



Universidad Nacional Autónoma De México
Instituto Mexicano Del Seguro Social
Centro Médico Nacional De Occidente
UMAE Hospital De Pediatría

**“Cambios En El Índice De Masa Corporal En Pacientes Con
Pubertad Precoz Central En Tratamiento Con Leuprolide”**

Tesis de post-grado que presenta

Miriam Gricelda De la Cruz López

Para obtener el Grado en la Subespecialidad de

Endocrinología Pediátrica

Tutor

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano

Guadalajara Jalisco, México. Febrero 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.

Índice

Resumen	1
Introducción	1
Material y Métodos	2
Resultados	2
Conclusiones	4
Introducción	
Pubertad Precoz	5
Etiología	5
Síntomas	7
Diagnóstico	8
Tratamiento	9
Obesidad y pubertad precoz	11
Incremento de IMC y tratamiento con análogos de GnRH	13
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Pregunta de Investigación	17
Hipótesis	17
Objetivos	
Objetivo general	17
Objetivos específicos	17
Material y métodos	18
Diseño del estudio	18
Metodología	18

Variables	18
Operacionalización de Variables	19
Tamaño de muestra	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de no inclusión	20
Análisis de datos	21
Aspectos éticos	21
Infraestructura	21
Recursos y financiamiento	22
Experiencia del grupo	22
Resultados	23
Discusión	26
Conclusiones	28
Referencias Bibliográficas	29
Anexos	32
I. Carta de consentimiento informado	33
II. Cronograma	34
III. Farmacología Acetato de Leuprolide	35
IV. Atlas de Greulich y Pile	40
V. Escala de desarrollo Tanner	41
VI. Tablas de valores normales LH / FSH /Estradiol	42
VII. Prueba estimulación con análogos GnRH	44
VIII. Hoja de recolección de datos	46

Agradecimientos

A Dios por todo lo que soy.

A mis padres por su amor incondicional.

A Néstor por estar siempre a mi lado.

Dra. Ana Laura por todo su apoyo y los conocimientos que compartió conmigo.

Introducción

La pubertad precoz se describe como la maduración sexual que inicia antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños. Esto es debido a la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada de manera temprana.

Desde hace más de 30 años se inició la utilización de análogos agonistas de GnRH con el objetivo de suprimir la liberación pulsátil de gonadotrofinas y por consecuencia el desarrollo de pubertad. Existen muchas presentaciones de los análogos agonistas de GnRH, entre las cuales se encuentra leuprorelina (leuprolide), goserelina, triptorelina y para cada una de estas existen diferentes preparaciones de depósito. En nuestro hospital sólo se encuentra disponible leuprolide solución inyectable de 3.75 mg, cuya frecuencia de administración es mensual. Y es el tratamiento utilizado en todos los pacientes con pubertad precoz central.

Se describe en la literatura internacional la asociación de la utilización de dichos medicamentos y cambios en el índice de masa corporal (IMC), sin embargo continúa siendo motivo de controversia.

A nivel nacional no se encuentran reportes de esta asociación. En la población de nuestro hospital tampoco existen reportes al respecto. Por lo que resulta importante conocer la evolución del IMC de nuestros pacientes durante este tratamiento y determinar la necesidad de implementar medidas preventivas dadas las consecuencias que la obesidad conlleva.

Material y Métodos

El objetivo de este estudio es describir los cambios en el índice de masa corporal en pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con leuprolide. Es un estudio descriptivo.

Se incluirá a todos los pacientes diagnosticados con pubertad precoz central idiopática, en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente, hospital de pediatría, durante el periodo de marzo de 2010 a marzo de 2011, que cumplan los criterios diagnósticos de pubertad precoz central idiopática y que hayan presentado supresión de gonadotropinas con el tratamiento con análogos agonistas de GnRH (acetato de leuprolide), así como el cesé o regresión las características sexuales presentadas.

Se captaran los datos del expediente correspondientes a peso, talla, IMC al momento del diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento, así como el signo o síntoma inicial, edad al diagnóstico, edad ósea y niveles de gonadotropinas.

Resultados

Se analizaron los datos con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y para muestras relacionadas se utilizó T de student. Con el paquete estadístico SPSS 10.

Se captaron en total 19 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en el periodo establecido. De los cuales 18 (94%) pertenecen al género femenino y al masculino 1 paciente (5.2%).

Respecto a las edades se dividieron en 2 grupos de 2 a 4 años y de 5 a 8 años. Edad mínima de 2 años y máxima de 8.5 años con una media de 5.2 años de edad al diagnóstico. Entre los principales signos y síntomas de inicio o que atrajeron la atención de los padres para llevar a consulta encontramos entre las niñas, en orden descendente telarca (11 pacientes, el 57.8%), incremento en velocidad de crecimiento (4 pacientes, 3.99%), pubarca (3 pacientes, 2.98%) y sangrado trasvaginal; en el único paciente varón el dato clínico que llamó la atención de los padres fue la pubarca, cabe destacar que a su exploración física inicial se encontraba también volumen genital en rangos puberales. Como hallazgos de la somatometría al momento del diagnóstico se registraron con sobrepeso 5 niñas (26.3%), con obesidad 5 niñas (26.3%) y dentro de la normalidad 8 niñas y 1 varón (42.1% y 5.2%). Al establecerse el diagnóstico de pubertad precoz se inició administración de acetato de leuprolide IM cada 28 días, la totalidad de los pacientes acudieron por su medicamento en las fechas indicadas, refiriendo la administración sin interrupciones.

En cada consulta programada de rutina se solicitaron gonadotropinas, las cuales al término de los primeros seis meses de tratamiento se encontraban suprimidas en 18 pacientes, con la dosis convencional de leuprolide; en una niña fue necesario el incremento de la dosis a 3.75 mg cada 21 días.

La edad ósea se encontraba incrementada de 1 a 5 años con una media de 2.1 años de edad.

La somatometría realizada a los 6 meses de inicio de tratamiento no mostró modificaciones en el IMC de ninguno de los pacientes. Sin embargo a los 12 meses de tratamiento se encontraron con sobrepeso 7 niñas (36%) y 1 (5.2%) varón, con obesidad 6 (31.5%) niñas y con IMC adecuado para edad 5 (26.3%) niñas.

Al realizarse prueba exacta de Fisher encontramos una diferencia estadísticamente significativa.

Cabe destacar que en la totalidad de los pacientes se presentó una detención y regresión de los datos de pubertad casi en la totalidad de los pacientes al año de tratamiento.

Conclusiones

La asociación entre obesidad y pubertad precoz es ampliamente aceptada, sin embargo no se ha esclarecido la causalidad.

A pesar de que en población mexicana existe mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso no encontramos mayor frecuencia de los mismos al momento del diagnóstico ni posterior al tratamiento, coincidiendo con los reportes internacionales, lo cual nos permite inferir que no existen diferencias en la presentación de esta patología entre población estadounidense e italiana.

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el incremento del IMC y el uso de leuprolide. Sin embargo debido al tamaño de la muestra no podemos inferir una relación causa efecto.

Es necesario realizar un seguimiento a mayor plazo así como la realización de escrutinio metabólico para esclarecer que otros factores pueden estar implicados.

Introducción

Pubertad Precoz

La pubertad precoz se describe como la maduración sexual que inicia antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños. Esto es debido a la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En el sexo femenino se manifiesta en sus primeras etapas por el crecimiento mamario y en el masculino por el aumento del volumen testicular. La pubertad precoz se clasifica como central (PPC) o verdadera y periférica (PPP). ⁽¹⁾

Etiología

La pubertad precoz verdadera (central) deriva de una liberación temprana de gonadotropinas (LH y FSH) por parte de la glándula hipófisis cuyo blanco son las gónadas. ⁽²⁾ La PPC constituye dos terceras partes de la precocidad sexual en los infantes, con mayor incidencia en el sexo femenino 2:1 que el masculino, siendo por lo general de causa idiopática (58-96%) cuando no existe evidencia de causa orgánica arrojada por la historia clínica, exploración física o estudios de imagen de cráneo. ⁽³⁾ Aproximadamente el 80 % de las niñas de 6 años o más con este trastorno no se consigue identificar ninguna anomalía. Por el contrario más de la mitad de los varones con

pubertad precoz presentan una anomalía identificable como pueden ser tumores intracraneanos como son los hamartomas. (4)

Los distintos neuropéptidos y factores locales implicados en la regulación, síntesis y liberación de GnRH se deberían considerarse como candidatos para la investigación genética de los diferentes trastornos de la pubertad. A pesar el espectacular avance en la genética de la pubertad, al día de hoy, únicamente el sistema KISS1/KISS1R se ha demostrado implicado en la patogénesis de la PPC idiopática, se han descrito diferentes mutaciones:

- *Mutación activadora en heterocigosis en el gen KISS1R (R386P).*

Estudios in vitro han mostrado que esta mutación permite prolongar la activación de las vías de señalización intracelular en respuesta al estímulo de kisspeptina. Este mecanismo contribuiría a provocar un aumento en la amplitud de secreción de GnRH ante el estímulo de kisspeptina. No obstante no queda claro como una estimulación continua del receptor causante de una secreción continua de GnRH no produzca una desensibilización del receptor y en consecuencia, retraso puberal.

- *Mutación del gen KISS1 (P475) en heterocigosis.*
- *Mutación del gen KISS1 (H90D) en homocigosis. (5)*

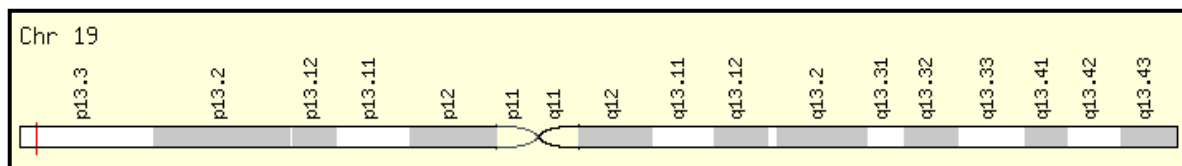


Imagen 1. Gen kiss1R Localizado en cromosoma 19

La pubertad precoz periférica o independiente de gonadotrofinas es debida a un incremento en la secreción de esteroides sexuales por las glándulas suprarrenales o las gónadas. En ambos sexos puede ser debida a una hiperplasia suprarrenal congénita o tardía. En los varones en particular, otras causas pueden corresponder a los tumores productores de gonadotrofina coriónica y la testotoxicosis, la cual es una mutación activadora del receptor de hormona luteinizante (LH). Finalmente el síndrome de McCune Albright puede acompañarse de una PPP por mutación activadora de la subunidad α estimuladora de las proteínas G. (6)

Síntomas

En los niños con PPC, el primer signo clínico de pubertad corresponde al incremento del volumen testicular mayor de 3cc (Tanner 2). En las niñas la telarca marca el inicio de la pubertad (Tanner 2). En un pequeño porcentaje la adrenarca es la primera manifestación de pubertad, con excepción de los casos de pubertad precoz periférica, ya que la aparición de vello púbico se presenta tras el aumento de andrógenos de origen testicular en varones y suprarrenales en las mujeres y es independiente de la secreción de gonadotrofinas. En la pubertad precoz verdadera los testículos o los ovarios se agrandan hasta alcanzar el tamaño del adulto a diferencia de la pubertad precoz periférica. (7)

Tanto en la PPC como en la PPP, el niño desarrolla vello facial, axilar y púbico. Su pene se alarga y aumenta su circunferencia. En las niñas se puede presentar la menarca, sobre todo si presentan PPC. Tanto en los niños como en las niñas puede aparecer sudoración apócrina y acné. Se incrementa además la velocidad de crecimiento empeorando el pronóstico de talla al final de la pubertad ya que no se alcanzará la talla epigenética. Por consiguiente, la talla final es menor de la esperada.

Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas a realizar incluyen la medición de gonadotrofinas (LH, FSH) y estradiol o testosterona, acorde al género del paciente, en sangre periférica (anexo VI), así como la realización de pruebas de estimulación con análogos de gonadotrofinas como la leuprorelina (anexo VII). Estudios de imagen como radiografía dorso palmar de mano no dominante que incluya la muñeca, antero posterior de pelvis y lateral de codo izquierdo para estimar la edad ósea mediante el atlas de Greulich y Pyle modificado ya que presentan una edad ósea adelantada por lo menos de 12 meses respecto a la edad cronológica (anexo IV).

Se realizan ecografías de la pelvis para determinar el tamaño uterino el cual supera los 3.5 centímetros y tomografía de suprarrenales, además de una tomografía computadorizada (TC) o una resonancia magnética (RM) de cráneo, para descartar la presencia de tumores en las glándulas suprarrenales, el hipotálamo o la glándula hipófisis. (8,9)

Tabla 1. Criterios Diagnósticos PPC

Niñas menores a 8 años y niños menores a 9 años.

Clínicos

1. Velocidad de crecimiento acelerada,
2. Presencia de caracteres sexuales secundarios (Telarca en niñas, macrogenitalismo en niño, adrenarca, pubarca, sudoración apocrina, menarca). (10)

Bioquímicos

Incremento en LH, FSH.

Prueba de estimulación con análogos de GnRH positiva.

Gabinete

Edad ósea adelantada (Radiografía dorso palmar de mano no dominante que incluya la muñeca, anteroposterior de pelvis y lateral de codo izquierdo valorada con el atlas de Greulich y Pyle modificado)

TAC abdominal,

RM de cráneo.

Tratamiento

La terapia médica utilizada para frenar la activación central de la pubertad consiste en el empleo de los análogos de GnRH y buscar mejorar el pronóstico de talla adulta por un lado y, por otro, evitar las posibles consecuencias psicológicas derivadas de un marcado adelanto puberal.

Estos fármacos producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias, que conlleva a su desensibilización (down-regulation) y por ende una disminución de la secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH).⁽⁵⁾ Causando regresión y estabilización de los signos y síntomas puberales. Desde el inicio de su utilización a principios de los años ochenta hasta la actualidad se han mostrado eficaces variando a lo largo del tiempo en la forma de presentación, así como la vía y el intervalo de administración (Tabla 2).^(11, 12,13)

Algunos de los análogos de depósito más utilizados son leuprolide y triptorelina los cuales son de aplicación mensual o trimestral.^(14,15)

Generalmente los análogos de GnRH son bien tolerados en niños y adolescentes. Algunas de las quejas presentadas son cefalea o bochornos, ocurriendo ocasionalmente y usualmente por un periodo corto y no interfieren con la terapia. Efectos adversos locales ocurren en 10 al 15% de los pacientes y si persisten es necesario un cambio de medicamento, porque pueden ocasionar abscesos estériles, lo cual se ha reportado en un escaso número de pacientes. Extremadamente rara la aparición de anafilaxia.⁽¹³⁾

Tabla 2. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas. (15)

	Acción rápida	Forma depot mensual	Forma depot trimestral	Implante para 12 meses
Frecuencia de administración	2-4 veces al día intranasal 1/ vez al día (subcutánea)	Cada 28 días	Cada 90 días	Una vez al año
Pico concentración sérica	10 – 45 minutos	4 horas	4-8 horas	1 mes
Inicio de acción	2-4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia estudiadas	Menos inyecciones mayor apego	No necesita inyecciones
Desventajas	Mal apego a tratamiento por inyecciones diarias.	Inyección dolorosa. Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Requiere procedimiento quirúrgico para colocación y retiro del dispositivo.
Tipos y dosis	Nafarelina nasal (800mcg/12h) Buserelina nasal (40 mcg/kg/día) y SC (1200-1800mcg/día) Leuprolide SC (50 mcg/kg/día) Histrelina SC (8-10 mcg/kg/día) Triptorelina SC (20-40 mcg/kg/día)	Goserelina IM 3.6 mg Leuprolide IM 3.75 mg Triptorelina IM 3 - 3.75 mg	Leuprolide IM 11.25 mg Triptorelina IM 11.25 mg	Histerelina en implante anual de 50 mg

Obesidad y Pubertad Precoz

Una relación directa entre peso corporal y la edad de inicio de la pubertad, sugerida por Frisch y Revelle, basado en la comparación entre maduradores tempranos y tardíos. Frisch et al. (16,17) concluyeron que un peso crítico de grasa era necesario para el inicio de la pubertad. Se ha estimado que para el mantenimiento de los ciclos menstruales se requiere al menos del 22% de grasa de composición corporal. (7) A raíz de estos estudios

se han realizado numerosos proyectos de investigación en los cuales en algunos se confirmó y en otros no, la relación entre edad de menarca y masa grasa estimada con el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos o absorciometría dual de rayos x. (18)

Aún es controversial si la teoría de Frisch y Revelle puede ser relevante cuando sólo se consideran las variaciones fisiológicas en la grasa corporal. Por ejemplo, chicas con menarca temprana es más probable que sean obesas que las que presentan menarca tardía y en comparación con no obesas. El promedio de edad de menarca de las obesas fue de 9 meses antes en chicas japonesas y de 10 meses en chicas tailandesas. Otra dificultad es el significado de la correlación entre obesidad y edad de menarca; que puede indicar una relación directa entre menarca y obesidad siendo cualquiera de las dos, causa o consecuencia.

Hasta el momento no se ha encontrado evidencia que respalde la relación entre sobrepeso y obesidad con los eventos puberales. Sin embargo en diversos estudios en pacientes con PPC se encuentra sobrepeso y obesidad en el momento del diagnóstico.

El IMC es un indicador confiable de la grasa corporal, de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría y el Centro para la Prevención y el Control de Enfermedades de Estados Unidos (Center for Disease Control and Prevention, CDC, por sus siglas en inglés), se utilizan las referencias de IMC

de las gráficas de crecimiento (CDC), recomendándose como puntos de corte para el diagnóstico de sobrepeso y de obesidad, en edad pediátrica en mayores de 2 años, en los percentiles P85 y P95, respectivamente.^(19, 20, 21)

Incremento de IMC y Análogos de GnRH

Dado que se ha asociado la obesidad con desarrollo puberal y maduración sexual más temprana en niñas, con incremento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso, ha existido preocupación acerca de que la terapia con análogos de GnRH pueda afectar el índice de masa corporal, así como las consecuencias que puedan traer suspender el tratamiento en los ciclos menstruales y la fertilidad. En la literatura internacional se han descrito al respecto estudios incluyendo a niñas y niños con PPC.

Palmer y colaboradores reportan en 1999 que la obesidad tiene alta prevalencia en este tipo de pacientes, pero que no parece estar relacionada con la supresión prolongada del eje hipotálamo- hipófisis – gónada. Estudio observacional realizado en niñas estadounidenses con análogos de acción rápida (histrelina y deslorelina). ⁽²²⁾

Arrigo y colaboradores realizan en 2004 un estudio multicéntrico que incluyó 101 niñas italianas, reportando que un alto porcentaje de sus paciente presentaban un IMC elevado al inicio del tratamiento y durante y posterior al tratamiento con triptorelina una disminución del IMC con normalización del mismo al termino del tratamiento y a 2 años de seguimiento. ⁽²³⁾

En 2005 Martin y colaboradores realizan un estudio descriptivo, en niñas españolas tratadas con el análogo triptorelina en el cual se evidenció un aumento significativo del IMC, que se mantuvo un año después de finalizar el tratamiento. (24)

Meriqc y colaboradores en 2006, describen una leve elevación del IMC durante el tratamiento con leuprolide, en un grupo reducido de niñas chilenas (11 pacientes). (25)

En 2006 Aguiar y colaboradores reportan una cohorte de 176 niñas con PPC a quienes se realizó antropometría semestral por 24 meses, encontrándose un incremento leve de IMC principalmente en las pacientes que iniciaron tratamiento con un IMC normal. Sin embargo no se establecieron diferencias entre los dos diferentes análogos utilizados. (26)

Pasquino y col. en 2008 reportan sin cambios en el IMC, observando que las pacientes que se detectaron con obesidad y sobrepeso al inicio de la terapia permanecieron en la misma centila en la que iniciaron. (27)

Tabla 3. Experiencia Internacional

	Pacientes H/M	Método / Medicamento	Hallazgos
Palmer MR et al. 1999 JCEM*	14/96	Evaluación Pre y post tratamiento. (Desorelin 4–8 mg/kg/día o histrelin 10 mg/kg/día).	Pre Sobrepeso 41% Obesidad 22% Post Sobrepeso 44% Obesidad 31%
Aguiar AL et al. 2006 JPEM**	0/176	Antropometría semestral durante 24 meses. (Triptorelina y leuprolide).	Incremento en IMC Antes (SZ 1.5 +/- 0.1) Después (SZ1.7 +/- 0.2)
Glab E et al. 2009 Pediatr Endocrinol Diabetes Metab	0/43	Evaluación pre, durante y después tratamiento. Duración tratamiento 3.3+/-2.2 años. (Leuprolide Dosis 3.75mg /28 días).	Pre Sobrepeso 9.8 Obesidad 22% Post Sobrepeso 18.67% Obesidad 14%
Chiocca et al. 2009 Neuroendocrinology	3/17	PPC Post tratamiento Adolescentes (Triptorelina depot 3.75 mg / 28 días).	No cambios en IMC Grasa corporal incrementó No alteraciones en lípidos No datos de resistencia a insulina.

*Journal Clinical Endocrinology and Metabolism

**Journal Pediatric Endocrinology and Metabolism

A nivel nacional no se han publicado estudios que reporten la experiencia de la utilización de acetato de leuprolide en niños mexicanos, pareciéndonos importante conocer si existen cambios en el ICM en nuestra población de pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con leuprolide, lo cual derivaría en la realización de estrategias de prevención e intervención en caso de así ameritarlo dado las consecuencias graves que la obesidad y sobrepeso conllevan.

Planteamiento del Problema

Justificación

La obesidad es una pandemia que ocasiona múltiples consecuencias a la salud, por lo que es necesario detectar a que otros factores de riesgo están sometidos nuestros pacientes para implementar medidas al respecto.

Se conoce que la obesidad y sobrepeso se relacionan con el inicio temprano de la pubertad, sin esclarecerse aún cuales mecanismos se encuentran implicados. Sin embargo, no en todos los pacientes en que se diagnóstica pubertad precoz encontramos sobrepeso y obesidad.

Existen en la literatura internacional reportes acerca de cambios en IMC en pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con análogos de GnRH. A nivel nacional no encontramos estudios al respecto.

En pacientes con pubertad precoz, atendidos en el servicio de endocrinología de nuestro hospital se ha observado sobrepeso y obesidad, sin establecerse si es una condición preexistente o si tiene relación con el uso de análogos de GnRH. Por lo anterior consideramos necesario conocer nuestra población para implementar intervenciones para prevenir sobrepeso y obesidad en este grupo de niños, evitando así la cascada de complicaciones a corto y mediano plazo que la obesidad conlleva.

Pregunta de Investigación

¿Existen cambios en el índice de masa corporal en pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con leuprolide?

Hipótesis

No es necesaria dado el tipo de estudio.

Objetivo General

Describir los cambios del índice de masa corporal en pacientes con pubertad precoz en tratamiento con leuprolide.

Objetivos Específicos

- Describir los cambios observados en el IMC durante el tratamiento con leuprolide en pacientes con PPC medido al inicio del tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses.
- Describir la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con PPC tratados con leuprolide.

Material Y Métodos

Diseño del estudio Descriptivo.

Métodos

Se incluirá a todos los pacientes diagnosticados con pubertad precoz central idiopática, en el servicio de Endocrinología Pediátrica durante el periodo de marzo de 2010 a marzo de 2011, que cumplan los criterios diagnósticos de pubertad precoz central idiopática y que hayan presentado supresión de gonadotropinas con el tratamiento con análogos agonistas de GnRH (acetato de leuprolide), así como el cesé o regresión las características sexuales presentadas.

Se captaran los datos del expediente correspondientes a peso, talla, IMC al momento del diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento, así como el signo o síntoma inicial y edad al diagnóstico. Además se corroborará clínica y bioquímicamente la supresión del eje hipotálamo hipófisis gónada.

Variables

Variable dependiente: Obesidad

Variable independiente: Pubertad precoz central

Operacionalización de Variables (Tabla 4)

Variable	Naturaleza	Unidad de Medición	Definición operacional	Estadística
PPC	Cualitativa	Presente Ausente	Inicio de maduración sexual antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños.	
Obesidad	Cualitativa	Presente Ausente	IMC mayor o igual a percentil 95 Tablas de la CDC	Porcentaje al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses.
Sobrepeso	Cualitativa	Presente Ausente	IMC mayor o igual a percentil 85 Tablas de la CDC	Porcentaje al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses.
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa	Acorde a tablas del CDC se catalogará como sobrepeso IMC > percentil 85 y obesidad > percentil 95.	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Fórmula Talla ² /peso (m/kg)	
Género	Cualitativa	Femenino Masculino		Distribución del total de pacientes.
Edad	Cuantitativa	Meses	Cantidad de meses cumplidos desde nacimiento.	Distribución del total de pacientes.
Peso	Cuantitativa	Kg	Número de kg al momento de las mediciones.	
Talla	Cuantitativa	cm	Número de cm al momento de las mediciones.	

Cálculo del tamaño de muestra.

A conveniencia

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de PPC realizado en el servicio de endocrinología de nuestro hospital, en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2011.
- Edad mayor a 2 años al momento del diagnóstico.
- Pacientes que acudan cada mes por su medicamento y a todas las citas programadas.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con diagnóstico realizado en otros hospitales o que hayan sido enviados al servicio con inicio de tratamiento en otras unidades.
- Pacientes con otras patologías crónicas.
- Pacientes que no presenten supresión bioquímica del eje hipotálamo hipófisis gónada después del inicio de análogos de GnRH.

Análisis de los datos

Se analizarán los datos con estadística descriptiva, medidas de tendencia central, para muestras relacionadas se utilizará T de student. Se considerará diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de P sea menor a 0.05. Se utilizará el paquete estadístico SPSS 10.

Aspectos éticos

Estudio que se apega a los estatutos generales de salud, mantiene el compromiso de los investigadores de respetar el espíritu del código de Helsinki (modificación de Tokio) y sólo publicar los resultados del estudio sin revelar información alguna que afecte el anonimato de los sujetos de estudio.

Infraestructura

El estudio se llevará a cabo en el servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO que es un centro de referencia para pacientes derechohabientes del centro del centro occidente del país.

Recursos y financiamiento

Los datos necesarios para la realización de este estudio son parte de los estudios de rutina para esta patología. Cualquier otro tipo de costo (toner de impresora, papel, cinta métrica, etc.) serán cubiertos por el investigador principal.

Experiencia del grupo

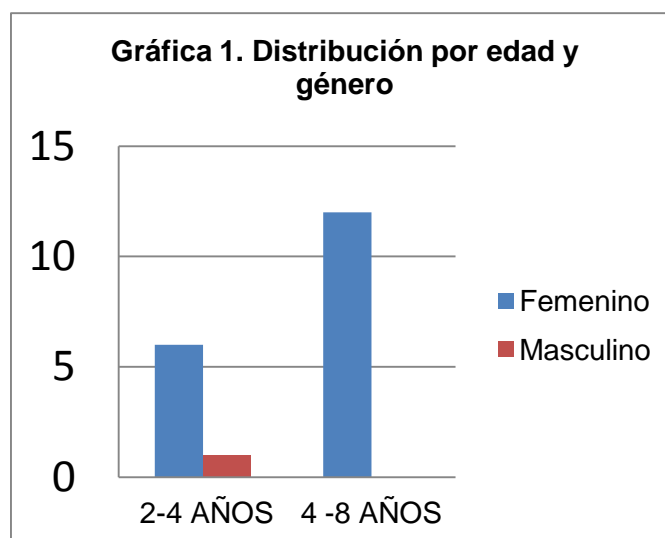
Médico Endocrinólogo con adscripción al servicio de endocrinología pediátrica desde hace 9 años. Colaboradora en publicaciones y tutora de tesis de pregrado de la especialidad de pediatría.

Médico Pediatra residente de la subespecialidad de endocrinología pediátrica.

Resultados

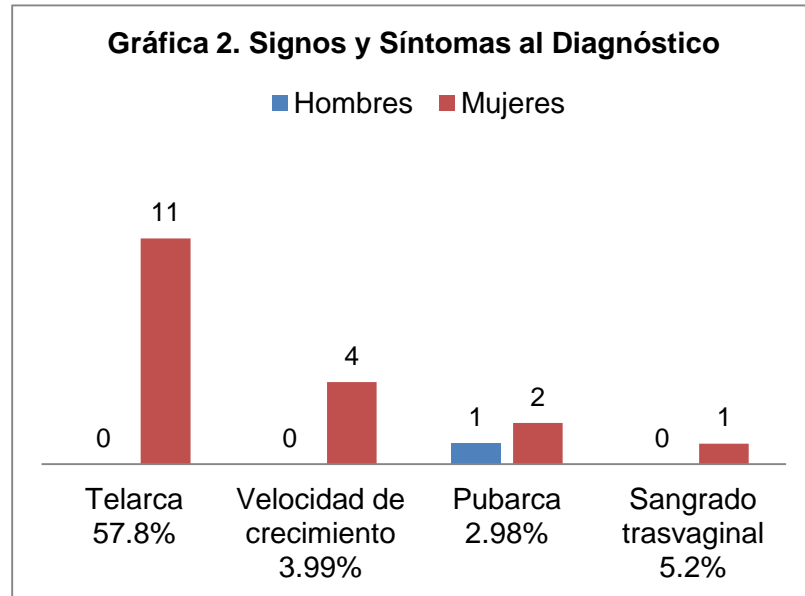
Se captaron en total 19 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en el periodo establecido. De los cuales 18 (94%) pertenecen al género femenino y al masculino 1 paciente (5.2%).

Respecto a las edades se dividieron en 2 grupos de 2 a 4 años y de 5 a 8 años. Edad mínima de 2 años y máxima de 8.5 años con una media de 5.2 años de edad al diagnóstico. (Gráfica 1)



Entre los principales signos y síntomas de inicio o que atrajeron la atención de los padres para llevar a consulta encontramos entre las niñas, en orden descendente telarca (11 pacientes, el 57.8%), incremento en velocidad de crecimiento (4 pacientes, 3.99%), pubarca (3 pacientes, 2.98%) y sangrado trasvaginal; en el único paciente varón el dato clínico que llamó la atención de

los padres fue la pubarca, cabe destacar que a su exploración física inicial se encontraba también volumen genital en rangos puberales. (Gráfica 2)



Como hallazgos de la somatometría al momento del diagnóstico se registraron con sobrepeso 5 niñas (26.3%), con obesidad 5 niñas (26.3%) y dentro de la normalidad 8 niñas y 1 varón (42.1% y 5.2%). Al establecerse el diagnóstico de pubertad precoz se inició administración de acetato de leuprolide IM cada 28 días, la totalidad de los pacientes acudieron por su medicamento en las fechas indicadas, refiriendo la administración sin interrupciones.

En cada consulta programada de rutina se solicitaron gonadotropinas, las cuales al término de los primeros seis meses de tratamiento se encontraban suprimidas en 18 pacientes, con la dosis convencional de leuprolide; en una niña fue necesario el incremento de la dosis a 3.75 mg cada 21 días.

La edad ósea se encontraba incrementada de 1 a 5 años con una media de 2.1 años de edad.

La somatometría realizada a los 6 meses de inicio de tratamiento no mostró modificaciones en el IMC de ninguno de los pacientes. Sin embargo a los 12 meses de tratamiento se encontraron con sobrepeso 7 niñas (36%) y 1 (5.2%) varón, con obesidad 6 (31.5%) niñas y con IMC adecuado para edad 5 (26.3%) niñas.

Al realizarse prueba exacta de Fisher encontramos una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 5)

	Diagnóstico	12 meses
Sobrepeso	5	8
Obesidad	5	6
P	0.005	0.001

Cabe destacar que en la totalidad de los pacientes se presentó una detención y regresión de los datos de pubertad casi en la totalidad de los pacientes al año de tratamiento.

Discusión

Existe concordancia en nuestros hallazgos respecto a lo reportado en la literatura referente al género de mayor frecuencia de presentación de pubertad precoz central, siendo este el femenino (94%) con una media de edad de 5.2 años.

En el género femenino el dato clínico que motivo a los padres a búsqueda de atención médica fue la presencia de telarca (54%) en el caso del único varón fue la pubarca. Cabe destacar que este paciente a su primera evaluación ya contaba con genitalia en rangos puberales pasando desapercibido para padres y como dato de pubertad precoz. El incremento de volumen testicular culturalmente se asocia a fertilidad y es motivo de orgullo de los padres, incluso para médicos de primer contacto, lo cual retrasa el diagnóstico y con ello se incrementa la velocidad ósea, empobreciendo el pronóstico de talla.

Se observó supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) en 18 pacientes con la dosis estándar, sólo en una niña fue necesario administrar cada 21 días el medicamento por persistir con sangrado trasvaginal, medida con la se obtuvo buena respuesta. No se encontró asociación entre incremento de la dosis e incremento de IMC en esta paciente. No existe asociación entre la supresión del eje HHG y cambios en IMC, coincidiendo con lo reportado por Palmer et al, en 1999, en población estadounidense.

No existió relación entre el Tanner mamario, púbico o genital (en el caso del varón) al diagnóstico y sobrepeso u obesidad. Tampoco se encontró relación entre obesidad y mayor incremento en la edad ósea al momento del diagnóstico.

A la evaluación inicial se encontró alteración en IMC (obesidad y sobrepeso) en 56.6% de los pacientes, clasificándose en obesidad 26.3 niñas. Las razones por las que al inicio del tratamiento más de la mitad de los pacientes se encuentran con alteraciones son multifactoriales y coinciden con reportes de autores como Palmer, Arrigo y Pasquino (22, 23, 27). De lo anterior inferimos que a pesar de la mayor prevalencia de obesidad en población mexicana, dada la genética y el estilo de vida, no existen diferencias en esta patología al compararse con población estadounidense (22) e italiana (23,27).

Respecto a los cambios en IMC registrados al cabo de 12 meses de tratamiento, tenemos que de los pacientes que iniciaron tratamiento con IMC normal, dos incrementaron a sobrepeso (una niña y un varón), sólo una niña incremento de IMC hasta obesidad. Los pacientes que fueron detectados con obesidad y sobrepeso en la evaluación inicial se mantuvieron sin cambios en IMC.

Al realizar prueba exacta de Fisher encontramos una diferencia estadísticamente significativa (tabla 5), sin embargo no es posible establecer la relación entre tratamiento con acetato de leuprolide y obesidad dado el tipo de estudio realizado.

Conclusiones

La asociación entre obesidad y pubertad precoz es ampliamente aceptada, sin embargo no se ha esclarecido la causalidad.

A pesar de que en población mexicana existe mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso no encontramos mayor frecuencia de los mismos al momento del diagnóstico ni posterior al tratamiento, coincidiendo con los reportes internacionales, lo cual nos permite inferir que no existen diferencias en la presentación de esta patología entre población estadounidense e italiana.

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el incremento del IMC y el uso de leuprolide. Sin embargo debido al tamaño de la muestra no podemos inferir una relación causa efecto.

Es necesario realizar un seguimiento a mayor plazo así como la realización de escrutinio metabólico para esclarecer que otros factores pueden estar implicados.

Referencias Bibliográficas

1. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000: 622-623.
2. Teilmann G, Pedersen C, Jensen T, Skakkebaek N, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2000:1323-1328.
3. Lebrethon M, Bourguignon J. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr*. 2000: 394–399.
4. Grumbach M, Styne D. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, eds. *Williams' textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998: 1509–1625.
5. Soriano-Guillén L., Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr*, 2011;74 (5): 336.e1-336.e13
6. Lebrethon M, Bourguignon J. Central and peripheral isosexual precocious puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2001: 17-22.
7. Parent A, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003: 668-693.
8. Resende E, Lara B, Reis J, Ferreira B, Pereira G, Borges M. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007:1424-1429.
9. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006: 891-898.
10. Mecanismos Normales de la Pubertad y sus Variaciones, *Rev Med Clin*. 2011; 22(1) 27 – 38
11. Crowley Jr WF, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Therapeutic use of pituitary desensitization with a longacting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:370-2.

12. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet*. 1981;2:955—6.
13. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:752—62.
14. Lahlou N, Carel J, Chaussain J, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;723-737.
15. Carel J, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three month sustained release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2006:119-124.
16. Patton GC, Vinner R. Pubertal transitions in health. *Lancet*. 2007;369:1130 - 9 Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4711—4716
17. Mul D, Fredriks A, Van Buren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick S, Wit J. Pubertal development in the Netherlands. *Pediatr Res*. 2001;50:479-86.
18. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update*. 2004;10:135-47.
19. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000;(314):1-27.
20. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4576-99.
21. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(4 Suppl):S164-S92.
22. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4480—8.

23. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:533—7.
24. Martín Díaz MJ et al. El tratamiento con triptorelina en las niñas con pubertad precoz central provoca incremento del índice de masa corporal. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(5):428-33
25. Mericq M. V., Youlton R, Willshaw M. E. Effectiveness of leuprolide acetate therapy every three months in central precocious puberty. *Rev Med Chile* 2006: 134: 821-828
26. Aguiar A.L. et al. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH análogos
27. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):190–195
28. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau
29. method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr.* 1995;126:955—98.
30. Carel et al, Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2366- 77

Anexos

- I. Carta de consentimiento informado
- II. Cronograma
- III. Farmacología Acetato de Leuprolide
- IV. Atlas de Greulich y Pile
- V. Escala de desarrollo Tanner
- VI. Tablas de valores normales acorde a edad LH / FSH / Estradiol / Testosterona
- VII. Prueba estimulación con análogos GnRH
- VIII. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**“OBESIDAD EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
TRATADOS CON LEUPROLIDE”**

La Dra. Miriam Gricelda De la Cruz López, residente de la Especialidad de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, está realizando un estudio sobre **“Obesidad en pacientes con pubertad precoz central tratados con leuprolide”** mediante la revisión sistemática y captura de datos de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central tratados con leuprolide.

El procedimiento consistirá en tomar datos del expediente de su hijo correspondientes a su historia clínica, peso, talla, exámenes de laboratorio y gabinete (radiografías y ultrasonido) con el fin de identificar factores asociados a obesidad en pacientes con pubertad precoz antes y después del tratamiento asignado en pacientes pertenecientes a la consulta externa de Endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría del IMSS.

Los riesgos de esta intervención son mínimos ya que consiste en tomar datos del expediente clínico; los beneficios consisten en que, al detectar obesidad y sobrepeso se tomaran medidas correspondientes para prevenir riesgos asociados a esa patología.

Se garantiza tanto al paciente como a su representante legal, el dar respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda acerca de los procedimientos y beneficios relacionados con la investigación; además están en plena libertad de retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio sin que esto tenga repercusiones de ningún tipo.

Se garantiza al paciente y a su representante legal que los datos obtenidos durante la revisión del expediente se mantendrán en completa confidencialidad y su identidad no será revelada. Sólo se utilizarán los datos con el fin de cumplir los objetivos de la investigación.

Agradecemos la participación de su hijo/a _____
en nuestro estudio.

Guadalajara, Jalisco; a de de 20 .

Firma del paciente

Firma del representante legal

Firma del Investigador

ANEXO II CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Junio	Julio Agosto	Septiembre Noviembre	Diciembre Enero
Búsqueda bibliográfica Elaboración del protocolo.				
Autorización				
Recopilar información				
Análisis				
Realización de informe final				

ANEXO III **Acetato de Leuprolide**

Farmacología

El acetato de leuprolide es un nonapéptido análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH). El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. Su nombre químico es: 5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leusil-L-leusil-L-argynil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal). Las presentaciones comerciales vienen en microesferas liofilizadas que al mezclarse con el diluyente forman una suspensión para ser administrada por vía intramuscular una vez al mes.

Mecanismo de acción

El acetato de leuprolide actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando se le administra en forma continuada y a dosis terapéuticas. En los pacientes, la administración de acetato de leuprolide produce un aumento inicial de los niveles circulantes de LH y FSH, que conduce a un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dehidrotosterona en los hombres, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración continuada de acetato de leuprolide produce el descenso de los niveles de LH, FSH y de las hormonas sexuales hasta niveles de castración o prepuberales en el hombre, y niveles posmenopáusicos en mujeres premenopáusicas. Estos cambios hormonales ocurren en el transcurso del primer mes de tratamiento con dosis terapéuticas.

La administración de una inyección única de leuprolide depot de 3,75 mg permite concentraciones plasmáticas pico, de acetato de leuprolide, de 20ng/ml a las cuatro horas, y de 0,36mg/ml a las cuatro semanas. La administración de una dosis de 11,25 mg produce rápidamente niveles plasmáticos de acetato de leuprolide del orden de 1,82ng/ml a las tres horas. Se alcanza un estado de equilibrio dentro de los 7-14 días siguientes a la inyección. A las cuatro semanas la concentración plasmática media es de 0,26ng/ml, la cual va disminuyendo paulatinamente y hacia las 12 semanas es de 0,17 ng/ml. El tratamiento con leuprolide depot muestra reducción de las concentraciones plasmáticas de acetato de leuprolide después de su administración, pero las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales se mantienen en niveles equiparables a los logrados por castración. La función hormonal normal se restablece dentro de las 4 a 12 semanas después de discontinuar el tratamiento.

Indicaciones

El acetato de leuprolide 3.75 mg está indicado para el tratamiento de la endometriosis incluyendo el alivio del dolor y la reducción de la lesión endometrial, y para el tratamiento de la leiomiomatosis uterina, y para el manejo de la pubertad precoz. También está indicado para el tratamiento paliativo de casos avanzados de cáncer prostático, o como una alternativa a la orquidectomía o a la terapia estrogénica en esta enfermedad, así como en cualquier situación clínica en donde esté indicada la inducción de un hipogonadismo hipogonadotrófico o castración farmacológica reversible. La presentación de 11,25 mg es una presentación farmacéutica para administración trimestral, equivalente a la administración consecutiva de tres inyecciones de leuprolide de 3,75mg, una inyección mensual.

Administración y posología

Antes de inyectar el medicamento debe inspeccionarse visualmente para evidenciar cambios de color, o la presencia de partículas, cuya presencia exige descartar el producto. Las formas de depósito, 3,75 y 11,25 mg, deben ser reconstituidas con el solvente que se proporciona antes de su administración. Se recomienda usar una jeringuilla con aguja hipodérmica No. 22 para extraer 1ml del diluyente y traspasarlo al vial para reconstituir el medicamento. Debe agitarse muy bien el vial para obtener una suspensión uniforme, de apariencia lechosa, lo cual es normal. Debe extraerse del vial todo el contenido para inyectárselo al paciente, por vía intramuscular. La dosis de 3,75 mg es de 1 inyección mensual y la de 11,25 mg es trimestral (equivalente a 3 inyecciones de 3,75 mg, administradas a intervalos de 1 mes). La duración del tratamiento en caso de pubertad precoz es según criterio del médico especialista, en base a edad de inicio de pubertad esperada para cada sexo y talla final esperada.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad al medicamento o a nonapéptidos similares. Ocasionalmente se han reportado casos de anafilaxia. Está contraindicado en embarazo.

Precauciones y advertencias especiales

En pacientes con cáncer de próstata y lesiones metastásicas vertebrales y/o obstrucción del tracto urinario deben ser vigilados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento, porque se han informado casos aislados de empeoramiento de los signos y síntomas en este período, incluyendo la posibilidad de aparición de parálisis con complicaciones a veces fatales. Durante la fase temprana del tratamiento de la endometriosis o la miomatosis, puede observarse en los signos y síntomas clínicos, pero éstos desaparecerán

al continuar el tratamiento a dosis terapéuticas. No obstante, en presencia de miomas subcutáneos, se han reportado sangrados vaginales, que a veces han requerido atención médica o quirúrgica. Como ocurre en la menopausia, el acetato de leuprolide puede inducir pérdida ósea por el hipoestrogenismo inducido; se ha observado que esta respuesta es reversible después de terminar el tratamiento que usualmente es de seis meses. No existen reportes de pacientes pediátricos a este respecto.

Efectos adversos

Los estudios clínicos controlados en pacientes tratados con leuprolide muestran de efectos indeseables en más del 5% de los pacientes, considerando una relación posible o probable con el medicamento: edema, náuseas, vómitos, oleadas de calor, sudoración, impotencia, disminución del tamaño de los testículos, dolor, disnea y adinamia, cambios afectivos incluyendo depresión. También se han informado, con una frecuencia menor del 5%, los siguientes efectos indeseables: hipotensión, angina, arritmia cardíaca, anorexia, diarrea, ginecomastia, reducción de la libido, dolor muscular, dolor óseo, parestesias, neuropatía periférica, insomnio, hemoptisis, dermatitis, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, hipertrichosis, disuria, polaquiuria, hematuria, dolor testicular o prostático y otros como escalofrío, fiebre, aumento de peso, incremento del ácido úrico y disminución del recuento leucocitario. En pacientes tratadas con presentación de depósito para endometriosis o fibrosis uterina, se ha informado la ocurrencia de reacciones en el sitio de la inyección como: inflamación, abscesos estériles, induración y hematomas. También se han informado disfunción hepática, desórdenes menstruales y disnea.

Presentación

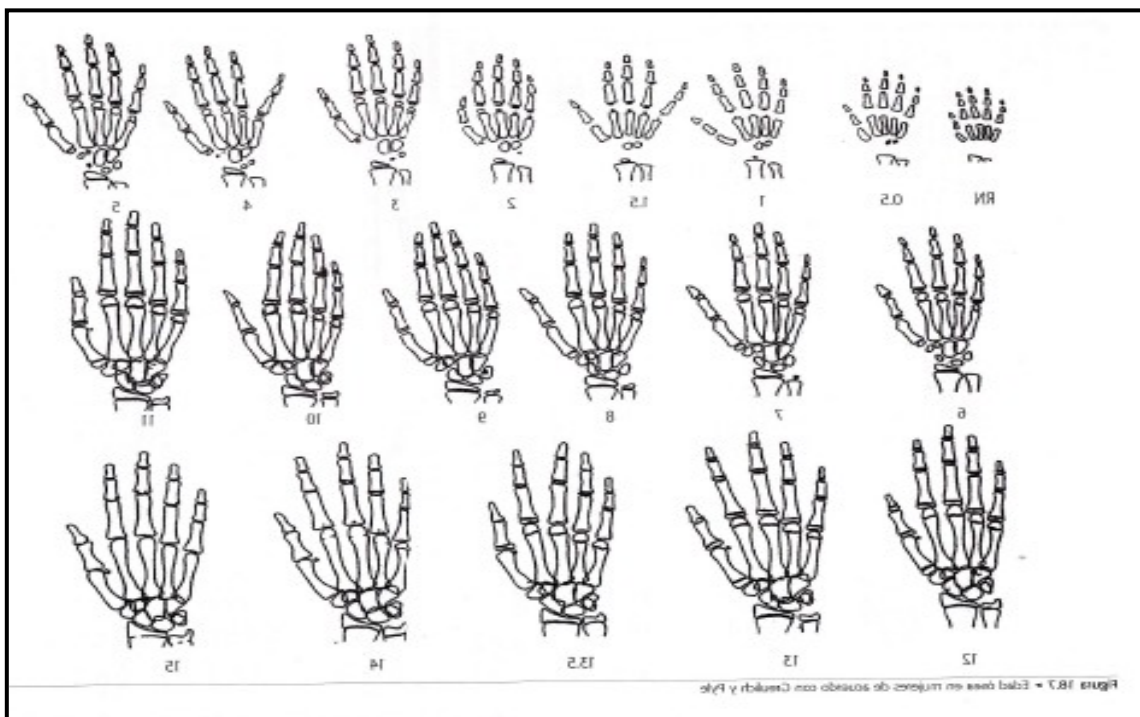
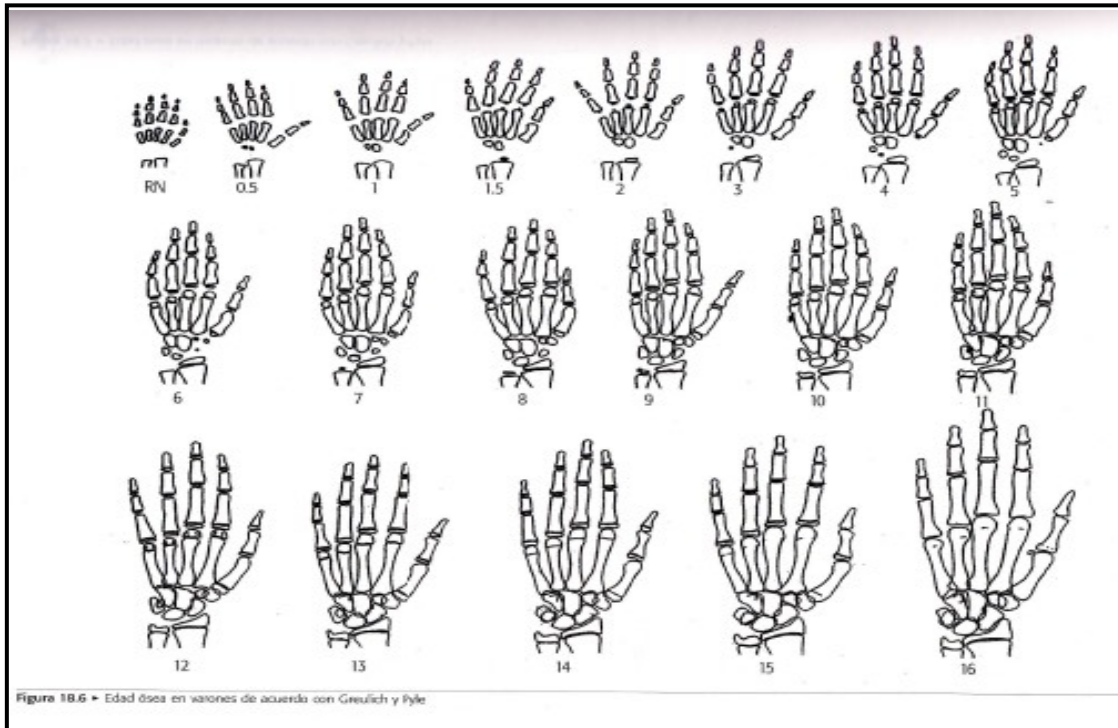
Jeringa prellenada de doble cámara con microesferas liofilizadas de acetato de leuprolide que son incorporadas en un copolímero biodegradable de ácidos lácticos y glicólicos de dosis única que contienen 3,75 mg Vial con microesferas liofilizadas de acetato de leuprolide que son incorporadas en un copolímero biodegradable de ácidos lácticos y glicólicos de dosis única que contienen 11,25 mg + solvente para reconstitución. El frasco contiene una pequeña cantidad de exceso para facilitar la extracción del producto. Estas presentaciones no necesitan ser refrigeradas o congeladas.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental

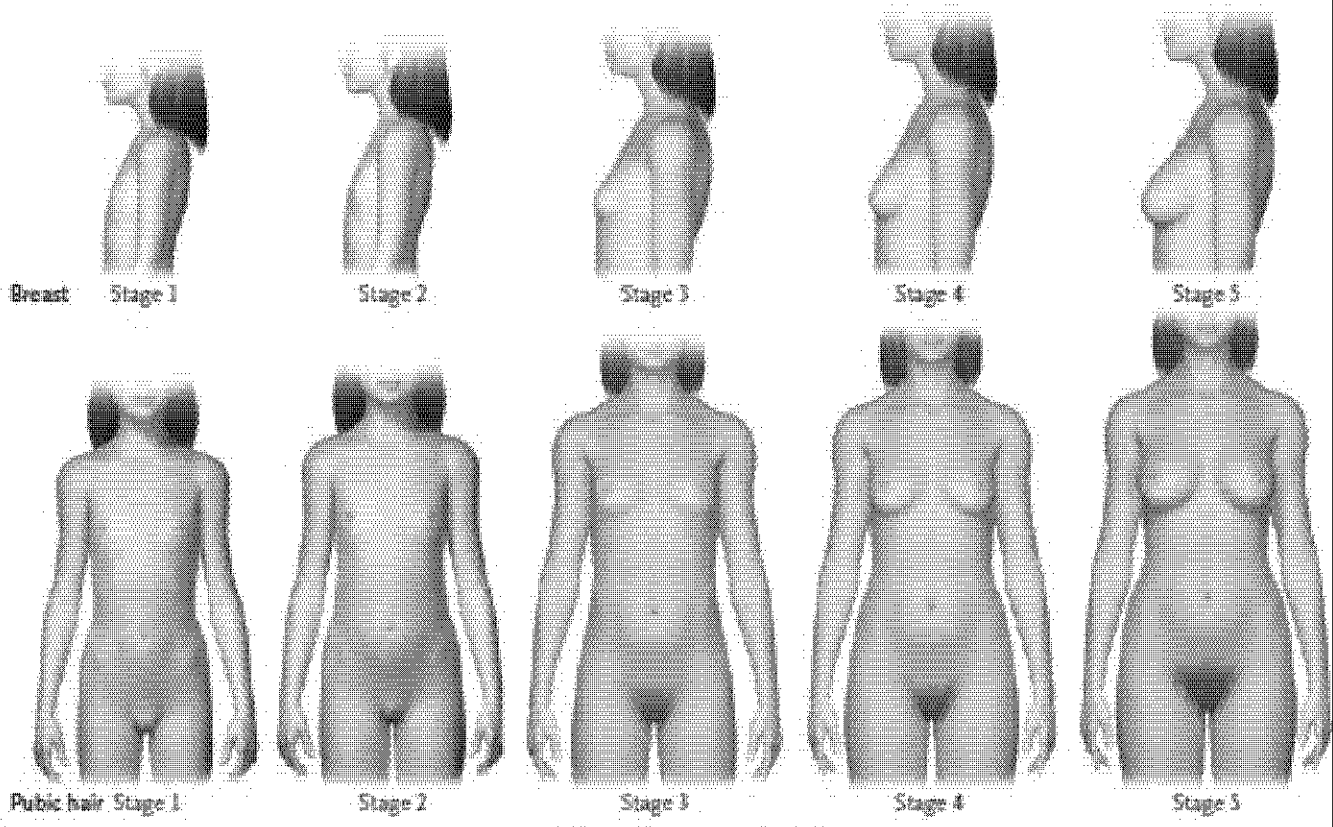
La administración subcutánea en ratas de 250 a 500 veces la dosis humana recomendada con base en el peso corporal, resultó en disnea, disminución de la actividad, irritación en el sitio de aplicación. Actualmente no hay evidencia de que exista contraparte clínica de este fenómeno. En los primeros ensayos clínicos con dosis subcutánea diaria de acetato de leuprolide, en pacientes con cáncer prostático tan altas como 20 mg/día hasta por dos años, no causaron efectos adversos diferentes a los observados con dosis de 1 mg/día.

Lahlou N, Carel J, Chaussain J, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000:723-737.

ANEXO IV
 Atlas Greulich y Pyle
 Edad Ósea



Breast Development and Pubic Hair



B Genital Development and Pubic Hair

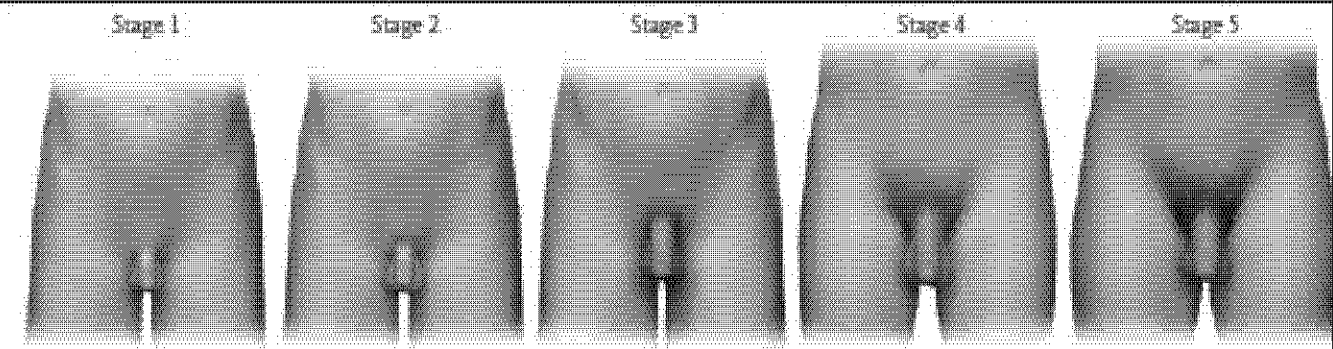


Figure 1. Pubertal Rating According to Tanner Stages.

In girls (Panel A), breast development is rated from 1 (preadolescent) to 5 (mature), and stage 2 (appearance of the breast bud) marks the onset of pubertal development. Pubic hair stages are rated from 1 (preadolescent, no pubic hair) to 5 (adult), and stage 2 marks the onset of pubic hair development.² In boys (Panel B), genital development is rated from 1 (preadolescent) to 5 (adult); stage 2 marks the onset of pubertal development and is characterized by an enlargement of the scrotum and testis and by a change in the texture and a reddening of the scrotal skin. Pubic hair stages are rated from 1 (preadolescent, no pubic hair) to 5 (adult), and stage 2 marks the onset of pubic hair development.² Although pubic hair and genital or breast development are represented as synchronous in the illustration, they do not necessarily track together and should be scored separately. In normal boys, stage 2 pubic hair develops at an average of 12 to 20 months after stage 2 genital development.

1. Carel et al, Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2366- 77
2. Mecanismos Normales de la Pubertad y sus Variaciones, *Rev Med Clin.* 2011; 22(1) 27 – 38

ANEXO VI Valores Normales LH, FSH, testosterona y estradiol

Brook C., Clayton P., Brown R. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*.
Blackwell Publishing. 5th Edition 2005 Pag. 555-559

Pituitary			
Hormone	Traditional units	Conversion factor	SI units
GH			
Basal	Low, often undetectable		
Peak (after appropriate stimulation)	>5 ng/mL	Dependent on standard used -- approx. 2.6 for IS 80/505	>15 mIU/L (assay dependent)
Prolactin (PRL)	<20 ng/mL	Approx. 21 for IS 84/500	<425 mIU/L
TSH			
Basal			
<1 month	Up to 10 µU/mL	1	Up to 10 mIU/L
Child and adult	0.5–5.0 µU/mL		0.5–5.0 mIU/L
Stimulated	5.5–30 µU/mL		5.5–30 mIU/L
FSH			
(highly method dependent)			
Basal			
Female			
Prepubertal	0.4–3.0 mIU/mL	1	0.4–3.0 IU/L
Tanner stage II	1.6–7.0 mIU/mL		1.6–7.0 IU/L
Tanner stage III	4.0–7.0 mIU/mL		4.0–7.0 IU/L
Tanner stage IV	3.0–8.0 mIU/mL		3.0–8.0 IU/L
Adult (follicular phase)	2.0–6.6 mIU/mL		2.0–6.6 IU/L
Adult (luteal phase)	1.6–5.7 mIU/mL		1.6–5.7 IU/L
Male			
Prepubertal	0.4–1.6 mIU/mL		0.4–1.6 IU/L
Tanner stage II	0.5–4.0 mIU/mL		0.5–4.0 IU/L
Tanner stage III	2.5–4.5 mIU/mL		2.5–4.5 IU/L
Tanner stage IV	3.0–5.5 mIU/mL		3.0–5.5 IU/L
Adult	1–7 mIU/mL		1–7 IU/L
Incremental rise following GnRH stimulation			
Prepubertal	2–3 mIU/mL		2–3 IU/L
Post-pubertal	>3 mIU/mL		>3 IU/L
LH			
(highly method dependent)			
Basal			
Female			
Prepubertal	<0.5 mIU/mL	1	<0.5 IU/L
Tanner stage II	1–7 mIU/mL		1–7 IU/L
Tanner stage IV	2–8 mIU/mL		2–8 IU/L
Adult (follicular phase)	2.0–6.6 mIU/mL		2.0–6.6 IU/L
Adult (mid-cycle)			
Adult (luteal phase)	14–72 mIU/mL	14–72 IU/L	
Male			
Prepubertal	<0.5 mIU/mL		<0.5 IU/L
Tanner stage II	1–4 mIU/mL		1–4 IU/L

Gonads (continued)			
Hormone	Traditional units	Conversion factor	
Testosterone			
Male			
Birth	115–400 ng/dL	0.03467	4–14 nmol/L
First week	falls to 10–35 ng/dL		falls to 0.5–1.5 nmol/L
15–60 days	115–230 ng/dL		4–10 nmol/L
Prepubertal (from 7 months)	<10 ng/dL		<0.5 nmol/L
Adult male	230–865 ng/dL		10–30 nmol/L
Adult female	10–75 ng/dL		0.5–2.5 nmol/L
Dihydrotestosterone			
Male			
Birth	5–60 ng/dL	34.4	172–2064 pmol/L
First week	falls rapidly		falls rapidly
15–60 days	12–85 ng/dL		413–2924 pmol/L
Prepubertal (from 7 months)	<3 ng/dL		<103 pmol/L
Adult male	30–85 ng/dL		1032–2924 pmol/L
Adult female	4–22 ng/dL		138–757 pmol/L

Gonads			
Hormones	Traditional units	Conversion factor	SI units
Estradiol			
Female			
<12 months	<80 pg/mL	3.67	<300 pmol/L
Prepubertal	<16 pg/mL		<60 pmol/L
Adult			
Follicular	20–70 pg/mL		70–260 pmol/L
Mid-cycle	95–410 pg/mL		350–1500 pmol/L
Luteal	50–300 pg/mL		180–1100 pmol/L
Adult male	<40 pg/mL		<150 pmol/L
Progesterone			
Female			
Prepubertal	<60 ng/dL	0.0318	<2 nmol/L
Follicular	<315 ng/dL		<10 nmol/L
Mid-luteal	940–2515 ng/dL		30–80 nmol/L
Male (all ages)	<60 ng/dL		<2 nmol/L

Protocolo Prueba de estimulación GnRH

Indicaciones

Investigación de hipogonadismo con sospecha prepuberal.

Sospecha de pubertad precoz

Monitoreo de niños con pubertad precoz en tratamiento con análogos de GnRH.

Precauciones

GnRH puede ocasionar raramente náuseas, cefalea y dolor abdominal.

Preparación

No son necesarias medidas específicas de preparación. No amerita ayuno (a menos que se combine con prueba de secreción de hormona de crecimiento).

Se realiza por la mañana.

Protocolo

1 Minuto 0 = colocar un catéter y tomar muestras sanguíneas para LH, FSH, testosterona o estradiol según sea el sexo de paciente y de ser posible para globulina ligadora de hormonas sexuales. En tubo seco o de gel preferentemente más de 3ml.

2 Se administra una dosis de GnRH de 2.5 µg/kg IV (máxima de 100 µg).

3 Minuto 20 y 60 tomar muestras para Lh/ FSH

Interpretación

En niño prepuberal normal existe un incremento en LH de 3-4U/L y FSH de 2-3 U/L sobre la concentración basal.

En niños peripuberales existen incrementos mayores, especialmente si LH domina provee evidencia de patrón puberal de respuesta de gonadotropinas.

En pacientes con pubertad precoz gonadotropina dependiente, concentraciones basales de LH/FSH bajas y la respuesta a GnRH es plana indica buen control.

Prueba alternativa de GnRH

En nuestro medio no se consigue GnRH por lo que se utiliza la prueba alternativa descrita en la literatura, utilizando acetato de leuprolide.

Se basa en el hecho de que LH alcanza su pico 3 a 4 horas después de la administración subcutánea de leuprolide.

Preparación

Se administra a razón de 20 mcg/kg /dosis con un dosis máxima de 500mcg en una inyección subcutánea. Las gonadotropinas séricas se realizan 3 horas después de la aplicación. En niñas se realiza estradiol y para niños testosterona 24 horas después de la administración.

La muestra de las 3 horas de LH/FSH permite determinar si la pubertad precoz es gonadotrofina dependiente. La muestra de 24 horas después de niveles de esteroide sexual permite diferenciar si la pubertad precoz dependiente de gonadotropinas es progresiva.

Interpretación

El nivel de LH superior a 9.7 IU/L indica pubertad gonadotropino dependiente progresiva en niños y niñas.

El nivel de testosterona superior a 3.5 nmol/L en niños y el nivel de estradiol en niñas superior a 2.49 pmol/L indica pubertad progresiva.

Referencias

1. Soldin S, Brugnara C, Wong E, eds. *Pediatric Reference Ranges*, 4th edn. AACC Press, 2003.
2. Honour J, Hormone reference ranges. In: Clayton B, Round J, eds. *Clinical Biochemistry and the Sick Child*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, 1994: 540–1.
3. Brook C, Clayton P, *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 5th edn. Blackwell Scientific Publications, 2005: 532-533.
4. Lifshitz F, *Endocrinology*, 5th edn. Informa



Hoja de Recolección de Datos

Número de folio:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Nombre del paciente: _____
------------------	---	----------------------------

I. DATOS GENERALES	
1. Género () (1) Masculino (0) Femenino	2. ¿Fecha de nacimiento? () () () <i>Día Mes Año</i>
3.- ¿Grado escolar máximo? Ninguno (1) Primaria incompleta (2) Primaria completa(3) Secundaria incompleta (4) Secundaria completa (5) ()	
4. Unidad de Medicina Familiar de Adscripción _____	5. Unidad de Referencia _____
6. Peso (kg) _____	7. Talla (cm) _____

II. CONSULTA EXTERNA (en el último año)	
8. Diagnóstico _____	
9. Fecha de diagnóstico () () () <i>Día Mes Año</i>	

10. Consultas	Talla cms.	Peso kg.	IMC	Edad ósea	Síntomas	LH	FSH	TT/Estradiol
Diagnóstico								
Consulta 6 m								
Consulta 12 m								

Consultas	USG	RM
Diagnóstico		
Consulta 6 m		
Consulta 12 m		

