

11213
23

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON
PUBERTAD TEMPRANA Y SU RELACION CON RESISTENCIA A
LA INSULINA.**

TESIS

Para obtener el título de subespecialidad en
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
Que presenta:

DRA. MARCELA TAVERA HERNANDEZ

Director de Tesis:
Dra. G. Nayely Garibay Nieto

Asesor de Tesis:
Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez



México D.F.

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Gayay



DIRECTOR DE TESIS

DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003

Dorantes

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA.

- A Dios, por permitirme finalizar una etapa más en mi vida profesional, e iluminarme para lograr mis metas y darme salud y felicidad.
- A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional, amor, cariño, comprensión y confianza.
- A los niños, porque gracias a ellos he logrado aprender y compartir mi aprendizaje profesional

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

I. MARCO TEORICO	
a)Definición	5
b)Antecedentes	5
c)Justificación	11
d)Objetivos	12
e)Hipótesis	12
II. METODOLOGÍA	
a)Diseño del estudio	12
b)Universo de trabajo	13
c)Definición de unidades de observación	13
d)Criterios de inclusión	15
e)Criterios de exclusión	15
f)Definición operativa de las variables	15
III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION	
a)Cronograma de actividades	18
IV. CONSIDERACIONES ETICAS	18
V. ANÁLISIS ETADISTICO	18
VI. RESULTADOS	19
VII. DISCUSIÓN	21
VIII. CONCLUSIONES	23
IX. ANEXOS	25
X. BIBLIOGRAFÍA	30

I. MARCO TEORICO

a) Definición del problema

La maduración sexual precoz es un problema que se observa cada vez más en nuestro medio, caracterizado inicialmente por la telarca prematura, observada en niñas de 6 a 7^o 11 meses, asociado con el incremento en el IMC lo cual puede relacionarse con los cambios fisiológicos durante la pubertad; así como la resistencia a la insulina descrita. Dado que en algunos grupos raciales como son las niñas afroamericanas se observan desarrollo sexual a partir de los 6 años se determinara si estos cambios están relacionados con una pubertad temprana con las mismas características de una pubertad normal.

b) Antecedentes

La pubertad es una etapa en la que existe una transición natural de la niñez a la madurez; en donde se activan cambios en el eje hipotálamo hipófisis gonadas, con la aparición de caracteres sexuales a partir de los 8 años en las niñas y 9 años en los niños (1).

La pubertad inicia cuando el hipotálamo sintetiza y libera GnRH, que es un decapeptido, con una vida media de 2 a 4 minutos y que se libera de manera pulsátil, provocando una secreción pulsátil de gonadotropinas (LH y FSH), al adherirse a receptores de superficie de los gonadotropos situados en la hipófisis anterior.

En mujeres prepúberes, la secreción pulsátil de GnRH se libera en concentraciones bajas y aumenta ligeramente durante el sueño. Alrededor de los 3 años incrementa la secreción de GnRH, esto origina que se incremente la respuesta hipófisaria y la secreción de LH y FSH (1).

A partir de los 5 años existe secreción de andrógenos suprarrenales, en particular de DHEA, DHEAS y androstenediona, originando un proceso fisiológico conocido como adrenarca, en la que existe un mayor crecimiento de la zona reticular de la corteza suprarrenal con mayor actividad de la enzima microsomal P450c17. Estos andrógenos favorecen la aparición del vello púbico y axilar en las niñas este proceso es conocido como pubarca. Los andrógenos ováricos, androstenediona y testosterona, estimulan el crecimiento del vello.

La LH estimula las células de la teca interna del ovario para que sintetizen precursores androgénicos y la FSH incrementa la enzima aromatasa, que es la que convierte a estos precursores androgénicos en estrógenos. En este sistema regulador intervienen la inhibina, activina y folistatina, que son péptidos secretados por las gonadas que regulan la biosíntesis de FSH y su secreción a nivel de la hipófisis, así como la biosíntesis de esteroides y gametogénesis.

Los ovarios desarrollan un crecimiento folicular, se amplifica el mensaje de las gonadotropinas y liberan una mayor cantidad de esteroides sexuales para determinada cantidad de gonadotropinas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Debido al efecto estrogénico brotan los botones mamarios, se estrogeniza la mucosa vaginal, se descaman las células del epitelio y se alarga el útero (1).

Durante la pubertad existe un incremento en el pico de crecimiento en el que participan la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales; el pico de crecimiento se acompaña de un incremento de peso; la composición del organismo cambia al final de la niñez y adolescencia, dando un aumento en la grasa corporal.

El primer signo de pubertad en el 85-92% de las niñas es la telarca, que al principio es unilateral; la pubarca aparece 6 meses después, la menarca aparece cuando se presenta un estadio de Tanner 4 mamario, el cual se relaciona con un peso corporal promedio de 46 a 47 kg, por lo que se estima que se requiere como mínimo un 17% de grasa del peso corporal para que comiencen los ciclos menstruales y un mínimo de 22% para mantener ciclos ovulatorios regulares, el tiempo promedio entre el inicio de la pubertad y aparición de la menarca es de 1.96 ± 0.06 años (2,3,5,7). El desarrollo puberal está influenciado por variables antropométricas, específicamente el peso corporal y la menarca son dependientes de la edad, peso, talla y el índice de masa corporal (IMC). En la edad premenarca el IMC es menor de 20kgm^2 y está relacionado positivamente con los niveles de IGF-1 así como con los niveles de insulina sérica y la leptina, que es una proteína que actúa como unión entre el tejido graso y la activación central del hipotálamo (6,7). Posterior a la menarca existe una redistribución central de la grasa; sin embargo, la menarca se da por una maduración rápida y saltatoria del eje reproductivo independiente de cambios en la grasa corporal. Las niñas con maduración temprana comienzan su pico de crecimiento con un peso de 30 kg (3,4,8,16).

Existen factores ambientales y metabólicos que regulan el eje hipotálamo hipófisis gonada y que tienen un control genético. Se describe evidencia directa de la regulación genética del tiempo de inicio de la pubertad, lo cual se demuestra por la alta correlación que existe entre la edad en la que la madre y su hija desarrollan la pubertad. Se ha reportado por Ojeda y cols. que el gen dominante Oct-2 POU está involucrado en la pubertad y es expresado en el cerebro postnatal, a nivel del hipotálamo. Existen 3 formas alternativas, el gen Oct-2, Oct-2a, Oct-2b y Oct-2c que son responsables de pubertad precoz en ratas, se ha descrito un incremento del RNAm del Oct-2a durante la fase temprana del inicio de la pubertad; los niveles del RNAm del Oct-2c coinciden con el pico de LH, y se cree que existe un factor de transcripción el TGF α que es el promotor de la transcripción del inicio de la pubertad (8). El inicio de la pubertad varía según los grupos raciales y obedece a influencias socioeconómicas y está sujeta a modulación genética en donde participan neurotransmisores y neuromoduladores que tienen efecto inhibitorio (opioides GABA, péptido intestinal vasoactivo, melatonina) y excitatorio (glutamato, ácido N-metil-D-aspartico, norepinefrina, dopamina, serotonina, neuropéptido Y, galanina y LHRH) (9).

El 50-80% de las variaciones en el inicio de la pubertad están controladas genéticamente, y se ha descrito la participación de muchos genes que tienen un efecto aditivo. El momento de la pubertad exhibe un patrón clásico de herencia Mendeliana que se atribuye a un locus en el que participa un complejo genético que está modulado por variaciones de múltiples genes (9,10).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se ha reportado que los estrógenos exógenos pueden causar desarrollo sexual precoz, secundario a una sensibilización del eje hipotálamo hipófisis gonadal; ya sea por ingestión, absorción cutánea o contacto con contaminantes ambientales con efectos estrogénicos; tales como los pesticidas organoclorados, compuestos fenólicos y ésteres de ftalatos; algunos de ellos se pueden encontrar en alimentos, agua, plásticos, productos de uso en el hogar y empaques de alimentos (5, 11, 12, 14). El consumo de plantas con un derivado estrogénico como son los fitoestrogénicos y un tipo de hongos del maíz llamados zeralenonas también tienen un efecto estrogénico que puede contribuir al desarrollo precoz sexual (13). También se piensa que la leche materna y alimentos basados en soya tienen influencias en el tiempo de la pubertad y puede contribuir para el desarrollo de la telarca prematura (15).

Es mundialmente aceptado el concepto de pubertad precoz cuando existe aparición de caracteres sexuales secundarios en las niñas antes de los 8 años y en los niños antes de los 9 años (17); sin embargo publicaciones recientes han tratado de modificar este concepto; Herman-Giddens y cols estudiaron 17077 niñas de 3 a 12 años, de las que el 90.4% eran de raza blanca y 9.6% Afroamericana; reportaron que la edad de inicio de la pubertad era a los 7 años en las niñas Afroamericanas en el 27.9% y en las de raza blanca en el 6.7%. Este estudio concluye que a pesar de manifestar datos de pubertad antes de los 8 años, estas pacientes tienen menarca a edades promedio habituales (18). Por otro lado recientemente se publicó por Moore, Midyett y Jacobson un estudio de 223 niñas de raza blanca con edades de 7 a 8 años y niñas de raza negra con edades de 6 a 8 años, en donde se definió pubertad precoz cuando se presentaban telarca y púbarca con incremento en la velocidad de crecimiento y edad ósea mayor de 2 desviaciones standard. De este grupo de pacientes el 45% eran obesas y dentro de los diagnósticos encontrados, el 88.5% eran pubertad precoz idiopática, 5.7% tenían acantosis nigricans e hiperinsulinismo con telarca y púbarca así como edad ósea mayor de 3 desviaciones standard (23).

Se cree que el incremento en la obesidad que es mas marcado en las Afroamericanas es un factor determinante que explica este comportamiento. En este estudio se encontro que el IMC era superior a la percentil 90 entre los 6 y 10 años en las pacientes que manifestaron pubertad precoz. Debido a estos hallazgos se propone que la telarca que aparece entre los 7 y 8 años en niñas de raza blanca y entre los 6 y 8 años en afro-americanas se describe como variante normal en el tiempo de inicio de la pubertad (17, 18).

Se considera el inicio de una pubertad temprana entre los 6 y 7 años, en las que se diferencia de una pubertad precoz porque no hay una progresión rápida de los caracteres sexuales ni de la maduración esquelética y una predicción de talla basada en la edad ósea de 2 DS o más que la talla blanco familiar, sin evidencia de lesión en SNC, ni trastornos emocionales (19, 20).

Fontura reportó casos de pubertad precoz en donde observó una variante lentamente progresiva, caracterizada por aparición de telarca a los 6.5 años, con edad ósea acelerada menor de 2 años de la edad cronológica y que evolucionaron espontáneamente hacia pubertad precoz en un periodo de 2 años sin requerir tratamiento, con índice estrogénico de 16%, pico de LH 4.8 IU/l y pico de FSH de 5.3 IU/l. US pélvico sin quistes ováricos; mientras que, definió también una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

variante rápidamente progresiva que representa a pacientes con rápida progresión de caracteres sexuales secundarios, edad ósea acelerada mayor de 2 años de la edad cronológica, con índice estrogénico mayor del 30% y que habitualmente requieren tratamiento médico(20). El primer caso puede corresponder a una pubertad temprana, más que a una pubertad precoz lentamente progresiva.

En el estudio retrospectivo sobre Telarca Prematura. Frecuencia y progresión a pubertad precoz. Experiencia de 10 años en la Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante los años de 1990 a 2000, se evidenció un incremento en los casos de maduración sexual precoz, en donde se reportan 400 casos, de los cuales 93 presentaban telarca prematura aislada y se encontró que el 56% de estos pacientes permaneció como telarca aislada, el 44% progresó a pubertad precoz, encontrándose que de este grupo de pacientes el 24% progresaron a pubertad precoz rápidamente progresiva y el 20.4% de las pacientes presentaron pubertad entre los 6 y 7.11m y fueron lentamente progresivas, presentando menarca en edades habituales y tallas finales acorde a lo esperado (21)

El sobrepeso tiende a producir maduración sexual precoz de manera temprana en las niñas, modificándose el IMC, masa grasa y el porcentaje de grasa corporal. La leptina, que es una proteína producida por los adipocitos, regula el peso corporal y sus niveles se correlacionan con el IMC en niñas con pubertad temprana. En pacientes con pubertad precoz se detectan niveles elevados de leptina 2 a 3 años antes de que sea detectable el incremento de estradiol, LH y FSH durante la pubertad.

En los últimos 10 años, se ha incrementado la frecuencia de obesidad en niños, se define obesidad a los pacientes con IMC por arriba de la percentil 85 y sobrepeso a pacientes con IMC por arriba de la percentil 75 (31). Aproximadamente 10% de las niñas en etapa prepuberal y puberal son obesas. La obesidad está caracterizada por resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. Durante la activación del desarrollo de andrógenos adrenales durante la etapa prepuberal se origina la adrenarca que comienza con el incremento en el IMC en etapa preadolescente. Incrementos graduales de insulina plasmática y el incremento en el factor insulinoide del crecimiento (IGF-1). En los casos de adrenarca prematura se reporta hiperinsulinismo, así como elevación de IGF-1 que contribuyen para activar a esteroidogénesis suprarrenal y gonadal por el incremento y elevación en la producción de IGF-1. La pubarca precoz, definida como aparición de vello antes de los 8 años, está precedido de bajo peso al nacer, seguido de hiperandrogenismo ovarico, síndrome de ovarios poliquísticos, trastornos menstruales y anovulación con una respuesta incrementada a la producción de andrógenos suprarrenales. Se ha descrito que las pacientes con antecedentes de pubertad precoz manifiestan con mayor frecuencia síndrome de resistencia a la insulina con hiperandrogenismo. De la misma forma, Lazar y cols reportan que las niñas con pubertad precoz central tienen una respuesta adrenal exagerada, demostrada por hipersecreción de la 17-hidroxi-pregnenolona y 17-hidroxi-progesterona en respuesta a la estimulación con ACTH; por tal motivo se postula que el incremento en los andrógenos circulantes inician el ciclo vicioso de interferencia con el eje hipotálamo hipófisis ovario y las pacientes con respuesta adrenal exagerada pueden desarrollar síndrome de ovarios poliquísticos. Por lo

tanto se sugiere que la respuesta adrenal exagerada en respuesta a la ACTH sirve como predictor del desarrollo de síndrome de ovario poliquístico (32). Se ha reportado una alta proporción de patrón microquístico de hasta 63% en ovarios de niñas con pubarca prematura en comparación con niñas prepuberales control que es del 35%, caracterizado por presencia de 4 a 10 quistes <9mm de diámetro, por otro lado la estructura homogénea ovárica se encontró en 26% de las pacientes con pubarca prematura y del 54% en casos control. Se sugiere que el IMC no está relacionado con el número de quistes (35). Los niveles de andrógenos al iniciarse una pubarca prematura pueden predecir el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia. En las pacientes con pubarca prematura existe incremento en el hiperandrogenismo adrenal funcional idiopático caracterizado por un patrón de secreción adrenal que desencadena una adrenarca exagerada y que no implica una anomalía enzimática (35)

La pubertad está asociada con cambios en la acción de la insulina, sensibilidad y secreción, requeridas para el desarrollo normal de la pubertad. Durante la pubertad los defectos en la acción de la insulina afectan los estadios del metabolismo no-oxidativo de la glucosa. La lipólisis es sensible a la insulina, por lo que los defectos en la insulina pueden estar asociados con la supresión de la lipólisis. La resistencia a la insulina es un estado fisiológico transitorio del desarrollo normal, ocurre por una serie de cambios en la composición corporal y los niveles hormonales. La sensibilidad de los tejidos a la insulina disminuye durante la pubertad, sin embargo la homeostasis normal de glucosa se mantiene. Durante la pubertad el IMC incrementa lentamente, así como la masa corporal y la masa grasa, sin embargo al final de la pubertad la grasa ocupa un mayor porcentaje del peso corporal en niñas que en niños (25).

El incremento en la grasa corporal y el IMC se correlacionan fuertemente con la resistencia a la insulina, la cual puede presentarse incluso en ausencia de cambios en el IMC. Los cambios en la hormona del crecimiento y en IGF-1 son la causa primaria de resistencia a la insulina durante la pubertad (25,26). Los niveles séricos de estas hormonas se elevan durante la pubertad por lo que la resistencia a la insulina en adolescentes se ha relacionado positivamente con los niveles de IGF-1 y de hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento tiene efectos anti-insulina por lo que la hipersecreción de GH es una de las explicaciones de la resistencia a la insulina, asociado a la pubertad. La resistencia a la insulina puede amplificar las acciones de la GH durante el rápido crecimiento (26,27).

La resistencia a la insulina que se presenta durante la pubertad induce hiperinsulinemia compensadora con supresión de IGFBP-1, lo cual permite que se incremente la IGF-1 libre. El papel esencial de la insulina en la regulación del crecimiento somático es afectado directamente por su receptor e indirectamente por la modulación del sistema GH-IGF-1 (27), los cambios hormonales en la GH/IGF-1 son la causa primaria de resistencia a la insulina. Los niveles séricos de estas hormonas se elevan durante la pubertad por lo que la resistencia a la insulina en adolescentes se ha relacionado positivamente con los niveles de IGF-1 y de GH (29)

La resistencia a la insulina está asociada con hiperinsulinismo, esto se puede corroborar mediante la determinación de la glucosa e insulina basal y 2 hrs posterior a un estímulo de una carga de glucosa de 1.75 grkg, donde la glucosa

9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

basal debe ser menor de 110 mg/dl, y la insulina basal menor de 20uU/ml y a las 2 hrs la glucosa debe ser menor de 140 mg/dl y la insulina de 60 uU/ml; sin embargo en pacientes con pubarca prematura sin acantosis el promedio de insulina en ayuno es de 10.3 uU/ml, mientras que en las pacientes con acantosis es de 14.2uU/ml. Otro dato importante es la relación glucosa/insulina en ayuno, la cual en condiciones normales debe ser mayor de 4.5; se ha reportado que en pacientes pediátricos con resistencia a la insulina el valor es menor de 7. Se describe que pacientes con curva de tolerancia a glucosa alterada con acantosis tienen más del 30% de grasa corporal (34). La hiperinsulinemia ha sido asociada con elevación de triglicéridos, colesterol total, ácido úrico, así como con los niveles de lipoproteínas de baja densidad, lo cual puede presentar un factor de riesgo cardiovascular desde etapas tempranas (22,23,24).

Existen varias pruebas sofisticadas para evaluar la resistencia a la insulina como son el Clamp de insulina euglicémico, el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina derivado del clamp de glucosa (QUICKI) (31), el compuesto del índice de sensibilidad a la insulina corporal total durante la CTOG ISI (COMPOSITE); (32), el modelo de valoración de homeostasis para resistencia a la insulina (HOMA IR), el índice de Bennet, índice de sensibilidad a la insulina en ayuno y a las 2 hrs, la relación de insulina glucosa en ayuno y a las 2 hrs, todas ellas representan pruebas sofisticadas, que requieren de administrar una infusión de insulina glucosa y potasio, con múltiples tomas de muestras seriadas en un tiempo de 3 a 5 hrs, especialmente el clamp de insulina euglicémico y el QUICKI. Debido a esto se han realizado estudios comparativos entre todas estas pruebas, encontrándose que existen formulas más sencillas para obtener el índice de sensibilidad a la insulina basado en valores del rango de glucosa e insulina en ayuno. HOMA y el QUICKI que están altamente relacionados con la medición de sensibilidad a la insulina en la curva de tolerancia a la glucosa (36). Todas estas pruebas han sido realizadas en pacientes adultos y hasta el momento no existen valores estandarizados en niños para evaluar el grado de resistencia a la insulina.

1. Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina derivado del clamp de glucosa (30)

QUICKI = $1/\text{Log}(\text{insulina en ayuno } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{glucosa en ayuno mg/dl})$.

Normal	Resistencia a Insulina	Diabéticos
0.384	0.312	0.285

2. Modelo de valoración de homeostasis para resistencia a insulina (36)

HOMA IR = $[\text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/l)}] / 22.5$

Normal	Resistencia a Insulina	Diabéticos
1	4	8

3. Índice de sensibilidad a la insulina en ayuno (36)

$1/\text{insulina en ayuno}$

Normal	Resistencia a Insulina	Diabéticos
0.20	0.05	0.05

111

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Glucosa en ayuno/Insulina en ayuno			
Normal	Resistencia a Insulina	Diabéticos	
16	4	8	

ISlo = $I_0 \times G_0$ (nmol insulina x mmol glucosa)
 ISlo = 0.40 ± 0.2

4 Índice de sensibilidad a la insulina a las 2 hrs
 ISI 120 = $I_{120} \times G_{120}$ (nmol insulina x mmol glucosa)
 ISI 120 = 3.4 ± 3.1

5 Relacion insulina glucosa en ayuno
 IGratio 0 = I_0 / G_0 (nmol insulina / mmol glucosa)
 IGratio 0 = 17.2 ± 5.9

6 Relacion insulina glucosa a las 2 hrs
 IGratio 120 = I_{120} / G_{120} (nmol insulina / mmol glucosa)
 IGratio 120 = 0.59 ± 36

La evaluación del peso, talla, IMC, relación cintura cadera, grosor de pliegues tricipital y subescapular son útiles para determinar el grado de resistencia a insulina en las pacientes (28). El rango de glucosa e insulina en ayuno se relaciona fuertemente con sensibilidad a la insulina, y un valor menor de 4.5 es predictivo de resistencia a la insulina en mujeres obesas Caucásicas después de los 18 años (30). La insulina y el péptido C responden al estímulo estandarizado de hiperglucemia intravenosa, 125 mg/dl por arriba de la glucosa en ayuno y 2 a 3 veces mayor en adolescentes que en pre adolescentes y adultos (25), de tal forma que los niveles de insulina en ayuno se han usado como índice de resistencia a la insulina (28). Así como las pruebas para valorar sensibilidad a la insulina son la insulina en ayuno y el rango insulina/glucosa.

c) Justificación del problema .

Debido a que se ha observado en los últimos años un incremento en el número de casos de maduración sexual precoz, específicamente a partir de 1991 en la Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México Federico Gomez, y que en nuestro estudio de 93 pacientes con telarca prematura valoradas durante 10 años se observó que el 20.4% progresaron a pubertad temprana, con inicio de la pubertad entre los 6 y 8 años; y dado que existen reportes de pacientes con maduración sexual entre los 6 y 8 años que se considera normal en algunos

grupos raciales, surge la necesidad de establecer si dadas las publicaciones previas, el límite de edad para definir el tiempo de inicio de la pubertad puede considerarse normal a partir de los 6 años, ya que se observa que en este grupo de pacientes la evolución clínica puede ser hacia una pubertad normal, sin repercusiones posteriores. De tal forma que se valorará el comportamiento en nuestra población. Así mismo se determinará si estas pacientes presentan datos sugestivos de resistencia a la insulina asociados al inicio temprano de la pubertad, ya que este hallazgo puede asociarse con las complicaciones clásicamente descritas a largo plazo del síndrome hipermetabólico.

d) Objetivos

1. Determinar si las pacientes que inician con algún tipo de maduración sexual a partir de los 6 años se comportan como pubertades fisiológicas hasta etapas finales de la pubertad.
2. Establecer en base a lo anterior si el inicio de la pubertad puede considerarse normal a partir de los 6 años.
3. Establecer si las niñas con pubertad temprana e Índice de Masa Corporal mayor de la percentila 75 cursan con resistencia a la insulina.

e) Hipótesis

La presencia de desarrollo sexual a partir de los 6 años puede considerarse como una variante de desarrollo temprano normal en pacientes femeninas en nuestra población.

II. METODOLOGÍA.

a) Diseño del estudio

El trabajo de investigación es del tipo de cohorte prospectivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) Definición del universo de trabajo

Se estudiarán niñas entre 6 años y 7 años 11 meses de edad que acudan regularmente a la Clínica de Maduración Sexual durante los años de 2003-2005, y que consulten por evidencia de desarrollo de alguno de los caracteres sexuales.

c) Definición de las unidades de observación

El interrogatorio de las pacientes estará dirigido a valorar:

- Exposición exógena a estrógenos: administración frecuente de componentes de soya, exposición a mamilas y chupones por periodos prolongados. Uso de cremas o productos para el cabello con componente esteroide.
- Edad de inicio de la pubertad en la madre, hermanas, abuelas y tías maternas
- Antecedente de enfermedades familiares relacionadas con síndrome de resistencia a la insulina: obesidad, diabetes mellitus, HTA, hipercolesterolemia, síndrome de resistencia a la insulina con hiperandrogenismo (PCOS)
- Cambios de comportamiento psicosocial y sexual
- Hábitos de alimentación: composición de la dieta
- Ejercicio

Los elementos a consignar en la exploración fueron los siguientes:

- ┆ Edad
- ┆ Percentila de peso
- ┆ Percentila de talla
- ┆ Índice de masa corporal (peso/talla²)
- ┆ Porcentaje de grasa
- ┆ Perímetro de cintura
- ┆ Perímetro de cadera
- ┆ Talla blanco familiar ($\text{edad del padre} + \text{edad de la madre}$) -13/2)
- ┆ Velocidad de crecimiento
- ┆ Datos clínicos de resistencia a la insulina: (acantosis, obesidad)
- ┆ Valoración de hirsutismo (Escala de Ferriman)
- ┆ Características de la glándula tiroides
- ┆ Telarca tamaño y estadio mamario de tanner
- ┆ Pubarca estadio de tanner púbico
- ┆ Estrogenización de la mucosa vaginal
- ┆ Presencia de clitoromegalia.

Estudios radiológicos a realizar:

- ┌ Edad ósea, evaluada de acuerdo al Atlas de Greulich y Pyle, especificando el tipo de placa radiográfica utilizada para cada grupo de edad.
- ┌ Ultrasonido pélvico: Dimensiones (3 diámetros) del útero, con cálculo de eco endometrial en caso de existir. Definir volúmenes ováricos y describir presencia de quistes y sus dimensiones dentro de los mismos

Estudios dirigidos a establecer criterios de exclusión:

- ┌ Perfil tiroideo
- ┌ 17 hidroxiprogesterona
- ┌ Ultrasonido de suprarrenales
- ┌ Prolactina
- ┌ Valoración hematológica completa (capacidad cualitativa y cuantitativa de elementos de la coagulación) en caso de sangrado transvaginal

Estudios complementarios:

- ┌ Curva de estimulación con acetato de Leuprolide: se administra 500µg de Lucrin subcutáneo
Se toman muestras basales de LH, FSH y E2, a las 3 hrs LH, FSH y a las 24 hr E2
Se considera curva puberal cuando la paciente presenta LH a las 3 hrs mayor de 7.8 ng/ml por RIA y más de 9.7 ng/ml por ICMA.
- ┌ Citología vaginal: tomada con un hisopo húmedo a través del orificio del himen, la muestra obtenida se coloca en una laminilla y se realiza el conteo de las células basales, parabasales, intermedias y cornificadas, obteniéndose el índice estrogénico sumando la mitad de las intermedias más las cornificadas.
- ┌ Perfil de lípidos con ayuno de 12 hrs, determinándose colesterol total y triglicéridos. Los niveles normales de colesterol para pacientes de 5 a 9 años de edad son de 130 a 211 mg/dl, mientras que los de triglicéridos para este grupo de edad son de 33 a 108 mg/dl.
- ┌ Acido úrico, considerándose rangos normales para niños de 2 a 12 años 2.5 a 5.9 mg/dl
- ┌ Curva de tolerancia a la glucosa: ayuno de 8 hrs se administra una carga de dextrosa 1.75 gr/kg, máximo 75 gr
Se toman muestras para
Insulina basal y 2 hrs postcarga de glucosa
Glucosa basal y 2 hrs postcarga de glucosa
Si se obtiene una cifra de glucosa a las dos horas postcarga mayor de 200 mg/dl se diagnostica diabetes, así como también si se tiene una cifra de 126 mg/dl en ayuno; mientras que si la glucosa a las dos horas postcarga se encuentra entre 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl se trata de intolerancia a los carbohidratos
- ┌ Relación glucosa/insulina que lo normal es >4.5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- ┘ Índice de sensibilidad a la insulina en ayuno y a las 2 hrs, considerándose normal una cifra de insulina en ayuno hasta de 20 mU/ml y a las 2 hrs hasta de 60 mU/ml
- ┘ Índice de HOMA , valor normal 1
- ┘ Índice de QUICKI, normal 0.384

d) Criterios de inclusión

- Pacientes del sexo femenino
- Edades entre los 6 y 7^a11m
- Pacientes con algún signo de desarrollo sexual caracterizado por telarca, pubarca o menarca.
- Sin enfermedades concomitantes graves

e) Criterios de exclusión

- Pubertad precoz central de etiología establecida como tumores del SNC o daño neurológico.
- Pubertad precoz periférica de etiología establecida.
- Administración exógena de estrógenos.
- Adrenarquia fisiológica.

f) Definición de variables:

Pubarca: Inicio de desarrollo de vello púbico precoz.

Adrenarca: Maduración temprana en la secreción de andrógenos suprarrenales, manifestado clínicamente como actividad apócrina, olor sui generis en axilas y genitales, acné o vello axilar.

Pubertad precoz rápidamente progresiva: representa la progresión de los estadios de tanner en la telarca y pubarca en un periodo de 6 meses, con edad ósea mayor de 2 años de la edad cronológica, índice estrogénico mayor del 30% y que requieren tratamiento.

Pubertad precoz lentamente progresiva: progresión de los estadios de tanner en un periodo de 2 años con edad ósea acelerada pero no mayor de 2 años de la edad cronológica, índice estrogénico de 16%, que no requieren tratamiento.

15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Velocidad de crecimiento acelerada: Se define como incremento en la velocidad de crecimiento mayor de 2 desviaciones standard para la edad. Existen variaciones en la velocidad de crecimiento de acuerdo con la edad cronológica, estas se describen en el Apéndice 1.

Talla blanco familiar: Calculada mediante la siguiente fórmula en niñas: $(\text{Talla del papa} + \text{talla de la mamá} - 13) / 2$. El intervalo de confianza de la talla diana, que engloba al 95% de la población adulta, estriba en $\pm 10\text{cm}$, utilizando esta fórmula.

Índice de Masa Corporal (IMC): Calculada con la fórmula: $[\text{Peso (Kg)} / \text{Talla}(\text{cm})] / \text{Talla (cm)}$ y posteriormente percentiladas en las gráficas de IMC publicadas por la CDC el año 2000.

Edad ósea acelerada.- Se define como edad ósea mayor de 2 desviaciones standard respecto a la edad del paciente. Valorada por radiografía de mano, muñeca y codo. Utilizamos el Atlas de Greulich y Pyle. En forma general se considera edad ósea acelerada si es mayor de 1 año en relación a la cronológica en etapa prepuberal y mayor de 2 años en etapa puberal. No obstante existen desviaciones normales toleradas según muestra el Apéndice 2

Índice estrogénico Es la suma de la mitad de células intermedias más las células cornificadas, observadas en un frotis simple del epitelio vaginal. Consideramos que el índice estrogénico es elevado cuando es mayor de 30%.

Valoración de Tanner Femenino: La evaluación de los caracteres sexuales secundarios se exploran a través de los estadios descritos por Tanner que evalúan el desarrollo mamario y del vello púbico (Apéndice 3)

Índices puberales por imagenología. La estimulación de las gónadas por las gonadotropinas produce cambios ultrasonográficos tales como crecimiento de los ovarios y aparición de ovarios poliquísticos. La secreción de estrógenos produce el crecimiento del útero y cambia su configuración a la de una adulta (fondo uterino más ancho que el cervix). Existen también receptores de GnRH en endometrio y miometrio. El pulso de este factor condiciona crecimiento uterino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Utero: Es considerado puberal cuando uno de sus diámetros es $>3,5$ cm o cuando el volumen uterino es ≥ 1.8 ml y una relación cuerpo uterino/cervix mayor a 1. (Apéndice 4)

Ovario: Es considerado puberal si tiene un volumen mayor a 2 cc. Orbak en 1998 publico volúmenes ováricos diferentes de acuerdo al estadio según Tanner. (Apéndice 4) La presencia de quistes puede ser normal en niñas prepuberales y en niñas con pubertad precoz, los microquistes son muy frecuentes en niñas entre los 4 y 8 años, disminuye antes de los 13 años y esta en 25-35% de las adolescentes (Apéndice 4)

Estimulación con acetato de leuprolide: Se considerará respuesta de secreción de tipo puberal cuando los niveles de LH en el pico máximo son ≥ 8.5 UI/L por el método de quimioluminiscencia.

Resistencia a la insulina: los criterios serán tener un índice de QUICKI <0.312 y >0.285 , HOMA >1 pero <8 , índice de sensibilidad a insulina en ayuno <0.20 y relación glucosa/insulina en ayuno <8 .

III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizará una valoración inicial de los parámetros somatométricos y de la evaluación inicial del IMC con el porcentaje de grasa corporal y la determinación inicial de índices de resistencia a la insulina. El seguimiento se realizará cada 3 meses en donde se graficarán las mediciones somatométricas utilizando las tablas del CDC del 2000, así como para vigilar la velocidad de crecimiento, y el carril de crecimiento, realizar curva con GnRH para determinar de acuerdo con la valoración clínica y el resultado de la curva en qué momento se iniciara tratamiento médico, por progresión a pubertad precoz central o progresión rápida de los síntomas de pubertad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES ANUAL.

MES	Captura pacientes	Somatome tria	Curva Lucrin	CTOG	Citología Vaginal	US	Impedancio- metría	Edad osea
Junio	X	X	X	X	X	X	X	X
Julio	X	X	X	X	X	X	X	X
Agosto								
Septiembre		X			X		X	
Octubre								
Noviembre		X			X	X	X	X
Diciembre								
Enero								
Febrero		X			X		X	
Marzo								
Abril								
Mayo		X		X	X	X	X	X

IV. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se realizara previo al consentimiento firmado de los padres de que se efectuara una evaluación clínica minuciosa y de que las pruebas de laboratorio realizadas, así como los efectos secundarios a la administración del acetato de leuprolide reportados son mínimos, tales como irritación y dolor en el sitio de aplicación y no afectan el estado de salud de la paciente.

V. ANALISIS ESTADÍSTICO.

De acuerdo con los resultados obtenidos se realizarán pruebas de estadística descriptiva, así como frecuencias y medidas de tendencia central.

18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI RESULTADOS.

Se estudiaron 12 pacientes con edades de 6 a 8 años que acudieron a la Clínica de Maduración Sexual durante el periodo de abril del 2002 a junio de 2003 por presentar algún dato de maduración sexual. De las pacientes estudiadas la media de edad fue 7.17 años (SD 0.72), de las cuales 6 tenían 6 años (50%), 5 de 7 años (41.7%) y una de 8 años (8.3%); el tiempo de seguimiento fue de 3 a 9 meses. Las 12 pacientes presentaron telarca en Tanner 2 (100%) y solo una presentó pubarcia en Tanner 2 (8.3%), (ver tabla A).

Se observó que de las 12 pacientes en promedio crecían en la percentila 40.6 (5-146) SD 40.262, con un peso en percentil 44.58 (3-97) SD 30.81. El IMC en promedio de las pacientes en la evaluación inicial se encontró en percentil 46.5 (3-90) SD 32.17, (ver tabla A). Una paciente tenía obesidad (8.3%), 1 tenía sobrepeso (8.3%) y 10 con peso normal (83.3%). Solo una paciente presentaba acantosis (8.3%). Los índices cintura cadera en promedio fueron de 0.92 (SD 0.29) se encontró que el porcentaje de grasa corporal durante estas edades fue de 20.67%. La edad promedio de aparición de la telarca fue de 6.58 años (SD 0.67). El tamaño de la glándula mamaria derecha de 1.58 cm (SD 1.38) y la izquierda 1.50 cm (SD 1.09) con un Tanner 2 mamario y púbico de 1. Los índices estrogénicos promedio de 23.58 % (SD 22.43), (ver tabla A).

De las curvas de estimulación con acetato de leuprolide la paciente 7 y 8 tenían curvas puberales (16.6%), con niveles de LH a las 3 hrs posteriores a la estimulación de 17.2 y 11.2 IU/L. El promedio de LH basal de todas las pacientes fue 1.02 IU/L, LH a las 3 hrs 5.9 IU/L y a las 24 hrs 1.60 IU/L, la FSH basal de 1.46 IU/L, a las 3 hrs 17.7 IU/L y a las 24 hrs 7.17 IU/L, estradiol basal 21.64 pmol/L y a las 24 hrs 57.1 pmol/L.

La glucemia basal se reporto en promedio de 82.75 mg/dl (72-111mg/dl) SD 11.28, insulina basal promedio de 4.08 μ U/ml (2-9 μ U/ml) SD 2.19, glucosa a las 2 hrs del estímulo de glucosa promedio de 76.67mg/dl (74-94mg/dl) SD 22.82, insulina 2hrs promedio de 10.42 μ U/ml (2-42 μ U/ml), SD 10.59.

Para determinar si existía algún antecedente importante relacionado con la telarca se evaluó la ingesta de soya y el uso de substancias con efecto estrogénico, encontrando que solo dos pacientes habían ingerido soya por un periodo de 2 a 3 años (16.7%) y 6 pacientes habían utilizado biberon (50%) ninguna paciente había tenido contacto con insecticidas ni había utilizado chupón.

Seis pacientes reportaron cambios en el comportamiento psicosocial (50%), tales como interés en el sexo opuesto, tendencia a maquillarse, y poner más atención en el arreglo personal físico, cambios de conducta con irritabilidad emocional, entre otras, relacionando estos cambios de comportamiento con los niveles de estradiol basal encontramos que 2 pacientes (16.7%) tenían estradiol elevado a cifras máximas de 39.6 pmol/L.

De las pruebas aplicadas para determinar resistencia a la insulina todas fueron normales encontrándose valores promedio en todo el grupo de pacientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

QUICKI de 0.373, HOMA de 0.83 (SD 0.58), relación glucosa/insulina en ayuno 25.33 (SD 11.97), con niveles de glucosa e insulina normales. Los niveles de colesterol fueron de 154.83 mg/dl (119-193 mg/dL) SD 22.29, triglicéridos 70.67 mg/dl (41-106mg/dl) SD 21.34 y el ácido úrico de 3.83 mg/dl (3-5 mg/dl) SD 0.83.

Las dimensiones uterinas fueron 31.91 mm (15-48 mm) SD 8.44, con un promedio de volumen ovárico de 1.6 ml (0-5 ml) SD 1.67. De estas pacientes 3 tenían útero mayor de 35 mm (25%) y 4 presentaban volumen ovárico mayor de 2 ml (33.3%), (ver tabla A).

Observamos que 7 pacientes (58.3%) tenían quistes ováricos, de las cuales solo una presentaba índice estrogénico elevado (14.2%) y 6 pacientes con índice estrogénico normal (85.7%), al realizar una razón de momios encontramos un valor de 0.11, lo cual significa que no existe asociación entre la presencia de quistes ováricos y el tener índice estrogénico elevado mayor de 30%.

Otra de las variables que analizamos fue la ingesta de soya y su asociación con una respuesta de tipo puberal posterior al estímulo con análogo de GnRH para lo cual encontramos que una paciente tuvo ingesta de soya y curva puberal (8.3%), lo cual mostraría probablemente una tendencia significativa a desarrollar pubertad precoz verdadera en pacientes que consumen soya y que tienen telarca prematura, el riesgo relativo se estima de 6.0 con una chi 2 de 1.131. La $p=0.287$ lo cual no es significativo, sin embargo hay que considerar que tenemos pocos pacientes y la muestra no es significativa.

Al analizar el índice estrogénico con la edad ósea observamos que 2 pacientes con índice estrogénico elevado tenían edad ósea acelerada y 2 no, presentaban niveles de estradiol basal de 39.6 pmol/L y 34.3 pmol/L al utilizar razón de momios observamos un riesgo relativo de 2, lo cual significa que las pacientes con índice estrogénico mayor de 30 % tienen 2 veces más riesgo de tener edad ósea acelerada.

De las 12 pacientes estudiadas observamos que 3 presentaron una progresión rápida hacia pubertad precoz (25%), la paciente 2 crecía en percentila 57 tenía acantosis vellosa de crecimiento acelerada, edad ósea acelerada, IMC en percentila 35, el índice estrogénico progresó hasta 74%, con un 33% de grasa corporal total, índice de cintura cadera de 0.9, curva de estimulación con acetato de leuprolide en rangos prepuberales, útero grande, de 37 mm, presencia de quistes ováricos llama la atención que esta paciente presentaba la cifra más alta de insulina a las 2 hrs posteriores al estímulo con glucosa y que fue de 42.4 y además tenía antecedentes familiares de pubertad precoz familiar. La paciente 7 presentaba pubarca, índice estrogénico elevado, crecía en percentil 90, con IMC por arriba de la percentila 35, índice de cintura cadera 0.89, con 22.4% de grasa corporal total, velocidad de crecimiento acelerada, edad ósea acelerada, índice estrogénico de 50%, útero de dimensiones puberales con diámetro mayor de 48 mm, presentaba cambios de conducta y antecedente de haber utilizado biberón durante 2 años, sin embargo, esta paciente tenía curva de estimulación con acetato de leuprolide en rangos prepuberales. La paciente 8 crecía en percentila 45, con IMC en percentila 85, índice cintura cadera 0.89, 23.7% de grasa corporal, tenía antecedentes de pubertad precoz familiar, había ingerido leche y jugos con soya por 2 años y fue la que tuvo el volumen ovárico mayor de 4.75 ml con curva de estimulación con acetato de leuprolide en rangos puberales.

Tabla A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

Pte	Edad	pTalla	pIMC	S. Inicio	EO	%IE	C. Lucr	Utero	Va	Progr	Rinsul	%GC
1	6.6	25	8	T	NL	5	Prep	33	1.06	LP	NO	21.2
2	7.6	97	90	T	A	12	Prep	37	0.75	RP	NO	33
3	6.3	50	50	T	NL	60	Prep	-	-	LP	NO	14.5
4	7	50	10	T	NL	-	Prep	30	2	LP	NO	3
5	7	5	35	T	NL	4	Prep	34	2	LP	NO	15
6	7.5	25	10	T	A	11	Prep	37	5	LP	NO	18.2
7	7.1	90	85	T y P	A	60	Pub	48	0.5	RP	NO	22.4
8	7.5	45	35	T	NL	22	Pub	5	4	RP	NO	23.7
9	7	75	75	T	A	-	Prep	34	0.2	LP	NO	33.5
10	7.5	10	3	T	NL	33	Prep	30	0.8	LP	NO	17.9
11	6.2	75	40	T	A	27	Prep	31	1.3	LP	NO	13.1
12	7.3	30	15	T	A	49	Prep	22	0.7	LP	NO	24.6

S. Inicio= síntomas de inicio. T= telarca. P= pubarca

EO= edad ósea. NL= normal. A= acelerada

%IE= índice estrogénico

C. Lucr= curva de lucrin. prep= prepuberal. pub= puberal.

Progr= progresión. LP= lentamente progresiva. RP= rápidamente progresiva.

Utero= diámetro mayor en cm

Va= volumen ovario en ml

Progr= progresión. RP= rápidamente progresiva. LP= lentamente progresiva

Rinsul= resistencia a la insulina

%GC= grasa corporal

VII. DISCUSIÓN

Durante el tiempo de seguimiento de las pacientes hasta estos momentos, que corresponde a un lapso de 3 a 6 meses se observó progresión rápida de la pubertad en 3 pacientes (25%), progresión lenta en 7 pacientes (58.3%) e involución de los caracteres sexuales en 2 pacientes (16.6%).

Otros estudios han reportado pubertad progresiva en un 50% de los casos, y pubertad no progresiva en 50%, específicamente en el grupo de edad de 6.8 - 7.1 años (37). Así como también en el estudio realizado por Pescovitz y cols. se reportan pacientes con progresión hacia pubertad precoz en un 37.9%, manifestando curva de estimulación con acetato de leuprolide en rangos puberales, con pubarca, telarca, edad ósea acelerada y velocidad de crecimiento acelerado (38).

En nuestro estudio el 91.7% de las niñas manifiestan curvas de estimulación con acetato de leuprolide en rangos prepuberales, lo cual evidencia en el momento del inicio de los síntomas la falta de maduración completa del eje hipotalamo hipofisis gonadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante este estudio se encontró cambio de comportamiento en el 50% de las pacientes, lo cual representa un factor predisponente ya que esto puede condicionar problemas de adaptación psicosocial y riesgo de abuso sexual. Estas pacientes requieren un seguimiento muy estrecho y consideramos que esto puede ser una justificación suficiente para optar por inhibir la pubertad en casos particulares, independientemente del grado de progresión o del resultado de la curva de estimulación con acetato de leuprolide.

Algunos estudios han relacionado fuertemente la presencia de maduración sexual temprana, en particular la presencia de adrenarquia prematura, con problemas incipientes de resistencia a la insulina y sus complicaciones a futuro, tales como diabetes mellitus, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina con hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular. En este estudio se valoró la presencia de resistencia a la insulina mediante índices sencillos estandarizados y no encontramos que estas pacientes con telarca como manifestación inicial tuvieran índices de masa corporal elevados, tal y como sucede en las niñas con pubarca prematura, de nuestras pacientes sólo la paciente 7 tenía pubarca en tanner 2. Ninguna paciente mostró evidencia de resistencia a la insulina bioquímica o intolerancia a los carbohidratos. Las cifras de colesterol, triglicéridos y ácido úrico fueron asimismo normales en todas las pacientes. Dado que en estas pacientes el seguimiento se realizará hasta que cese por completo el crecimiento, valoraremos si en el transcurso de la evolución manifiestan datos compatibles con resistencia a la insulina. En comparación con el hallazgo encontrado en pacientes con adrenarquia prematura en quienes se refiere retardo en el crecimiento intrauterino, en nuestro grupo ninguna de las pacientes evidenció peso al nacimiento menor a 2500 gr o prematurez (39).

En relación a lo previamente publicado en cuanto a los factores de riesgo raciales será interesante en nuestra población valorar si es posible considerar a la pubertad temprana como una variante normal. En las pacientes estudiadas hemos encontrado antecedente familiar de pubertad precoz en 3 casos, coincidiendo que 2 de ellas progresaron hacia una pubertad precoz rápidamente progresiva.

Con respecto a los hallazgos ultrasonográficos, en la única paciente que tuvimos una curva puberal y que clínicamente mostró progresión rápida de la pubertad se evidenció la presencia de volúmenes ováricos en rangos puberales al igual que el volumen uterino. Sin embargo en el resto de las pacientes no existió una correlación entre el tamaño de los genitales internos y el grado de progresión de la pubertad o el tipo de respuesta posterior al estímulo con leuprolide. La presencia de quistes ováricos puede ser considerada como se ha referido en la literatura como un hallazgo aislado en niñas sanas. En este estudio no pudimos establecer ninguna correlación entre la presencia de quistes ováricos y la progresión de la pubertad.

El riesgo de exposición a contaminantes ambientales con efecto estrogénico como son los fitoestrógenos, xeralenonas y ftalatos, insecticidas como el DDT (11,12,13,14) es difícil de establecer, así como también el establecer una relación de causalidad, sin embargo no encontramos en el interrogatorio dirigido que estas pacientes tuvieran antecedentes de exposición a agentes previamente descritos. En estas niñas será interesante medir niveles urinarios de algunos fitoestrógenos en un futuro.

VIII. CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que las 12 pacientes estudiadas presentaban telarca en promedio a los 6.58 años con un estado de Tanner II y con media de tamaño mamario derecho de 1.58 cm e izquierdo de 1.50 cm, el índice estrogénico promedio de 23.58%; el 91.7% con curva de estimulación con análogo de GnRh prepuberal, volumen ovárico mayor de 2 ml en el 33% de los casos y presencia de quistes ováricos en 58.3% y dimensiones uterinas mayores de 35 mm en el 25%.

El 16.7% de las pacientes tenían antecedente de ingesta de alimentos con soya y el 50% de haber utilizado biberon hasta después de los 2 años, otro de los datos consignados fue el cambio de comportamiento psicosocial observado en el 50% de pacientes con niveles de estradiol elevados en el 16.6% de ellas.

El peso de estas pacientes se encontraba en la percentil 44.5, crecían en la percentil 40.6, presentaban IMC en la pc 46.5 con un 20.67% de grasa corporal y presentaban obesidad y sobrepeso el 8.3%, mientras que el 83.3% tenían peso normal.

Las cifras de glucosa e insulina basales y a las 2 hrs fueron normales, así como también se descartó resistencia a insulina y alteraciones en triglicéridos, colesterol y ácido úrico.

En un periodo de seguimiento de 3 a 9 meses el 58.3% de las pacientes progresaron lentamente y el 25% tuvieron progresión rápida a pubertad precoz, caracterizada por crecimiento por arriba del percentil 97, con edad ósea y velocidad de crecimiento acelerada. Las pacientes que tuvieron progresión rápida a pubertad precoz presentaban índice estrogénico elevado, así como curva de estimulación con acetato de leuprolide en rangos puberales en el 8.3% de los casos. Se encontró obesidad y sobrepeso en ese grupo específico, así como un promedio de 26.3% de grasa corporal, y antecedentes de pubertad precoz familiar. Una paciente que tuvo una progresión rápida presentaba pubarca.

De acuerdo con estos hallazgos podemos considerar que las pacientes estudiadas con pubertad temprana no tienen una activación completa del eje hipotalámico hipofisis gónada en el momento del inicio de los síntomas, ya que no existió un incremento en los niveles de LH y E2 en rangos puberales durante la curva de estimulación con acetato de leuprolide tal y como ocurre en la mayoría de las pacientes durante estadios incipientes de la pubertad (Tanner mamario 2). Podemos asumir que existe un estímulo estrogénico evidente ya que presentan telarca, sin embargo no se logran determinar niveles de estradiol elevados, así como tampoco índice estrogénico elevado, por lo que el efecto estrogénico de estas pacientes puede ser por sustancias ambientales con efecto estrogénico, o bien estar asociado a una sensibilidad incrementada a los estrógenos endógenos, aun cuando estos se produzcan en cantidades mínimas a nivel ovárico o suprarrenal (como parte del proceso de adrenarquia fisiológica).

Hemos demostrado en estudios previos que el comportamiento clínico y bioquímico de estas pacientes es muy semejante al que observamos en pacientes controles sanas en Tanner 2 mayores de 8 años, en particular en lo concerniente a la respuesta de secreción de gonadotropinas, de tal forma que es factible que estas pacientes con pubertad que hemos denominado temprana se encuentren en un estadio similar al Tanner 2 fisiológico. Es sin embargo necesario establecer si estas pacientes manifestaran una pubertad rápida o lentamente progresiva.

No logramos documentar datos de resistencia a la insulina como se ha reportado que ocurre fisiológicamente durante la pubertad, así como tampoco una evidencia de mayor porcentaje de grasa corporal y del posterior al estímulo con acetato de leuprolide de las pacientes que tenían sobrepeso y obesidad, las cuales progresaron rápidamente a pubertad precoz.

Podemos considerar que las pacientes que presentan desarrollo sexual entre los 6 y 7¹¹ m manifiestan estados parciales de maduración sexual, sin embargo no es posible en estos momentos confirmar que sea normal a menos de que la progresión sea muy lenta, sin embargo requerimos continuar una vigilancia de estas pacientes hasta que alcancen su talla blanco familiar y en caso de que lo logren podríamos asumir que fue una pubertad normal; de lo contrario si la paciente progresa rápidamente y no alcanza su talla blanco familiar esperada concluiríamos que fue una pubertad precoz patológica.

El antecedente familiar de pubertad precoz y la presencia de obesidad y sobrepeso ciertamente son los factores más importantes para considerar una evolución hacia pubertad precoz patológica.

Sabemos que se requiere continuar el seguimiento a largo plazo e incluir un número mayor de pacientes, estableciendo grupos comparativos de acuerdo al IMC para establecer los factores de riesgo implicados directamente y poder determinar presencia de sustancias con efecto estrogénico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX . ANEXOS.

APENDICE 1

Velocidades de crecimiento según la edad cronológica.

EDAD	CRECIMIENTO (cm/año)
RN-1er año	>25
1-2 años	12.5
2-5 años	5.5-11.5
5-9 años	4-7
Pubertad	7-12

APENDICE 2

Máximas desviaciones normales toleradas en la aparición de los núcleos de osificación.

NINAS	VARIACIONES DE EDAD ÓSEA
0 - 1 año	± 3 meses
1 - 3 años	± 6 meses
3 - 6 años	± 9 meses
6 - 12 años	± 12 meses
12 - 20 años	± 24 meses

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE 3.

Estadios del desarrollo según Tanner.

DESARROLLO MAMARIO

ESTADIO TANNER	CARACTERÍSTICA
I	Ninguno.
II	Mama diámetro \leq areola.
III	Mama > areola. Velocidad pico de crecimiento. Menarca.
IV	Proyección de la areola formando una elevación por encima de la mama.
V	Adulto (Progresión del pezón).

DESARROLLO DE VELLO PUBICO

ESTADIOS TANNER	CARACTERÍSTICA
I	Ninguno.
II	Ligeramente hiperpigmentados, rectos sobre los labios o monte.
III	Grueso, escasos en el monte (rizado).
IV	Características de adulto ubicado sólo en el monte.
V	Adulto se extiende hacia los muslos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Edad media y desviación estándar en la que las niñas alcanzan los distintos estadios de Tanner.

ESTADIO	EDAD EN AÑOS (MEDIA ± DE)
Estadio de desarrollo mamario	
II	11.2 ± 1.1
III	12.2 ± 1.1
IV	13.1 ± 1.2
V	15.3 ± 1.7
Estadio de desarrollo del vello púbico	
II	11.7 ± 1.2
III	12.4 ± 1.1
IV	13.0 ± 1.1
V	14.4 ± 1.1

APÉNDICE 4.

Cambios ultrasonográficos en útero y ovarios según estadios Tanner.

Estadio Tanner	Tamaño uterino (cm)	Vol ovárico derecho (cm ³)	Relación fondo/cervix
	Promedio ± DE (min-max)	Promedio ± DE (min-max)	Promedio ± DE (min-max)
I	3.3 ± 0.9 (2.2-4.9)	1.5 ± 0.3 (0.9-2.1)	0.9 ± 0.3 (0.4-1.3)
II	3.5 ± 0.7 (2.3-5.2)	2.1 ± 0.7 (1.1-3.2)	0.9 ± 0.2 (0.6-1.2)
III	5.8 ± 0.5 (5.3-6.9)	2.4 ± 0.6 (1.2-4.0)	1.4 ± 0.2 (1.1-1.9)
IV	5.5 ± 1.0 (3.5-7.1)	3.0 ± 0.8 (1.9-4.9)	1.5 ± 0.2 (1.1-1.7)
V	6.9 ± (5.9-7.7)	3.2 ± 0.8 (2.5-5.6)	1.7 ± 0.2 (1.3-2.0)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON PUBERTAD
TEMPRANA Y SU RELACION CON RESISTENCIA A LA INSULINA
DECLARACION DE CONSENTIMIENTO**

Se me ha explicado que el desarrollo mamario temprano (telarca prematura) que padece mi hija puede evolucionar hacia pubertad precoz, que es un desarrollo florido y progresivo de desarrollo sexual completo, para lo cual es necesario realizar varios estudios que incluyen radiografía de mano y codo, ultrasonido pélvico, toma de citología vaginal, determinación del porcentaje de grasa corporal y una prueba laboratorial con un medicamento llamado acetato de leuprolide (LUCRIN), el cual ya se ha utilizado tanto para el tratamiento de la pubertad precoz como para hacer el diagnóstico. Por otro lado estoy de acuerdo en que se realice la determinación de glucosa e insulina en muestras basales y posteriores a la ingesta de una carga de glucosa vía oral para evaluar el nivel de glucosa y la respuesta posterior a un estímulo de glucosa. Se me ha informado que este medicamento no produce efectos colaterales graves y que solo podría producir enrojecimiento y ronchas en el sitio de punción; lo cual es muy raro. Este medicamento se elimina rápidamente del organismo.

Se requerirá tomar 3 muestras de sangre y aplicar 0.1ml de acetato de leuprolide (como dosis única) por vía subcutánea.

También se me ha aclarado que el beneficio de realizar la prueba es determinar si se está desarrollando una pubertad precoz, además del seguimiento médico que se llevara. He leído y entendido todas las explicaciones que se me han dado, además que se me informara constantemente sobre los resultados, así mismo se mantendrá la confidencialidad de la identidad e información de mi hija. Se me ha aclarado que tengo opción de retirarme del estudio en cualquier momento que yo lo desee, sin que esto afecte la atención que por parte del personal o de la institución se me ha brindado. Por lo tanto acepto que mi hija se incluya en este estudio.

Nombre del paciente _____
Registro hospitalario _____

Nombre del familiar y
firma de consentimiento _____

Nombre del testigo y firma _____

Nombre del investigador y firma _____

Fecha _____
cc. al familiar _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PUBERTAD TEMPRANA Y RESISTENCIA A INSULINA

NOMBRE _____ Fecha 1era cons. _____

REGISTRO
 Fecha de nacimiento _____ **EDAD** _____
 Edad de presentación _____ **Peso al nacer** _____ **Teléfono** _____
 Escolaridad _____ **Fecha** _____

GRUPO

PTE

DIAGNOSTICO _____

DIAGNOSTICOS ASOCIADOS _____

ETIOLOGIAS

Endocrinas: Edad de menarca materna _____ Pubertad precoz familiar (si/no)
 Etiología materna: _____ Exposición a medicamentos hormonales (si/no)
 Etiología con etiología de origen externo: Clonaje (si/no) Sibilancia (si/no) Exposición a insecticidas (si/no)
 Cambios de conducta _____

DATOS CLINICOS INICIALES:

Edad _____ sg _____ **Percentil** _____ **Talla** _____ cm **Percentil** _____ **TBF** _____ cm **Percentil** _____
 IMC _____ **Percentil** _____ **Cintura** _____ cm **Cadera** _____ cm **ICV** _____

Características corporales

Estado de meleno	Mama derecha	Clitoris
Fecha	Mama izquierda	Desarrollo genital
Diámetro	Estado vaginal	trofo y pezón
Intensidad	Estado axilar	
Menarquia	Acantosis	

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Indice de progesterona _____ Edad _____

- Estimulación con la hormona de liberación de la hormona _____

	T1	T2	T3
Basal			
3 hrs			
6 hrs			
24 hrs			

	Basal	2 hrs
Progesterona		
Insulina		
Glucosa (insulina)		

- Consejería: _____ Fingertendidos _____
- Acido úrico _____
- Lípidos: _____ años Normales Acelerados y DS _____ Fecha _____
- Glucosaminoglicanos: _____ progesterona (pubertad) _____ Fecha _____

Dimensiones _____ **Vol. ovárico** _____

TRATAMIENTO _____ **Fecha de inicio** _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

X . BIBLIOGRAFÍA.

1. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. Ginecología en Pediatría y la adolescente. Cuarta edición. McGraw-Hill Interamericana.2001: 81-106.
2. Legro RS, Lin HM, Demers LM et al. Rapid Maturation of the Reproductive Axis during Perimenarche Independent of Body Composition. J. Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1021-25
3. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman SC. Earlier Onset of Puberty in Girls. *Pediatr* 2001;108:347-353
4. Henneberg CM, Vizmanos B. The duration of Puberty in girls VS related to the timing of its onset. *J. Pediatr* 1997;131:618-621
5. Roche AF, Wellens R, Attie KM, et al. The timing of sexual maturation in a group of US White Youths. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:11-18
6. Quing H, Karlberg J. BMI in Childhood and its Association with Height Gain, Timing of Puberty, and Final Height. *Pediatr Res* 2001;49 244-251
7. Mul D, Miranda F, Stef VB, et al Pubertal Development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;501:479-486
8. Remer T, Manz F. Role of Nutritional Status in the Regulation of Adrenarche *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3936-3944
9. Terasawa El, Fernández DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001;22:111-151
10. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the Timing of Puberty. Clinical Spectrum and Genetic Investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 36 2364-2368
11. Stephen HS Environmental and Dietary Estrogens and Human Health Is there a ProBLEM? *Environ Health Perspect* 1995;103:346-351
12. Klotz DM Beckman BS, Hill SM, et al Identification of Environmental Chemicals with Estrogenic Activity using a combination of in vitro Assays *Environ Health Perspect* 1996;104 1084-1089
13. Kuiper GG Lemmen JG, Carlsson BO, et al Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β *Endocrinology* 1998;139 4252-4263
14. Beresford N, Routledge EJ, Harris CA, et al. Issues: Arising when Interpreting Results from an in Vitro Assay for Estrogenic Activity *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;162:22-23
15. Ajuria ML, Dorantes LM. Pubertad normal y maduración sexual precoz en niñas Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1979 a 1997. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1999;56 401-405
16. Remert T. Adrenarche and Nutritional Status *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1253-1255

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

17. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the Age Limit for Defining when Puberty is Precocious in girls in the United States. Implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-941
18. Herman-Giddens MF, Siora EJ, Wasserman RC. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in office Settings Network. *Pediatr* 1997;99:505-512
19. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow Up of 20 untreated Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-423
20. Fontoura M, Brauner R, Prevot C. Precocious Puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-1176
21. Tavera M, Garibay N, Dorantes LM, Telarca Prematura. Frecuencia y progresión a pubertad precoz. Experiencia de 10 años en la Clínica de Maduración Sexual. Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2001
22. DiMartino J. Pre and postpubertal Findings in Premature Adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1265-1269.
23. Heger S, Partsch C, Peter M. Serum Leptin Levels in Patients with Progressive Central Precocious Puberty. *Pediatr Res* 1999;46:71-75
24. Vuguin P, Saenger P, Dimartino J. Fasting Glucose Insulin Ratio: A Useful Measure of Insulin Resistance in girls with Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;36:4618-4621
25. Caprio S. Insulin, the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr* 1999;433:84-87
26. Ibañez L, Valls C, Potau N. Sensitization to Insulin in Adolescent Girls to Normalized Hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrea, dyslipidemia and Hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526-3530
27. Ibañez L, Potau N, Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl* 1999;433:73-77
28. McAuley KA, Williams SM, Mann JI. Diagnosis Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464
29. Moran A, Jacobs D. Insulin resistance in the puberty. *Diabetes* 1999; 48
30. Siffen ME, Manibo AM, McMahon DJ. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche. The fasting glucose to insulin Ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2863-2868
31. Calzada R, Loredo A. Conclusiones de la reunión nacional de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de obesidad en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp. Infant. Mex.* 2002; 59

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32. Lazar L, Rivka K, et al. Early Polycystic Ovary-Like Syndrome in Girls with Central Precocious Puberty and Exaggerated Adrenal Response. *Eur J Endocrinol* 1995; 133:403-406
33. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign?. *Pediatrics*. 20003; 111. 1-10
34. Hale DE, Trevino RP. Clinical features and oral glucose tolerance test results of Mexican American (MA) 10 year olds referred due to impaired fasting glucose (IFG) on screening Diabetes. 2001. 50:pA56
35. Teixeira RJ, Silva VC, Freitas JR. The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. *J Ped Endocrinol Metab*. 2001; 14 257-63
36. Quon M. Editorial: Limitations of the Fasting Glucose to Insulin Ratio as an Index of Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86.4615-17.
37. Ibañez L, Potau N, Zampolli M. Use of Leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:30-5
38. Hirsh Pescovitz O, Hench KD, Barnes KM. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67:474
39. Ibañez L, Dimartino J, Potau N. Premature adrenarche- Normal variant or forerunner of adult disease? *Endocrine Reviews* 2000;21:671-696

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN