recurrentes de hipoxia/re-

oxigenación, que parecen promover el estrés oxidativo. Los pacientes con SAHS están asociados a un incremento de la prevalencia de hipertensión, obesidad, dislipemia y diabetes tipo II. El estrés oxidativo parece estar implicado en la génesis de estas enfermedades. La presión aérea positiva continua (CPAP) es un tratamiento que reduce de forma importante el estrés oxidativo de estos pacientes.

**Objetivos:** El propósito de este estudio fue investigar cómo los marcadores de estrés oxidativo y parámetros metabólicos se modifican después de un mes de tratamiento con CPAP dependiendo de las patologías metabólicas previas.

**Material y métodos:** 78 pacientes con SAHS que necesitaban CPAP fueron enrolados en este estudio. Los pacientes fueron clasificados según sus patologías como hipertensión, obesidad y dislipemia. Los pacientes fueron tratados con CPAP y las medidas se hicieron antes y tras un mes de tratamiento.

**Resultados:** La presión arterial diastólica disminuyó de forma significativa tras tratamiento especialmente en pacientes no dislipémicos, obesos e hipertensos ( $p < 0.05$ ). La evaluación de los biomarcadores plasmáticos del estrés oxidativo mostraron un aumento significativo de la actividad enzimática y capacidad antioxidante ( $p < 0.05$ ) tras tratamiento principalmente en pacientes hipertensos y no-dislipémicos. Además, los niveles séricos de lipoperoxídos disminuyeron de forma significativa tras CPAP ( $p < 0.01$ ). Los niveles de insulino resistencia no variaron de forma significativa en ninguna de las patologías estudiadas tras el tratamiento a corto plazo con CPAP.

**Conclusiones:** En conclusión, hubo una mejoría significativa en el estrés oxidativo tras el tratamiento a corto plazo con CPAP especialmente en pacientes no-dislipémicos e hipertensos. Además, la presión arterial mostró una disminución tras CPAP principalmente en pacientes obesos, no-dislipémicos e hipertensos. Los valores de insulino resistencia no variaron significativamente tras CPAP en ninguna de las patologías estudiadas.

## 45

### VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANTROPOMÉTRICOS ALTERNATIVOS COMO MARCADORES DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

L.M. Luengo Pérez, J.M. Urbano Gálvez, M.M. Barba, O. Barbosa, W. Ribeiro, L. Lopes, A. Massalana, V. Escoto y M. Pérez Miranda

*H.U. Infanta Cristina. Badajoz. H. Santa Luzía. Elvas. Portugal.*

**Introducción:** Está demostrada la influencia de la obesidad en las patologías metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas, la calidad de vida y la mortalidad; sin embargo, no sólo el grado de obesidad sino la distribución abdominal de la grasa corporal son los factores que condicionan la morbilidad. Índices antropométricos clásicos como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC) o el índice cintura-cadera pueden no discriminar adecuadamente el incremento de riesgo ocasionado por la obesidad, si bien la circunferencia de la cintura es el más aceptado como factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Dado que la altura es importante en algunos aspectos, como la resistencia insulínica, es preciso tenerla en consideración para establecer de manera más precisa el riesgo cardiovascular.

**Objetivos:** Comprobar y validar la utilidad de parámetros antropométricos alternativos como la relación cintura-altura y cintura-muñeca (complejión) como valor de riesgo cardiovascular (RCV) y metabólico y su correlación con otros FRCV.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en 883 sujetos trabajadores de la población del este de

Portugal, a los que se realizaron las determinaciones de las medidas antropométricas (peso, altura, IMC, CC, circunferencia de la cadera y muñeca y los índices derivados), tensión arterial y analíticas (metabólicas y FRCV), además de registrar sus antecedentes personales y familiares. El riesgo cardiovascular global se calculó según los datos del estudio de Framigham.

**Resultados:** Todos los índices antropométricos, clásicos y alternativos, mostraron correlación significativa desde el punto de vista estadístico con el riesgo cardiovascular, si bien el índice cintura-cadera, seguido de la circunferencia de la cintura y el índice cintura-altura, fueron los más precisos para determinar el RCV. Cuando analizamos los datos por sexos, en ambos casos fue el índice cintura-altura el que mejor estimaba el RCV, seguido de índice cintura-cadera en varones y CC en mujeres.

**Conclusiones:** El estudio realizado muestra que el índice cintura-altura es el índice antropométrico que mejor estima el riesgo cardiovascular tanto en varones como en mujeres, siendo superior al considerado patrón, la circunferencia de la cintura. El índice cintura-altura es fácil de determinar y no incrementa la complejidad de las consultas, dado que la altura se determina de forma rutinaria y una única vez durante el seguimiento de los pacientes.

## 46

### EFECTO DE LA ATORVASTATINA SOBRE LA LP(A) Y LA IL-10

A. Ciudin, C. Hernández Pascual, G. Francisco Expósito, P. Chacón y R. Simó Canonge

*Hospital Vall d'Hebron. Barcelona*

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular debida a la aterosclerosis es la segunda causa principal de mortalidad en el mundo. La aterosclerosis se define actualmente como una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica; estando involucrada la inflamación en todas las fases. Se han identificado factores de riesgo cardiovascular "no-clásicos" que participan en la formación de la placa, uno de ellos siendo la Lp(a)- molécula LDL-like, factor de riesgo cardiovascular independiente. Los efectos de las estatinas, y particularmente de la atorvastatina sobre la inflamación y la Lp(a) son controvertidos.

**Objetivos:** Caracterizar el efecto de la atorvastatina sobre el nivel plasmático de la Lp(a) y los marcadores de inflamación sistémica en pacientes con hipercolesterolemia sin enfermedad cardiovascular conocida.

**Material y métodos:** Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo. 63 pacientes con hipercolesterolemia fueron tratados con placebo, 10mg/día atorvastatina o 40mg/día atorvastatina durante 12 semanas. Niveles plasmáticos de Lp(a) y marcadores de inflamación sistémica (PCR, TNF-alfa receptor, IL-6, IL-10) fueron determinados al inicio, semana 4 y semana 12 en el seguimiento.

**Resultados:** Pacientes del grupo tratado con atorvastatina (10 o 40 mg/día) presentaron al final del estudio niveles significativamente menores de Lp(a) comparado con placebo (10 (1-41) vs 6 (1-38),  $p = 0,02$  y 21 (1-138) vs. 15 (1-103)  $p = 0,04$  respectivamente. En la análisis multivariante los cambios relativos en los niveles de Lp(a) fueron relacionados independientemente con los niveles Lp(a) al inicio y los cambios en los niveles de PCR. No se observaron cambios significativos en los niveles de PCR, IL-6, TNF-alfa receptor. Por el otro lado se objetivó aumento de los niveles séricos de IL-10 en el grupo tratado con atorvastatina (2,14 (0,49-43) vs. 4,54 (0,51-35,7),  $p = 0,01$  y el aumento fue mayor en el grupo tratado con 40mg de atorvastatina. (2,31 (0,77-31) vs. 13,6 (0,51-35,7) y 2,1 (0,49-43) vs. 3,24 (0,69-37,5),  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la atorvastatina administrada durante 12 semanas es eficaz en disminuir los niveles de Lp(a) y en aumentar los niveles de IL-10 en pacientes dislipémicos sin enfermedad cardiovascular conocida. También hemos demostrado la superioridad de la dosis de 40 mg comparado con 10mg sobre los niveles séricos de IL-10 (efecto antiinflamatorio).

47

### DETECCIÓN DE RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS

M.I. del Olmo García, M. Argente Pla, J.F. Merino Torres, R. Cámaras Gómez, A. Pérez Lázaro, P. Abellán Galiana, A. Ramos Prol y F. Piñón Sellés

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos (TNE) presentan con frecuencia receptores de la somatostatina (R-SS). El Octreoscan es una prueba de Medicina Nuclear con capacidad de detectar ciertos subtipos de R-SS (2,3 y 5) que son expresados por estos tumores y cuya captación será independiente de la capacidad del tumor para secretar sustancias.

**Objetivos:** Estudiar las características clínicas y diagnósticas de los pacientes diagnosticados de TNE remitidos al servicio de Medicina Nuclear para realización de Octreoscan.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y unicéntrico sobre los pacientes diagnosticados de TNE a los que se realizó Octreoscan entre los años 1996-2008. En todos los pacientes se recogieron datos demográficos, analíticos, clínicos, diagnósticos, histológicos y terapéuticos. Los resultados se presentan como media (DE).

**Resultados:** Se incluyeron cincuenta pacientes (27 hombres; 54 %). Edad media al diagnóstico 48 años (13,8). La serie incluyó: 19 carcinoides intestinales (38%), 7 paragangliomas (14%), 5 gastrinomas (10%), 5 insulinomas (10%), 3 secretores de ACTH (6%), 2 glucagonomas (4%), 1 somatostatinoma (2%), 3 carcinoides pulmonares (6%), 1 carcinoides gástrico (2%), 1 carcinoides tímico (2%), 2 carcinoides de ovario (4%) y 1 tumor metástasis de estirpe neuroendocrina con primario desconocido. Un 62% (31) de los pacientes presentaban al diagnóstico clínica característica del TNE diagnosticado y 2 formaban parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN1). El tiempo medio desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue de 8,8 meses (13,4). Treinta (60 %) de los pacientes presentaron metástasis durante el seguimiento, 15 las presentaban ya al diagnóstico (30%). De las pruebas de imagen realizadas para la detección del tumor primario la TAC fue diagnóstica en 33 de los 45 realizados (73%); la RMN en 25 de 31 (80%) y el octreoscan en 21 de 28 (75%). En cuanto a las realizadas para la detección de metástasis la TAC fue positiva en 14 de 31 (45%); la RMN en 11 de 19 (58%) y el Octreoscan en 25 de 33 (75%). De los pacientes con metástasis confirmadas, la positividad del Octreoscan asciende a 84%. El Octreoscan resultó positivo para la detección de metástasis en un 44% que resultaron falsos negativos en la TAC.

**Conclusiones:** El carcinoides intestinal fue el TNE más frecuente representando un 38 % de la muestra. Los TNE presentan una alta incidencia de metástasis a lo largo de su evolución (60%) y al diagnóstico (30%). El Octreoscan es una prueba de gran rentabilidad diagnóstica para la detección de metástasis en los TNE.

48

### RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE YODURIAS EN EMBARAZADAS DE TRES ÁREAS GEOGRÁFICAS DE CASTILLA Y LEÓN

M.C. González Mateo, M. Fernández Fernández, L. García Menéndez, M. Vega Valdazo Revenga y Profesionales de AP y AE de CYL

Hospital El Bierzo. Ponferrada.

**Introducción:** Es de sobra conocido que la carencia nutricional de yodo en mujeres embarazadas conlleva serias alteraciones neurológicas en el fruto de la concepción y que la intensidad y severidad de dichas alteraciones se correlacionan con el grado de yododeficiencia materna. Estudios previos realizados en la provincia de León y publicados en el año 2002, demostraban severa yododeficiencia en gestantes de la zona del Bierzo. Desconocíamos la situación de las embarazadas de otras zonas de la Comunidad Autónoma

**Objetivos:** Llevar a cabo un estudio epidemiológico para valorar si existe yododeficiencia en embarazadas de Castilla y León, determinando las yodurias de mujeres en el primer trimestre de embarazo de una zona rural (Ávila), otra urbana (Burgos) y de otra zona con déficit conocido (Bierzo), incluyendo una muestra representativa de embarazadas de cada zona, atendiendo al número de embarazos del año anterior.

Valorar si existen diferencias entre las gestantes que están tomando sal yodada y/o suplementos de yodo y las que declaran no tomar ninguna de las dos.

**Material y métodos:** Encuesta de recogida de datos de identificación, semana de embarazo, ingesta de sal yodada y toma de suplementos farmacológicos con yodo. Determinación de niveles de yodo urinario y creatinina en una muestra de orina de la mañana por el Servicio de Laboratorio de nuestro hospital, con el método de Benotti, con control de calidad interno y externo, este último realizado por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Se excluyeron las mujeres con patología tiroidea diagnosticada. Se encuestaron 1.125 mujeres en primer trimestre de gestación, procedentes de Burgos 411, de Ávila 403 y del Bierzo 311 gestantes.

**Resultados:** Se recibieron 1.105 muestras de orina, la mediana de yodurias fue de 121 mcg/L, con una media de 154 mcg/L, la mediana de las gestantes de Burgos fue de 117 mcg/L, de Ávila de 130 mcg/L y de Ponferrada de 118 mcg/L. Tomaban sal yodada el 40 % y declaraban no consumirla un 55%, suplementos con yodo el 17% y sal mas suplementos el 9%. No se vio mejoría en la media de las yodurias de las mujeres que consumían sal yodada 148 mcg/L pero si en las que tomaban suplementos de yodo 181 mcg/L. Por zonas, el consumo de sal yodada fue mayor en Burgos 47% y menor en Ávila 33%, respecto a los suplementos, el consumo fué muy bajo en Ávila 7% y mayor en Ponferrada 37%.

**Conclusiones:** En el momento actual, existe deficiencia de yodo en embarazadas de diferentes zonas geográficas de Castilla y León en el primer trimestre de la gestación, cuando dicha deficiencia es más sensible para el futuro hijo. Consumen sal yodada menos de la mitad de la población encuestada y con estos datos no parece ser suficiente para remediar dicha situación. Si existe mejoría en las yodurias cuando las mujeres toman suplementos con yodo. Pensamos que es necesario medidas institucionales como campañas y recomendaciones, implicando a los profesionales sanitarios, para mejorar la situación nutricional de yodo de embarazadas y mujeres en edad fértil de la comunidad.

*Estudio auspiciado por la Dirección General de Salud Pública de Castilla y León.*