



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Tesis que se presenta para obtener el título de Pediatría

**Frecuencia de alteraciones del desarrollo puberal en pacientes pediátricos
con insuficiencia renal crónica y cáncer**

Tesista:

Dra. Isis Adriana Moctezuma Rebollo
Médico Residente de 4°. Año de Pediatría

Investigador responsable:

Dra. Juana Serret Montoya
Clínica de Ginecología/ Servicio de Escolares y Adolescentes

Investigadores Asociados:

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu
Servicio de Nefrología Pediátrica

Dr. Enrique López Aguilar
Servicio de Oncología Pediátrica

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Junio 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Serret y al Dr. Villasis por su infinita paciencia.

A mi esposo por su apoyo incondicional.

A mi mamá y hermanos, mi eterna porra silenciosa.

INDICE

RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVOS.....	21
HIPOTESIS.....	22
PACIENTES, MATERIALES Y METODOS.....	23
ASPECTOS ETICOS.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	41
ANEXOS.....	42
Anexo 1. Hoja de consentimiento informado.....	42
Anexo 2. Hoja de asentimiento informado.....	43
Anexo 3. Escala de Tanner y Marshall para la evaluación del desarrollo puberal en la mujer...44	
Anexo 4. Escala de Tanner y Marshall para la evaluación del desarrollo puberal en el varón...45	
Anexo 5. Escala visual de Tanner. Desarrollo genital, púbico y mamario.....	46
Anexo 6. Hoja de recolección de datos(IRC).....	47
Anexo 7. Hoja de recolección de datos (Cáncer).....	48
Anexo 8. Exploración física de los caracteres sexuales secundarios.....	49
Anexo 9. Pacientes con IRC y pubertad retrasada.....	50
Anexo 10. Pacientes con pubertad detenida e IRC.....	51
Anexo 11. Pacientes con cáncer y pubertad retrasada.....	52
Anexo 12. Pacientes con cáncer y detención de la pubertad.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	54

RESUMEN

“Frecuencia de alteraciones del desarrollo puberal en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y cáncer”

Antecedentes. La pubertad es un periodo de cambios físicos en el cual se obtiene la maduración sexual completa. Se calcula que alrededor de 10% de los adolescentes presenta alguna patología de evolución crónica, en quienes se han reportado alteraciones del desarrollo sexual de causa multifactorial. En el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI se atiende a gran cantidad de pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer y la insuficiencia renal crónica (IRC), por lo cual es fundamental conocer el desarrollo puberal en ellos para ofrecer un manejo oportuno y favorecer el adecuado desarrollo y finalmente lograr una mejor integración a la sociedad.

Objetivo. Describir la frecuencia de pubertad precoz, retrasada y detenida en pacientes con IRC y cáncer de este hospital así como describir las características clínicas de los pacientes que presenten alteraciones del desarrollo puberal.

Material y métodos. Se trató de un estudio observacional, transversal y descriptivo, en el cual se incluyeron a todos los pacientes pediátricos en etapa prepuberal con IRC o cáncer que acudieron al servicio de Escolares y Adolescentes de este hospital, de septiembre a diciembre de 2011. Se les realizó revisión física en la cual se determinó el estadio del desarrollo sexual (Tanner y Marshall), a fin de identificar si el paciente presentaba algún problema en el desarrollo puberal. Los pacientes que presentaron pubertad precoz y retrasada fueron enviados a la consulta de Endocrinología; a los pacientes con pubertad detenida se les dará seguimiento por el servicio de Ginecología pediátrica.

Resultados. Se estudiaron 132 escolares y adolescentes (86 con cáncer y 46 con IRC). De los pacientes con IRC uno presentó pubertad precoz (2.2%), 12 pubertad retrasada (26.1%) y 8 detención del desarrollo puberal (17.4%). En el grupo de cáncer hubo tres con pubertad precoz (3.5%), 5 pubertad retrasada (5.8%) y 11 detención del desarrollo puberal (12.8%).

Conclusiones. En general, el desarrollo puberal en los pacientes con cáncer e IRC presenta un comportamiento similar al que se describe en la población normal. Sin embargo, 45.7% de los pacientes con IRC y 22.1% con cáncer presentó alteraciones en el desarrollo puberal. Es conveniente hacer un seguimiento periódico de la evolución del desarrollo puberal de los pacientes con IRC y cáncer. Es importante que como parte de la exploración física de todos los pacientes se incluya la revisión y análisis de los caracteres sexuales secundarios, a fin de mejorar la calidad de la atención.

ANTECEDENTES

La adolescencia se define como “el proceso de maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, que inicia en el periodo fetal y alcanza la madurez completa en la adolescencia”¹; es el período de transición entre la infancia y la edad adulta, en la que se presentan cambios físicos, funcionales, psicológicos y psicosociales, y además se obtiene la maduración sexual completa. Si bien “adolescencia” y “pubertad” se utilizan de manera indistinta, la adolescencia se refiere tanto al desarrollo físico como a los cambios psicológicos que ocurren durante esta etapa; pubertad se denomina solo a la parte física de la adolescencia.²

Factores endocrinos

En la pubertad ocurren cambios endocrinos que involucran el eje hipotálamo-hipófisis-gónada; hormona de crecimiento, los factores de crecimiento semejantes a la insulina, así como la leptina.³

El eje hipotálamo-hipófisis-gónada juega un papel esencial en el inicio y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La regulación de la secreción de gonadotrofinas en el ser humano es debida a la interacción compleja entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y la inhibina (producida por las gónadas) así como la modulación autócrina/parácrina de la activina y la filastatina en la hipófisis. La GnRH es liberada de forma pulsátil y transportada por los vasos porta a la adenohipófisis donde estimula la producción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante (FSH y LH). Estas hormonas, a su vez, estimulan las gónadas tanto masculinas como femeninas con la producción de esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos, inhibinas).⁴

Las hormonas sexuales son producidas tanto en hombres como en mujeres, pero los efectos de estas van a ser diferentes. En la mujer la FSH mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, además de la secreción de estradiol; en el hombre estimula las células de Sertoli para promover

la espermatogénesis. Por otro lado la LH en la mujer estimula las células de la teca para producir andrógenos, incluyendo testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA). En el hombre la LH estimula las células de Leydig para producir testosterona.⁵ Los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento también aumentan durante la pubertad en ambos sexos. El incremento parcialmente es secundario a la acción estimuladora de los esteroides sexuales. Este incremento se produce en las niñas durante la fase temprana de la pubertad y ligeramente más tarde en los niños, el cual clínicamente se evidencia por la presencia del “estirón” puberal.⁶

Otra hormona implicada indirectamente en el inicio y progresión de la pubertad es la leptina, la cual es un péptido liberado por los adipocitos, actúa sobre el hipotálamo induciendo saciedad y a nivel central, estimulando la actividad simpática y el gasto energético. Al mismo tiempo, la leptina induce la secreción de GnRH y gonadotrofinas a través de un mecanismo directo o indirecto, que abarca la participación de neuronas que controlan la actividad secretoria de las neuronas productoras de GnRH. Las concentraciones séricas de leptina se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal y, en consecuencia, transmiten información al cerebro sobre la energía almacenada disponible. Por otro lado, las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la pubertad en el estadio II de Tanner. Estas diferencias podrían reflejar cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad.⁷

Factores no endocrinos

El exceso o déficit de peso se encuentra estrechamente relacionada con el inicio de la pubertad, en general, se ha observado que el sobrepeso y la obesidad se asocian con una maduración puberal temprana en las mujeres, ocurriendo lo contrario con los hombres.⁸ Frisch y McArthur postularon la teoría de la masa crítica la cual se refiere a que es necesario la presencia de por lo menos un 22% de grasa corporal para poder iniciar la pubertad y mantener ciclos menstruales

regulares.⁹ El mejor ejemplo de lo anterior lo podemos ver en las atletas de alto rendimiento quienes presentan la llamada “triada de la mujer atlética” que consiste en trastornos alimenticios, alteraciones de la menstruación y osteoporosis; en ellas la prevalencia de amenorrea primaria o secundaria puede ser tan alta como 44%. La combinación de ejercicio intenso y malos hábitos alimenticios puede tener un efecto profundo en la liberación de gonadotropinas y activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que, como consecuencia, tendrán la aparición tardía del desarrollo puberal así como alteraciones menstruales.¹⁰

Otro ejemplo se presenta en las pacientes con anorexia, en quienes la pérdida de peso tan importante puede llevar a una amenorrea secundaria por déficit de estrógenos en las que ya menstruaban, o amenorrea primaria en las niñas que aún no han presentado la menarca. Estas alteraciones son consecuencia de la disminución de LH y FSH y secundariamente en los estrógenos circulantes, que impide el inicio o la progresión de la pubertad de acuerdo a la etapa del desarrollo en la cual se produce la pérdida de peso.¹¹

En la desnutrición calórico-proteica la pérdida progresiva de peso empieza a alterar algunas funciones y, como mecanismo compensador, el niño deja de crecer y lentifica su maduración ósea. Si el retraso de la edad ósea no se recupera en los que superan la etapa aguda de la desnutrición, se produce un retraso de la pubertad.¹²

Otros factores asociados a la presencia de variaciones de la pubertad son los ambientales. Las niñas judías de ciudades más calurosas y las que son ciegas tienen menarca más temprana, demostrando un posible efecto inhibitorio de la fotoestimulación.¹³ Sin embargo, en el Ártico, en los meses fríos se reduce el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y la reproducción. Los efectos de luz-oscuridad podrían estar mediados por la glándula pineal, a través de la producción de la melatonina, que circula en mayores concentraciones en la noche.¹⁴

Desarrollo puberal normal en la mujer

Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el comienzo y el ritmo de la pubertad. El crecimiento mamario o telarquia, uni o bilateral, es la primera manifestación de pubertad en las niñas y se presenta aproximadamente a una edad ósea de 11 años y una edad cronológica de 9 años. La menarca se produce aproximadamente dos años después del inicio puberal, y cuando el estirón puberal está prácticamente finalizado, coincidiendo con el estadio IV de Tanner, aunque el 25% de las niñas pueden tener menarca en el estadio III. El cierre de los cartílagos de crecimiento se acelera a medida que los ciclos menstruales son más regulares y, en general, una mujer alcanza su estatura final adulta dos años después de ocurrida la menarca ¹⁵

En las mujeres actualmente la presencia de caracteres sexuales secundarios inicia entre los 8 y 10 años de edad; el tiempo en el cual se espera se complete el desarrollo es de 4 años con variaciones entre 1.5 y 8 años¹⁶

Desarrollo puberal normal en el varón

En los varones el desarrollo sexual inicia a una edad promedio de 11.6 años (con un intervalo de 9.5 a 13.5 años); el tiempo promedio en que se logra alcanzar el desarrollo completo es de 3 años aunque puede variar de 2 a 5 años. La primera manifestación de desarrollo puberal en el hombre es el aumento de tamaño de los testículos y de la bolsa escrotal que se enrojece y adquiere mayor rugosidad; este cambio se presenta a los 12 años de edad en promedio. El vello púbico puede aparecer simultáneamente pero, en general, aparece de manera más tardía, unos seis meses después. El volumen testicular durante el estadio prepuberal es de 1 a 3 ml, un volumen de 4 ml o 2.5 cm de longitud señala inicio de pubertad, y volúmenes de 10 a 12 ml son característicos de la pubertad media. La mayoría de los adultos alcanzan los 15, 20 o 25 ml de volumen testicular. El volumen testicular se puede medir con el orquidómetro de Prader. El estirón puberal se inicia en el estadio III de Tanner, coincidiendo con el crecimiento longitudinal del pene.¹⁷

Trastornos de la pubertad

Pubertad precoz. Se define como el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a una edad inferior a 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media con la aparición de la pubertad antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños.¹⁸ Se observa una tendencia natural al adelanto debido a cambios nutricionales y/o ambientales, variando también según la etnia y el grado de desarrollo socio-económico. Es mucho más frecuente en las niñas que en los niños con una proporción de 3:1.¹⁸

Pubertad retrasada. Se considera retardo puberal a la ausencia de caracteres sexuales secundarios a una edad mayor a dos desviaciones estándar del promedio, es decir 13 años en las niñas en quienes no existe desarrollo mamario y en los niños si a los 14 años no presentan crecimiento testicular, independientemente de la pubarca. También se considera anormal si transcurren más de 4 a 4.5 años entre el primer signo puberal y la menarca, o si los varones tardan más de cinco años en alcanzar un desarrollo sexual completo.¹⁹ A diferencia de la pubertad precoz, es más frecuente en hombres que en mujeres; puede ser una variante normal del desarrollo (retraso constitucional del crecimiento), o bien, expresión de una gran variedad de enfermedades crónicas sistémicas (enfermedad celiaca, fibrosis quística, hepatopatías crónicas, nefropatías, insuficiencia renal crónica, asma, leucemia, anemia crónica, hipotiroidismo, cardiopatías, entre otras).²⁰

Ginecomastia. Se refiere a un crecimiento benigno del tejido mamario en el hombre que es secundario a la proliferación de los elementos ductales; debe diferenciarse de la presencia de tejido adiposo excesivo llamado *lipomastia* o *pseudoginecomastia*. Es una condición que se presenta frecuentemente en los niños durante la adolescencia llegando a ser hasta de 70%. La causa se relaciona con el desequilibrio entre la estimulación estrogénica y la inhibición de los andrógenos.³³

Pubertad en el adolescente con enfermedad crónica

La enfermedad crónica se define como aquella que causa alteración de la salud física, mental o psicológica por un periodo mayor o igual a seis meses, modificando de manera secundaria el desempeño social del paciente. La prevalencia de enfermedades crónicas en los adolescentes no se ha determinado con certeza, sin embargo se calcula que alrededor de 10% de estos presenta alguna patología de evolución crónica.²¹

En los niños con diversas enfermedades crónicas se ha reportado la presencia de pubertad anormal de causa multifactorial; generalmente las alteraciones puberales se acompañan de retraso en el crecimiento que puede ser transitorio con regularización posterior de la tasa de crecimiento hasta alcanzar la talla esperada, aunque también puede haber pérdidas irreversibles²²

Dentro de las causas que pueden desencadenar pubertad precoz en pacientes con enfermedades crónicas se encuentran: hamartomas hipotalámicos, astrocitoma, craneofaringeoma, ependimoma, hidrocefalia, espina bífida, mielomeningocele, quimioterapia y radiación entre otras.²³ Cuando el inicio de la pubertad se presenta a una edad límite (8 años en las niñas y 9 años en los niños) se habla de pubertad adelantada la cual suele tener un componente genético y no es un proceso patológico.²⁴

En los pacientes con padecimientos neurológicos como la parálisis cerebral infantil se ha observado también la presencia de pubertad precoz. En ellos se presentan alteraciones principalmente de la función motora, sin embargo, generalmente hay asociación con alteraciones del crecimiento²⁵; se ha sugerido que la maduración sexual en los pacientes con parálisis cerebral infantil se encuentra alterada comparada con la que se presenta en la población sana. Robertson *et. al.* realizaron un estudio de cohortes en la que se incluyeron 161 niñas y 260 niños con encefalopatía neonatal; se hizo el seguimiento hasta los 8 años de edad encontrando que 26 niñas desarrollaron parálisis cerebral, 3 de las cuales (12%) iniciaron la pubertad antes de los 8 años sin embargo no sucedió lo mismo con los

niños.²⁶ Worley *et. al.* en una encuesta multicéntrica con 207 niños con parálisis cerebral de entre 3 y 18 años detectaron que las niñas iniciaban la pubertad antes que los niños pero la completaban más tarde. Dentro de los resultados se señala que a los 3 años de edad 3% de las niñas de raza negra y 1% de las de raza blanca presentaban telarca y/o pubarca, incrementándose estas proporciones a 27.2% y 6.7% respectivamente a los 7 años de edad. Sin embargo los factores causales no se han establecido claramente.²⁷ Varias comorbilidades y el uso de medicamentos en este grupo de pacientes puede causar también irregularidades menstruales; particularmente, el uso de anticonvulsivos se ha asociado al incremento de la depuración de los estrógenos por inducción del citocromo P450 y los antipsicóticos pueden causar hiperprolactinemia con alteraciones secundarias de los ciclos menstruales.²⁸

La pubarca se observa comúnmente en niños con alteraciones estructurales cerebrales, relacionada con la producción adrenal de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) por lo que no necesariamente indica inicio o progresión de la pubertad y usualmente no requiere tratamiento.²⁹

Con relación a pubertad tardía, esta es la alteración puberal más comúnmente reportada en pacientes con enfermedades crónicas. Aunque no se ha determinado la incidencia en relación con las enfermedades crónicas, dada la asociación de estas enfermedades con infecciones recurrentes, inmunodeficiencia, alteraciones gastrointestinales y renales, patologías respiratorias, anemia crónica, endocrinopatías, trastornos de la alimentación, entre otras, virtualmente todo paciente con enfermedad crónica puede presentar pubertad tardía. En muchos casos es indistinguible del retraso constitucional del crecimiento la cual es más común en los niños no importando si presentan o no una patología de fondo. De forma más rara, las enfermedades crónicas se acompañan de ausencia total de desarrollo puberal o presenta detención.³⁰ El grado de afectación en cuanto a la pubertad en pacientes con enfermedades crónicas es variable y depende tanto del tipo de enfermedad como de factores individuales, así como la edad de presentación de la enfermedad, su duración y la severidad de la misma.

Dependiendo de la enfermedad involucrada, el retraso puberal puede ser el resultado de desnutrición, deprivación emocional, incremento en la degradación de proteínas, acumulación de sustancias tóxicas, estrés y efectos secundarios de la terapia (por ejemplo, detención del crecimiento linear y disminución de la secreción de LH por el uso de glucocorticoides).³¹

Un ejemplo se encuentra en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en quienes se ha reportado la presencia de retraso en la maduración puberal; García et al realizaron un estudio en 38 niñas con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticadas antes de la pubertad quienes fueron manejadas desde su debut con insulina. El inicio de la pubertad fue de 10.4 años en promedio, y la edad de la menarca de 12.6 años. El tiempo de evolución de la diabetes fue la única variable relacionada de forma estadísticamente significativa con el retraso puberal; por otro lado el mayor índice de masa corporal se asoció con adelanto de la edad de la menarca.³²

La ginecomastia también se puede presentar en pacientes con enfermedad crónica, secundario a deficiencia absoluta de andrógenos (hipogonadismo) como en aquellos que han recibido agentes quimioterapéuticos, radiación testicular o craneal, uso de medicamentos como ketoconazol, espironolactona, metronidazol, insuficiencia renal y diálisis, entre otros.³³

Pubertad en pacientes con insuficiencia renal crónica

Uno de los elementos más constantes de la enfermedad es la talla baja la cual puede afectarse independientemente de la fase del desarrollo; mientras más avanzada se encuentre la enfermedad mayor será la disminución de la talla, viéndose ésta más afectada en las nefropatías congénitas comparada con las adquiridas.³⁴ La pubertad tardía puede compensar total o parcialmente esta talla baja. Los pacientes con insuficiencia renal crónica generalmente presentan disfunción gonadal caracterizada por hipogonadismo con algunos rasgos de feminización debido a cambios en la función testicular con gonadotropinas elevadas y niveles bajos de testosterona. La eliminación de la circulación de los esteroides conjugados y las gonadotropinas, particularmente la LH se reduce de

manera importante, incrementándose los niveles séricos. Los niveles de prolactina se encuentran moderadamente elevados en muchos pacientes.³⁵ Esta disfunción gonadal no mejora tras el inicio de la diálisis, pero puede revertirse con el trasplante renal si se alcanza una función renal normal. La pubertad puede retrasarse entre 2 y 2.5 años en 60% de los niños afectados; este retraso depende también de la duración de la enfermedad.³⁶

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con diálisis o hemodiálisis generalmente presentan pérdida de peso por náusea e hiporexia, y restricción de la ingesta de proteínas; una vez que se inicia el tratamiento hay una recuperación en el estado de nutrición, con normalización de la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada generando. Por lo tanto, se genera una “pubertad secundaria” que puede llevar a un desajuste transitorio de los estrógenos y los andrógenos desencadenando de esta manera ginecomastia; la ginecomastia en estos casos se autolimita desapareciendo tras los primeros 12 a 24 meses de tratamiento.³⁷

Pubertad en pacientes con cáncer

Debido al avance en el tratamiento de los pacientes con cáncer actualmente más de 70% de los pacientes que han padecido cáncer durante la infancia llegan a la etapa adulta. Sin embargo, el cáncer por sí mismo así como el tratamiento necesario, puede acarrear efectos adversos inmediatos y tardíos dentro de los que se encuentran las alteraciones del desarrollo puberal.³⁸

El tratamiento del cáncer incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los niños con tumores cerebrales requieren de cirugía; éstos pacientes no sufren de problemas endocrinos excepto aquellos con tumores hipotalámicos, del tercer ventrículo y del área supraselar. El tumor por sí mismo, generalmente el craneofaringeoma, así como la cirugía que se requiere para su remoción puede afectar el eje hipotálamo-hipófisis-gónada generando ausencia del desarrollo puberal o hipogonadismo hipogonadotrófico. En el caso de tumores tales como los

de células germinales en los que se requiere de la remoción de ambas gónadas habrá falla gonadal y ausencia del desarrollo puberal.³⁹

Dentro de los medicamentos utilizados en la quimioterapia, los agentes alquilantes en particular pueden depletar las células germinales en ambos sexos. Esto provoca de manera secundaria pubertad tardía o ausente en las niñas, no sucediendo lo mismo en los niños. La ciclofosfamida, a una dosis acumulada mayor a 7.5 g/m² puede provocar daño permanente a las células germinales en los testículos en etapa prepuberal y puberal. Las células germinales ováricas son más resistentes sin embargo las dosis de agentes alquilantes utilizadas en la preparación para trasplante de médula ósea también se asocia a falla ovárica.⁴⁰

La radiación craneal se usa sola o en combinación con cirugía y/o quimioterapia para el tratamiento de los tumores cerebrales. También es de utilidad en la profilaxis a sistema nervioso central en los niños con leucemia linfoblástica aguda y linfoma no Hodgkin. La pubertad precoz puede ser secundaria a este tratamiento y de utilizarse altas dosis se presenta hipogonadismo hipogonadotrófico. Los efectos de la radioterapia en la función endócrina dependen de la edad del paciente y de la dosis acumulada. Si se utilizan menos de 12 Gy en los testículos, no hay afectación de la función de las células de Leydig; se requieren dosis mayores de 30 Gy para causar deficiencia de testosterona. En cambio, para que se presente falla ovárica se requieren dosis mayores a 20 Gy. Debido a los importantes efectos adversos asociados al uso de radioterapia, ésta se ha sustituido en la medida de lo posible utilizando en su lugar quimioterapia.⁴¹

De acuerdo a un estudio realizado en 1987 por Leiper et al. en 482 niños sobrevivientes de LLA se reportó que aproximadamente 5.8% de las pacientes en quienes se había realizado el diagnóstico antes de los 8 años de edad y recibieron tratamiento con quimioterapia, se presenta pubertad precoz.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones del desarrollo puberal son comunes en las enfermedades crónicas, estas alteraciones pueden ser transitorias con regularización posterior de la tasa de crecimiento hasta alcanzar la talla esperada, pero también puede haber pérdidas irreversibles. Las alteraciones hormonales y las deficiencias nutricionales se presentan comúnmente en el desarrollo de enfermedades crónicas tales como la insuficiencia renal crónica y el cáncer. Los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas generalmente presentan alteraciones propias del padecimiento (malnutrición, síndrome de desgaste, etc.) que secundariamente alteran el desarrollo puberal, con mayor frecuencia pubertad retrasada y, en algunos casos, existen factores que también condicionan pubertad precoz como puede ser la aplicación de radioterapia

Es por esta razón que nos realizamos las siguientes preguntas:

¿Cuál es la frecuencia de pubertad precoz, pubertad retrasada y pubertad detenida en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y cáncer?

¿Cuáles son las características clínicas (enfermedad, tiempo de evolución y tratamiento) de los pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que presentan alteraciones del desarrollo puberal?

JUSTIFICACIÓN

La pubertad es un proceso de cambios físicos caracterizada por la aparición de caracteres sexuales secundarios en la cual el niño se convierte en adolescente y adquiere la capacidad de reproducción sexual, sin embargo, los cambios no se limitan solo a las características físicas sino que involucran ajustes biológicos, culturales y sociales. Durante la adolescencia el perfil psicológico es cambiante y emocionalmente inestable; se establece la identidad sexual mostrando preocupación por su atractivo físico. La Organización Mundial de la Salud ha definido a la salud como un “estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. Es por esto que la atención del paciente pediátrico con enfermedades crónicas debe enfocarse no solo al estado de salud físico sino también al emocional y al social.⁴³

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atiende a gran cantidad de pacientes con enfermedades crónicas del tipo oncológico e insuficiencia renal crónica principalmente. Para lograr brindar un tratamiento integral a estos pacientes es importante conocer la frecuencia de alteraciones del desarrollo puberal de esta población e identificar los factores que participan en las mismas para dar un manejo oportuno y favorecer el desarrollo, a fin de lograr una mejor integración a la sociedad.

OBJETIVO GENERAL

1. Describir la frecuencia de alteraciones puberales en pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
2. Describir las características clínicas (enfermedad, tiempo de evolución y tratamiento) de los pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que presenten alteraciones del desarrollo puberal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia de pubertad precoz, pubertad retrasada o detención del desarrollo puberal en pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer.

HIPÓTESIS

1. En aproximadamente el 50% de los pacientes con insuficiencia renal crónica se presentan alteraciones en el desarrollo puberal, siendo en la mayoría casos la pubertad retrasada.
2. En aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer se presentan alteraciones en el desarrollo puberal, siendo en la mayoría casos la pubertad precoz.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se llevó a cabo el estudio. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de Escolares y Adolescentes.

Fecha de realización del estudio. De septiembre a diciembre de 2011

Tipo de estudio. Observacional, transversal y descriptivo

Población de estudio. Pacientes pediátricos en etapa prepuberal con insuficiencia renal crónica o cáncer que acudieron al servicio de Escolares y Adolescentes de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante la fecha de realización del estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos mayores a 7 años y masculinos mayores a 8 años
- Pacientes con insuficiencia renal crónica o cáncer

Criterios de exclusión

- Que no aceptaran participar en el estudio

Definición operativa de las variables

VARIABLE	DEFINICION OPERTIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Mediante obtención de la fecha de nacimiento se determinaron los años y meses de vida transcurridos hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa Continua	Años/meses
Sexo	De acuerdo con las características fenotípicas de los genitales externos se distinguió si correspondían al género femenino o masculino	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Diagnóstico de enfermedad crónica	Por medio de la revisión del expediente clínico, se registró el tipo de enfermedad crónica que padecía el paciente	Cualitativa Nominal	- Insuficiencia renal crónica - Tipo de tumor
Tiempo de evolución de la enfermedad	Por la revisión del expediente clínico e interrogatorio directo y/o indirecto se determinó el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la exploración física.	Cuantitativa Continua	Años/ meses
Pubertad normal	El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, en el caso de las mujeres a una edad mínima de 8 años y máxima de 13 años, y para los hombres a una edad mínima de 9 años y máxima de 14 años, con progresión entre cada etapa del desarrollo de acuerdo a la escala de Tanner en un periodo de 6 meses a un año.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Pubertad precoz	A través de la exploración física e interrogatorio directo e indirecto se buscaron datos de desarrollo puberal (pubarca, telarca o menarca) en pacientes femeninos menores de 8 años y masculinos menores de 9 años.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Pubertad retrasada	A través de la exploración física e interrogatorio directo e indirecto se buscaron la ausencia de datos de desarrollo puberal (pubarca, telarca o menarca) en pacientes femeninos mayores de 13 años o masculinos mayores de 14 años	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Detención de la pubertad	A través de la exploración física e interrogatorio directo y/o indirecto se determinó el inicio del brote puberal y si éste se había detenido por un periodo igual o mayor a un año	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

VARIABLE	DEFINICION OPERTIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad de pubarca	Se interrogó al padre o tutor acerca de la aparición de vello púbico en el sujeto de estudio. Se corroboró además por medio de la exploración física	Cuantitativa Continua	Años/ meses
Edad de telarca	Se interrogó al padre o tutor acerca de la aparición de botón mamario en el sujeto de estudio. Se corroboró además por medio de la exploración física	Cuantitativa Continua	Años/meses
Edad de menarca	Se interrogó al padre o tutor así como a la paciente, la fecha de aparición del primer sangrado menstrual	Cuantitativa Nominal	Años/meses
Tratamiento de insuficiencia renal crónica	Por medio de la revisión del expediente clínico se obtuvo la información acerca del tratamiento que había recibido el paciente.	Cualitativa Nominal	- Diálisis peritoneal - Hemodiálisis - Trasplante renal
Tratamiento de cáncer	Por medio de la revisión del expediente clínico se obtuvo la información acerca del tratamiento que había recibido el paciente.	Cualitativa Nominal	-Tipo de quimioterapia - Uso de radioterapia

Descripción general del estudio

- Se incluyeron los pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que acudieron a hospitalización al servicio de escolares y adolescentes en el periodo comprendido de septiembre a diciembre de 2011.
- Se solicitó consentimiento informado de manera verbal al padre o tutor (Anexo 1). Al aceptar los padres, se procedió a solicitar el asentimiento al paciente, también de manera verbal (Anexo 2)
- A través de la exploración física e interrogatorio tanto del paciente como del padre, la madre o el tutor se determinó si el paciente presentaba o no caracteres sexuales secundarios de acuerdo a lo cual se estadió con las tablas de Tanner y Marshall para el desarrollo puberal.
- Para el proceso de estandarización se determinó el grado de desarrollo sexual de acuerdo a la escala de Tanner por la Dra. Juana Serret Montoya y el Dr. Miguel Angel Villasis Keever así como por la residente de Pediatría Dra. Isis Adriana Moctezuma Rebollo de cada paciente. Se compararon los resultados de la observación de esta última con la de los doctores Serret y Villasis hasta que los resultados de las evaluaciones fueron iguales.
- Una vez alcanzada la estandarización en el caso de pacientes femeninos se realizó por observación directa comparando con la escala visual del desarrollo puberal de Tanner para determinar el estadio en que se encontraban.⁴⁴ (Anexos 3 y 5)
- En varones además de la escala visual, se utilizó el orquidómetro de Prader para conocer el volumen testicular y de acuerdo a los valores establecidos para cada estadio de la escala de Tanner se determinó el grado de desarrollo puberal.⁴⁵ (Anexos 4 y 5)
- Por medio de la revisión del expediente clínico se obtuvieron los datos generales del paciente como el diagnóstico, el tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento utilizado, otros diagnósticos relacionados a la enfermedad de base y tiempo de evolución de los mismos. En su caso, de acuerdo con los hallazgos de exploración física (en los pacientes que

habían iniciado desarrollo puberal), se interrogó al familiar y al paciente sobre la edad de pubarca, telarca y, en el caso de las mujeres, menarca.

- Aquellos pacientes en que se detectó pubertad precoz y retrasada se enviaron al servicio de Endocrinología; a los pacientes con pubertad detenida se enviaron a Ginecología Pediátrica para su seguimiento.
- La información se recolectó en las hojas de datos diseñadas para tal fin que se encuentran en el Anexo 6 y 7 de este documento.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se usó como medidas de tendencia central la mediana, porcentajes y valores mínimo y máximo. Cada uno de los grupos fueron analizados por separado (insuficiencia renal crónica y cáncer).

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del estudio se tomaron en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la Asamblea General, Edimburgo, Escocia, de octubre del año 2000 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en México. De acuerdo con este último, en los artículos 14,16, 17 y 18 se estipula que la investigación que se realice en seres humanos deberá ajustarse a los principios científicos y éticos que la justifiquen, donde deberán prevalecer los beneficios sobre los riesgos predecibles, contar con aprobación del Comité de investigación y ética correspondiente; así como que se deberá proteger la privacidad del individuo sujeto de investigación. Dadas las características del estudio se consideró que la investigación era de riesgo mínimo ya que se realizaron procedimientos comunes en la exploración física (determinación de Tanner). Así, con base en el artículo 23 del citado Reglamento, se solicitó el consentimiento informado de manera verbal a los padres del paciente, explicando el procedimiento de evaluación y la finalidad del estudio. Al aceptar los padres, se procedió a solicitar el asentimiento al paciente, también de manera verbal. Las cartas de consentimiento y asentimiento se presentan en los Anexos 1 y 2.

Los pacientes con alteraciones se canalizaron a las clínicas de Ginecología o Endocrinología pediátricas para atención oportuna; en todo momento se actuó solamente en interés del paciente. Durante la realización de la exploración física se protegió en todo momento la dignidad e intimidad del paciente.

RESULTADOS

Variables universales de los sujetos de estudio

Durante el período comprendido de septiembre a diciembre de 2011 se estudiaron 132 escolares y adolescentes de los cuales 86 (65%) fueron pacientes con cáncer y 46 (35%) con IRC. Solo tres pacientes del grupo de IRC no aceptaron participar en el estudio.

En la Tabla 1 se describen las características generales de los pacientes. La mayoría fueron del grupo de cáncer, en los cuales predominó el sexo masculino (58%). Dentro de los diagnósticos más frecuentes estuvieron linfomas (38.4%), tumores de SNC (29%) y osteosarcoma (9.3%). La mediana de edad fue de 12 años 5 meses y la mediana para el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 16 meses hasta el momento de la evaluación.

En los pacientes con IRC predominó el sexo femenino (56.5%). Solo 5 pacientes se encontraban en prediálisis (10.9%), y una paciente con diagnóstico de IRC estadio II (2.2%), en el resto (86.9%) el diagnóstico es de IRC terminal. La mediana para el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4 años 6 meses y para la edad al momento del diagnóstico, de 8 años 8 meses. Finalmente, la mediana del tiempo de vigilancia en el Hospital fue de 13 meses, con un mínimo de 1 mes y hasta 12 años.

De los 86 pacientes con cáncer, al momento de la evaluación, 45 (52.3%) se encontraban en quimioterapia, 29 (33.7%) estaban en vigilancia, 10 (11.6%) fueron de reciente diagnóstico. Veintinueve pacientes (34%) recibieron además radioterapia, con 25 sesiones en promedio, la mayoría en cráneo y neuroeje, seguido por solo el cráneo. La dosis promedio recibida fue de 45.7 Gy.

Evaluación del desarrollo puberal

De acuerdo con el interrogatorio, se determinó que en el grupo de pacientes con cáncer, 43 de 86 pacientes (50%) presentaban ya desarrollo puberal y en los pacientes con IRC, 36 de 46 (78.3%).

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados

Característica	Pacientes con cáncer	Pacientes con IRC
	N= 86 n (%)	N=46 n (%)
Edad (años)	12.4 (7-16.6)*	10.5 (7.25-16.7)*
Sexo		
Hombres	50 (58)	20 (43.5)
Mujeres	36 (42)	26 (56.5)
Lugar de origen		
Distrito Federal	29 (33.7)	24 (52.2)
Guerrero	12 (14)	2 (4.4)
Estado de México	11 (12.8)	2 (4.4)
Morelos	9 (10.5)	6 (13)
Otros	34 (39.5)	16 (34.8)
Tiempo de evolución de la enfermedad	1.3 años (1 mes-13.3 años)*	4.5 años (1 mes-14.5 años)*
Visita		
Primera vez	20 (23.3)	7 (15.2)
Subsecuente	66 (76.7)	39 (84.8)
Edad al momento del diagnóstico	9.8 (5 meses-15.7 años)*	8.7 años (1 mes-15.2 años)*
Tiempo de tratamiento en el hospital	10 meses (1 mes -2.1 años)*	13 meses (1 mes- 12 años)*

* Mediana (mínimo-máximo)

En la Tabla 2 se muestra la edad de inicio de los caracteres sexuales secundarios, como se observa en ambos grupos la edad de inicio de la pubertad es similar a lo que ocurre en la población normal. Sin embargo, hubo casos en los que la telarca y la pubarca se presentaron antes de los 7 años pero también hubo en quienes estos caracteres se presentaron en edades tan avanzadas como los 15 años.

Tabla 2. Edad de inicio de cada uno de los caracteres sexuales secundarios

Grupo	PACIENTES CON CANCER		PACIENTES CON IRC	
	N=43		N = 36	
Sexo	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
	N = 21	N = 22	N = 23	N = 13
	Mediana (mín.-máx.)	Mediana (mín.-máx.)	Mediana (mín.-máx.)	Mediana (mín.-máx.)
Telarca (años)	11 (6.6-13)	-	11.9 (7.5-15)	-
Pubarca (años)	11 (7.2-13)	12 (7-15.2)	12 (10-15)	13 (11.2-15.8)
Menarca (años)	11 (10-13.8)	-	12.2 (8-14.9)	-

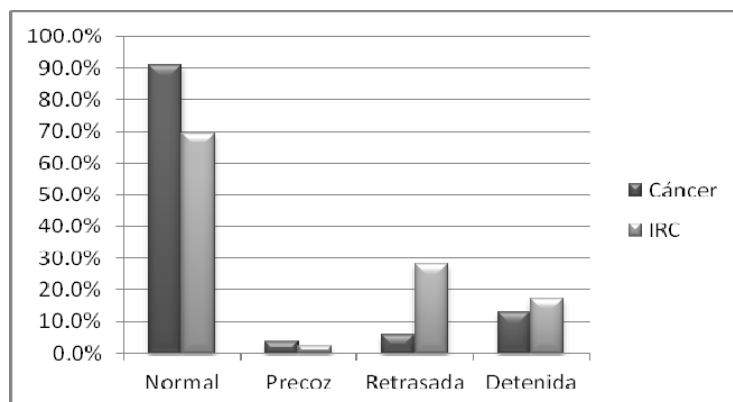
En el Anexo 8 se muestran los hallazgos a la exploración física de todos los pacientes. En los pacientes con cáncer de las 36 mujeres, 14 (38.9%) se encontraban en etapa prepuberal; las restantes 22 (61.1%) ya presentaban desarrollo puberal. En los hombres, 24 (48%) se encontraban en etapa prepuberal.

En el grupo de pacientes con IRC, solo 3 mujeres (11.5%) se encontraban en etapa prepuberal, llamando la atención que ninguna había alcanzado todavía Tanner V ni mamario ni púbico, a pesar de que 12 pacientes (46.2%) tenían más de 15 años. De los hombres, el 70% ya presentaba desarrollo puberal.

Frecuencia de pubertad precoz, retrasada y detenida

Encontramos que 110 pacientes (83.3%) presentaron desarrollo normal, cuatro (3%) pubertad precoz y 17 pubertad retrasada (12.9%). En cuanto a la evolución del desarrollo puberal encontramos que 19 pacientes presentaron detención del desarrollo, 11 con cáncer y 8 con IRC (Figura 2).

Figura 2. Evaluación del desarrollo puberal en pacientes con cáncer e IRC



Alteraciones de la pubertad en pacientes con IRC

Pubertad precoz. Solo una paciente (2.2% IC 95%, -0.006 a 0.05), de 7 años 7 meses presentó pubertad precoz con Tanner mamario y púbico II.

Pubertad retrasada. En el Anexo 9 se observa que hubo 12 pacientes con retraso puberal (26%; IC 95%, 0.17-0.34). En la evaluación del desarrollo puberal encontramos que dos (16.7%) no habían iniciado desarrollo puberal; en 8 pacientes (66.7%) el brote puberal se presentó después de haberse iniciado la enfermedad y en 9 (75%) el inicio del tratamiento antecedió al brote. La mediana de edad fue de 15 años 10 meses, predominando el sexo femenino (58.3%). Solo una paciente presentó IRC estadio II con diagnóstico agregado de acidosis metilmalónica. Todos los pacientes se encontraban con tratamiento sustitutivo renal, tres de ellos con trasplante renal. El tiempo de evolución máximo de la enfermedad fue de 14 años, con una mediana de 8 años 5 meses.

Pubertad detenida. Ocho presentaron detención del desarrollo puberal (17.4%; IC 95%, 0.1-0.2). El tiempo transcurrido entre el momento del brote puberal y el de la evaluación tuvo una mediana de 4 años 6 meses (Anexo 10). La mediana de edad fue de 15 años 7 meses, con predominio del sexo femenino (87.5%). La mediana para el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 2 años 6 meses. En cuatro pacientes el brote puberal antecedió a la edad del diagnóstico de la enfermedad.

Alteraciones de la pubertad en pacientes con Cáncer

Pubertad precoz. Se encontraron tres pacientes con pubertad precoz (3.5%; IC de 95% -0.001 a 0.071). Las edades al momento del estudio fueron de 7 años, 7 años 9 meses y 11 años 11 meses, dos pacientes (66.7%) eran del sexo femenino. El tiempo de evolución mínimo fue de 3 meses y el máximo de 5 años 2 meses. Sólo un paciente tuvo tumor de SNC en quien el brote puberal se presentó al momento del diagnóstico.

Pubertad retrasada. En el Anexo 11, se puede observar que, de los cinco pacientes con pubertad retrasada (5.8%; IC 95%, 0.013-0.103), tres presentaron tumores de SNC, en los otros dos pacientes el diagnóstico fue de LNH y en otro tumor de Wilms; este último tenía antecedente de orquidopexia bilateral en dos ocasiones. Todos los pacientes recibieron como tratamiento quimioterapia, y tres radioterapia. Dentro de los medicamentos utilizados estuvieron ifosfamida,

etopósido y el cisplatino. En cuanto a la radioterapia, tres recibieron a cráneo y neuroeje, la dosis varió de 55.8 a 91.8 Gy.

Pubertad detenida. Hubo 11 pacientes (12.7%; IC 95%, 0.06-0.19), cuyas características se describen en el Anexo 12. En 7 (63.6%) el brote puberal antecedió al momento del diagnóstico de la enfermedad. Nueve pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia; los medicamentos más utilizados fueron el cisplatino y etopósido en 7 de los 9 pacientes. Solo uno de los pacientes requirió de radioterapia.

DISCUSION

En este estudio se describieron las características del desarrollo puberal en 132 pacientes escolares y adolescentes con IRC y cáncer del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como la frecuencia de alteraciones de la misma tales como pubertad precoz, retrasada y detención de la pubertad. De los 46 pacientes con IRC encontramos 12 pacientes con pubertad retrasada (26.1%), 8 con detención de la pubertad (17.4%) y uno con pubertad precoz (2.2%). De los 86 pacientes con cáncer 11 presentaron detención de la pubertad (12.8%), cinco pubertad retrasada (5.8%) y tres pubertad precoz (3.5%).

El proceso diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la pubertad consiste en una historia clínica detallada, que incluya los antecedentes familiares de pubertad precoz o retrasada; exploración física completa con medición de talla, peso, segmentos corporales, estadio de Tanner, así como datos sugestivos de desarrollo puberal (cambios en la sudoración, acné, ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, estrogenización de la mucosa vaginal, leucorrea, volumen y simetría testicular, tamaño del clítoris, etc.). Además, en los casos de sospecha de pubertad precoz, es necesario evaluar la curva de crecimiento para determinar una posible aceleración de la velocidad de crecimiento⁴⁶. Dentro de las pruebas de laboratorio es recomendable determinar los niveles séricos de LH y FSH y en el caso de pubertad retrasada la medición de prolactina; de los estudios de gabinete: edad ósea y ultrasonido abdomino-pélvico⁴⁷.

En este estudio, el diagnóstico de retraso puberal se realizó basados en lo que se describe en la literatura, es decir, cuando en las niñas de 13 años o más no se encontrara desarrollo mamario y cuando en los niños de 14 años o más no hubiera crecimiento testicular¹⁹. Sin embargo, debido a que el principal diagnóstico diferencial del retraso puberal es una variante normal conocida como retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad,²⁰ para confirmar el diagnóstico en algunos casos (casos 10 y 11 del Anexo 8; caso 4 Tabla 5) hubiera sido necesario realizar un seguimiento por al menos un año o realizar estudios complementarios, como determinación de edad ósea, niveles séricos de gonadotropinas, prolactina,

hormonas tiroideas, esteroides sexuales, hormona de crecimiento, así como indagar acerca de antecedentes familiares de retraso constitucional de crecimiento en los padres ¹⁹.

Tal como lo pudimos documentar en este estudio, en general, se conoce que en los pacientes con enfermedades crónicas, la alteración de la pubertad que se presenta con mayor frecuencia es la pubertad retrasada ⁷. Se ha descrito que en las enfermedades más graves existe retraso o detención de la pubertad ¹⁸. Sin embargo, no existen datos confiables acerca de la frecuencia de retraso puberal asociado a enfermedades crónicas, probablemente porque se piensa que esta condición es una variante normal o algo esperado por la enfermedad, o bien, porque es poco relevante en el contexto de la enfermedad ³¹. Las causas directamente relacionadas con el retraso puberal son diferentes, pero varían de acuerdo con el tipo de enfermedad o su tratamiento. En particular en los pacientes con cáncer se ha descrito que depende del tipo y localización del tumor (en particular los localizados en el hipotálamo o hipófisis), o bien, secundario al uso de quimioterapia o radioterapia (RT). En 3/5 pacientes con cáncer en este estudio tuvieron algún tumor del SNC, de los cuales dos estaban localizados en la región hipotálamo-hipofisiaria y los tres recibieron RT a encéfalo. El retraso puberal en pacientes con tumores de SNC puede ser por hipopituitarismo adquirido ⁴⁸, pero también la radiación puede ser otro factor contribuyente. Se describe que la dosis mayores a 50 Gy incrementan el riesgo de deficiencia de gonadotropinas que origina el retraso puberal⁴⁹; los niños incluidos en este estudio recibieron dosis de 55.8 a 91.8 Gy. En la mayoría de pacientes con cáncer, el tratamiento se basó en QT sistémica que incluyó alquilantes (ifosfamida y etopósido), los cuales pueden depletar las células germinales provocando de manera secundaria pubertad tardía o ausente. Por ejemplo, con ciclofosfamida, a dosis acumulada mayor a 7.5 g/m², se ha reportado daño permanente a las células germinales en los testículos en etapa prepuberal y puberal. Aún cuando, las células germinales ováricas son más resistentes, las dosis elevadas también se asocian a falla ovárica ⁴⁰. Además es conveniente mencionar que en el paciente con tumor de Wilms, había como antecedente la realización de orquidopexia bilateral; se ha descrito que la

criptorquidia bilateral puede asociarse a falla gonadal primaria (hipogonadismo hipogonadotrófico) y el consecuente retraso puberal ⁴⁸.

Por su parte, el retraso puberal en pacientes con IRC ha sido documentado en diferentes publicaciones, incluso existen autores que consideran que en aproximadamente el 50% de adolescentes con IRC, el inicio de la pubertad se retrasa y la duración del estirón puberal está acortada ⁵⁰. En este grupo de pacientes se han descrito diferentes factores relacionado con su presencia, tales como el estado de nutrición ⁷, la anemia crónica ¹⁸, la propia lesión renal, la uremia con las alteraciones hormonales secundarias, así como las infecciones recurrentes ³¹. De éstos, la desnutrición es uno de los que con mayor se mencionan y se ha reportado que tras el inicio del tratamiento sustitutivo con diálisis o hemodiálisis, se regula el estado nutricional y de manera secundaria la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada con lo cual puede iniciar la pubertad; ³⁷ en este estudio todos se encontraban con tratamiento sustitutivo con diálisis o hemodiálisis.

El tiempo de evolución de la enfermedad es otro factor que contribuye al retraso puberal; en la mayoría de los pacientes con IRC estudiados fue prolongado, confirmando lo reportado en la literatura acerca de la relación directamente proporcional entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el retraso puberal ³¹. En cuanto a la uremia, se ha estudiado que altera la secreción de LH y genera hiperprolactinemia, alterando la función de GnRH ^{30, 51}. A pesar de que se menciona que después del trasplante exista una regularización del patrón de secreción de LH ⁵¹, observamos en tres pacientes con edades al momento de la evaluación de 16 años 7 meses, 16 años 2 meses y 15 años 11 meses en quienes el trasplante se realizó a los 7 años, 7 años 11 meses y 14 años 4 meses respectivamente, que a pesar del trasplante renal el brote puberal se presentó después de los 14 años.

Conviene señalar el caso de una paciente con IRC que se detectó con retraso puberal pero quien además tenía diagnóstico de acidosis metilmalónica. Esta enfermedad en sí no se reporta que genere alteraciones puberales, sin embargo, la acidosis metabólica crónica tiene como consecuencia hipercalciuria, con

hiperparatiroidismo secundario e incremento del catabolismo proteico lo que afecta significativamente el eje somatotropo.³¹

Un punto a destacar es que en el grupo de pacientes estudiadas, se detectó la falta de inicio de los ciclos menstruales a pesar de ser mayores de 14 años, o bien, su ausencia después de 12 meses de evolución en una paciente que antes del diagnóstico de IRC tenía ciclos menstruales normales. Las alteraciones menstruales (principalmente amenorrea u oligomenorra) en mujeres con IRC es una condición que se ha documentado desde hace años en adultos, sin embargo, en pacientes en edad pediátrica existe poca información al respecto. Al igual que el retraso puberal, las alteraciones menstruales también se han relacionado a hiperprolactinemia⁵², la uremia⁵³, o una función ovárica deficiente⁵⁴.

Por otro lado, en cuanto a la pubertad precoz, en este estudio se detectaron cuatro pacientes, de los cuales tres tenían cáncer y uno IRC. La pubertad precoz es más común en niñas que en niños²⁰, lo cual concuerda con nuestros resultados, ya que 3/4 pacientes eran mujeres. En general, se considera que un 80% de los casos de niñas y en el 40% de los varones la causa es idiopática²⁰. Las posibles causas de pubertad precoz (orgánicas) en pacientes con enfermedades crónicas son similares a las que generan retraso puberal, mencionándose además a la hidrocefalia²³. En pacientes con cáncer, en ocasiones, la aparición de caracteres sexuales secundarios se considera la primera manifestación de la enfermedad¹⁸. Esto ocurrió en uno de los pacientes quien era varón y tenía tumor de SNC. El estado de nutrición puede precipitar el inicio de la pubertad asociado sobre todo a obesidad de acuerdo a lo postulado por Frisch y McArthur (teoría de la masa crítica)⁹; en este estudio de los pacientes con pubertad precoz solo el 25% (uno) presentó obesidad.

Otro hallazgo interesante en la evaluación de los pacientes incluidos en este estudio, fue la detección de 19 pacientes (8 con IRC y 11 con cáncer) en quienes se determinó que la progresión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios no correspondía con el tiempo esperado a partir del inicio de la pubertad, por lo que este grupo se consideró que la pubertad estaba detenida. Si

bien los factores que favorecen la detención o progresión lenta de la pubertad son los mismos reportados para la pubertad retrasada,³¹ no hay estudios donde se estudie esta alteración de manera aislada de manera independiente al retraso puberal.

De los aspectos relevantes en este estudio es que la detección de las alteraciones de la pubertad descritas, en general, en las notas del expediente clínico no habían sido documentadas. Solamente uno de los pacientes con pubertad precoz y dos con pubertad retrasada o detenida ya estaban siendo manejados por el servicio de Endocrinología, de este hospital, al momento de la evaluación. También se observó que en los expedientes revisados, en las historias clínicas no estaba descritos los antecedentes sobre el momento de la aparición de los caracteres sexuales secundarios o los datos completos de la exploración física para determinar el Tanner. Por ejemplo, en las niñas generalmente está descrito el desarrollo mamario pero no el púbico, mientras que en los varones solo se describen las características del vello púbico.

Implicaciones de los trastornos de la pubertad en las enfermedades crónicas

Dado que los pacientes con enfermedades crónicas presentan dificultades para enfrentarse a los cambios propios de la pubertad⁴⁶, se deben considerar las repercusiones que las alteraciones en el tiempo de inicio de la pubertad tanto a nivel físico como psicosocial⁸. En cuanto a las implicaciones para la salud, la pubertad precoz puede desencadenar menarca prematura (<10 años); en un estudio realizado en EUA se demostró que la menarca prematura se asocia con el incremento en el IMC, hiperinsulinemia y presión arterial elevada^{55,56}. Asimismo, en estudios epidemiológicos la pubertad precoz se ha asociado con un incremento en el cáncer testicular^{57,58,59}, pero esta evidencia no ha sido consistentemente encontrada.⁶⁰

En el caso particular de los niños con IRC, las alteraciones en el inicio y progresión de la pubertad pueden tener consecuencias importantes agregadas a las propias de la enfermedad. Si bien los pacientes con IRC, en general, tienden a

presentar una talla final baja, la pubertad precoz favorece el cierre temprano de las epífisis distales de los huesos largos con mayor afectación en la talla final. Mientras que la pubertad retrasada puede aumentar los problemas del metabolismo óseo ⁶¹.

En el área psicosocial, las alteraciones puberales también afectan importantemente el desarrollo de los pacientes con enfermedades crónicas. Cuando un niño desarrolla caracteres sexuales secundarios antes que otros niños de su edad, las diferencias son fácilmente reconocibles en cuanto a la apariencia física. El simple hecho de presentar desarrollo temprano puede generar alteraciones en el paciente, por ser más alto y tener caracteres sexuales secundarios y un *habitus* más maduro que el de sus compañeros. Aunque estas diferencias pueden ser temporales y “normales”, el impacto en la autoestima y el sentimiento de separación de grupo pueden ser significativos. En la pubertad precoz, hay un riesgo incrementado de abuso sexual y de iniciar vida sexual activa a edad más temprana. ⁶² En niños con pubertad precoz y desarrollo puberal rápido y progresivo, la maduración ósea avanzará de igual manera y alterará la talla adulta. Este fenómeno puede generar gran preocupación en los padres y requerirá de tratamiento supresivo ⁶⁵.

Está bien establecido que las alteraciones del inicio y de la duración de los cambios del desarrollo propios de la pubertad no solo genera problemas somáticos en la vida adulta, sino también en la aceptación del individuo por su grupo ⁶³. Lo cual puede impactar de manera negativa en las estrategias de adaptación del individuo, especialmente cuando se enfrenta a una enfermedad física ⁵¹. En un estudio realizado por Crowe en 43 niños y 15 niñas con retraso constitucional del crecimiento quienes no recibieron tratamiento, encontraron que 58% de los niños y 80% de las niñas refería haber percibido que el retraso en su crecimiento afectó su éxito escolar, laboral y social ^{64,65}.

A pesar de los hallazgos presentados en este trabajo, también es conveniente mencionar qué limitaciones impiden parcialmente generalizar los resultados. El diseño de este estudio es transversal, lo cual parece inapropiado en función de

que la pubertad es un proceso dinámico, por lo que estudios longitudinales serían de mayor valor para determinar la frecuencia de las alteraciones de la pubertad. Asimismo, el estudio de los trastornos de la pubertad no se debe circunscribir a los datos clínicos, por lo que es necesario realizar estudios de laboratorio y gabinete para completar el posible factor etiológico y dirigir el tratamiento. Además, en particular para el grupo de pacientes con cáncer, el número de pacientes incluidos es muy limitado.

Por lo anterior, consideramos que sería de gran utilidad el seguimiento de los pacientes con cáncer y enfermedad renal crónica para determinar la verdadera magnitud de los problemas de la pubertad, con revisiones periódicas de manera ideal cada seis meses o intervalos mínimos de un año para lograr extender la cobertura de la detección, además no descartamos que los pacientes que al momento de la evaluación se encontraban sin alteraciones no lleguen a desarrollarlas en un futuro.

CONCLUSIONES

1. En general, el desarrollo puberal en los pacientes con cáncer e IRC presenta un comportamiento similar al que se describe en la población normal.
2. De los pacientes IRC estudiados el 45.7% presentó alteraciones en el desarrollo puberal, siendo en la principal la pubertad retrasada.
3. De los pacientes con cáncer, el 22.1% presentó alteraciones en el desarrollo puberal, siendo en la mayoría de los casos detención de la pubertad.
4. Es conveniente hacer un seguimiento periódico de la evolución del desarrollo puberal de los pacientes con IRC y cáncer.
5. Es importante que como parte de la exploración física de todos los pacientes se incluya la revisión y análisis de los caracteres sexuales secundarios, a fin de mejorar la calidad de atención.

ANEXO 1

Carta de consentimiento informado “FRECUENCIA DE ALTERACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y CÁNCER”	
Lugar y fecha	
Por medio de la presente autorizo que mi: hijo () hija ()	
Participo en el protocolo de investigación titulado: Frecuencia de alteraciones del desarrollo puberal en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y cáncer	
Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el número:	
Objetivo del estudio. Se nos ha informado que este estudio tiene como objetivo identificar a los niños y niñas que presentan problemas en el desarrollo de los caracteres sexuales, como consecuencia de la insuficiencia renal o el cáncer.	
Procedimientos durante el estudio. Se nos ha explicado que como nuestro (a) hijo (a) padece de una de estas dos enfermedades, entonces su participación consistirá en permitir la realización de la exploración física con revisión de los pechos y de los genitales externos. Durante la exploración de nuestro (a) hijo (a) estaremos con él (ella) en todo momento y siempre se protegerá su intimidad. Esta revisión se llevará a cabo en una sola ocasión, y cuando se detecte que el desarrollo se está adelantando o retrasando, entonces se le dará una cita en Endocrinología o Ginecología pediátrica.	
Riesgos y beneficios. Declaramos que se nos ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de nuestro hijo (a) en el estudio. Se nos ha informado que cada una de las maniobras a realizar para el estudio, forman parte de la atención habitual de todos los niños y niñas, y que el único inconveniente es que en el momento de la exploración nuestro hijo (a) se sienta incómodo (a), pero se nos aclaró que uno de nosotros estaremos presentes, pero que si él o ella no desean que sean revisados, entonces no se realizará esta exploración. Reconocemos que el beneficio de la participación de nuestro (a) hijo (a) será la posibilidad de la detección de las alteraciones del desarrollo puberal, a fin de otorgar un tratamiento oportuno, en caso que sea necesario.	
El investigador responsable es la Dra. Juana Serret Montoya, cuyo lugar de trabajo se encuentra en la Jefatura del servicio de Escolares y Adolescentes, 5º piso del Hospital de Pediatría CMN S XXI, teléfono 5627-6900, ext. 22501, quien se ha comprometido a darnos la información sobre la condición de nuestro (a) hijo (a) en cualquier momento durante el desarrollo del estudio. También se ha comprometido a responder a cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento de nuestro (a) hijo (a). Entendemos que conservamos el derecho de no participar, o bien, de retirar del estudio a nuestro (a) hijo (a) en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto. La Dra. Juana Serret Montoya me ha dado seguridad de que no se identificará a nuestro (a) hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad de mi familiar o representado serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi familiar o representado en el mismo.	
_____	_____
Nombre y firma del padre	Nombre y firma de la madre
Dra. Juana Serret Montoya. Matrícula 7937202 Investigadora Responsable	
_____	_____
Nombre y firma de testigo	Nombre y firma de testigo

ANEXO 2

Carta de asentimiento informado "FRECUENCIA DE ALTERACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA Y CANCER"	
Lugar y fecha	
Por medio de la presente yo _____ estoy de acuerdo en participar en el estudio llamado Frecuencia de alteraciones del desarrollo puberal en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y cáncer	
<p>Sé que me mis padres han autorizado que sea incluido en el estudio, y se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir la realización de la exploración física con revisión de mis pechos y genitales y que durante la exploración mi padre o madre estarán conmigo en todo momento y siempre se protegerá mi intimidad.</p> <p>Entiendo que por participar en el estudio, no corro algún riesgo pero es posible que pueda sentirme incómodo (a) durante la exploración. Si esto pasara sé que puedo negarme a que me revise</p> <p>Finalmente me explicaron que puedo no participar en el estudio sin que haya alguna repercusión para mi o mi familia en cuanto a la atención que nos brindan en este Hospital.</p> <p>La investigadora responsable es la Dra. Juana Serret Montoya, quien se ha comprometido a darme la información que necesite sobre el estudio en cualquier momento.</p> <p style="text-align: center;">_____ Nombre del paciente</p> <p style="text-align: center;">_____ Dra. Juana Serret Montoya. Matrícula 7937202 Investigadora Responsable.</p> <p>_____ Nombre y firma de testigo</p> <p style="text-align: right;">_____ Nombre y firma de testigo</p>	

ANEXO 3

Escala de Tanner y Marshall para la evaluación del desarrollo puberal en la mujer

ESTADIO DE TANNER	MAMARIO	VELLO PUBICO
I	Prepuberal, no hay tejido glandular. Areola al nivel de la piel torácica	Ausencia de vello púbico
II	Botón mamario, tejido glandular escaso. La areola se ensancha	Vello escaso, largo, ligeramente pigmentado alrededor de los labios mayores
III	Crecimiento mamario más allá de los bordes areolares, mayor elevación	Mayor cantidad de vello, rizado, pigmentado, con extensión lateral
IV	Aún más crecimiento, la areola y la papila forman un montículo sobresaliendo de los bordes de la mama	Vello de características adultas sin extensión a la región medial de los muslos
V	Características adultas. La areola y la mama se encuentran en el mismo plano, la papila sobresale de la areola	Vello de características adultas el cual se extiende a la región medial de los muslos

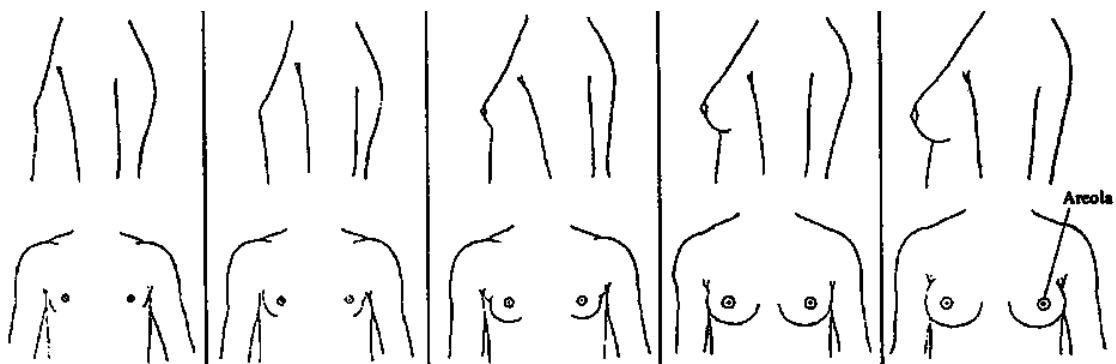
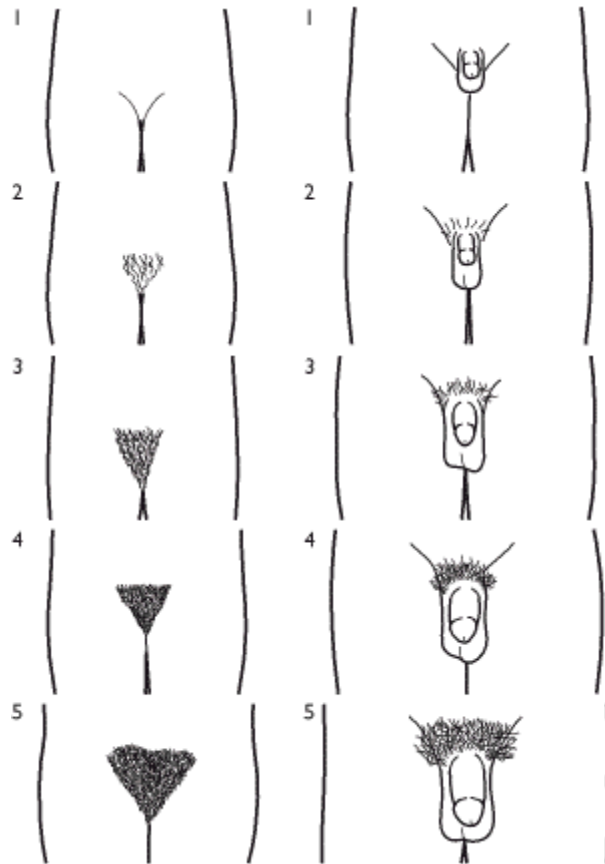
ANEXO 4

Escala de Tanner y Marshall para la evaluación del desarrollo puberal en el varón

ESTADIO DE TANNER	GENITAL	VELLO PUBICO
I	Volumen testicular menor a 1.5 ml Pene infantil	Ausencia de vello púbico
II	Volumen testicular 1.6 a 6 ml Pene sin cambios Escroto delgado, aumentado de tamaño, coloración rojiza	Vello escaso, largo, ligeramente pigmentado en la base del escroto y pene
III	Volumen testicular de 6 a 12 ml Escroto con mayor crecimiento Crecimiento del pene en longitud	Mayor cantidad de vello, rizado, pigmentado, con extensión lateral
IV	Volumen testicular de 12 a 20 ml Escroto oscurecido, mayor crecimiento Crecimiento del pene en longitud y circunferencia	Vello de características adultas sin extensión a la región medial de los muslos
V	Volumen testicular mayor a 20 ml Escroto y pene con características de adulto	Vello de características adultas el cual se extiende a la región medial de los muslos

ANEXO 5

Escala visual de Tanner. Desarrollo genital, púbico y mamario



ANEXO 6

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

Fecha _____

Nombre: _____

Número de afiliación: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino () Femenino ()

Lugar de origen: _____

Diagnóstico: _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: _____ meses

TANNER	
Mamario	
Púbico	
Genital	
Volumen testicular	

Tratamiento recibido:

() Diálisis Tiempo _____

() Hemodiálisis.....Tiempo _____

() Trasplante renal..Tiempo _____

Medicamentos utilizados:

Otros diagnósticos relacionados a la enfermedad de base y tiempo de evolución de estos

Pubarca: _____

Telarca: _____

Menarca: _____

ANEXO 7

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
CANCER**

Fecha _____

Nombre: _____

Número de afiliación: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____ Sexo: Masculino () Femenino ()

Lugar de origen: _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: _____ meses

Diagnóstico: _____

TANNER	
Mamario	
Púbico	
Genital	
Volumen testicular	

Tratamiento recibido:

() Quimioterapia Tiempo _____

() Radioterapia.....Tiempo _____

Medicamentos utilizados:

Otros diagnósticos relacionados a la enfermedad de base y tiempo de evolución de estos

Pubarca: _____

Telarca: _____

Menarca: _____

Anexo 8 . Exploración física de los caracteres sexuales secundarios

Grupo	PACIENTES CON CANCER				PACIENTES CON IRC			
	N = 86				N = 46			
Sexo	MUJERES		HOMBRES		MUJERES		HOMBRES	
	N= 36		N= 50		N=26		N= 20	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tanner	Mamario	Púbico	Genital	Púbico	Mamario	Púbico	Genital	Púbico
I	14 (38.9)	20 (55.6)	24 (48)	28 (56)	3 (11.5)	5 (19.2)	6 (30)	7 (35)
II	9 (25)	3 (8.3)	13 (26)	8 (16)	6 (23.1)	9 (34.6)	2 (10)	3 (15)
III	8 (22.2)	4 (11.1)	4 (8)	3 (6)	13 (50)	7 (27)	4 (20)	1 (5)
IV	4 (11.1)	3 (8.3)	8 (16)	7 (14)	4 (15.4)	5 (19.2)	7 (35)	8 (40)
V	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2)	1 (2)	-	-	1 (5)	1 (5)

* En el grupo de pacientes con Cáncer 8 pacientes (5 mujeres y 3 hombres) con edades entre 11 y 16 años quienes refirieron haber presentado pubarca previo al inicio del tratamiento no fue valorable el Tanner púbico por alopecia secundaria a quimioterapia

** Mediana (mínimo-máximo)

Anexo 9. Pacientes con IRC y pubertad retrasada

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Edad actual	15 años 1 mes	16 años 7 meses	16 años	16 años 2 meses	15 años 11 meses	16 años 4 meses	15 años	16 años 2 meses	15 años 8 meses	14 años	14 años 10 meses	16 años 3 meses
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Diagnóstico	IRC idiopática	IRC sec. vejiga neurogénica	IRC sec. vejiga neurogénica	IRC sec. vejiga neurogénica	IRC sec. vejiga neurogénica	IRC sec. hipoplasia renal	IRC sec. Granulomato sis de Wegener	IRC idiopática	IRC sec. glomerulo patía	IRC estadio II	IRC sec. valvas ureterales	IRC sec. hipoplasia renal
Tiempo de evolución de la enfermedad	8 meses	60 meses	168 meses	108 meses	107 meses	72 meses	36 meses	96 meses	8 meses	144 meses	158 meses	132 meses
Edad al momento del diagnóstico	14 años 5 meses	11 años 7 meses	2 años	7 años 6 meses	7 años	10 años 4 meses	12 años	8 años 2 meses	15 años	2 años	1 año 8 meses	5 años 3 meses
Edad de brote puberal	13 años 1 mes	15 años	15 años 6 meses	14 años	14 años	15 años 4 meses	14 años	15 años 9 meses	14 años	No ha iniciado	No ha iniciado	15 años
Tratamiento Actual	Hemo- diálisis	Trasplante	Diálisis	Trasplante	Trasplante	Hemo- diálisis	Hemo- Diálisis	Hemo- diálisis	Hemo- diálisis	Diálisis	Hemo- diálisis	Diálisis
Edad al momento de inicio del tratamiento de sustitución	14 años 7 meses	12 años 2 meses	4 años 3 meses	12 años 1 meses	7 años 4 meses	11 años 2 meses	12 años 3 meses	16 años 1 mes	15 años 6 meses	13 años 4 meses	1 año 8 meses	5 años 3 meses
Tanner												
Mamario	3	NA	NA	3	4	NA	2	NA	2	2	NA	3
Púbico	2	2	2	4	3	4	3	4	2	1	1	3
Genital	NA	3	3	NA	NA	3	NA	4	NA	NA	2	NA
Menarca	No ha iniciado	NA	NA	15 años	14 años 2 meses	NA	No ha iniciado	NA	No ha iniciado	No ha iniciado	NA	15 años 11 meses

NA= No aplica

Anexo 10. Pacientes con pubertad detenida e IRC

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad Actual	15 años 3 meses	15 años 9 meses	15 años 8 meses	16 años 3 meses	12 años 3 meses	14 años 11 meses	15 años 6 meses	16 años 8 meses
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenin o	Masculino	Femenino	Femenino
Tiempo de evolución de la enfermedad	1 mes	8 meses	24 meses	75 meses	6 meses	36 meses	48 meses	48 meses
Edad al momento del diagnóstico	15 años 2 meses	15 años 1 mes	13 años 8 meses	10 años	11 años 9 meses	11 años 11 meses	11 años 6 meses	12 años 6 meses
Edad de brote puberal	9 años	11 años	11 años 8 meses	12 años	12 años	12 años	11 años	Desconoce
Tratamiento actual	Diálisis	Ninguno (pre- diálisis)	Hemodiálisis	Hemodiálisis	Ninguno (pre- diálisis)	Hemodiálisis	Hemodiálisis	Diálisis
Tanner								
Mamario	4	3	4	3	3	NA	3	4
Púbico	4	3	4	2	2	3	3	4
Genital	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA
Menarca	9 años	No ha iniciado	13 años	12 años	No ha iniciado	NA	14 años 11 meses	13 años
Tiempo transcurrido desde el inicio de la pubertad	6 años 3 meses	4 años 9 meses	4 años 6 meses	4 años 3 meses	2 años	2 años 11 meses	4 años 6 meses	Desconoce

* NA= No aplica

Anexo 11. Pacientes con cáncer y pubertad retrasada

Paciente	1	2	3	4	5
Edad Actual	14 años 9 meses	15 años 4 meses	15 años 5 meses	14 años 10 meses	15 años 7 meses
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino
Diagnóstico	Linfoma no Hodgkin	Tumor germinal mixto de glándula pineal	Ependimoma	Meduloblastoma	Tumor de Wilms
Tiempo de evolución de la enfermedad	1 mes	2 años 4 meses	2 años	4 años 11 meses	11 años 9 meses
Edad al momento del diagnóstico	14 años 8 meses	13 años	13 años 5 meses	9 años 11 meses	3 años 10 meses
Edad de brote puberal	13 años	15 años 2 meses	14 años	14 años 4 meses	14 años
Tratamiento	Quimioterapia	Quimioterapia Radioterapia	Quimioterapia Radioterapia	Quimioterapia Radioterapia	Quimioterapia
Edad al tratamiento	14 años 8 meses	13 años	13 años 4 meses	10 años	4 años
Tanner					
Mamario	3	NA	NA	3	NA
Púbico	3	2	4	2	4
Genital	NA	2	4	NA	4
Menarca	14 años	NA	NA	No ha iniciado	NA

* NA= No aplica

Anexo 12. Pacientes con cáncer y detención de la pubertad

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Edad Actual	15 años 9 meses	16 años 7 meses	14 años 1 mes	14 años 5 meses	16 años 1 mes	11 años 1 mes	16 años 4 meses	11 años 3 meses	14 años 5 meses	15 años 10 meses	13 años 9 meses
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Diagnóstico	Seminoma puro de testículo	Macro-prolactinoma	Fibroma no osificante múltiple	Linfoma no Hodgkin	Osteosarcoma	Linfoma no Hodgkin	Osteosarcoma	Astrocitoma	Sarcoma sinovial de parrilla costal	Tumor germinal mixto de glándula pineal	Tumor germinal mixto de ovario
Tiempo de evolución de la enfermedad	24 meses	72 meses	1 mes	51 meses	9 meses	3 meses	8 meses	8 meses	30 meses	12 meses	84 meses
Edad al momento del diagnóstico	13 años 9 meses	10 años 7 meses	14 años	10 años 2 meses	15 años 4 meses	10 años 10 meses	15 años 8 meses	10 años 7 meses	11 años 10 meses	14 años 10 meses	6 años 9 meses
Edad de brote puberal	12 años 9 meses	12 años	12 años	11 años	12 años	9 años 1 mes	12 años	10 años 3 meses	12 años	13 años	10 años 9 meses
Tratamiento	Quimioterapia	Medico	Ninguno	Quimioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia Radioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia
Edad al momento del tratamiento	13 años 9 meses	16 años	NA	10 años 6 meses	15 años 4 meses	11 años 8 meses	15 años 8 meses	11 años 1 mes	12 años	15 años 7 meses	7 años
Tanner											
Mamario	NA	3	NA	3	NA	2	NA	2	3	NA	4
Púbico	4	4	2	3	NV	3	NV	1	NV	NV	4
Genital	4	NA	2	NA	4	NA	4	NA	NA	3	NA
Menarca	NA	12 años	NA	11 años	NA	No ha iniciado	NA	No ha iniciado	13 años	NA	10 años 9 meses

NV= No valorable; alopecia secundaria a quimioterapia. NA = No aplica

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Delemarre-van de Wall HA, van Coeverden SCCM, Endelbregt MJT . Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* 2002; 57: 15-18.
- ² Barrón C, Pérez-Pasten E. Crecimiento y desarrollo II. En: Games J, Palacios JL. Introducción a la Pediatría. 6ª ed. México: Méndez Editores, 2003: 49-73.
- ³ Neinstein LS, Ratner F. Normal physical growth and development. En: Neinstein LS, Adolescent Health Care: A practical Guide. 4a ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 3-51.
- ⁴ Teresawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-151.
- ⁵ Guyton AC. Tratado de fisiología médica. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000: 677-687.
- ⁶ Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. Augmentation of growth hormone during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 596- 601.
- ⁷ Suris JC, Michaud PA, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. *Arch Dis Child* 2004; 89: 928-942.
- ⁸ Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Gidders ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108: 347-353.
- ⁹ Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance and onset. *Science* 1974; 185: 949-951.
- ¹⁰ Klentrou P, Plyley M. Onset of puberty, menstrual frequency, and body fat in elite rhythmic gymnasts compared with normal controls. *Br J Sports Med* 2003; 37: 490-494.
- ¹¹ Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Fischer S y col. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Nutr* 2007; 86:92-99.

-
- ¹² Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 521S-528S.
- ¹³ Zacharias L, Wurtman RJ. Blindness and menarche. *J Obstet Gynaecol* 1969; 33: 603-608.
- ¹⁴ Ganong WF. Fisiología médica. 17a ed. México: Manual Moderno, 2000: 512-513.
- ¹⁵ Palacios Treviño JL y Games Eternod J. Introducción a la Pediatría. 6ª ed. México: Méndez Editores, 2003: 49-73.
- ¹⁶ Muñoz, M.T. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2007; 11: 505-514.
- ¹⁷ Rudolph, CD. *et al.* Pediatría de Rudolph. 21ª ed., Colombia: McGraw-Hill Interamericana, 2003: Vol II; 2275-2279.
- ¹⁸ Pérez López AM, Prieto ML. Trastornos de la pubertad. *Bol Pediatr* 2006; 46: 265-272.
- ¹⁹ Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51: 95-100.
- ²⁰ Brämwszig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 295-304.
- ²¹ Reinehr T, Dobe M, Winkel K, Schaefer A, Hoffman D. Obesity in disabled children and adolescents. An overlooked group of patients. *Dtsch Arzetbl Int* 2010; 107: 268-275.
- ²² Apter A, Galatzer A, Beth-Halachmi N, Laron Z. Self-image in adolescents with delayed puberty and growth retardation. *J Youth Adoles* 1981; 10: 501-505.
- ²³ Nahime Brito V, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52: 18-31.
- ²⁴ Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pubertad normal y patológica. 2o curso de formación de Postgrado. Valladolid, 1996: 1-99.
- ²⁵ Kuperminc MN, Gurka MJ, Houlihan CM, Henderson RC, Roemmich JN y col. Puberty, statural growth, and growth hormone release in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2009; 2: 131-141.
- ²⁶ Robertson CMT, Morrish DW, Wheler GHT, Grace MGA. Neonatal encephalopathy: an indicator of early sexual maturation in girls. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 102-108.

-
- ²⁷ Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, O'Donnell ME, Conaway M y col. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: A cross-sectional survey. *Pediatrics* 2002; 110: 897-902.
- ²⁸ Zacharin M, Savasi I, Grover S. The impact of menstruation in adolescents with disabilities related to cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2010; 95: 526-530.
- ²⁹ Zacharin MR. Puberty, contraception, and hormonal management for young people with disabilities. *Clin Pediatr* 2009; 48: 149-155.
- ³⁰ Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* 2002; 57: 53-56.
- ³¹ Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 73-90.
- ³² García-García E, Galera R, Vázquez MA, Bonillo A. Edad del inicio puberal y de la menarquía en niñas con diabetes tipo 1. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 224-228.
- ³³ Wise GJ, Roorda AK, Kalter R. Male Breast Disease. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 255-269.
- ³⁴ Preece MA, Law CM, Davies PS. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 453-477.
- ³⁵ Gordon HW. Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin* 1998; 27: 831-846.
- ³⁶ Rashid R, Neill E, Maxwell H, Ahmed SF. Growth and body composition in children with chronic kidney disease. *Br J Nutr* 2007; 97: 232-238.
- ³⁷ Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 497-519.
- ³⁸ Müller, J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Horm Res* 2002; 16: 91-103.
- ³⁹ DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 108-114.
- ⁴⁰ Meistrich ML, Wilson G, Brown BW. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70: 2703-2712.

-
- ⁴¹ Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 2-8.
- ⁴² Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1107-1112.
- ⁴³ Centro de estudios de población. Recomendaciones para la atención integral de salud de los y las adolescentes con énfasis en la salud sexual y reproductiva. Buenos Aires, Argentina. Serie OPS/FNUAP No. 2. 2000, pp 114.
- ⁴⁴ Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303
- ⁴⁵ Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23
- ⁴⁶ Martínez J, Pozo J. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral* 2003; 6: 438-450.
- ⁴⁷ Rodríguez A, Rodríguez J, Rodríguez MD. Pubertad precoz. En: Pombo M, ed. Tratado de endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002: 719-737.
- ⁴⁸ Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2010; 31: 189-195.
- ⁴⁹ Constine LS, Woolf PD, Cann D y col. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J Med* 1993; 328: 87-94.
- ⁵⁰ Burke BA, Lindgren B, Wick M, Holley K, Manivel C. Testicular germ cell loss in children with renal failure. *Pediatr Pathol* 1989; 4: 433-444.
- ⁵¹ Dütsch J, Nüsken K, Benz K y col. Endocrine Dysregulation in adolescents with chronic renal failure. *Transplantationsmedizin* 2004; 16: 19-25.
- ⁵² Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 337-341.
- ⁵³ Neinstein LS. Menstrual dysfunction in pathophysiologic states. *West J Med* 1985; 143: 476-484.
- ⁵⁴ Dal Maso RCG, Cavagna M, Yu L y col. Perfil hormonal sexual de mulheres em

programa crônico de diálise em tratamento com eritropoetina humana recombinante. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 418-423.

⁵⁵ Ibañez I, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant of forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-696.

⁵⁶ Frontini MG, Strinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1398-1404.

⁵⁷ Moss AR, Osmond D, Bachetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 39-52.

⁵⁸ Møller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer* 1996; 66: 287-293.

⁵⁹ Forman D, Pike MC, Davey G y col. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility and exercise. *BMJ*. 1994; 308: 1393-1399

⁶⁰ Weir HK, Kreiger N, Marrett I. Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control*. 1998; 9: 253-258.

⁶¹ Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here?. *Semin Dial* 2003; 16: 376-378.

⁶² Golub MS, Collman GW, Foster PMD y col. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121: 218-230.

⁶³ Soliday E, Kool E, Lande MB. Psychosocial adjustment in children with kidney disease. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 93-103.

⁶⁴ Crowe EC, Shalet SM, Wallace WH, Eminson DM, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child*. 1990; 65:1109–1112.

⁶⁵ Crowne EC, Shalet SM, Wallace WH, Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1991;150:708–712.