

Neuroendocrinología

105

ADENOMAS GIGANTES: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS EN NUESTRO CENTRO

M. Fernández Miró, M. Cerdà Esteve, J.J. Chillarón, M.J. Carrera y J. F. Cano

Introducción: Los macroadenomas hipofisarios gigantes se definen como aquellos que se extienden más de 40 mm desde el punto medio del yugum esfenoidal o bien cuando el tumor está a menos de 6 mm del agujero de Monro.

Objetivos: Analizar las características y la evolución de los adenomas gigantes observados en nuestro centro en los últimos 5 años.

Material y métodos: 6 pacientes diagnosticados de adenoma hipofisario gigante desde enero del 2001 hasta diciembre del 2005. Se estudiaron de manera prospectiva las características siguientes: tamaño por resonancia magnética nuclear (RMN), estudio hormonal, clínica acompañante y tratamiento. Tres eran varones y tres mujeres, con una edad media al diagnóstico de 49,3 (21-75) años. Los adenomas gigantes representaron el 24% del registro de pacientes ingresados por macroadenoma hipofisario durante el periodo de estudio.

Resultados:

Edad	Sexo	Tipo de tumor	Diámetro	Clínica	Tratamiento
50	Mujer	PRL 35.200 mU/l	7 cm	Amaurosis ojo izquierdo Hemianopsia temporal ojo derecho Panhipopituitarismo	Quirúrgico Médico
67	Hombre	PRL 91.860 mU/l	5 cm	Disminución de la libido Hemianopsia bitemporal Panhipopituitarismo	Médico
32	Mujer	GH 100 ng/ml IFG-I 517 ng/ml	9 cm	Rasgos acromegálicos Hemianopsia bitemporal Hidrocefalia Panhipopituitarismo	Quirúrgico Médico Radioterapia
21	Hombre	FSH 95,1 mU/ml	5 cm	Amaurosis bilateral	Quirúrgico
75	Hombre	no productor	7,6 cm	Hemianopsia bitemporal Panhipopituitarismo	Quirúrgico
75	Mujer	no productor	5,2 cm	Hemianopsia bitemporal Déficit de gonadotropinas y GH	No tratamiento

Los pacientes con prolactinomas tras el tratamiento médico normalizaron el nivel de prolactina y una reducción del tamaño tumoral > 50%. El paciente que recibió sólo tratamiento con agonistas dopaminérgicos normalizó la campimetría a las tres semanas.

En los otros dos tumores funcionantes en la actualidad no han normalizado la hiperproducción hormonal y en ambos persisten restos tumorales. En cuanto a los pacientes con adenoma gigante no productor: el tratamiento quirúrgico sólo consiguió una reducción parcial del tumor y otro paciente no recibió tratamiento por la existencia de patología concomitante (Enfermedad de Alzheimer).

Conclusiones: En nuestra serie observamos una elevada frecuencia de síntomas neurooftalmológicos (100%) y de déficits hormonales al diagnóstico, siendo la resección quirúrgica completa muy difícil. Creemos, por tanto, necesario un abordaje multidisciplinar de los adenomas gigantes.

De acuerdo con la literatura, nuestros resultados sugieren que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos es de primera elección en los prolactinomas.

106

ADENOMAS HIPOFISARIOS PRODUCTORES DE TSH

I. Quiroga^a, D. Clemente^a, A. Estrella^a, J. Díez^a, J. Alcañiz^a, J. García-Uría^b y J. Estrada^a

Servicio de ^aEndocrinología y de ^bNeurocirugía Hospital Puerta de Hierro.

Los adenomas productores de TSH (TSHomas) representan el 1-2% de los tumores hipofisarios. Nuestro objetivo es describir las características de los pacientes diagnosticados de TSHoma estudiados en nuestro servicio: diez pacientes (6 mujeres y 4 varones) con edades comprendidas entre 33 y 71 años (media 45,2 años). El tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 5,6 años (rango 3-10). La sintomatología inicial fue tirotoxicosis (5 casos), bocio (2), clínica de acromegalia (2) y síntomas visuales (1). Todos los pacientes presentaban niveles elevados de T₄_L (8 casos, media 2,74 ng/dL, rango 1,75-5,39) o T₄_T (2 casos, 21 y 24 mcg/dl). Los niveles de TSH fueron normales o ligeramente elevados en todos ellos (media 3,37 mU/L, rango 1,23-6,21). No hubo respuesta de la TSH tras el estímulo con TRH realizado en ocho pacientes. Se determinó la subunidad α en seis pacientes, encontrándose elevada en cuatro (media 1,54 UI/l, rango 0,86-2,5). Siete pacientes presentaron macroadenomas. Siete tumores producían únicamente TSH, dos TSH y GH, y uno TSH, GH y PRL. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, nueve por vía transesfenoidal y uno por vía subfrontal. La exéresis fue macroscópicamente completa en ocho casos. En el estudio realizado seis semanas tras la cirugía (ocho pacientes) los niveles medios de T₄_L fueron 1,5 ng/dl (rango 1,19 - 1,73), y de TSH 1,97 UI/l (rango 0,68-4,9). Un paciente precisó reintervención quirúrgica por crecimiento del resto tumoral y afectación quiasmática. Tres pacientes recibieron radioterapia convencional (50,4 Gy) entre 2 y 11 meses después de la intervención quirúrgica: dos para control de restos tumorales y uno por recidiva de hipertiroidismo. De los siete pacientes con seguimiento mayor de un año (media 8 años, y rango entre 13 meses y 15 años), cinco presentan función tiroidea normal y en

dos persiste la secreción inadecuada de TSH. De nuestro grupo de pacientes con TSHoma destacamos el diagnóstico tardío, el predominio de macroadenomas y el buen control hormonal aún en casos con cirugías subtotales.

107

ALTERACIÓN DE LA EXPRESIÓN HIPOTALÁMICA DE KISS-1 Y EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE KISSPEPTINA EN MODELOS DE DIABETES EXPERIMENTAL INDUCIDA POR STREPTOZOTOCINA

M. Tena-Sempere, J.M. Castellano, V.M. Navarro, R. Fernandez-Fernandez, J. Roa, E. Vigo, S. Tovar, R. Pineda, E. Aguilar, C. Dieguez y L. Pinilla

Sección de Fisiología. Universidad de Córdoba. Córdoba.

La diabetes no controlada se asocia frecuentemente a disfunción reproductora e hipogonadismo, a través de mecanismos aun no suficientemente aclarados. Muy recientemente, se ha identificado el papel relevante del sistema ligando-receptor KiSS-1/GPR54 en el control central de la función reproductora. Así, los productos del gen supresor de metástasis KiSS-1, denominados globalmente kisspeptinas, a través de su unión al receptor acoplado a proteínas G, GPR54, estimulan muy potentemente la secreción de LH y FSH, y se ha postulado que el sistema KiSS-1 juega un papel esencial en la activación del eje reproductor en la pubertad, y en la integración de señales centrales (neurotransmisores y neuropéptidos) y periféricas (hormonas gonadales) implicadas en la regulación dinámica de la secreción de gonadotropinas. En condiciones de balance energético negativo asociadas a supresión de la función reproductora, tales como la subnutrición y el ayuno, se han descrito alteraciones en la expresión y función hipotalámica del sistema KiSS-1. Sin embargo, no se ha analizado hasta la fecha la posible contribución de alteraciones del sistema KiSS-1 al déficit reproductor observado en diabetes. Con este objetivo, en el presente trabajo hemos analizado las respuestas de LH y testosterona (T) a la administración de kisspeptina-10, así como los posibles cambios en la expresión hipotalámica del gen KiSS-1, en un modelo de diabetes experimental inducida por streptozotocina (STZ) en ratas macho. En la diabetes de corta duración (1 semana tras STZ), los niveles basales de T y las respuestas de LH a la orquidectomía (ORX) fueron significativamente inferiores a las observadas en ratas control. Sin embargo, la administración de kisspeptina-10 a ratas diabéticas indujo respuestas supra-máximas de secreción de LH y T, y normalizó los niveles de LH tras ORX. De modo similar, en la diabetes de larga evolución (4 semanas tras STZ), la kisspeptina-10 indujo potentes respuestas secretoras de LH y T, a pesar de la marcada supresión de sus niveles basales asociada a la diabetes. En términos de expresión, los niveles hipotalámicos de KiSS-1 mRNA fueron significativamente menores en los animales diabéticos de larga duración; una condición que también indujo la atenuación de la elevación de la expresión del gen KiSS-1 que se observa tras ORX en animales control. En resumen, nuestros resultados son los primeros en demostrar que en modelos de diabetes no controlada, junto a la supresión del eje gonadotropo, se produce una inhibición de la expresión hipotalámica de KiSS-1, e indican que la administración exógena de kisspeptina es capaz de rescatar este fenotipo hipogonadotropo. Estas observaciones evidencian la posible implicación fisiopatológica de alteraciones del sistema KiSS-1 en la disfunción del eje reproductor asociada a la diabetes tipo 1; un fenómeno con posibles implicaciones terapéuticas.

Financiado por Proyecto PI042082 (FIS/Instituto de Salud Carlos III).

108

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

M.L. Isidro^a, P. Álvarez-Castro^b, J. Armenta^a, M.J. Iglesias Fernández^a y F. Cordido^{a,c}

^aServicio de Endocrinología, Hospital Juan Canalejo, ^bServicio de Endocrinología, Hospital Virxe da Xunqueira, ^cDepartamento de Medicina, Universidad de La Coruña, La Coruña.

Objetivos: El objetivo de este estudio es conocer las características de nuestros pacientes acromegálicos y evaluar los resultados de la aplicación de los protocolos de tratamiento habituales.

Pacientes y métodos: Se incluyeron todos los pacientes registrados con el diagnóstico de acromegalia (n = 42). Se recogieron datos demográficos, estudio hormonal, función visual y pruebas de imagen al diagnóstico y durante el seguimiento, y tratamientos recibidos.

Resultados: En el 71,4% de los casos la acromegalia se debía a un macroadenoma hipofisario. El 63,2% de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico y el 36,8% recibió tratamiento radioterápico. 35 pacientes están recibiendo tratamiento médico, 11 de ellos como terapia primaria. Aplicando los criterios actuales, la cirugía no ha curado la acromegalia a ninguno de nuestros pacientes. Considerando niveles de IGF-I normales para la edad y sexo como criterio de control de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico ha controlado la enfermedad en el 8,3% de los pacientes operados, mientras que la terapia médica ha controlado la enfermedad en el 71,4% de los pacientes (P <0,05). De los pacientes a tratamiento médico como terapia primaria, en el 45,5% el tumor ha disminuido de tamaño y en el resto no se han producido cambios significativos durante el seguimiento.

Conclusiones: A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento médico, con el tratamiento quirúrgico no en todos los centros se consiguen los resultados publicados en la literatura. Al menos en algunos hospitales quizá debería optarse por el tratamiento médico primario de la acromegalia, si el paciente no presenta afectación visual.

109

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA PERSISTENTE TRAS CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL

M.C. Montañez^a, J. Aller^a, R. Dominguez^a, M. Brito^a, A. Abad^a, N. Palacios^a, I. Millán^b y T. Lucas^a

Servicios de ^aEndocrinología y ^bEstadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Introducción: Los análogos de somatostatina son un tratamiento ampliamente utilizado en el manejo de los pacientes con acromegalia. Consiguen el control de la actividad de la enfermedad en aproximadamente el 60% de los casos. En algunos estudios se ha observado correlación entre los valores de IGF1 y GH previos y la respuesta al tratamiento.

Objetivo: Determinar la eficacia del tratamiento con análogos de somatostatina en nuestra serie de pacientes acromegálicos con actividad persistente tras la cirugía, así como determinar posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudiamos de forma retrospectiva 31 pacientes (21 mujeres) con acromegalia persistente después de la cirugía (IGF1 elevada para la edad y/o GH elevada tras so-

brecarga oral de glucosa (SOG)) que iniciaron tratamiento con análogos de somatostatina entre abril de 1994 y enero de 2005. Se excluyeron los pacientes con un seguimiento menor de 12 meses y aquellos que habían recibido radioterapia hipofisaria previamente. Utilizamos el método de Mann-Whitney para el análisis estadístico.

Resultados: La edad media fue 44,38 años (rango 23-68). 28 eran macroadenomas (18 invasores) y 3 microadenomas (1 invasor). En 19 pacientes se objetivó resto tumoral postquirúrgico en la resonancia magnética. La IGF1 mediana inicial fue 618,70 µg/L (299-3194), la GH basal 3,12 µg/L (0,3-17,9) y la GH tras SOG 2,5 µg/L (0,18-22,4). 20 pacientes iniciaron tratamiento con lanreótido, 7 con lanreótido autogel y 4 con octreótido LAR. El 61,29% (19 pacientes) alcanzó el control de la enfermedad (IGF1 normal para edad) tras un seguimiento medio de 44,5 meses (12-114). Hubo diferencias significativas entre los pacientes que se controlaron y los que no en los valores de IGF1 inicial (569 Vs 877µg/L, p 0,003) y GH basal inicial (2,1 Vs 4,8µg/L, p 0,023). Ninguno de los pacientes con IGF1 mayor de 900 µg/L consiguió controlarse. Se observaron diferencias no significativas entre los dos grupos en los valores de GH tras SOG (2 Vs 3,5µg/L, p 0,083) y en la presencia o no de resto tumoral posquirúrgico (52,6 Vs 70%, p 0,613). No se encontraron diferencias en la edad y el sexo.

Conclusiones: Al igual que en otras series publicadas los análogos de somatostatina consiguieron el control de la enfermedad en aproximadamente el 60% de los pacientes. La IGF1 y la GH basal inicial fueron los principales factores predictivos de la respuesta al tratamiento. La cirugía, aún en los casos en los que no se prevé la resección tumoral completa, puede ser de utilidad con el objetivo de disminuir los niveles de GH e IGF1 y facilitar el control posterior con análogos de somatostatina. En pacientes con niveles muy elevados de IGF1 las posibilidades de control de la enfermedad son mínimas, por lo que consideramos oportuno optar por otra alternativa terapéutica en estos casos.

110

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HORMONALES EN DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO

I. Bernabeu, E. Fernández, I. Pinal, R. Villar, T. Rivero, J.M. García, J.M. Cabezas Agrícola y J. Cabezas Cerrato

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS).

Introducción: El hipopituitarismo congénito es un trastorno raro caracterizado por la deficiencia de hormonas de la adenohipofisis (AH). Suele cursar con signos clínicos al nacimiento (hipoglucemia, ictericia prolongada y micropene) y retraso de crecimiento severo. La RNM puede mostrar ausencia o hipoplasia del tallo hipofisario, un remanente de la AH y una neurohipofisis ectópica en la base del hipotálamo. Suele cursar con panhipopituitarismo, y menos frecuente, y probablemente en disgenesia parcial, con déficit aislado de GH.

Objetivo: Revisar los casos de disgenesia de tallo hipofisario en seguimiento en nuestro Servicio, para conocer clínica de presentación y déficit hormonales más frecuentes en nuestra serie.

Material y métodos: Estudio descriptivo, 13 pacientes (5 hombres, 8 mujeres). Variables: edad al diagnóstico, clínica de debut y déficit hormonal, relacionándolo con la imagen de RNM. Parámetros estadísticos: media, desviación estándar.

Resultados: Edad media al diagnóstico: 8,6 años, DE 6,1 años (4 - 27). 7/13 pacientes (53,84%) panhipopituitarismo (ausencia de tallo en la RNM). 6/13 pacientes (46,16%) presentaban un déficit parcial (4/13 déficit de GH, TSH y FSH/LH, y de es-

tos uno diabetes insípida (DI) central a mayores, 1/13 pacientes déficit de GH y TSH, y 1/13 déficit de GH y FSH/LH). De los 6 con déficit parcial en 2 se visualizaba el tallo, aunque tortuoso y estrecho. Clínica de presentación: 92,3% (12/13 pacientes) talla baja, de los cuales 5 pacientes asociaban hipoglucemia neonatal y 3 asociaban poliuria y polidipsia. El paciente restante (1/13) presentó poliuria y polidipsia aislada. De los 4 pacientes que presentaron clínica de DI, en 3 de ellos no se detectó déficit de ADH.

Conclusiones: Es un trastorno poco frecuente, que en la mayoría de los pacientes de nuestra serie se asocia a un déficit completo de hormonas adenohipofisarias. Clínica de presentación más frecuente: la derivada de un déficit de GH, que es el déficit más constante. Se ha descrito una relación entre la visualización o no del tallo hipofisario en la imagen de RNM con el tipo de déficit hormonal (parcial o completo respectivamente), que se confirma en nuestra serie.

111

CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS DEL PÉPTIDO SIMILAR A GALANINA (GALP) SOBRE LA SECRECIÓN DE LH EN LA RATA: DIMORFISMO SEXUAL Y MÁXIMAS RESPUESTAS EN LA PUBERTAD

J.M. Castellano, V.M. Navarro, R. Fernández-Fernández, J. Roa, E. Vigo, R. Pineda, E. Aguilar, L. Pinilla y M. Tena-Sempere

Sección de Fisiología. Universidad de Córdoba, 14004 Córdoba.

La función del eje reproductor es extremadamente sensible a la magnitud de los depósitos energéticos del organismo. No obstante, los mecanismos y señales responsables del control integrado del balance energético y la función reproductora permanecen, en parte, desconocidos. El péptido similar a galanina (GALP) ha sido recientemente descrito como una señal integradora del estado metabólico y la reproducción. Sin embargo, aunque está bien caracterizada la capacidad de GALP de estimular la secreción de hormona luteinizante (LH) en la edad adulta, hasta la fecha no se ha llevado a cabo un análisis sistemático de los posibles cambios en las respuestas de LH a GALP a lo largo del desarrollo y en función del sexo. Más aun, la influencia del estado energético en las respuestas a GALP, y su posible interacción con otros neurotransmisores implicados en el control de LH, no han sido suficientemente estudiados. Estos aspectos de la fisiología del GALP han sido evaluados en el presente trabajo. La administración central de GALP a ratas macho indujo una elevación dosis-dependiente de los niveles de LH; un fenómeno cuya magnitud (máxima respuesta) y sensibilidad fueron significativamente mayores en el periodo puberal que en el adulto. Por el contrario, el GALP no estimuló la secreción de LH en ratas hembra, salvo por una elevación marginal tras la administración de dosis máximas de GALP en el periodo puberal. Más aun, la androgenización neonatal de ratas hembra no fue capaz de masculinizar el patrón de respuesta a GALP en la pubertad. Del mismo modo, la administración neonatal de estrógenos a ratas macho no modificó la capacidad de GALP de inducir marcadas repuestas secretoras de LH en pubertad. Estudios adicionales, llevados a cabo en ratas macho peripuberales (donde la respuesta a GALP fue máxima), demostraron que la capacidad de GALP de estimular la secreción de LH aumenta en condiciones de stress metabólico (ayuno de corta duración) y que el efecto de GALP sobre secreción de LH es abolido por la inhibición farmacológica de la síntesis de óxido nítrico (NO) pero no es alterado por el bloqueo de los receptores de glutamato NMDA y KA/AMPA. En resumen, nuestros

datos demuestran que el efecto estimulador de GALP sobre la secreción de LH en la rata es dependiente del sexo (superior en machos) y del periodo del desarrollo (máximo en pubertad), no siendo alterado por la manipulación del ambiente esteroideo neonatal. El efecto estimulador de GALP sobre la secreción de LH aumenta en estados de stress metabólico y requiere de la integridad de la neurotransmisión por NO. El estado de máxima respuesta a GALP durante la pubertad en la rata macho podría constituir un mecanismo relevante para la integración del estado energético del organismo y la función reproductora en este periodo crítico de la maduración sexual.

Financiado por Proyecto BFI 2005-07446 (Ministerio de Educación y Ciencia)

112

CRANEOFARINGIOMAS. REVISIÓN DEL TRATAMIENTO Y SUS COMPLICACIONES

C. del Pozo^a, J.L. Maestro de León^b, M. Balsells^a, L. García Pascual^a, M.J. Barahona^a y J. Anglada^a

Servicios de ^aEndocrinología y ^bNeurocirugía. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

Introducción: Los craneofaringiomas son tumores hipotálamo-hipofisarios derivados de restos embriológicos. Aunque benignos, con frecuencia tienen un comportamiento localmente agresivo. Actualmente los diferentes tipos de tratamiento están sujetos a controversia dada la frecuente morbilidad que conllevan.

Objetivo: Evaluar los resultados de los tratamientos efectuados y sus complicaciones en los pacientes con craneofaringioma visitados en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Se han revisado retrospectivamente los 14 pacientes con craneofaringiomas visitados en nuestro Servicio desde enero de 1991 hasta enero de 2006 (4 hombres y 10 mujeres). Dos fueron diagnosticados en la infancia (una mujer a los 9 y un varón a los 6 años) y 12 en la edad adulta (9 mujeres y 3 hombres, entre 24-75 años, edad media $48,2 \pm 15,2$). Cinco habían sido sometidos previamente a algún tipo de tratamiento en otros centros. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico ha oscilado entre 1 y 25 años. Todos los pacientes fueron tratados con cirugía, 3 de ellos en dos y 1 en tres ocasiones. La vía de abordaje fue la craneotomía 17 veces y la transfenoidal en 2. Se colocó itrio radiactivo intraquístico a 2 pacientes y se realizó radioterapia externa después de la cirugía a 7.

Resultados: Sintomatología al diagnóstico: alteraciones visuales en 12 pacientes (85,7%), cefalea en 10 (71,4%), diabetes insípida en 3 (21,4%), trastornos cognitivos en 2, amenorrea en 2 mujeres y galactorrea en una. La localización del tumor fue supraselar en 11 (78,6%), intra y supraselar en 2 (14,3%) y exclusivamente intraselar en 1 (7,1%). Seis eran quísticos (42,9%) y 8 (57,1%) mixtos. La extirpación fue aparentemente completa tras la primera cirugía en 4 pacientes y de ellos, 2 presentaron recurrencia. Una paciente murió a los 2 años de la cirugía tras una hemorragia cerebral. El resto tienen la enfermedad localmente controlada al final del periodo de observación. Las deficiencias hormonales aparecidas postratamiento fueron panhipopituitarismo en 8, diabetes insípida en 9 y deficiencia exclusiva de gonadotropinas en 1. Sólo una paciente no presenta ningún defecto hormonal. Respecto al momento del diagnóstico, las alteraciones visuales empeoraron en 6 (42,9%), mejoraron en 2 (14,3%) y no mostraron cambios en 6 (42,9%). Dos pacientes presentaron hidrocefalia que precisó la colocación de un shunt de derivación, y 4 tienen alteraciones cognitivas manifiestas aparecidas después del tratamiento.

Conclusiones: La cirugía seguida o no de radioterapia permite controlar la enfermedad en la mayoría de los casos, pero las se-

cuelas postratamiento son muy frecuentes. Se pone en evidencia la necesidad de investigar cual es el tratamiento más eficaz y que condicione menos efectos secundarios.

113

DESCRIPCIÓN Y UTILIDAD DE UNA VERSIÓN CORTA DEL TEST DE RESPUESTA AGUDA AL OCTREÓTIDO EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS

M. Giménez^a, J. Nicolau^a, R. Casamitjana^b, G. Sesmilo^a, E. Palomera^c, M. Serra-Prat^c, I. Halperin^a y M. Puig-Domingo^a

^aEndocrinología Hospital Clínic Barcelona, ^bCentre de Diagnòstic Biomèdic Hospital Clínic Barcelona, ^cUnitat de Recerca Hospital de Mataró.

La respuesta aguda de GH a una dosis única de octreótido ha sido utilizada en los últimos años en muchos centros para valorar la posible utilización de análogos de somatostatina (AnSS) en el tratamiento prequirúrgico de pacientes acromegálicos. En su versión originalmente descrita y comúnmente utilizada la prueba dura 6 horas.

Objetivo: Evaluar la respuesta decremental de GH tras octreótido descrita en el test clásico de 6 horas con el fin de definir un test corto igualmente informativo.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 26 pacientes acromegálicos (19 mujeres y 7 hombres con edad media de $52,6 \pm 13,1$ años) no tratados previamente con AnSS, en los que se realizó un test de octreótido (100µg s.c.) con muestreo horario para GH durante 6 horas. Se calculó el nadir de GH (GH_{nad}) y se estudiaron las correlaciones entre el mismo y los diversos valores obtenidos a lo largo de la prueba.

Resultados: El GH_{nad} se obtuvo en todos los pacientes 2 horas después de la inyección de octreótido, con un descenso medio de $75,9\% \pm 24$ respecto al valor basal de GH; el 84% de los pacientes mostraron un decremento > 50% respecto al valor basal, 11% entre 25-50%, y 4% (2 pacientes) < 25%; 16 pacientes (62%) alcanzaron un GH_{nad} < 5 ng/ml, 4 (15%) entre 5-10 ng/ml, 5 (20%) entre 10-25 y 1 (3%) > 50 ng/ml. Existió una correlación positiva entre los valores de GH a las 2 horas (GH_{nad}) y el resto de las determinaciones incluyendo el último punto a las 6 horas (r_s 0,97, 0,98, 0,97, 0,96 a las 3h, 4h, 5h y 6h; $p < 0,0001$). La prueba en su versión reducida tuvo un coste 60% inferior a la versión clásica.

Conclusiones: En la valoración de respuesta a AnSS en pacientes acromegálicos, La determinación de GH basal y 2 horas después de la administración s.c. de octreótido, es igualmente informativa que la prueba clásica de 6 horas con determinaciones horarias. Si se considera necesario realizar esta prueba, el test corto es aconsejable por su mayor sencillez, comodidad para el paciente y menor coste.

114

DETERMINACIÓN ÚNICA DE GH EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPOPITUITARISMO POST TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

A.I. Castro¹, M. Lage¹, R. Peinó¹, M. Lorenzo¹ y F. Casanueva¹

¹Departamento de Medicina, Sección de Endocrinología, Hospital Provincial de Conxo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Universidad de Santiago de Compostela.

Estudios recientes sugieren que el déficit de hormonas hipofisarias y, en particular el déficit de GH, como consecuencia de un traumatismo craneoencefálico (TCE) podría ser más frecuente de lo que se pensaba. La elevada incidencia de TCE en

los países industrializados y el hecho de que el hipopituitarismo no dependa de la severidad del traumatismo, hace necesario facilitar el diagnóstico de posible deficiencia de GH en estos pacientes.

Objetivo: Demostrar que mediante el test de estimulación de secreción de GH denominado GHRH + GHRP-6, una única extracción a los 30 minutos tras el estímulo nos ofrece la misma información diagnóstica que la realización de toda la curva con extracciones cada 15 minutos durante 1 hora.

Material y métodos: A partir de un grupo no seleccionado de pacientes atendidos en la Unidad de Urgencias de nuestro Hospital en los años 1995-2003, diagnosticados de TCE de cualquier grado de severidad e ingresados durante más de 24 horas por esa causa, se evaluaron 83 pacientes a los cuales se le realizó un estudio bioquímico y hormonal basal. Para estudiar la secreción de GH se les realizó el test GHRH + GHRP-6 con extracciones para determinación del valor de GH a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras estímulo.

Resultados: Si para el diagnóstico tenemos en cuenta el valor de GH en el minuto 30 en vez del valor del pico, de los 83 pacientes 6 mostraron GHDA, en 54 la secreción de GH es normal y 23 pacientes mostraron un diagnóstico incierto en cuanto al diagnóstico de déficit de GH. Solamente en 5 pacientes esta consideración cambió su clasificación bioquímica de normal (teniendo en cuenta el pico de GH) a diagnóstico incierto (teniendo en cuenta el valor al minuto 30)

Conclusión: Una única determinación del valor de GH a los 30 minutos tras estimulación con el test GHRH+GHRP-6 permite establecer el diagnóstico de deficiencia de GH en pacientes que han sufrido un TCE, lo cual facilita en gran medida el estudio epidemiológico de estos pacientes debido a su gran número y a las condiciones particulares en las cuales se encuentran.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una beca de colaboración de Pfizer y Fundación MMA Investigación Médica

115

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) EN PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE) GRAVE: ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES TEST

A. Soto-Moreno^a, M. Rincón-Ferrari^b, S. García^a, E. Venegas^a, A. Pumar^a, A. León Justel^c, J.M. Flores^b, F. Murillo^b y A. Leal-Cerro^a

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición, ^bUnidad de Cuidados Críticos y Urgencias, ^cServicio de Laboratorio. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción: Los pacientes con TCE son una población de riesgo para el desarrollo de hipopituitarismo, estimándose que entre el 30-60% desarrollan algún tipo de déficit del eje hipotálamo hipofisario. Excepto para la deficiencia de GH, el diagnóstico es fácil de realizar. La deficiencia de GH exige estudiar la reserva hipofisaria de GH mediante un test de estimulación. La hipoglucemia inducida con insulina (HII) es el test mejor estandarizado aunque en los pacientes con TCE existen bastantes contraindicaciones y su realización está desaconsejada. El objetivo de nuestro trabajo es valorar la capacidad diagnóstica de dos test alternativos (test de glucagón y test combinado GHRH+GHRP-6) frente a la HII.

Material y método: En 52 pacientes adultos con TCE grave (GSC < 8) ocurrido al menos 12 meses antes del estudio, se han realizado tres test consecutivos con intervalos no inferior a 72 horas en el siguiente orden: (1) *Test de glucagón.* Glucagón 1 mg s.c. con extracciones a los 90, 120, 150, 180, 210 y 240

minutos para determinación de GH, y glucosa. (2) *Test combinado GHRH+GHRP-6.* GHRH (Geref^a), 100 mg junto con GHRP-6^b 100 mg en bolo i.v. con extracciones a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos para determinación de GH. (3) *HII.* Insulina regular 0,05-0,15 UI/kg en bolo i.v. y extracciones a los 0, 30 y 60 minutos para GH y glucemia con el objetivo de conseguir glucemia < 40 mg/dl. En 10 pacientes no se realizó el test de hipoglucemia por contraindicación (episodios de epilepsia post-traumática). Los valores de GH utilizados para el diagnóstico de déficit severo de GH son los establecidos en la bibliografía para cada uno de estos test (glucagón, pico máximo < 3 ng/ml; combinado, pico máximo < 10 ng/ml; HII pico máximo < 3 ng/ml).

Resultados: En 22 pacientes de los 51 en los que se realizó el test de glucagón la respuesta se consideró anormal (43,1%), en 8 de los 52 a los que se les hizo el test combinado la respuesta fue < 10 ng/ml (15,3%) y en 13 de 42 donde se realizó HII, la respuesta fue patológica (31%).

Conclusión: Considerando la variabilidad de los resultados entre los tres test, concluimos que el diagnóstico de la deficiencia severa de GH en pacientes que han tenido un TCE es controvertido si se considera su diagnóstico sobre la base de la realización de un único test y/o sobre la base de decidir cual/es debería ser el adecuado.

116

EL BALANCE ENERGÉTICO NEGATIVO Y LA LEPTINA REGULAN LA EXPRESIÓN DE NEUROMEDIN-U EN LA PARS TUBERALIS DE RATA

S. Tovar^a, M.J. Vázquez^a, R. Nogueiras^a, L. Williams^b y C. Diéguez^a

^aDpto Fisiología. Facultad de Medicina. USC. ^bEnergy Balance and Obesity Division, Rowett Research Institute, Aberdeen, United Kingdom.

Introducción: Neuromedin U fue aislado por primera vez de espina dorsal de cerdo. Es una molécula altamente conservada de la que existen 2 formas moleculares NMU-8 (octapéptido) y NMU-25 (la forma completa). En la rata los altos niveles de NMU se encuentran en el núcleo supraquiasmático y en la *pars tuberalis* de la hipófisis. La administración central de NMU estimula el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, suprime la ingesta, incrementa la actividad locomotora, temperatura corporal...etc

Objetivo: El objetivo del presente estudio es identificar mejor los factores centrales que influyen en la expresión de NMU en la *pars tuberalis*.

Material y métodos: Ratas *Sprague-dawley* mantenidas en ayuno y tratadas icv con leptina, ghrelin o vehículo. La expresión de NMU fue medida usando hibridación *in situ* cuantitativa y ribosondas específicas para NMU y receptor de NMU (NMU-R2).

Resultados: La expresión de NMU en la *pars tuberalis* de la rata se elevaba durante el ayuno. La administración de ghrelin no tenía efectos en los niveles de expresión de NMU, pero con el tratamiento con leptina se observó que disminuía la expresión de NMU de una manera dosis-dependiente y tiempo-dependiente. La expresión del NMU-R2 no cambió con ninguno de los tratamientos.

Conclusión: Estos resultados sugieren que la expresión de NMU en la *pars tuberalis* está regulado a la alta en estados de balance energético negativo, y que este cambio puede estar mediado por la variación en los niveles de leptina. Estos resultados demuestran una unión entre balance energético y expresión de NMU en la *pars tuberalis* hipofisario.

117

ESTUDIO COMPARATIVO EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING: MICRO VERSUS MACROADENOMAS

E. Fernández, I. Pinal, R. Villar, J.M. Cabezas Agrícola, M. Rivero, I. Bernabeu, J.M. García y J. Cabezas-Cerrato
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción: La enfermedad de Cushing (EC) suele ser por tumores selares < 1 cm, pero entre un 4-10% suele ser por macroadenoma (MA). Escasas series publicadas comparando los dos tipos han hallado diferencias en ciertos parámetros (ACTH, supresión tras dexametasona- DX-,...) y tasas de curación.

Objetivo: Analizar la clínica y perfil hormonal de pacientes con micro (mA) vs MA de nuestro Servicio.

Material y métodos: 22 pacientes con EC, seguidos desde 1984. 15 pacientes (14 mujeres y 1 hombre) con mA y 7 MA (6 mujeres y 1 hombre). Variables: edad al diagnóstico, clínica de presentación, RNM, cortisoluria (CLU), cortisol plasmático (Cp) y ACTH basales, % de supresión de Cp tras 8 mg. de DX en dosis única, realización de cateterismo de senos petrosos, cirugía y curación. Análisis estadístico: SPSS (versión 13). Resultados presentados como medias y DS y medianas y rango intercuartil; las diferencias se analizaron mediante el T. Mann-Whitney para muestras independientes (nivel de significación estadística $p < 0,05$).

Resultados: No existieron diferencias significativas en cuanto al sexo y edad. El 100% presentaba fenotipo cushingóide, el 18,2% (4), alteraciones menstruales, todos mA, 1 (mA) cefalea hemisférica (4,5%), y otro hipotiroidismo. Se realizó cateterismo en 3 (2 mA y 1 MA). No existieron diferencias significativas en CLU, Cp, ACTH, y % de supresión tras 8 mgrs de DXM. Suprimieron más del 50% 17 (6 MA y 11 mA) y 2 > 90%(mA). Se realizó cirugía vía transesfenoidal (TF) en todos los mA y en 5 de los MA (71,4%). Se curaron el 80% de los mA y 80% de los MA operados (ns; $p = 0,284$). 2 pacientes con mA (13,3%) y 1 MA (20%), presentaron panhipopituitarismo secundario a la cirugía.

Discusión: Como en otras series no hubo diferencias en la presentación clínica y no encontramos las diferencias halladas en la literatura en CLU, ACTH, supresión con DX y curación tras la cirugía, que no fueron estadísticamente diferentes entre los mA y los MA. La razón podría estar en el escaso número de MA respecto a otras series

118

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA HOMOCISTEINEMIA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE CUSHING

L. Choque, J. Nicolau, M. Puig-Domingo, I. Halperín y G. Sasmilo

Endocrinología Hospital Clínic. Barcelona.

Objetivo: Estudiar las concentraciones de homocisteína y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de Cushing (SC) al diagnóstico y un año tras curación bioquímica.

Métodos: Se estudiaron 16 pacientes con SC diagnosticados en nuestro centro en los últimos 5 años en el marco de un estudio prospectivo. Al diagnóstico y al año tras curación bioquímica se recogieron datos clínicos (peso, talla, perímetro de cintura, historia de tabaquismo) y datos analíticos (perfil lipídico, glucemia, homocisteinemia y ácido fólico). Las concentraciones basales de homocisteína y ácido fólico

se compararon con las de 16 sujetos sanos comparables en sexo y edad

Resultados: Se evaluaron 16 pacientes con SC al diagnóstico y se obtuvieron datos de seguimiento en 11 de ellos (3H/8M), de edad media 37 años (12-59). La etiología del SC fue hipofisario en 7 casos, suprarrenal en 3 y ectópico en 1. El IMC descendió significativamente al año tras curación ($29,3 \pm 5,7$ vs $26,4 \pm 5,4$, $p = 0,02$). El perímetro de cintura también descendió ($97,3 \pm 20,5$ vs $88,3 \pm 17,8$, $p = 0,02$). La homocisteinemia en pacientes con SC fue superior a la de controles ($9,3 \pm 1,0$ vs $5,6 \pm 1,3$, $p = 0,003$) mientras que las concentraciones de ácido fólico fueron comparables en ambos grupos. La homocisteinemia en pacientes con SC no varió significativamente durante el seguimiento ($9,3 \pm 1,0$ vs $9,1 \pm 1,2$, $p = ns$) ni tampoco las concentraciones de ácido fólico. Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos tampoco se modificaron de forma significativa tras 1 año de curación.

Conclusiones: Los pacientes con síndrome de Cushing presentan hiperhomocisteinemia en comparación con controles, no obstante las concentraciones de homocisteína no se modifican tras un año de curación de la enfermedad. El IMC y el perímetro de cintura descienden tras la curación del SC mientras que las concentraciones de colesterol total, LDL, HDL y los triglicéridos no varían de forma significativa.

119

EVALUACIÓN DE UN ENSAYO ALTAMENTE SENSIBLE PARA LA DETERMINACIÓN DE LA IGF-1 Y LA RESPUESTA DE LA GH A LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN SUJETOS SANOS

A. Durán, N. García de la Torre, J.A. Díaz, P. de Miguel, N. Pérez, P. Martín, A. Charro y F. Hervás

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivo: Evaluar las concentraciones plasmáticas de IGF-1 y la respuesta de la GH a la sobrecarga oral de glucosa (SOG) mediante una técnica altamente sensible (quimioluminiscencia) y compararlas con un método inmunoradiométrico más utilizado habitualmente.

Material y métodos: 19 sujetos (10 mujeres y 9 varones) con edades comprendidas entre 25 y 57 años fueron evaluados con la determinación de las concentraciones basales de IGF-1 y la supresión de GH tras 75 g de glucosa. Tanto las concentraciones de IGF-1 como de GH se midieron con un ensayo sensible inmunoradiométrico (IRMA) y con una técnica altamente sensible (quimioluminiscencia).

Resultados: La concentración media de IGF-1 en los sujetos sanos fue de 153 ± 65 $\mu\text{g/l}$ (rango 85-386) medida con IRMA y de 144 ± 56 $\mu\text{g/l}$ (rango 80-275) medida con quimioluminiscencia. El nadir medio de GH tras SOG medido por IRMA fue de $0,39 \pm 0,27$ ng/ml (rango 0-1,2). El nadir medio de GH tras SOG medido por quimioluminiscencia fue de $0,17 \pm 0,27$ ng/ml (rango 0-1). Uno de los sujetos tuvo un nadir de 0,89 y 0,8 ng/ml medidos por IRMA y quimioluminiscencia respectivamente, por encima del corte de 0,33 ng/ml propuesto recientemente. Otro sujeto presentó un nadir de GH de 1.2 y 1 ng/ml medido por IRMA y quimioluminiscencia respectivamente, por lo que según el punto de corte tradicional de 1 ng/ml sería clasificado como acromegalia mediante IRMA pero no así con quimioluminiscencia. Dos sujetos presentaron niveles de GH a los 120 minutos de 3,3 y 1 ng/ml, y de 3 y 2,4 ng/ml medidos por IRMA y quimioluminiscencia respectivamente; sin embargo tenían nadires a los 30 y 60 minutos por debajo de 1 ng/ml con ambos ensayos.

Conclusiones: Sería aconsejable medir la supresión de GH tras SOG con una técnica altamente sensible como la quimioluminiscencia. Esto no implica que haya que disminuir el punto de corte más allá de 1 ng/ml ya que existen sujetos sanos que no suprimen por debajo de 0,33 ng/ml. En nuestro grupo de sujetos sanos el nadir de GH no es equivalente al tiempo 120 minutos como se ha sugerido previamente, por lo que consideramos que la SOG con extracciones cada 30 minutos sigue siendo el gold estándar para la supresión de GH.

120

EXPERIENCIA CLÍNICA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS EN EL AREA SANITARIA 7 DE LA COMUNIDAD DE MADRID

I. Moraga^a, N. García de la Torre^b, P. de Miguel^b, J.A. Díaz^b, A. Durán^b, E. Lecumberri^b y A. Charro^b

^aServicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Móstoles, Madrid. ^bServicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivo: Analizar el grupo de pacientes acromegálicos seguidos en el área sanitaria 7 de la comunidad de Madrid para determinar las características clínicas y la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se recogieron datos retrospectivos procedentes de 30 pacientes referentes a características demográficas, síntomas, campimetría visual, imagen radiológica hipofisaria, niveles plasmáticos de GH e IGF-1, déficits hormonales asociados y tratamiento quirúrgico, radioterápico y farmacológico.

Resultados: Se incluyeron datos procedentes de 30 pacientes (9 varones y 21 mujeres) con una edad media al diagnóstico de 42,4 años (18-62) desde 1965 hasta diciembre de 2005. Todos los casos de hipersecreción de GH fueron debidos a un adenoma hipofisario. De éstos la gran mayoría fueron macroadenomas (20 macroadenomas, 4 microadenomas, 6 pacientes con radiografía simple de silla turca cuyo tamaño tumoral no pudo ser determinado previamente al tratamiento). 26 pacientes (86,6%) fueron tratados quirúrgicamente, todos ellos vía transesfenoidal, excepto uno cuyo abordaje fue transcranial. 13 pacientes (43,3%) recibieron radioterapia. 23 pacientes (76,6%) recibieron tratamiento farmacológico (1 paciente agonistas dopaminérgicos, 16 análogos de somatostatina y 5 pegvisomant tras fracaso a análogos de somatostatina). La curación (niveles de GH basales o tras sobrecarga oral de glucosa menores a 2 ng/ml, niveles de IGF-1 normales y RMN sin evidencia de recidiva ni restos tumorales) se obtuvo únicamente en 6 (20%) pacientes (2 de ellos tratados sólo con radioterapia convencional, 3 tratados quirúrgicamente y un último tratado con cirugía transesfenoidal seguida de radiocirugía). De los 24 pacientes con acromegalia activa 17 (70,8%) se controlaron (niveles de IGF-1 dentro de la normalidad) con tratamiento farmacológico (1 con agonistas dopaminérgicos, 4 con pegvisomant y 12 con análogos de somatostatina). Finalmente 7 pacientes (23,3%) mantienen acromegalia activa con niveles elevados de IGF-1.

Conclusión: En nuestra población se obtuvo una baja tasa de curación comparada con los datos publicados en la literatura. Este hecho hace necesaria la utilización de tratamiento farmacológico en la mayoría de los casos. A pesar de las opciones terapéuticas disponibles existe una minoría de pacientes en los que no se consigue la normalización de los niveles de IGF-1, por lo que habría que plantear otras posibilidades como la asociación de fármacos con distintos mecanismos de acción.

121

EXPERIENCIA DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN EL DÉFICIT DE GH DEL ADULTO (DGHA) EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA. 1999-2005

E. Lecumberri, N. Pérez, P. de Miguel, A. Duran, N. García de la Torre y M. Martín de Santolalla

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

Objetivo: Conocer la evolución de nuestros pacientes adultos en tratamiento con GH.

Método: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con déficit de GH del adulto. Se analizaron datos clínicos, antropométricos y analíticos al inicio y al final del estudio.

Resultados: El diagnóstico de DGHA se realizó utilizando 2 tests de estímulo (hipoglucemia insulínica y glucagón) excepto los 3 casos de craneofaringioma diagnosticados en la infancia. Desde 1999 se han tratado 19 pacientes durante 5,6 (2,1) años –media (DE). De ellos 2 lo suspendieron (uno por debut de diabetes mellitus tipo 2 y otro por lesión cerebral benigna). La edad es de 39,2 (12,6) años y el 47,1% son mujeres. El 94,1% presentan déficit hormonal múltiple siendo la causa más frecuente Tumor hipofisario en un 41,2%. El 64,7% presentan el déficit desde la infancia. La dosis media que reciben los pacientes es de 0,365 (0,38) mg, manteniendo unos niveles de IGF-I de 230,8 (143,7) ng/dl. Al inicio del estudio la puntuación media del test de calidad de vida específico (AGHDA) arrojó una puntuación de 10,7 (5,77) puntos y al final de 4,41 (3,10) -p < 0,007, el IMC se incrementó de 25,9 (3,8) a 28,6 (3,9) kg/m² -p < 0,001; el índice cintura-cadera lo hizo de 0,87 (0,09) a 0,90 (0,07) -p < 0,05; la impedanciometría (realizada en el 64,7%) varió: masa grasa 27,3(9,6) a 23,9 (12,4)%, masa magra 47,1 (11,6) a 52,3(14,5)% y agua corporal total de 34,2 (8,5) a 36,2 (9,9)% -p > 0,05; Perfil lipídico: HDLc 59,1 (15) a 59,2 (13,2) mg% -p > 0,05, LDLc 116,7 (33,5) a 122,6 (35,4) mg% -p > 0,05 y triglicéridos de 88,2 (38,9) a 122 (56,5) mg% -p < 0,05; Metabolismo hidrocárbónico: glucemia basal de 83,2(9,8) a 87,5(12) mg% -p > 0,05 y HbA1c de 3,9 (0,5) a 5,1 (0,4)% -p < 0,05; no hubo cambios significativos en las cifras de TA sistólica y diastólica. Excepto en los 2 casos en los que se retiró el tratamiento no se produjeron efectos secundarios significativos.

Conclusión: El tratamiento con GH del adulto es en general bien tolerado y aceptado por el paciente, con evidente mejoría en la puntuación de los test de calidad de vida. En nuestro estudio aunque hay una tendencia al aumento de la masa muscular y agua corporal total, con disminución de la masa grasa, quizá por el tamaño de la muestra, no resultó significativo. El incremento en los niveles de HbA1c y TG aunque dentro de la normalidad requiere ser estrechamente vigilados en el seguimiento de nuestros pacientes.

122

EXPRESIÓN DIFERENCIAL SOBRE MATRICES DE CDNA DE GENES RELACIONADOS CON AGRESIVIDAD EN ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

M.A. Martínez Brocca^a, C. Castilla^b, A. Soto Moreno^a, C. Sáez^b y M.A. Japón^b

^aEndocrinología. ^bAnatomía Patológica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

La predicción del comportamiento biológico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (AHNF) atendiendo a criterios radiológicos e histológicos resulta difícil en la práctica clínica, lo que dificulta el seguimiento postquirúrgico de

los mismos. El uso de matrices (arrays) de cDNA permite el análisis de los perfiles de expresión de muestras clínicas y la identificación de genes expresados diferencialmente. Con el objeto de estudiar marcadores con potencial pronóstico en el AHNF, empleamos matrices de cDNA para identificar genes con expresión diferencial entre AHNF de baja o elevada agresividad, seleccionados de una serie consecutiva de 60 AHNF intervenidos en nuestro centro durante el periodo 1998-2005. Los criterios seguidos para clasificar un tumor como agresivo fueron la invasión de estructuras vecinas o afectación del SNC (grados de Hardy III ó IV) y/o evidencia de crecimiento del tumor o de los restos postquirúrgicos durante el seguimiento. Se marcaron cDNAs procedentes de AHNF agresivos y no agresivos, y se hibridaron sobre matrices de cDNA (Superarray Bioscience, ref. HS-007 y HS-009) conteniendo 192 genes relacionados con invasividad y angiogénesis. Un grupo de genes obtuvo una expresión normalizada entre 1,5 y 3,9 veces mayor en los adenomas agresivos respecto a los no agresivos. Entre ellos encontramos factores de crecimiento y sus receptores (KGF, HGF, PDGFa, TGFb1, TGFb3, FGFR2, FGFR3), quimiocinas (CXCL1, CXCL4), metaloproteasas (Meth1, MMP9) y otras proteínas relacionadas con la adhesión y migración celular (osteopontina, ephrina A2, integrina b3, cadherina 5). Concluimos que la expresión diferencial de estos genes puede estar implicada en la patogénesis del AHNF y colaborar a una presentación clínica de mayor agresividad.

123

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON CRANEOFARINGIOMA Y GERMINOMA

G. Sesmiló, L. Choque, I. Halperin y M. Puig-Domingo
Servei Endocrinologia, Hospital Clínic, Barcelona.

Objetivo: Determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipopituitarismo secundario a craneofaringioma y germinoma hipotalámico en comparación con dos grupos: 1) sujetos sanos y 2) pacientes con hipopituitarismo de otra causa.

Métodos: Se estudiaron pacientes con hipopituitarismo secundario a tratamiento de craneofaringioma o germinoma hipotalámico seguidos en nuestro centro. Se recogieron datos clínicos (peso, talla, historia de tabaquismo) y datos analíticos (perfil lipídico, glucemia, leucocitos y proteína C reactiva ultrasensible). Se estudiaron los mismos parámetros en un grupo de sujetos sanos comparables en edad. Se estudió también un grupo de pacientes con hipopituitarismo secundario a causas distintas de craneofaringioma o germinoma, cushing y acromegalia, comparables en sexo y edad con el grupo de pacientes.

Resultados: Se incluyeron 14 pacientes: 11 craneofaringiomas/3 germinomas, 4 mujeres y 10 hombres, de 36 ± 13 años de edad (rango: 23-68). El IMC fue de $32 \pm 8,5$ kg/m², un 30% de los pacientes presentaba sobrepeso y un 60% obesidad. Un 50% presentó hipercolesterolemia (colesterol > 200 mg/dL), un 31% LDL colesterol > 160 mg/dl, y un 43% de pacientes presentó HDL < 40 mg/dl. Un 57% de pacientes presentó hipertrigliceridemia. En la comparación de resultados entre pacientes con craneofaringioma-germinoma, pacientes con hipopituitarismo de otras causas y sujetos sanos, los pacientes con craneo-germinoma presentaron mayor IMC aunque sin diferencias significativas respecto a los otros dos grupos (32 ± 8 , 28 ± 3 y 27 ± 6 respectivamente, $p = 0,17$). Los pacientes con craneo-germinoma presentaron menor HDL colesterol (45 ± 12 , 55 ± 4 y 57 ± 17 mg/dL, $p = 0,04$) y mayor trigliceridemia (195 ± 20 , 126 ± 18 y 84 ± 21 mg/dL, $p = 0,002$) sin diferencias entre grupos en la concentración de LDL-colesterol. Las concentraciones de prote-

ína C reactiva ultrasensible fueron superiores en los dos grupos de pacientes con hipopituitarismo respecto a controles sanos ($4,0 \pm 2,6$, $4,1 \pm 3,1$ vs $1,7 \pm 2,5$ mg/dL, $p = 0,006$).

Conclusiones: Los pacientes con hipopituitarismo secundario a craneofaringioma o germinoma presentan elevada prevalencia de sobrepeso, obesidad y alteraciones lipídicas propias del síndrome metabólico. Asimismo, las concentraciones de triglicéridos son superiores y las de HDL-colesterol son inferiores a las de pacientes con hipopituitarismo de otras causas y controles sanos. Los pacientes con hipopituitarismo presentan concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible superiores a las de controles sugiriendo un estado de inflamación crónica.

124

FUNCIÓN ADENOHIPOFISARIA TRAS ACCIDENTES NEUROLÓGICOS SEVEROS*

C. Aragón^a, D. Peñalver^c, I. Pavón^c, G. García Romero^a, M. del Álamo^b, R. García-Leal^b, S. Monereo^c y C. Varela^a

Servicios de Endocrinología^a y Neurocirugía^b, Hospital Universitario Ramón y Cajal y Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Getafe^c. Madrid.

Existe creciente interés por el estudio de la función adenohipofisaria tras episodios neurológicos graves, como traumatismos craneoencefálicos (TCE), hemorragias subaracnoideas (HSA) y accidentes vasculares cerebrales (AVC). Una reciente serie ha encontrado una incidencia de hipopituitarismo del 22%.

Objetivo: Este estudio descriptivo, colaborativo y de corte transversal evalúa la función adenohipofisaria en pacientes que han padecido accidentes neurológicos graves.

Métodos: Entre dos Hospitales de Madrid se reclutaron 49 pacientes que habían sufrido TCE, HSA o AVC. Además del tipo de evento se midió su gravedad con la escala del coma de Glasgow (GCS) al ingreso. Como estudio endocrinológico, se hicieron determinaciones basales de cortisol, LH, FSH, testosterona/estradiol, TSH, T4 libre, prolactina e IGF-1. Además se practicaron pruebas de estimulación con hipoglucemia insulínica (glucagón + Nuvacthen a aquéllos que rechazaron la hipoglucemia o cuya situación clínica la desaconsejaba), LHRH y TRH. También se interrogó a los pacientes sobre clínica hipofiso-gonadal y se les sometió a cuestionarios sobre calidad de vida (QoL-AGHDA y SF-36). El análisis estadístico se hizo por SPSS 10.0. Los resultados se expresan como porcentaje o Media \pm DS.

Resultados: 13/49 fueron mujeres (26,5%). La edad en el momento del evento fue de $36,6 \pm 14,7$ años. TCE fueron 44 (89,8%), HSA 3 (6,1%) y AVC 2 (4,1%). La puntuación en la GCS fue $11 \pm 4,3$. Se encontraron niveles bajos de T4 libre en 1 caso, de cortisol basal en 3 (6,1%), de testosterona en 4 (8,2%) y de IGF-1 en 14 casos (28,6%). No se encontraron alteraciones en las determinaciones basales de estradiol ni de prolactina. En las pruebas de estímulo, la respuesta del eje hipofiso-tiroideo y del eje hipofiso-suprarrenal fue normal en todos los casos. Cinco pacientes, de los cuales 3 fueron hombres y 3 mujeres, presentaron respuesta deficitaria en la prueba de LHRH y, de ellos, sólo una mujer refirió clínica sugerente de alteración de este eje. Las pruebas de estímulo de GH mostraron déficit en 23/49 pacientes (46,9%). No se pudo demostrar asociación significativa entre la gravedad del evento neurológico y la aparición de déficit de GH. Varios ítems de calidad de vida mostraron correlación con los niveles de IGF-1 y/o la respuesta de GH a estímulo.

Conclusiones: Nuestros resultados concuerdan con los publicados en que tras accidentes neurológicos severos existe hipofunción adenohipofisaria, siendo la más frecuente la del eje somatotropo, seguida por la del eje hipofiso-gonadal.

*varios pacientes incluidos han sido previamente publicados.

125

HIPERPROLACTINEMIA Y SU TRATAMIENTO: ENCUESTA SOBRE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

S.M. Webb^a y J. Calaf^b^aS. Endocrinología y Nutrición. ^bS. Obstetricia y Ginecología. Hospital San Pau, UAB, Barcelona.

Objetivos: El objetivo de esta encuesta que ha contado con el auspicio de la SEEN y la SEGO es valorar la actitud frente a la hiperprolactinemia de los especialistas que más la tratan.

Métodos: Se ha realizado una encuesta de 22 preguntas y respuestas múltiples a 262 especialistas a nivel nacional, siendo el criterio de selección, endocrinos (E) o ginecólogos (G) que vean al menos 1 un nuevo paciente (pte) al mes. El 67% de los encuestados son E y el 33% G.

Resultados: La media de ptes que ven al mes es similar en E y G n = 10 (siendo nuevos 2,5 de media). Más del 66% señala 20-40 años como el grupo de edad mayoritario al diagnóstico. La principal causa de consulta es alteración menstrual (61,5% de los E y 34,9% de los G), además en los G, la infertilidad es señalada por el 26,7%, igual que la galactorrea. La mayoría de ptes de los G no vienen derivados de otra especialidad, mientras que en los E el 55,5% señala que entre el 25 y el 75% de los pacientes vienen derivados de otros especialistas, ginecólogos principalmente. La causa de hiperprolactinemia difiere: para el 52,3% de los G es más frecuentemente idiopática y para el 40,8% de los E es microprolactinoma. Para instaurar tratamiento el 46,5% de los G se basan en las cifras de prolactina mientras que el 43,1% de los E se basan en la presencia de clínica. En ambos casos los agonistas de la dopamina son el tratamiento elegido con más frecuencia y a la hora de escoger fármaco el aspecto más valorado es la eficacia: 48,8% de los G y 67,8% de los E, siendo la seguridad el segundo ítem más puntuado. El tratamiento de elección es la cabergolina: 85,5% de los E y 64,7% de los G y el 22,4% de estos utilizan quinagolida. La mayoría de E modifica su tratamiento si la pte está en edad fértil y desea concebir: 64,4%, mientras que el 70,6% de G no lo modifican; en estos casos el fármaco de elección es la bromocriptina: 74,6% y 41,4% de E y G respectivamente, pero su pauta posológica es la que menos facilita el cumplimiento: 73,6% de E y 62,8% de G opinan que dos veces la semana es la más adecuada y una vez al día es seleccionada por 37,2% de G y 25,9% de E, siendo la pauta de 2-3 veces al día escogida por <1%. El tiempo de duración de tratamiento oscila para la mayoría de G entre 6 y 12 meses, mientras que para los E está en más de 2 años.

Conclusiones: La hiperprolactinemia es una patología que es abordada de distinta forma por G y E.

126

HIPOGLUCEMIA COMO FORMA DE DEBUT DE DÉFICIT IDIOPÁTICO AISLADO DE ACTH

M. Penín, M. Iglesias, J. Armenta, L. Isidro, F. Cordido y O. Vidal

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Introducción: El déficit aislado de ACTH es una forma infrecuente de insuficiencia adrenocortical secundaria. Su diagnóstico se realiza demostrando una producción basal de cortisol reducida, con disminución de la concentración plasmática de ACTH, estimulación de la producción de cortisol tras un estímulo prolongado con ACTH, y normalidad de la secreción de otras hormonas hipofisarias.

Su clínica es similar a la de la insuficiencia adrenocortical primaria, sin hiperpigmentación. Ocasionalmente se asocia a hipotiroidismo primario, y se han descrito varios casos en los que la hipoglucemia era una de sus manifestaciones.

Caso clínico: La paciente es una mujer de 30 años, sin antecedentes de interés, en el percentil 75 de talla y peso y sin alteraciones en la menstruación. Durante aproximadamente un año antes de la consulta sufre cefalea en banda, no pulsátil, asociada a sudoración y visión borrosa, especialmente en ayunas, que coincidían con cifras de glucemia capilar en el momento de los síntomas entre 50-60 mg/dl. Se realizó ingreso hospitalario para descartar hipoglucemia de ayuno. La paciente sufrió una hipoglucemia (clínica y analítica) 52 horas tras iniciar la prueba (cuadro 1). La insulinemia y péptido C en el momento de la hipoglucemia fueron indetectables. Se hizo entonces el diagnóstico de hipoglucemia hipoinsulinémica, descartándose la existencia de un insulinoma, la administración exógena de insulina y la toma de sulfonilureas (que, además, fueron indetectables en orina). En condiciones basales (extracción previa al ayuno), la cortisolemia fue 3,24 µg/dl (valores normales 5-25); y la ACTH 5 pg/ml (normal 9-46). La función tirotrópica, gonadotropa, somatotropa y lactotropa sin alteraciones. Se realizó, unos días tras el ayuno, un estímulo corto con ACTH con los resultados del cuadro 2: Se realizó una RMN cerebral (dirigida al área hipotálamo-hipofisaria) que descartó la existencia de alteraciones en dicha zona (Imagen 1). En tratamiento sustitutivo glucocorticoide desde el alta hospitalaria, la paciente está asintomática desde entonces.

Conclusiones: Aunque la hipoglucemia de ayuno es relativamente frecuente en pacientes con déficit combinados de hormonas hipofisarias, no se puede descartar que sea la forma de debut de un déficit aislado de hormona adrenocorticotropa.

127

LA COMORBILIDAD DE LA ACROMEGALIA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL GENERAL

T. Antón, P.J. Pinés, C. Aragón, R. Sanchón, E. Martínez. A. Paniagua y C. Varela

Endocrinología y Nutrición Hospital Ramón y Cajal.

La acromegalia es una enfermedad infrecuente con muchas comorbilidades: metabólicas, cardiovasculares, respiratorias, tumorales y esqueléticas.

Objetivo: Estudio retrospectivo de prevalencia de las distintas comorbilidades en una población de pacientes acromegálicos y la relación entre su frecuencia y los valores hormonales obtenidos al diagnóstico o al final del seguimiento.

Métodos: En el año 2005 se obtuvieron 36 historias clínicas de los 82 pacientes acromegálicos registrados en nuestro servicio. Se recogió sexo, edad al diagnóstico, GH basal, GH nadir en la SOG e IGF-1 (expresado como porcentaje respecto al máximo normal) al diagnóstico y al final del seguimiento. Se recogieron también las terapias recibidas. Se consideró curados a los pacientes con IGF-1 normal y GH nadir en SOG < 1 ng/ml o < 2 ng/l según método utilizado. Se buscaron: déficit hipofisarios, HTA, ICC, HVI, DM, SAOS, bocio, S. túnel carpiano, artropatía, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, valores máximos de LDL máximo y triglicéridos.

Resultados: De los 36 pacientes, 22 fueron mujeres (61%) con edad al diagnóstico de 44 ± 15 años. La GH basal media al diagnóstico fue 29,2 ng/ml y el IGF-1 del 214% respecto al máximo normal. 28 pacientes (77%) fueron tratados inicialmente con cirugía transesfenoidal, quedando curados 7 (25%). Otros 7 (19,4%) recibieron análogos de somatostatina más cirugía, quedando curados 4 (57%). Como tratamiento de 2ª línea, el más usado fue radioterapia convencional, (15 casos),

quedando curados 5 (33,3%). Los 3 tratados con radioterapia esterotáxica alcanzaron criterios de curación. En el resto se usó tratamiento médico: análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos o pegvisomant. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (47%), DM (47%), déficit hipofisarios (41%), hipercolesterolemia (44%), y tumores benignos (41%). Menos frecuentes fueron la HVI (22%), la artropatía (16%), la hipertrigliceridemia (25%) y los tumores malignos (5,6%). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con o sin comorbilidades en el valor medio de GH basal, GH nadir ni IGF-1, tanto al principio como al final del seguimiento. Tampoco hubo diferencias significativas en las comorbilidades entre aquellos pacientes que alcanzaron criterios de curación y los que no.

Conclusiones: La distribución por sexos y la edad al diagnóstico coinciden con la publicada por el Registro Español de Acromegalia. Las curaciones tras cirugía transesfenoidal fueron del 25%, inferiores a las esperadas según estudios publicados por hospitales con amplia experiencia neuroquirúrgica. Los resultados de la radioterapia convencional son discretos, lo que hace énfasis en la indicación actual de técnicas esterotáxicas fraccionadas o en el empleo alternativo de tratamientos médicos. La frecuencia de comorbilidades es similar a la encontrada en otros estudios. No se ha encontrado ninguna variable hormonal que pueda predecir la aparición de comorbilidades.

128

MARCADORES DE FIBRINOLISIS, MOLÉCULAS SOLUBLES DE ADHESION, CITOCINAS Y FUNCTION ENDOTELIAL EN ADULTOS CON HIPOFISITARISMO Y DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

J.M. Gómez, M. Sahún, R. Vila, P. Domènech, P. Catalina, J. Soler y L. Badimón

Introducción: En pacientes adultos con deficiencia de GH se ha observado aumento de la mortalidad cardiovascular y que su sustitución mejora los cambios ateroscleróticos.

Objetivo: Valorar los marcadores de fibrinólisis, moléculas solubles de adhesión, citocinas y función endotelial en adultos deficiencia de GH antes y después de 1 año de tratamiento.

Métodos: Estudiamos 10 pacientes con deficiencia de GH, 5 hombres y 5 mujeres (45,6 ± 10,4 años) antes y 1 año después de la sustitución con GH, comparándolos con un grupo control, 9 hombres y 16 mujeres. Todos ellos eran, normotensos, no fumadores y sin diabetes mellitus. Se valoró: antropometría, composición corporal, glucosa, insulina y péptido-C, fragmentos trombina anti-trombina y dímero-D determinados por ELISA; IGF-I por RIA; proteína C reactiva por inmunonefelerimetría; selectina-E, selectina-P, *soluble intercellular cell adhesion molecule-1*, *soluble vascular cell adhesion molecule-1*, interleucina-6 and *monocyte chemoattractant protein-1* por ELISA. La evaluación de la función endotelial *in vivo* mediante Doppler.

Resultados: En los pacientes con deficiencia de GH y sin sustitución las concentraciones de insulina, péptido-C y triglicéridos y de selectina-E fueron más elevadas que en controles, 26,1 ± 11 frente a 10,7 ± 6,2 ± g/L, p = 0,0001; los marcadores de fibrinólisis, moléculas solubles de adhesión y citocinas fueron similares en los 2 grupos así como la reactividad vascular. Tras 1 año de tratamiento con GH no encontramos cambios en los diferentes parámetros estudiados.

Conclusión: Los adultos con deficiencia de GH tiene alteraciones en las moléculas de adhesión y no se evidencia el efecto beneficioso de la GH sobre los marcadores relacionados con la función endotelial.

129

NIVELES DE HORMONAS PITUITARIAS EN PACIENTES CRÍTICOS TRES DÍAS DESPUÉS DE UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

J.M. Flores^a, M.D. Rincón^a, S. García^a, M. Ale^a, A. León-Justel^b, A. Pumar^c, F. Murill^a y A. Leal-Cerro^c

^aUnidad de Cuidados Críticos, ^bServicio de Laboratorio y ^cUnidad de Endocrinología y Nutrición.

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivo: Conocer los niveles de hormonas hipofisarias en la fase aguda de pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico grave (TCEG).

Método: El presente estudio se han incluido 136 TCEG. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 16 y 65 años inclusive, estancia en UCI superior a 48 horas y mujeres no embarazadas. Se consideró TCEG aquellos pacientes con un valor de 8 o menor de la escala de Glasgow Coma Scale (GCS) tras reanimación adecuada. Los criterios de exclusión fueron: un valor de 3 puntos de la GCS con presencia de midriasis bilateral reactiva u otros signos clínicos y/o complementarios indicativos de muerte cerebral tras reanimación adecuada. Se recogieron las variables demográficas, mecanismo lesional y la mortalidad. En las mujeres se recogió su historia menstrual. Se definió el tipo de lesión craneal según la Traumatic Coma Data Bank (TCDB) y las siguientes escalas de gravedad: APACHE II en el 3º día de evolución e Injury Severity Scale (ISS). La valoración hormonal se realizó siempre el día tercero tras la lesión traumática e incluyó las siguientes determinaciones basales: testosterona total (hombres), estradiol (mujeres), cortisol, T4 libre, IGF-I, prolactina, FSH, LH, ACTH y TSH. También se determinaron los valores plasmáticos de transferrina, albúmina, pre-albúmina y proteína ligada a retinol, para valorar el estado nutricional del paciente en el momento del estudio.

Resultados: La mediana de edad fue de 28 años, predominando el sexo masculino (90,4%). El GCS fue de 7 (3-8), APACHE II de 13 e ISS de 29. Los accidentes de circulación (61,7%), sobre todo los de motocicleta (36,7%), y la precipitación de altura (25%) fueron los mecanismos lesionales más frecuentes. La distribución del tipo de lesión cerebral, según la TCDB, fue: Lesión tipo II (33%); lesión tipo III (22,8%); lesión tipo IV (2,2%); lesión masa evacuada quirúrgicamente (34,6%) y lesión masa no evacuada quirúrgicamente (7,4%). La mortalidad fue de 15,4%. En relación a los factores que pueden influir en el desarrollo de lesión cerebral secundario encontramos la hipertermia (39%), la hipotensión arterial (30,1%) y la anemia (27,9%). Todos los pacientes sufren hipoproteinemia en la fase aguda de la enfermedad. Respecto a los déficit hormonales hipofisarios estudiados los más frecuentes fueron el déficit de FSH (61,5%) y el de LH (68,9%), seguido de lhipoprolactinemia (38,5%). Respecto a las hormonas periféricas las más afectadas fueron: testosterona (91,7%), estrógenos (66,7%) e IGF-I (66,1%). Considerando alteración del eje hipofisario cuando existía un déficit de hormona periférica con un valor normal o bajo de su hormona hipofisaria correspondiente, encontramos que los ejes más afectados fueron el gonadotropo (63,7%), y el somatotropo (66,1%). Sólo el 8,8% presentaron alteración del eje tirotrópico, siendo casi nulo el porcentaje de pacientes con déficit del eje corticotropo (0,7%).

Conclusiones: El déficit de hormonas hipofisarias en la fase aguda del TCEG es frecuente, y se plantea si estas alteraciones son un fenómeno específico del TCE o por el contrario es un epifenómeno relacionado con la lesión crítica.

130

PERSISTENCIA DE LA ALTERACIÓN EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES CON SÍNDROME DE CUSHING "CURADO"

M.J. Barahona¹, N. Sucunza¹, J. Farrerons², P. Lluch², T. Puig³, A.M. Wägner¹ y S.M. Webb¹

Servicios de ¹Endocrinología, ²Medicina Interna y ³Epidemiología. Hospital de Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción: Aunque se ha descrito una alteración en la composición corporal en el síndrome de Cushing activo (mayor masa grasa, menor contenido mineral óseo y masa magra), no es tan conocida la composición corporal en pacientes tras normalización del hipercortisolismo a largo plazo.

Objetivo: Evaluar la composición corporal en pacientes con remisión a largo plazo del síndrome de Cushing, y compararla con la de controles con edad media e índice de masa corporal similares.

Pacientes y métodos: Hemos evaluado de forma consecutiva a 27 mujeres con remisión del síndrome de Cushing a largo plazo (20 tumores hipofisarios y 7 de origen adrenal) y 9 controles, en los que la composición corporal se determinó por DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry).

Resultados: El tiempo medio de curación en estas pacientes es de 12 ± 6 años, y su edad media actual de $52 \pm 13,4$ años. El índice de masa corporal medio (IMC) es de $28,7 \pm 6,5$ Kg/m² (con un 62% de las pacientes con un IMC > 25), y un perímetro medio de cintura de $95 \pm 14,4$ cm (66% de las pacientes con cintura > 88 cm). Al compararlos con los primeros 9 controles disponibles, los pacientes con síndrome de Cushing tienen menor masa libre de grasa (masa magra + contenido mineral óseo) ($40,2 \pm 6,3$ Kg vs $45,7 \pm 8,7$ Kg, $p = 0,049$), con una tendencia a menor masa magra absoluta ($38,3 \pm 6,1$ Kg vs $43,6 \pm 8,6$ Kg, $p = 0,051$) y tendencia a mayor porcentaje de masa grasa en el tronco ($42,4 \pm 8,6$ vs $36,5 \pm 9,6$, $p = 0,091$); no se encontraron diferencias en el perímetro de la cintura, masa grasa total y contenido mineral óseo. Cuando se compararon pacientes con síndrome de Cushing de origen adrenal con aquellos con tumores de origen hipofisario, no se detectaron diferencias en composición corporal ni antropometría, a pesar de una mayor duración de la remisión de la enfermedad en el grupo de origen adrenal ($18,12 \pm 3,5$ vs $10,8 \pm 5,5$ años, $p = 0,006$).

Conclusión: A pesar de la normalización a largo plazo del hipercortisolismo, estos resultados preliminares muestran una alteración en la composición corporal en mujeres que han tenido un síndrome de Cushing.

Financiado por una beca FIS 05/0448.

131

PREVALENCIA DE CALCIO CORONARIO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA CURADA Y NO CURADA

N. Sucunza^a, M.J. Barahona^a, G. Pons-Lladó^b, R. Leta^b, A.M. Wägner^a, T. Puig^c, S. Llagostera^d y S.M. Webb^a

Servicio de Endocrinología^a, Cardiología^b, Epidemiología^c y Cirugía Vascular^d. Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de arteriosclerosis coronaria en una cohorte de pacientes con acromegalia seguidos en nuestro centro desde 1982.

Métodos: De un total de 70 pacientes, hasta el momento se registraron retrospectivamente los datos clínicos de los primeros

29 pacientes a los que se les realizó una tomografía computarizada con detectores múltiples (TCDM) con un equipo Toshiba Aquilion 64. Se realizaron cortes para la detección y cuantificación de calcio coronario y tras la administración de contraste yodado, se realizó una coronariografía no invasiva. Las imágenes fueron reconstruidas con cortes de 0,5 a 1mm. La cuantificación del calcio fue valorada con el índice de Agatston y el riesgo de padecer cardiopatía isquémica fue estimado considerando el percentil de dicho índice en relación con la población general de la misma edad y sexo, considerando un riesgo significativo percentiles > 75. Los datos fueron comparados entre los pacientes curados (GH < 1,0 µg/L 2 horas tras SOG e IGF-1 normal para edad y sexo) y no curados.

Resultados: La edad media de los pacientes era de $51,7 \pm 13,6$ años, el IMC de $27,5 \pm 3,6$ Kg/m² y 55% eran varones. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 13 (1-28) años y el 72,4% (N = 21) de los pacientes cumplía criterios de curación. Los factores de riesgo cardiovasculares observados fueron tabaquismo (20,6%), hipertensión (20,7%), diabetes (25,9%) y dislipemia (31%). Ningún paciente había presentado clínica previa de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad vascular cerebral. Se halló calcio coronario en 13 pacientes (6 mujeres y 7 hombres). El percentil medio de calcio fue de 28 (0-85) y 40 (0-90), $p = 0,4$ en pacientes curados y no curados respectivamente. De los 13 pacientes con calcio coronario, 7 (24%) fueron considerados de alto riesgo según el percentil del índice de Agatston, 4 (19%) cumplían criterios de curación y 3 (37,5%) no ($p = 0,4$). Dos pacientes presentaron estenosis coronaria significativa en la cononariografía no invasiva, 1 de ellos cumplía criterios de curación de la acromegalia.

Conclusiones: Basados en los resultados obtenidos hasta el momento, no podemos afirmar que existan diferencias en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular ni en la presencia de arteriosclerosis coronaria entre pacientes con acromegalia curada y no curada. No obstante, la inclusión de un mayor número de casos permitirá llegar a resultados más concluyentes.

Financiado por FIS05/0448 y Pfizer.

132

REGISTRO ESPAÑOL DE ACROMEGALIA (REA): ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE DATOS

G. Sesmilo, en representación de Investigadores del REA Servei Endocrinologia Hospital Clínic.

El REA es un registro multicéntrico prospectivo y retrospectivo que pretende recoger todos los pacientes diagnosticados de acromegalia en el territorio español.

Objetivo: Analizar datos demográficos, de evolución y morbilidad en el REA.

Método: Estadística descriptiva de la base de datos REA.

Resultados: A fecha de 15/2/2006 se habían registrado 1328 pacientes, 61% mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 45 años (DE 14 a). Esto supone un número de 51 casos nuevos en el último año. La incidencia máxima se registró en 1997 (2,1 cpm/año). La prevalencia global es de 37 cpm, con una amplia variabilidad entre comunidades autónomas (de 16 a 93 cpm). La etiología fue tumoración hipofisaria en 1286 casos (70% macroadenomas) y secreción ectópica en 8 casos. Un 82% de pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, el 92 por vía transesfenoidal. Un 12% de pacientes fueron intervenidos en más de una ocasión. Un 43% de pacientes recibieron radioterapia y un 64% tratamiento farmacológico. Cirugía, fármacos y/o radioterapia se combinaron en un 77% de los casos. Según criterios de normalidad de IGF-1 y/o concentración de

GH basal o tras SOG < 2 ng/dl, un 36% de los pacientes fueron curados tras cirugía, un 52% no curados (fue indeterminado en 12% de los casos). Los datos de morbilidad reflejan HTA en un 33%, DM en un 30%, hipopituitarismo en un 15%, bocio en un 19%, síndrome del túnel carpiano en un 15%, dislipemia en un 11% y SAOS en un 9%. El 84% de pacientes fueron introducidos de forma transversal sin ningún seguimiento tras la introducción, mientras que en el 16% de los pacientes se reportaron datos de seguimiento posteriores a la inclusión, de los cuales, en el 35% hubo sólo un seguimiento, en el 20% dos y en el resto tres o más. Se registraron 58 fallecimientos a una edad media de 60 años (DE 14), la mayoría (36%) de causa cardiovascular. La tasa de mortalidad estándar (SMR) ajustada por edad fue inferior a 1, aunque este valor no es representativo dada la baja tasa de actualización de los pacientes incluidos.

Conclusiones: El REA nos permite obtener datos aproximados de morbilidad y de tendencias de tratamiento en acromegalia. Estos no han variado significativamente respecto a los datos disponibles hace un año. Los datos epidemiológicos: incidencia, prevalencia, datos de curación y de mortalidad son solo orientativos. Se ha hecho un llamamiento para la actualización bianual de todos los pacientes incluidos, con esta información, dispondremos en el futuro de datos epidemiológicos más fiables.

133

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE APP POR HORMONAS TIROIDEAS Y EL SUPRESOR DE TUMORES P53

A. Cuesta y A. Pascual

Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC). Madrid.

La proteína APP (β -amyloid precursor protein) juega un papel central en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y su sobreexpresión puede considerarse como un factor de riesgo para esta patología. Datos de nuestro laboratorio han demostrado previamente que las hormonas tiroideas inhiben la expresión de esta proteína en células de neuroblastoma N2a β , que expresan de forma constitutiva la isoforma beta del receptor nuclear (TR β). Este efecto represor está mediado a nivel transcripcional e implica un mecanismo de acción en el que participan secuencias (+55/+102) del promotor de APP localizadas por debajo del sitio de inicio de la transcripción, y al menos los factores de transcripción TR y Sp1. Datos más recientes han puesto de manifiesto que la expresión transitoria de un mutante dominante negativo de p53 revierte la inhibición transcripcional de la T3 mediada a través de este fragmento del gen APP, lo que sugiere una posible participación del supresor tumoral p53 en esta respuesta.

Resultados obtenidos en experimentos de expresión transitoria han demostrado que la sobreexpresión de p53 exógena en células N2a β puede tener un efecto dual sobre la actividad transcripcional del gen APP. Puede estimular su actividad transcripcional a través de secuencias localizadas entre las posiciones -1099 y -487 del promotor, lo que daría lugar a un aumento de los niveles de proteína APP intracelular y secretada, y también inhibir dicha actividad a través de secuencias localizadas en el mismo fragmento del gen que parece mediar los efectos de las hormonas tiroideas, un resultado que parece confirmar la participación de p53 en la inhibición de APP por las hormonas tiroideas. Por el contrario, la activación de p53 endógeno mediante radiación ultravioleta no provoca los mismos efectos que la sobreexpresión, dando lugar a un efecto opuesto, esto es inhibiendo de forma significativa los niveles de proteína APP intracelular y secretada. De interés, la T3 re-

vierte este efecto recuperando parcialmente la expresión de APP, a la vez que inhibe la fosforilación, o lo que es lo mismo la activación de p53, y protege contra la muerte celular inducida por la radiación, y previsiblemente mediada a través de este factor. El efecto de la radiación UV sobre la expresión de APP está en parte mediado por la activación de p53, ya que una proteína que degrada p53, como la oncoproteína E6 del virus del papiloma humano, parcialmente revierte la inhibición de los niveles de APP. Estos resultados no sólo demuestran un efecto de la radiación UV sobre la expresión de APP, sino que además ponen de manifiesto una nueva interacción entre las respuestas inducidas por los factores de transcripción TR y p53.

134

RESPUESTA AL EJERCICIO EN PACIENTES ADULTOS CON DÉFICIT DE GH EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A LARGO PLAZO

J. Gómez, J.F. Merino, L. Compte*, A. Pérez-Lázaro, R. Cámara y F. Piñón

*Servicios de Endocrinología y *Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

Objetivo: Evaluar la respuesta al ejercicio en pacientes adultos con déficit de GH diagnosticado en la infancia y con tratamiento sustitutivo a largo plazo.

Metodología: Se estudió un grupo de 9 pacientes varones con déficit múltiple de hormonas hipofisarias, incluido déficit de GH, de inicio en la infancia (edad de diagnóstico 8,2 \pm 5,1 años). De ellos, 7 (edad 24,9 \pm 2,6 años) recibieron, además de tratamiento sustitutivo habitual, tratamiento con GH durante 38,4 meses (3-78). Se utilizaron como controles los estudios basales y los de los pacientes que sólo recibieron tratamiento sustitutivo habitual, pero no de GH (grupo no tratado). A todos se les realizó un test de ejercicio mediante cicloergometría de protocolo incremental con análisis de gases espirados y lactato en plasma. A los pacientes tratados con GH se les repitió en dos ocasiones, agrupándose para el análisis en pacientes con menos de 30 meses de tratamiento con GH (grupo tratado 1) y con más de 30 meses (grupo tratado 2). El análisis estadístico incluyó comparación de medias mediante test no paramétricos y correlaciones mediante test de Spearman. Los resultados se presentan como mediana e intercuartiles (IC).

Resultados: Los grupos fueron comparables en sus características clínicas. El grupo de pacientes tratados con GH alcanzó unas cifras normales de IGF-1 para su edad y sexo (218 ng/mL; IC 118,6-424,2). La tolerancia al esfuerzo fue normal (Grupo tratado 1: 2,6 vat/Kg; IC 2,4-3,0. Grupo tratado 2: 2,7 vat/Kg; IC 1,5-3,8. Grupo no tratados: 2,8 vat/Kg; IC 2,1-3,0). Sin embargo, la potencia aeróbica fue inferior a la predicción (Grupo tratado 1: 62,0%; IC 54,0-73,6%. Grupo tratado 2: 61,0%; IC 51,5-70,5%. Grupo no tratado: 60,0%; IC 51,7-70,3%), hallándose esta completada por una potencia anaeróbica incrementada estimada por una elevada concentración máxima de lactato postesfuerzo (Grupo tratado 1: 12,0 mmol/L; IC 8,5-14,1. Grupo tratado 2: 8,0 mmol/L; IC 4,6-12,9. Grupo no tratado: 8,1 mmol/L; IC 6,2-11,7).

Conclusiones: El grupo de enfermos adultos con déficit de GH estudiado presenta una tolerancia al esfuerzo normal, con una potencia aeróbica disminuida y una capacidad anaeróbica aumentada que no mejoran a largo plazo. Las características del grupo estudiado en cuanto a déficit de GH de inicio en la infancia y déficit múltiple de hormonas hipofisarias, podrían explicar la falta de mejoría en la potencia aeróbica con el tratamiento sustitutivo con GH.

135

RESPUESTA DE MACROADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES AL TRATAMIENTO MÉDICO CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

C. Coserria^a, I. Gavilá, J. Ortego^a, A. Rodríguez^b, F. Vélchez^a, C. López Tinoco^a y M. Aguilar^a

^aEndocrinología y ^bRadiología del Hospital Puerta del Mar.

Objetivo: Evaluar en pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes la modificación del tamaño tumoral tras tratamiento con análogos de somatostatina.

Material y métodos: Se evaluaron 8 pacientes con macroadenoma hipofisario no funcionante invasivo, 4 mujeres y 4 varones, con edad al diagnóstico de $51,13 \pm 16,24$ años (rango 24-70). El volumen tumoral en el momento del diagnóstico era de $15,3 \pm 15,4$ cm³ (rango: 3,5-50,2). Todos fueron intervenidos y 6 de ellos, además, recibieron radioterapia hipofisaria. En todos los casos se utilizó tratamiento con análogos de somatostatina (octreótide) como uso compasivo, previo consentimiento informado, durante al menos 12 meses (tiempo medio de tratamiento: $22,2 \pm 18,3$ meses), a una dosis media de 23,7 mg mensuales. Se evaluó el volumen tumoral al diagnóstico, antes y después del tratamiento médico con análogos de somatostatina, utilizando las imágenes de la RNM hipofisaria y midiendo los diámetros máximos craneocaudal (V), transversal (T) y antero-posterior (AP) de cada lesión. Se aplicó la fórmula Volumen tumoral = $\partial (V \times T \times AP) / 6$. Además, se analizó la relación de la respuesta tumoral al tratamiento médico con las siguientes variables: edad, sexo, volumen tumoral al diagnóstico y previo al tratamiento médico, resultados del octreoscan, dosis y tiempo de tratamiento médico. Para el análisis estadístico se emplearon los test de Wilcoxon y chi cuadrado.

Resultados: El volumen tumoral medio previo al tratamiento médico fue de $8,8 \pm 6,4$ cm³ (rango 2,4-18,9) y tras el tratamiento era de $5,8 \pm 3,3$ cm³ (rango 1,2-10,1). Se observó una reducción del volumen en 6 pacientes (75%) y un crecimiento en 2 casos (25%). El porcentaje de reducción del volumen tumoral obtenido con terapia con análogos de somatostatina fue de $44 \pm 16\%$ (rango: 17-66, $p < 0,05$). No se encontró correlación entre la respuesta al tratamiento médico y las variables analizadas (edad, sexo, volumen tumoral al diagnóstico y previo al tratamiento médico, resultados del octreoscan, dosis de octreótide empleadas y tiempo de tratamiento).

Conclusiones: Un elevado porcentaje de pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes responden a tratamiento con análogos de somatostatina (octreótide) disminuyendo el volumen tumoral significativamente. Sin embargo no se han identificado factores predictores de la respuesta terapéutica. Una ampliación del número de casos a evaluar permitiría, probablemente, solventar esta limitación.

136

RESPUESTA PARADÓJICA DE LA GH A PEGVISOMANT. A PROPÓSITO DE UN CASO

F.J. Enciso izquierdo^a, A.B. Durán Solano^b, L. Enriquez Acosta^a, R. Ollero Soriano^a, M.D. Glez-Quijano^a, M. Borda Senso^a y M.A. Hernández Criado^a

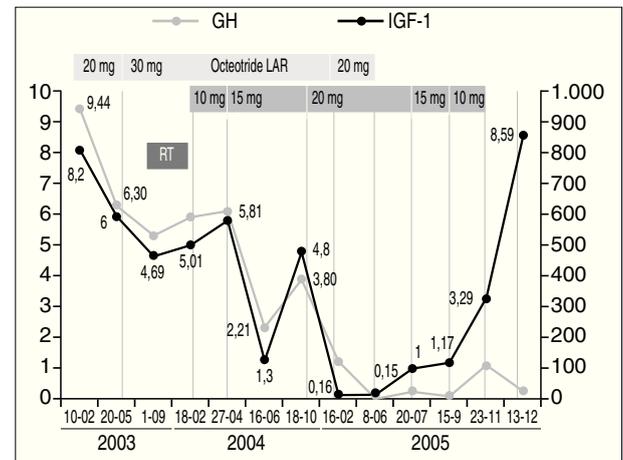
^aSección de Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario de Cáceres. ^bEAP Cáceres Norte.

De todos es conocidos que el Pegvisomant induce un aumento de los niveles endógenos de GH de forma dosis dependiente para posteriormente estabilizarse en niveles ligeramente por encima de lo normal. Se ha sugerido que esto sería debido a un

incremento de la secreción del tejido tumoral residual como consecuencia de una disminución de los niveles de IGF-1 y un bloqueo de la inhibición del auto-feedback de la propia GH. En el caso de tratamientos asociados de Pegvisomant y análogos de la somatostatina se objetiva niveles de GH más bajos que en monoterapia con Pegvisomant, pero siempre superiores a los basales

Presentamos el caso de un paciente acromegálico tratado previamente con cirugía y radio-cirugía Gamma Knife en el cual se objetiva una disminución de los niveles de GH tras el inicio de tratamiento con Pegvisomant y que tras su retirada aumentan hasta los niveles previos al inicio de la medicación. Los niveles de IGF-1 persisten en rango normal tras la retirada, posiblemente por la actividad residual de la medicación, estamos pendiente de repetir nueva analítica.

La imagen siguiente es un reflejo de la historia clínica del paciente y su evolución desde que fue operado. No disponemos de datos previos a la cirugía, ya que fue remitido con posterioridad.



137

TRASTORNOS COGNITIVOS ASOCIADOS AL DEFICIT DE GH EN PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

A. Madrazo Atutxa^a, J. León-Carrión^b, M.D. Rincón Ferrari^c, S. García Gómez^a, A. Pumar López^a, J.M. Flores-Cordero^c, F. Murillo Cabezas^c y A. Leal-Cerro^a

^aServicio de Endocrinología^a, ^bUnidad de Cuidados Intensivos^c, ^cHospital Universitario Virgen del Rocío. Laboratorio de Neuropsicología Humana, Universidad de Sevilla ^cCentro de Rehabilitación de Daño cerebral (CRECER)^b. Sevilla.

Introducción: Existen datos que señalan la existencia de déficit cognitivos y emocionales en pacientes con traumatismo craneoencefálico. El objetivo de este trabajo es diferenciar en que grado tales déficits neuropsicológicos son determinados por el traumatismo craneoencefálico (TCE) o por déficit en la secreción de hormona del crecimiento (GH).

Sujetos: Se evaluó una muestra de 22 pacientes adultos con Traumatismo Craneoencefálico grave, 11 de ellos con déficit aislado de Hormona del Crecimiento, secundario al Traumatismo. La edad media del grupo es de 29,09 años de edad, (86,4 % varones y 13,6 % mujeres). El 63,6 % tenía un nivel educativo de estudios primarios y el 33,4 % un nivel medio antes de sufrir el traumatismo Craneoencefálico.

Material y método: En todos los pacientes se realizó determinaciones de perfil hormonal basal para evaluar déficits hormonales después de al menos seis meses del TCE, (LH, FSH, Tes-

tosterona/Estradiol, PRL, ACTH, Cortisol plasmático, TSH, T₄ libre, IGF-I). Para valorar secreción de GH se practicó Test de Hipoglucemia insulínica (0,05/0,1 UI/kg), estableciéndose el valor diagnóstico en valores de GH \leq 3,0 ng/mL y glucemia \leq 40 mg/dL. A todos los pacientes se les administró a partir de los 6 primeros meses posteriores al TCE la Batería Neuropsicológica Sevilla (BNS) para valorar su estado cognitivo y emocional. Para el estudio estadístico se ha utilizado la prueba de U de Mann-Whitney para pruebas no paramétricas.

Resultados: Los resultados demuestran que los pacientes con déficit de Hormona del crecimiento obtienen peores resultados en el subtest de Atención simple que los que solamente presentan un traumatismo craneoencefálico, tiempos de reacción más altos en la prueba de Stroop (condiciones 1, 2, 3), mayor índice de contaminación mnésica, repeticiones y fabulación en la Curva de Memoria de Luria. Los pacientes con TCE y déficit de hormona del crecimiento presentan asimismo mayor vulnerabilidad emocional en el Inventario de cambios de personalidad neurológicos (NECHAPI).

Conclusiones: Nuestro trabajo aporta primeras evidencias clínicas de que el déficit de GH afecta a los procesos atencionales y a la vulnerabilidad emocional de los pacientes con TCE.

138

USO TERAPÉUTICO DE LA GH COMO TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN LOS SÍNDROMES FIBROMIÁLGICOS GRAVES CON NIVELES BAJOS DE IGF-1. ESTUDIO PILOTO FIBTEK-0301

G. Cuatrecasas^a, P. Cajas^a, C. Riudavets^a, M.A. Guell^b y A. Nadal^c

Servicios de Endocrinología^a, Psiquiatría^b y Reumatología^c CM Teknon, Barcelona.

Introducción: El déficit funcional de hormona del crecimiento (GH), definido a partir de niveles bajos de IGF-1, está relacionado con la fisiopatología de algunos síndromes fibromiálgicos (SFM) (1). El tratamiento sustitutivo con GH sola, comparado con placebo, ha demostrado su eficacia en los SFM (2).

Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de la GH como tratamiento concomitante versus tratamiento activo convencional en los SFM con niveles bajos de IGF-1.

Diseño: Ensayo clínico randomizado, grupos paralelos, exploratorio (Fase IIa) y comparativo (nº Agemed 03-0456).

Sujetos: Seleccionamos 24 mujeres premenopáusicas con SFM y IGF-1 plasmática $<$ 150 ng/ml ($<$ 2 SD para nuestra población control); Resonancia magnética hipofisaria normal; test hipoglucemia insulínica normal; \geq 8/9 puntos dolorosos (PD) + (criterios ACR 1990); puntuación \geq 75 en el Questionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ); \geq 1 año de evolución de la enfermedad y tratamiento estable $>$ 6 meses con amitriptilina, inhibidores de la recaptación de la serotonina y tramadol a dosis altas.

Métodos: Los pacientes fueron randomizados de forma aleatoria a grupo control (tratamiento triple) o a grupo experimental (mismo tratamiento y 0,0125 mg/Kg/día sc GH) y seguidos durante 1 año. Se valoraron: Test de calidad de vida EQ-5D, Escala analógica visual (EAV), PD y FIQ en la visita de inicio y a los 1, 3, 6 y 12 meses. Se realizaron comparaciones estadísticas intra y entre grupos mediante t de Student/ U de Mann-Whitney y ANOVA/prueba de contraste multivariado.

Resultados: Ningún paciente abandonó el estudio. El grupo experimental mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo control desde el primer mes de tratamiento en todos los parámetros valorados (Tabla 1). No se observó ningún acontecimiento adverso relevante.

Variable	Grupo	inicio	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
PD (mean \pm SD)	Experimental	8,7 \pm 0,4	7,0 \pm 1,8	5,4 \pm 3,0	4,7 \pm 3,2	2,3 \pm 2,7
	Control	8,7 \pm 0,4	8,7 \pm 0,4	8,7 \pm 0,4	8,9 \pm 0,3	8,2 \pm 0,9
	p	1	0,008	0,003	0,001	0,0001
FIQ (mean \pm SD)	Experimental	77,7 \pm 4,0	61,1 \pm 20	45,4 \pm 19	43,9 \pm 21	43,5 \pm 19
	Control	79,2 \pm 5,1	69,6 \pm 13	68,6 \pm 10	77,9 \pm 13	72,0 \pm 9
	p	0,5	0,2	0,002	0,001	0,001
EQ-5D EAV (mean \pm SD)	Experimental	22,0 \pm 12	58,7 \pm 12	63,0 \pm 15	65,2 \pm 17	62,9 \pm 18
	Control	34,5 \pm 15	30,1 \pm 18	31,5 \pm 15	43,6 \pm 18	38,5 \pm 12
	p	0,04	0,001	0,001	0,007	0,001

Conclusión: La GH es un prometedor tratamiento concomitante en la mejora de los síntomas de la fibromialgia grave. La rápida y mantenida mejoría, a diferencia de otros estudios, demuestra la buena respuesta a la GH en un subgrupo de SFM con niveles bajos de IGF-1. Sin duda serán necesarios futuros estudios confirmatorios a doble ciego.

1. Leal A et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3378-2281.

2. Bennett RM et al, *Am J Med* 1998; 104:227-231.

139

UTILIDAD DEL GRADIENTE DE PROLACTINA EN EL CATETERISMO DE SENOS PETROSOS INFERIORES

C. Moreno^a, M. Paja^a, E. Ugarte^a, A. Ruiz^a, A. López^b, M.A. Garay^b y J.R. Elorza^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. ^bUnidad de Radiología Intervencionista. Hospital de Basurto. Bilbao.

Introducción: El cateterismo de senos petrosos inferiores (SPI) es la prueba de elección para el diagnóstico topográfico del síndrome de Cushing ACTH dependiente cuando la RMN es normal. Se considera diagnóstico del origen hipofisario un cociente basal de ACTH SPI/periferia (P) \geq 2,0 ó \geq 3 tras CRH. Se ha descrito una tasa de falsos negativos entre el 1 y 10%, atribuidos a drenajes venosos anómalos, y en ellos la determinación del cociente Prolactina (PRL) en SPI/P basal ha probado ser útil como factor corrector.

Caso clínico: Mujer de 63 años que consulta por obesidad e HTA, con exploración sugestiva de hiperkortisolismo de larga data. Se demostró con cortisolurias 116 y 141 μ g/24 h (VR $<$ 100), Nugent patológico (21,4 μ g/dl), ritmo de cortisol 8 y 20 h (15,7 y 23,3 μ g/dl), ritmo de ACTH 8 y 20 h (104 y 137 pg/ml) y test de supresión fuerte (8 mg de dexametasona): 1,6 μ g/dl. La RMN de silla turca resultó normal. Ante la confirmación de un Cushing ACTH dependiente, con RMN normal se realizó cateterismo de SPI.

Resultados: Tras comprobar la posición de los catéteres, se obtuvieron muestras de ambos SPI y periferia en los tiempos 0, 5 y 10 min tras 100 μ g de CRH para ACTH, y PRL basal.

	ACTH basal (pg/ml)	ACTH 5 min(pg/ml)	ACTH 10 min(pg/ml)	PRL basal(ng/ml)
Periferia	41	71	77	8,6
SPI izdo	42	82	84	12,8
SPI dcho	39	85	89	9,0

El cociente ACTH SPI/P basal era de 1,02 y el gradiente máximo tras CRH (SPI dcho, 5 min) de 1,19, sugestivo de Cushing ectópico. Se describe como índice de drenaje venoso normal una ratio de PRL SPI ipsilateral/periferia(P) basal $>$ 1,8, y cocientes $<$ 1,2 sugieren un drenaje venoso anómalo, el nuestro fue 1,04. Para normalizar los valores, se recurre a la fórmula: (Pico dominante ACTH tras CRH en SPI / sangre periférica)/ (PRL basal en SPI ipsilateral / sangre periférica). Valores $>$

0,8 sugieren enfermedad de Cushing y $< 0,6$ síndrome de Cushing ectópico. En nuestro caso la cifra fue de 1,14 (1,19/1,04). Intervenida mediante cirugía transesfenoidal, se realizó una adenomectomía selectiva, tras la cual presentó insuficiencia suprarrenal postquirúrgica y desaparición del Cushing.

Conclusión: Este caso ilustra la utilidad del gradiente basal de PRL como índice de drenaje venoso hipofisario adecuado y el empleo de la normalización de la ratio ACTH/PRL de SPI y periferia para identificar pacientes con enfermedad de Cushing que presenten drenaje hipofisario anómalo. Esta corrección evita diagnósticos erróneos de producción ectópica de ACTH y la realización de pruebas innecesarias para localizarla.

140

UTILIZACIÓN DE KETOCONAZOL PREQUIRÚRGICO COMO ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO SISTEMÁTICO CON GLUCOCORTICOIDES DURANTE Y EN EL POSTOPERATORIO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING HIPOFISARIO

M. Vázquez^a, A. Soto^a, R. Guerrero^a, M.A. Pomares^a, S. Palma^a, N. García Hernández^a, A. Pumar^a, M.A. Mangas^a, J.M. Montero^b, M. Polaina^b, M. Martínez Brocca^a y A. Leal-Cerro^a

^aServicio de Endocrinología y ^bServicio de Neurocirugía de HH.UU Virgen del Rocío de Sevilla.

Introducción: El manejo perioperatorio clásico de la enfermedad de Cushing implica tratamiento sistemático con glucocorticoides durante la intervención y en el postoperatorio inmediato. Es práctica clínica habitual en nuestro Servicio tratar con Ketoconazol previo a la intervención para conseguir la normalización del cortisol prequirúrgico y no sustituir con glucocorticoides a estos pacientes salvo que lo precisen.

Objetivo: Demostrar que el tratamiento prequirúrgico con Ketoconazol de los pacientes con enfermedad de Cushing evita la sustitución sistemática con glucocorticoides en el postoperatorio inmediato de forma segura.

Método: Estudio retrospectivo de 38 pacientes con Enfermedad de Cushing intervenidos vía transesfenoidal tratados preoperatoriamente durante un tiempo mínimo de 3-6 semanas con Ketoconazol (dosis 400-800 mg/24 h). Ni durante la intervención ni en el postoperatorio inmediato se les administró tratamiento con glucocorticoides hasta demostrarse hipocortisolismo clínico o bioquímico (hipotensión, hiponatremia, cortisol plasmático < 50 nmol/L). Nuestro protocolo de tratamiento a estos pacientes incluye además revisión al mes en consultas y la posibilidad de llamada telefónica en presencia de sintomatología en todo momento.

Resultados: De los 38 pacientes 27 (71%) requirieron tratamiento sustitutivo con glucocorticoides tras la cirugía. A 12 de ellos se les prescribió en el postoperatorio durante el ingreso (3-7 días), y a los 15 restantes una vez dados de alta. De estos últimos sólo en dos pacientes se justificó el ingreso por sospecha de insuficiencia suprarrenal. En 11 casos (40,7%) el tratamiento se instauró en base al diagnóstico bioquímico de hipocortisolismo. En 16 pacientes (59,3%) el motivo fue la sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal, que se confirmó posteriormente en todos los casos, exceptuando un paciente. De los 11 pacientes que no precisaron sustitución, 7 están curados y 4 han recidivado. De los 27 sustituidos 22 permanecen con tratamiento sustitutivo y 5 han recidivado.

Conclusiones: El tratamiento con ketoconazol preintervención es una opción terapéutica que permite suprimir la prescripción de tratamiento sustitutivo corticoideo sistemático en el perioperatorio de la Enfermedad de Cushing de forma segura, y con ello obtener datos fiables del resultado de la cirugía de forma precoz.