



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**División de Estudios de Posgrado**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**U.M. A.E HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**

**SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Talla final alcanzada en pacientes con pubertad precoz central tratados con análogos de gonadotrofinas en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo 2010 a 2016

**PRESENTA**

**DRA. CLAUDIA PATRICIA YÁÑEZ BECERRIL**

**RESIDENTE DE 2º AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ENDOCRINÓLOGO PEDIATRA**

**INVESTIGADORES**

**DRA. MAYRA CRISTINA TORRES CASTAÑEDA**

**Registro: \_\_\_\_\_**

**Facultad de Medicina**



**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2016.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

• Resumen.....	3
• Marco Teórico.....	4
• Planteamiento del problema.....	18
• Justificación.....	20
• Objetivos.....	21
• Material y métodos .....	22
• Variables.....	24
• Análisis Estadístico.....	28
• Aspectos Éticos.....	29
• Cronograma de actividades.....	30
• Resultados.....	31
• Discusión.....	52
• Conclusiones.....	57
• Referencias Bibliográficas.....	58
• Anexos .....	63

## **RESUMEN**

**Título:** “Talla final alcanzada en pacientes con pubertad precoz central tratados con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo 2010 a 2016”

**Autores:** Torres Castañeda Mayra Cristina, Yáñez Becerril Claudia Patricia.

**Antecedentes:** La pubertad precoz central es el resultado de la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La mayoría de CPP es idiopática y el tratamiento estándar es el análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) el cual reduce selectivamente la liberación de gonadotropinas para posponer el desarrollo puberal por ralentización de la maduración y el crecimiento óseo acelerado, preservando así el potencial de altura. Existe controversia sobre los beneficios y los efectos del tratamiento con GnRHa sobre la preservación de la talla adulta.

**Objetivo:** Conocer la talla final en pacientes con pubertad precoz central tratados con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas en relación a la talla blanco familiar.

**Material y métodos:** Diseño del estudio: Transversal, retrospectivo y descriptivo. Se realizará revisión de expedientes clínicos de pacientes del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” con diagnóstico de pubertad precoz central, tratados con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas. Se evaluarán edad cronológica al diagnóstico, edad cronológica y edad ósea al inicio de tratamiento, talla blanco familiar, velocidad de crecimiento, evolución del índice de masa corporal, dosis de análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas, talla final alcanzada comparada con talla blanco familiar. Se realizó una estadística descriptiva por medio de las frecuencias, medianas cuando fue pertinente (medida de tendencia central) y las proporciones (medida de dispersión) de todas las variables de estudio. Se usó la prueba de rangos de Wilcoxon para describir si había diferencias estadísticamente significativas en las variables de estudio al inicio y al final del tratamiento. Para responder a los objetivos específicos se realizó una correlación de las variables con la  $r^{\circ}$  de Spearman. En todos los casos, se consideró la  $p$  como estadísticamente significativa cuando sus valores fueron  $\leq .05$ .

**Recursos e infraestructura:** Se cuenta con la infraestructura y recursos humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto de investigación y evaluar la talla final de los pacientes con bloqueo farmacológico de la pubertad y los factores involucrados en la adecuada respuesta al tratamiento durante el periodo del 2010 al 2016.

## MARCO TEÓRICO

### DEFINICIÓN

Pubertad es el periodo durante el cual el humano desarrolla progresivamente los caracteres sexuales secundarios, crecimiento y maduración de los órganos sexuales hasta completar la maduración sexual, adquiriendo la capacidad reproductiva.<sup>1</sup>

Las definiciones mencionan 8 años de edad en las niñas y 9 en los varones para el límite inferior de inicio del desarrollo puberal normal. El dato clínico de inicio de la pubertad en las niñas es la presencia de botón mamario que corresponde al estadio mamario 2 de Tanner. En niños, el dato clínico de inicio es el aumento del volumen testicular > 4 ml ó 2.5 cm de diámetro longitudinal, correspondiente al estadio testicular 2 de Tanner.<sup>2</sup> Cuando la pubertad ocurre de manera temprana se conoce como precoz.<sup>1</sup>

La Pubertad Precoz (PP) se clasifica en:

- Central: producida por una activación prematura del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH).
- Periférica: mediada por la secreción autónoma de esteroides sexuales.
- Mixta: cuando la maduración del eje hipotálamo-hipofisario se produce tras el estímulo de cualquier causa periférica.<sup>2</sup>

La pubertad precoz central (PPC) es debida a la actividad temprana del eje gonadotrópico con la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, que conduce a un aumento de la producción y secreción hipofisaria de LH y FSH que estimulan a las

gónadas para la producción de esteroides sexuales (estrógenos en ovarios y testosterona en testículos), lo que resulta en el desarrollo temprano de las características clínicas del desarrollo puberal.<sup>2</sup> La pubertad precoz central es la forma gonadotropina dependiente.<sup>3</sup>

La pubertad precoz periférica (PPP) resulta del exceso de andrógenos o estrógenos independiente de la actividad hipotálamo hipofisaria.<sup>4</sup> Es debida a la producción autónoma de esteroides sexuales en las gónadas, glándula suprarrenal o producción de gonadotropina coriónica (hCG) por tumores. Otra causa es la exposición farmacológica o ambiental a los esteroides sexuales.<sup>2</sup>

El desarrollo parcial de la pubertad no asociado con otro cambio puberal significativo ha sido considerado como variante normal. Como variantes normales se incluyen el desarrollo aislado de mama (telarca prematura), aparición aislada del vello púbico (pubarca prematura) y sangrado vaginal aislado (menarquia precoz).<sup>4</sup>

## **FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD**

El inicio de la pubertad es el resultado de la reactivación del eje hipotálamo hipofisario-gonadal posterior al periodo de reposo que ocurre durante la infancia.<sup>5</sup> El cambio bioquímico principal es el incremento de la producción de kisspeptina en el hipotálamo. La kisspeptina tiene varias señales estimuladoras y se ha demostrado que el aumento de ésta provoca incremento de liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Por lo tanto, un aumento en la kisspeptina es ampliamente reconocido como el evento que inicia la activación del eje gonadal durante la pubertad.<sup>6</sup> Este despertar del generador de pulsos hipotalámico provoca un aumento en la amplitud y la frecuencia de pulsos de la liberación de GnRH, que a su vez determina el patrón de secreción puberal de gonadotropinas

por las células hipofisarias liberando hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH). El patrón de LH y FSH puberal es responsable del aumento de la secreción de esteroides sexuales por las gónadas que dan paso a la aparición de la pubertad.<sup>3</sup>

La inhibición del generador de pulsos disminuye la liberación de GnRH durante el sueño, lo que resulta en un aumento de la amplitud de pulsos de secreción de hormona luteinizante (LH) por la noche, al principio de la pubertad. A medida que avanza la pubertad, la amplitud de oscilación de LH aumenta durante las horas del día y los niveles de estrógeno y testosterona se elevan.<sup>6</sup>

El inicio de la pubertad está influenciado por las interacciones complejas de los factores genéticos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos. El papel de los factores genéticos se observa por la fuerte correlación entre la edad de menarquia en madres e hijas, entre los miembros de un grupo étnico, y por una mayor concordancia de la pubertad entre gemelos monocigóticos en comparación con dicigóticos. Además, el patrón de la pubertad puede estar influenciado por las tendencias familiares, de manera que las familias con un miembro que cursó con pubertad precoz o tardía tienen una mayor probabilidad de tener otro miembro afectado.<sup>7</sup>

## **CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD NORMAL**

El crecimiento puberal normal representa entre un 15 a 20% de la estatura adulta y precede a la fusión de las placas de crecimiento.<sup>16</sup> La velocidad de crecimiento en niñas prepúberes es de  $5.1 \pm 9.3$  cm / año a los 4 años y  $3.9 \pm 7.3$  cm / año a los 8 años. Después de la caída pre-puberal, la velocidad aumenta y alcanza un pico en promedio de 8.5 a 12 cm/año en el periodo puberal. La

velocidad de crecimiento media varía de 8 a 10 cm / año, aproximadamente 2-4 SD para la edad cronológica.<sup>2</sup>

En las niñas, la aceleración del crecimiento se produce generalmente en estadios iniciales del brote puberal (estadio II de Tanner). En los niños, la aceleración del crecimiento se produce al final del desarrollo puberal (estadio IV). En pacientes con pubertad normal, las niñas tienen una velocidad de crecimiento máxima en el estadio 2 mamario en el 40%, estadio 3 mamario en 30%, estadio 4 mamario el 20% y en el estadio 1 mamario (antes de la telarca) en el 10%. En los niños, la velocidad de crecimiento máximo se produce en el estadio 3 testicular en 60% de los individuos, estadio 4 testicular en 28%, estadio 2 en 8% y estadio 5 en 4%.

Este patrón de crecimiento no sólo se debe a los efectos directos de los estrógenos, sino también al incremento dependiente de la hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina -I (IGF-1)<sup>2</sup>

## **ETIOLOGÍA DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

La pubertad precoz central (PPC) puede ser consecuencia de una patología conocida o una lesión del sistema nervioso central subyacente (pubertad precoz central neurogénica: PPCN) o sin ninguna anomalía aparente (pubertad precoz central idiopática: PPCI).<sup>4</sup>

En los varones la PPC se debe principalmente a lesiones orgánicas como malformaciones congénitas hipotálamo-hipofisarias, tumores, infecciones, radiaciones, trastornos infiltrativos, inflamatorias, hidrocefalia, hipotiroidismo, lesiones iatrogénicas o traumáticas. Algunos factores genéticos (mutaciones de genes KISS1, KISS1R, y MKRN3), tendencia secular, origen étnico, estado nutricional y cambios ambientales han sido implicados en la patogénesis de CPP, pero sus mecanismos exactos de acción aún no se han dilucidado.<sup>5,8</sup>

La incidencia de hamartoma hipotalámico es desconocida a nivel global. Se estima que es la causa de un 10 a 28% de pubertad precoz central en niños. El hamartoma hipotalámico contiene neuronas productoras de GnRH lo cual puede actuar como un generador de pulsos fuera del eje.<sup>1</sup>

En las mujeres la causa más frecuente suele ser la idiopática y esta es fundamentada cuando ninguna causa de PPC se identifica por imágenes en la resonancia magnética. Se recomienda la realización de resonancia magnética en pacientes femeninos menores de 6 años ya que en menores de esta edad la incidencia de etiología tumoral es más frecuente.<sup>2,5</sup>

Algunas condiciones que provocan una exposición a largo plazo de esteroides sexuales (como en la pubertad precoz periférica) pueden llevar a pubertad precoz central secundaria por estimulación de centros hipotalámicos.<sup>2</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

La incidencia global de pubertad precoz se estima que es 1: 5000 a 1: 10.000 niños. La proporción de mujeres a hombres es de aproximadamente 10:1, 20:1, hasta 23:1 y el número de casos diagnosticados está en aumento. La mayoría de las niñas tendrá CPP idiopática, los niños tienen más probabilidades de tener una causa patológica. La estimación del porcentaje de pubertad precoz idiopática varía de 69 a 98 % en niñas y de 0 a 75 % en niños. Esto significa que en niños es necesaria la búsqueda de tumores en SNC de forma más rigurosa. Así mismo, la probabilidad de encontrar tumores intracraneales en pacientes en edades menores a 6 años es mayor.<sup>1,5,6,7,8</sup>

## **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

La pubertad precoz central (PPC) se define clínicamente en la evaluación inicial, por la aparición de la glándula mamaria en las niñas y en los niños el aumento de volumen testicular (>4 cc ó 2.5 cm de diámetro longitudinal) <sup>5,6,7,9</sup>

En los niños, el signo clínico inicial es el agrandamiento testicular, correspondiente al estadio II de Tanner, seguido de la pubarca y el estirón puberal que ocurre en el Tanner IV.

En la mujer la progresión puberal inicia con el estadio de Tanner II mamario que implica la presencia de botón glandular mamario, posteriormente pubarca y la menarca que por lo general se produce en la etapa IV de Tanner. <sup>6</sup>

Además de los datos anteriores, se asocia con una tasa acelerada de crecimiento y aumento en la maduración ósea. Los esteroides sexuales (estrógenos o testosterona) conducen a madurez esquelética y en consecuencia a la fusión prematura de la placa de crecimiento epifisaria. Esto puede conducir a una disminución general de la estatura adulta y desarrollo físico temprano que a su vez dar lugar a numerosos problemas socio psicológicos. <sup>1,4</sup>

## **DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO**

La prueba de estimulación con GnRH ha sido considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de PPC. Sin embargo, la falta de disponibilidad de GnRH sintética ha llevado al uso de análogos de GnRH (GnRHa) para este propósito. Los puntos de corte precisos son difíciles de establecer, pero un pico de LH estimulado (40-180 minutos después de la administración subcutánea de 100 microgramos de GnRH) > 8 mUI/ml y después de GnRHa (20 microgramos / kg) > 5 UI/L se considera indicativo de PPC. <sup>6,9</sup>

Una relación LH / FSH > 1 es también consistente con PPC. Un enfoque de diagnóstico alternativo ha sido la medición de LH ultrasensible basal, que es típicamente < 0,3 UI/L en niños prepúberes. Sin embargo, LH ultrasensible basal se encuentra a menudo en rangos prepuberales a principios de PPC y por lo tanto puede ser falsamente tranquilizador. La medición basal o estimulada de testosterona y estrógenos sin tomar en cuenta las gonadotrofinas nunca es suficiente en la evaluación de sospecha de PPC, por ello es importante la realización de dinámicas de estimulación con medición de gonadotrofinas en diferentes momentos.<sup>6</sup>

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

El papel de la resonancia magnética (RM) cerebral en la evaluación de pacientes con PPC ha sido objeto de debate. Los varones son más propensos a tener una causa patológica, así como las niñas menores de 6 años, por lo que el diagnóstico de la patología intracraneal es una herramienta esencial en su evaluación. Sin embargo, existe controversia respecto a las recomendaciones de las niñas.

En los hallazgos de resonancia magnética se han observado en su mayoría la presencia de hamartomas, pero en menores ocasiones se encuentran astrocitomas, teratomas, quistes aracnoideos y el quiste pineal, lo que lleva a la conclusión de que la RM debe ser parte de la evaluación de rutina de la PPC, independientemente de la edad y el sexo. Las investigaciones sobre las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con patología intracraneal han sugerido que entre más temprana sea la edad de inicio de los signos de pubertad, la evolución más rápida y niveles de esteroides sexuales o

gonadotropinas más elevadas, son características predictivas para sospecha de tumoraciones.<sup>6</sup>

La ecografía pélvica en las niñas, es un componente fundamental de la evaluación de la pubertad precoz. Las siguientes características ecográficas se consideran evidencia de pubertad: volumen ovárico > 2 ml, volumen uterino > 4 ml, longitud uterina de 4 cm y línea endometrial engrosada > 0,2 cm. A partir de la pubertad, la relación cuerpo/cuello uterino es superior a 2:1, pues reflejan la actividad del eje gonadal.<sup>10</sup>

El hallazgo de pequeños folículos ováricos en un ultrasonido pélvico es normal, incluso en las niñas prepúberes. Se debe tener en cuenta que los resultados ultrasonográficos son técnico dependientes.<sup>6</sup>

## **Edad ósea**

La evaluación de la edad ósea (EO) es esencial en el manejo de pacientes con PPC, ya que permite la identificación de las formas de PPC rápidamente progresivas que comprometen la estatura adulta y que requieren tratamiento. También es importante para el seguimiento de la eficacia del tratamiento, como la desaceleración de la maduración como efecto deseado del tratamiento.

Además, la evaluación de la EO es valiosa en la definición del tiempo apropiado para la interrupción del tratamiento, porque los mejores resultados en términos de altura adulta se consiguen cuando el tratamiento se interrumpe en alrededor de 12-12,5 años en las niñas y 13,5 años en los varones, a pesar de que la edad óptima para la interrupción del tratamiento no está claramente definida por la literatura internacional.<sup>5</sup>

La evaluación de la EO se ve influenciada por una gran variabilidad intraobservador. Existen varios métodos para estimar la edad ósea. El más

sencillo es el método de Greulich y Pyle (GyP).<sup>5</sup> Los estándares determinados por GyP se desarrollaron entre 1931 y 1942 a partir de las radiografías de mano y carpo de niñas y niños de clase media-alta incluidos en el Brush Foundation Growth Study. Las plantillas estándar desarrollados para varones se componen de 31 imágenes de radiografía que cubren las etapas de crecimiento entre 0 y 19 años de edad, mientras que las plantillas estándar para las niñas se compone de 27 imágenes de radiografía que cubren las etapas de crecimiento entre 0 y 18 años de edad. Las imágenes de radiografía de esta plantilla se comparan luego con las radiografías del caso evaluado. Las comparaciones se llevan a cabo hasta que se encuentre la radiografía que corresponde más a la radiografía del caso estudiado, sin embargo encontrar una coincidencia del 100% es generalmente difícil.<sup>11,12</sup>

## **TALLA BLANCO FAMILIAR**

En niños sometidos a tratamiento o en observación, a menudo es útil tener una idea de la estatura adulta "objetivo"; es decir, el intervalo dentro del que la altura adulta podría esperarse de acuerdo a la influencia genética. En las cartas de talla para la edad se debe trazar de forma rutinaria la altura del padre de la madre y el centil, al final de la línea de altura, es decir a los 19 años de edad. De estas observaciones surge la fórmula para la estimación de la TBF [talla materna + talla paterna - 13 cm para las niñas y + 13 cm para los niños] / 2). El rango esperado puede ser marcado dando el percentil de 8.5 cm. por encima y debajo de dicho resultado.<sup>13, 14,15</sup>

## **PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO EN LA PUBERTAD PRECOZ**

Esto se hace generalmente mediante el uso de algoritmos de predicción, basada en la altura y la edad ósea. Hay varios métodos disponibles. El más popular es el método de Bayley- Pinneau, que estima la talla adulta como un

porcentaje de la altura actual, basado en la edad ósea y su relación con la edad cronológica. En las niñas con pubertad precoz tratadas, la precisión de la predicción de la altura no es satisfactoria: hay un error sistemático con una sobreestimación de la talla adulta en 3.7 a 4.2 cm. En los varones la sobreestimación de altura es aún mayor.<sup>2</sup> Los métodos de predicción de altura son notoriamente inespecíficos y tienden a sobreestimar la altura en torno de la pubertad precoz.<sup>6</sup>

Las tablas de Bayley y Pinneau, como referencia para la predicción de altura, ha sido validada para predicción de talla en los niños normales. En pacientes con PPC, la predicción de talla se basa tanto en "media" como "avanzada".<sup>5,17</sup>

La EO al final del tratamiento parece ser crucial sobre la estatura adulta, ya que determina potencial de crecimiento pos tratamiento. Las alturas más altas eran alcanzadas por los pacientes que suspendieron el tratamiento a una de EO de 12-12.5 años, mientras que continuar el tratamiento después de un OE de 13 años impacta negativamente en el crecimiento.<sup>5</sup> Continuar el tratamiento después de una EO de 12 años en las niñas en realidad podría disminuir la talla final.<sup>18</sup>

## **CRECIMIENTO EN PACIENTES CON PPC NO TRATADOS**

Los datos muestran alturas medias finales que van desde 151 a 156 cm en varones y de 150 a 154 cm en niñas, siendo la altura perdida inversamente correlacionada con la edad en el inicio de la pubertad. Con una pérdida de 10 cm de niñas y 20 cm en los varones.<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido de manera selectiva y eficaz a supresión de la secreción de las gonadotrofinas a nivel hipofisiario (para la PPC) o eliminación de la causa subyacente siempre que sea posible (en la PPP), para retrasar la progresión de la pubertad, prevenir la menarquia temprana y disminuir la pérdida de altura causada por la maduración ósea avanzada.<sup>5,19</sup> La decisión de iniciar el tratamiento depende de la edad de inicio de la pubertad, el ritmo de desarrollo puberal, altura adulta estimada y el impacto psicológico del desarrollo sexual prematuro. El tratamiento es indiscutible en las formas de evolución rápida, basándose en datos clínicos, radiológicos y bioquímicos.<sup>5</sup>

Los análogos de GnRH (GnRHa) son el tratamiento médico para el CPP y han estado disponibles desde 1980. Son derivados sintéticos del decapeptido de GnRH.<sup>3,5,20</sup> Derivan de una sustitución química en la posición 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, lo que aumenta su resistencia a la degradación enzimática mejorando la afinidad al receptor GnRH-hipofisiario, que conduce a la desensibilización del receptor y resulta en la inhibición de la secreción de gonadotropina a niveles prepúberes; reduciendo la velocidad de crecimiento (VC), dando a los huesos largos de más tiempo para su elongación, maximizando así la estatura adulta.<sup>5,8</sup>

Numerosos estudios han demostrado que la mayor ganancia en altura final se logra en niñas con inicio de la pubertad antes de los 6 años de edad, aunque niñas con inicio entre 6 y 8 años de edad todavía pueden obtener algún beneficio del tratamiento. Por el contrario, en niñas >8 años de edad no se han encontrado beneficios de la intervención en términos de altura.<sup>6</sup>

La EO es el mejor predictor independiente del crecimiento durante el tratamiento con análogos de GnRH.<sup>21</sup>

## **ANTECEDENTES**

Se ha observado que el tratamiento de la pubertad precoz mejora la talla adulta en la mayoría de los pacientes, pero sólo se alcanza la altura potencial genética en los niños con inicio del tratamiento tempranamente.

La duración del tratamiento se ha asociado con una mayor altura final. Carel et al., sugieren que continuar el tratamiento después de los 11 años en las niñas no mejora (y en realidad podría disminuir) la talla final. Arrigo et al. Sugiere la interrupción del tratamiento a la edad ósea de 12 a 12,5 años.

En numerosos estudios se muestra que las niñas con inicio de la pubertad entre 6-8 años con compromiso de la altura predicha por talla blanco familiar, han aumentado la talla final con el tratamiento. Un tratamiento oportuno, con inicio a menor edad ósea, menor edad cronológica, con la evaluación de la duración del tratamiento, contribuyen a una mayor altura final.<sup>22</sup>

En el estudio de Borges et al., realizado en pacientes brasileños se encontró que entre la interrupción del tratamiento y la menarca en niñas con PPC tratadas con GnRha se muestra una ganancia media altura de  $10.2 \pm 6.2$  cm (0.3 - 18.7 cm), indicando la ocurrencia del estirón puberal dentro de este período de tiempo y mostrando que había pacientes que crecieron tanto como 18.7 cm y cuya menarquia se produjo casi inmediatamente después de la interrupción del crecimiento. De la interrupción del tratamiento hasta la confirmación de la talla final, hubo un aumento de la altura media de  $16.7 \pm 5.1$  cm (7.7 – 27.1 cm), lo que

indica que se produce un crecimiento medio residual de 6.5 cm después de la menarquia. El aumento de la altura obtenido post-tratamiento fue de 7.7 – 27.1 cm.<sup>20</sup>

La adiposidad corporal contribuye a una aceleración de la maduración esquelética e inicio de la maduración sexual. Estos fenómenos están relacionados con los niveles de leptina e insulina elevados documentados en niños con sobrepeso y aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos derivados de la actividad de la aromatasa.

Los pacientes en el estudio de Lazar et al., tuvieron sobrepeso en las primeras etapas de la pubertad, con un aumento en el IMC durante todo el período de tratamiento con GnRH $\alpha$ , pero, a diferencia de Boot et al. y Palmert et al. no observaron una ganancia de peso durante el tratamiento. El índice de masa corporal (IMC) se mantuvo normal durante todo el intervalo de tratamiento.<sup>18</sup> Las medidas preventivas, como el aumento de la actividad física, se puede introducir para reducir al mínimo las posibles alteraciones en el peso corporal.<sup>23</sup>

Los niños que están siendo tratados por PPC deben recibir seguimiento y documentar la efectividad del bloqueo. El estadio de Tanner, determinación de la velocidad de crecimiento y la evaluación de maduración ósea son índices en la evaluación de la supresión. Un pico de LH estimulada por GnRH debe ser <4 IU/L en niños suprimidos adecuadamente, y los niveles de gonadotropinas séricas al azar deben estar en rango prepuberal (LH ultrasensible < 0,3 UI / L).<sup>6</sup>

### **Reanudación del eje hipotálamo Hipofisario-gonadal**

En estudios de seguimiento de los pacientes después de la interrupción del el tratamiento, transcurre un promedio de  $1.5 \pm 0.5$  años para la presentación de

la menarca <sup>6</sup> y en promedio se presentó a los  $11.6 \pm 0.8$  años de edad.<sup>19,24</sup> En pacientes masculinos se observa progresión del estadio de Tanner dentro de los 6 meses posteriores de la interrupción del tratamiento.<sup>6</sup>

No hay efectos adversos, ya sea en la edad ósea o en la morfología y la función de los ovarios.<sup>25</sup>

Se ha visto que la densidad mineral ósea (DMO) se reduce ligeramente durante el tratamiento en las niñas. Esta disminución es secundaria a la supresión de la función ovárica. Sin embargo, después de que el tratamiento se interrumpe y se reanuda la actividad ovárica, la DMO se recupera.<sup>6</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La secreción prematura de los esteroides sexuales en los niños y niñas con pubertad precoz central (PPC) incrementa la velocidad de crecimiento y la progresión de la maduración ósea. Esto puede acortar el potencial de crecimiento, lo que resulta en la estatura adulta baja.

El tratamiento con análogos de GnRH (GnRHa) bloquea el eje hipofisario-gonadal, lo cual enlentece la progresión de la edad ósea preservando el potencial de crecimiento. Si no se diagnostica y se trata en una etapa temprana, la pubertad precoz central además de comprometer la estatura adulta final puede causar incongruencia entre el desarrollo físico y psicológico.

Los análogos de GnRH se han utilizado ampliamente durante más de 30 años para resolver estos problemas en pacientes con PPC. La seguridad y eficacia de GnRHa son conocidas, pero la dosis y duración del tratamiento varían entre las diferentes poblaciones estudiadas, con resultados variables en cuanto a la ganancia de talla.

Esta variación puede deberse a que se utilizan métodos de predicción de talla final, comparando alturas adultas entre grupos tratados y no tratados con GnRHa o mediante la comparación de la altura inicial con la altura adulta pronosticada de acuerdo con el método de Bayley-Pinneau antes y después del tratamiento.

En las series de investigación encontradas en la literatura internacional se observa que las diferencias en la ganancia de altura pueden ser influenciadas por la edad ósea y estadio de Tanner en el cual se inicia el tratamiento además de la duración del mismo.

A la fecha no se cuenta con estudios que evalúen la talla final alcanzada en los pacientes con pubertad precoz tratados con análogos de gonadotrofinas en el servicio, motivo por el cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿CUÁL ES LA TALLA FINAL EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL TRATADOS CON ANÁLOGOS DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS?

## **JUSTIFICACIÓN**

La pubertad precoz es una de las condiciones más comunes encontradas en la práctica endocrinológica pediátrica. La identificación del niño con desarrollo puberal patológico permite el diagnóstico y la aplicación de las estrategias actuales de tratamiento preciso.

Los estudios previos encontrados en la literatura internacional se basan en el estudio del pronóstico de talla final de acuerdo a método de Bayley-Pinneau, sin embargo se observa amplia variabilidad de los resultados, por lo cual este estudio pretende analizar si los pacientes con bloqueo puberal alcanzan la talla blanco familiar, evitando el sesgo causado por la variabilidad del observador e interpretación de la edad ósea.

No se ha realizado ningún estudio que valore la respuesta en cuanto a talla final de los pacientes tratados, por lo cual se considera importante la evaluación del beneficio en la ganancia de talla con el tratamiento. Además de conocer los factores que influyen para el cumplimiento del alcance de la talla blanco familiar.

### **Factibilidad:**

El servicio de endocrinología pediátrica del CMN LA RAZA cuenta con una población grande de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central que reciben tratamiento con análogos de GnRH por ser centro de referencia nacional para el tratamiento de esta patología.

Se cuenta con la infraestructura y recursos humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto de investigación en la evaluación de la talla final en los pacientes con bloqueo farmacológico de la pubertad y los factores involucrados en la adecuada respuesta al tratamiento.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

1.- Describir la talla final en pacientes con pubertad precoz central tratados con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas en relación a la talla blanco familiar.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.-Describir si el IMC incrementa durante el tratamiento con acetato de leuprolide.

3.-Describir si la edad cronológica al inicio de tratamiento es determinante para la ganancia óptima de talla en el tratamiento con análogo de GnRH

4.-Describir si la edad ósea al inicio del manejo se asocia con la respuesta al tratamiento con análogo de gonadotrofina y alcance de talla blanco familiar.

5.-Describir si la dosis usada de análogo de GnRH se asocia a la talla final.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

- Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

### **Población**

Pacientes pediátricos hombres y mujeres de 4 a 16 años de edad con el diagnóstico de pubertad precoz central, que hayan sido atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza entre enero del 2010 y enero de 2016.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad cronológica de 3 a 16 años.
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central.
- Pacientes en tratamiento con acetato de leuprolide.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz periférica.
- Pacientes con otras patologías que causen talla baja.
- Pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento.
- Pacientes con otras endocrinopatías asociadas.
- Pacientes con expediente clínico y radiológico incompletos para los fines del estudio.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no hayan completado el tratamiento en el servicio.

### **Muestreo**

La muestra de estudio se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

## **Descripción general del estudio**

Se localizaron en el archivo del servicio de endocrinología, los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. De ellos se registraron los datos pertinentes y se anotaron en una hoja de recolección diseñada para este estudio (Anexo 1). Posteriormente se vaciaron en el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20.0) para su análisis.

## **RECURSOS**

### **Humanos**

- Dra, Claudia Patricia Yáñez Becerril. Residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica.
- Asesor de Tesis. Dra. Mayra Cristina Torres Castañeda Endocrinóloga pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica del CMN La Raza.
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz idiopática atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del CMN La Raza.

### **Materiales**

- Hojas, lápices, bolígrafos, gomas de borrar, corrector, computadora, impresora.
- Rayos X.
- Software Microsoft Office, Word, Excel, Power Point de Windows XP.
- SSPS/PC Versión 20.0.
- Expedientes clínicos.
- Expedientes electrónicos.

### OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Roles socialmente construidos, comportamientos, actividades y atributos que una sociedad considera como apropiados para hombres y mujeres	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino / Masculino
Peso	Fuerza causada por la gravedad que actúa sobre un objeto	Masa de una persona	Cuantitativo	Continua	Kg
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Longitud de una persona de la cabeza a los pies	Cuantitativa	Continua	cm
Talla Blanco Familiar (TBF)	Talla esperada para los hijos de una pareja determinada	Calculo de talla adulta mediante la fórmula: Masculino: (Talla paterna + Talla materna) + 13/2 Femenino: (Talla paterna + Talla materna) – 13 /2	Cuantitativa	Continua	cm
Índice de masa corporal (IMC)	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente para clasificar el peso insuficiente, peso excesivo y obesidad	Relación entre peso y talla de un individuo	Cuantitativa	Continua	m <sup>2</sup>

Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento en que se identifica una enfermedad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico de la pubertad precoz	Cuantitativa	Continua	Años
Estadio puberal de Tanner mamario	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de las mamas de las niñas, adolescentes y adultos	I.- Areola y pezón a nivel de la piel II.- Botón mamario, pezón y areola elevados III.- Aumento y elevación de pezón y areola IV.- Areola y pezón sobreelevados sobre la mama V.- Pecho adulto, sobresale el pezón	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV, V
Estadio de Tanner púbico femenino	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico del vello púbico de las niñas, adolescentes y adultos	I.- Ausencia de vello púbico II.- Vello púbico escaso, no rizado sobre labios mayores III.- Vello basto, rizado, oscuro sobre el pubis IV.- Vello púbico adulto no extendido a muslos V.- Vello adulto que se extiende a muslos	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV, V
Estadio de Tanner testicular	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los testículos de las niños, adolescentes y adultos	I.- Volumen testicular <3cc o menor a 2.5 cm II.- Volumen testicular de 4 a 10 cc o de 2.5 a 3.2 cm III.- Volumen testicular de 10 a 15 cc o de 3.6 a 4 cm IV.- Volumen	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV, V

		testicular >16 cc o de 4.1 a 4.5 cm V.- Volumen testicular > 25 cc o mayor a 4.5 cm			
Estadio de Tanner púbico masculino	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico del vello púbico de los niños, adolescentes y adultos	I.- Ausencia de vello púbico II.- Vello púbico escaso, fino y lacio, en pubis III.- Vello púbico rizado sobre pubis y escroto IV.- Vello rizado abundante sin extenderse a muslos V.- Vello púbico rizado que se extiende a muslos	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV, V
Velocidad de crecimiento	Cambio en las mediciones de crecimiento durante un periodo de tiempo	Talla actual – Talla en cita previa / número de meses transcurridos	Cuantitativa	Continua	Cm/mes
Edad ósea	Grado de desarrollo de las estructuras óseas para calcular la madurez del sistema esquelético de un niño	Estimación de edad en años de la masa ósea mediante la comparación de gráficos de Greulich y Pyle	Cuantitativa	Continua	Años
Talla Final	Altura de un individuo al completar la maduración ósea	Talla alcanzada al terminar la pubertad, determinada por velocidad de crecimiento menor a 1cm/año, edad ósea de 14 años en niñas y 15 años en niños.	Cuantitativa	Continua	cm

Hormona Folículo estimulante (FSH)	Hormona tipo gonadotropina que regula el desarrollo, crecimiento, maduración puberal y reproducción.	Niveles en sangre de hormona folículo estimulante expresados en mUI/ml  Prepuberal: 0.4 a 3 mUI/ml  Puberal: mayor a 3 mUI/ml	Cuantitativa	Nominal	Puberal /prepuberal
Hormona Luteinizante (LH)	Hormona tipo gonadotropina que regula el desarrollo, crecimiento, maduración puberal y reproducción.	Niveles séricos de hormona luteinizante expresados en mUI/ml  Prepuberal: Menor a 0.3 mUI/ml  Puberal: Mayor a 0.3 mUI/ml	Cuantitativa	Nominal	Puberal /prepuberal
Estradiol	Hormona sexual esteroidea secretada por los ovarios involucrada en el desarrollo de los senos y de los órganos genitales.	Nivel sérico de hormona sexual femenina determinado mediante pg/ml  Prepuberal: Menor a 16 pg/ml  Puberal: mayor a 16 pg/ml	Cuantitativa	Nominal	Puberal /prepuberal
Testosterona	Hormona sexual esteroidea del grupo de los andrógenos secretada por los testículos involucrada en el desarrollo testicular y prostático	Nivel sérico de hormona sexual masculina en ng/ml  Prepuberal: menor a 8 ng/dl  Puberal: mayor a 8 ng/dl	Cuantitativa	Nominal	Puberal /prepuberal

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico de los datos se usó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 20.0).

Se analizó la distribución de cada una de las variables de estudio para determinar las pruebas estadísticas a utilizar.

Se realizó una estadística descriptiva por medio de las frecuencias, medianas cuando fue pertinente (medida de tendencia central) y las proporciones (medida de dispersión) de todas las variables de estudio.

Se usó la prueba de rangos de Wilcoxon para describir si había diferencias estadísticamente significativas en las variables de estudio al inicio y al final del tratamiento.

Para responder a los objetivos específicos se realizó una correlación de las variables con la  $r^\circ$  de Spearman.

En todos los casos, se consideró la  $p$  como estadísticamente significativa cuando sus valores fueron  $\leq .05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue elaborado bajo los acuerdos internacionales de investigación establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1969) sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en humanos; así como de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo 1, artículo 17 este estudio se consideró sin riesgo ya que se empleó un método de investigación retrospectivo y porque no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

El protocolo será expuesto y evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud del CMN La Raza.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO			
Recolección y selección bibliográfica	[Orange blocks]																			
Elaboración del protocolo	[Pink blocks in May]																			
Presentación del proyecto	[Green blocks in June]																			
Recolección de datos	[Yellow blocks in July]																			
Obtención de resultados	[Purple blocks in July]																			
Análisis de los resultados	[Blue blocks in August]																			
Entrega de tesis	[Pink blocks in August]																			

## RESULTADOS

Se revisaron 582 expedientes clínicos de pacientes con pubertad precoz, seleccionando a los pacientes con diagnóstico certero de pubertad precoz central idiopática. De acuerdo a los criterios de inclusión establecidos se recolectaron datos de 78 pacientes de los cuales 77 fueron femeninos 1 paciente masculino. Se eliminaron 2 pacientes femeninos ya que no concluyeron tratamiento y al único paciente masculino ya que presentó pérdida ponderal importante con disminución en la velocidad de crecimiento secundario a pancreatitis aguda. Finalmente, se estudiaron únicamente 75 pacientes femeninos con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática.

Al analizar la distribución de las variables resultaron con distribución libre, por lo que se usó la mediana como medida de tendencia central y las proporciones como medidas de dispersión. (Tabla 1)

Tabla 1.

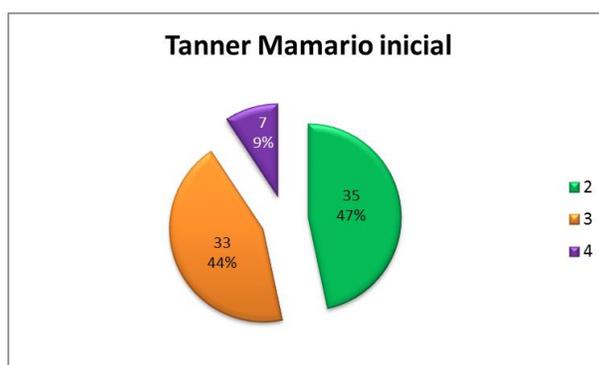
<b>Variable</b>	<b>Rango</b>	<b>Mediana</b>
Edad cronológica al inicio de Tx (años)	4 años – 10 años	7 años
Peso al inicio (Kg)	22.000 – 51.000	31.500
Talla al inicio (cm)	105.0 – 149.0	130.6
Talla blanco familiar (TBF) (cm)	144.0 – 173.5	154.6
IMC inicial (%)	13.6 – 26.0	18.1
IMC inicial Percentila	10 – 98	85
Inicio de la telarca (años)	3 años 2 meses – 7 años 10 meses	7 años
Edad ósea al inicio (años)	6 años – 13 años	11 años
EC / EO inicial (años)	1 año – 5 años 6 meses	2 años 11 meses
Dosis de GnRHa inicial (mcg/kg)	85 – 604	238
Dosis de GnRHa de mantenimiento (mcg)	55 - 326	109
Presentación de GnRH	3.75 – 11.25	3.75
Edad cronológica al final de tx (años)	8 años 1 mes – 13 años 1 mes	10 años 6 meses
Talla a la menarca (cm)	137.0 – 162.0	152.6
Ganancia talla (cm)	9.0 – 51.0	22.8
IMC final (%)	15.0 – 32.0	21.4
IMC final Percentila	10 - 98	90
Edad a la menarca (años)	10 años – 14 años	11 años 6 meses
Edad ósea final (años)	9 años – 14 años	12 años

En relación al estadio de Tanner mamario inicial, como se observa en la tabla 2, el 46.6% (n=35) se encontraban en Tanner 2, el 44% (n=33) en Tanner 3 y el 9.3% (n=7) en Tanner 4.

Tabla 2

Estadio Tanner mamario inicial	Frecuencia	Proporción (%)
2	35	46.7
3	33	44.0
4	7	9.3
Total	75	100.0

Gráfico 1

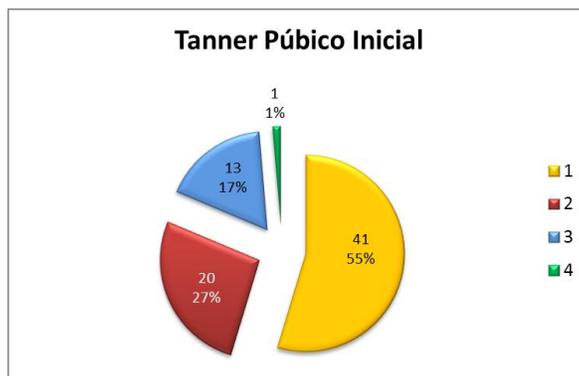


Del estadio de Tanner púbico inicial el 54.7% (n=41) se encontraron en Tanner 1, el 26.7% (n=20) en Tanner 2, el 17.35% (n=13) en Tanner 3 y el 1.3% (n=1) en Tanner 4.

Tabla 3

Estadio Tanner púbico inicial	Frecuencia	Proporción (%)
1	41	54.7
2	20	26.7
3	13	17.3
4	1	1.3
Total	75	100.0

Gráfico 2

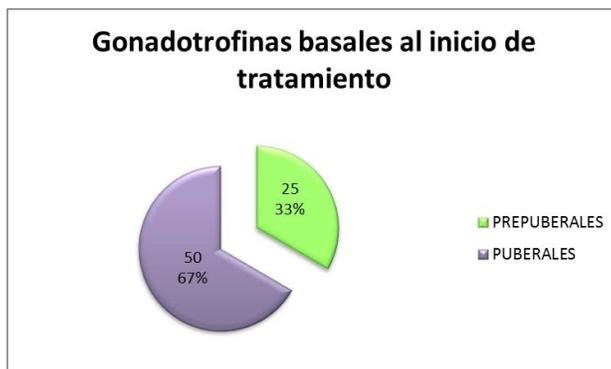


Las gonadotrofinas basales previas al inicio del bloqueo, se reportan en rango prepuberal en el 33.3% (n=25) y en rango puberal en 50 pacientes correspondiente al 66.7%

Tabla 4

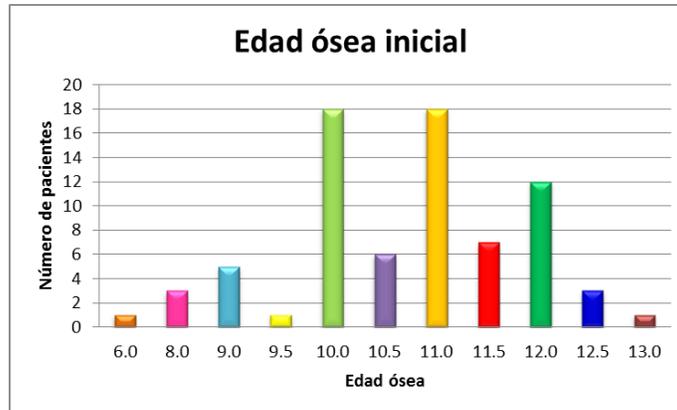
Gonadotrofinas basales al inicio	Frecuencia	Proporción (%)
Prepuberales	25	33.3
Puberales	50	66.7
Total	75	100.0

Gráfico 3



La distribución de la edad ósea se ejemplifica en el grafico siguiente:

Gráfico 4



En cuanto a la diferencia entre la edad cronológica y edad ósea inicial se aprecia en la tabla siguiente

Tabla 5

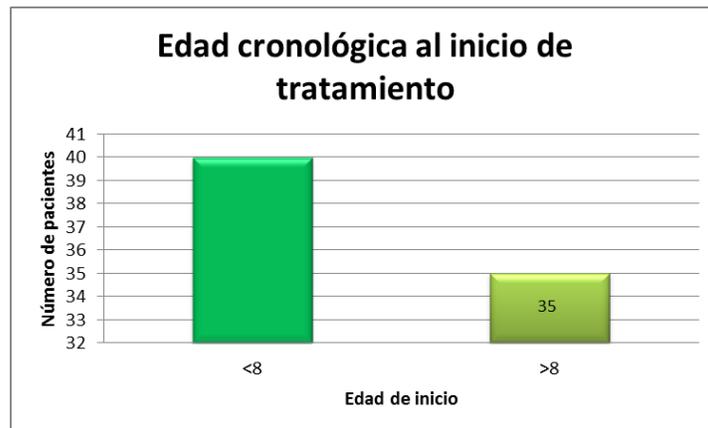
Diferencia entre Edad cronológica inicial y Edad ósea inicial	Frecuencia	Proporción (%)
1 año	4	5.3
1 año 1 mes – 2 años	10	13.3
2 años 1 mes – 3 años	27	36.0
3 años 1 mes – 4 años	20	26.7
4 años 1 mes – 5 años	9	12.0
> 5 años	5	6.7
Total	75	100.0

Del total de pacientes, el 53.3% (n=40) iniciaron tratamiento antes de los 8 años de edad y el 46.6% (n=35) posterior a la misma.

Tabla 6

Edad cronológica al inicio	Frecuencia	Proporción (%)
Menor de 8 años	40	53.3
Mayor de 8 años	35	46.7
Total	75	100.0

Gráfico 5



Un total de 8 pacientes iniciaron tratamiento posterior a la menarca la cual se presentó a una media de edad de 8 años 7 meses +/- 1 mes. La edad mínima de presentación de la menarca fue a los 6 años 2 meses y edad máxima 9 años 1 mes.

Tabla 7

Presencia de menarca al inicio	Frecuencia	Proporción (%)
No	67	89.3
Si	8	10.7
Total	75	100.0

Gráfico 6

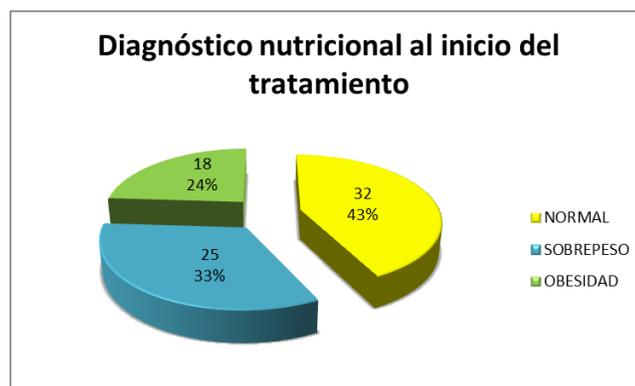


Al inicio de tratamiento se identificó que el 42.7% (n=32) tenían peso normal, 33.3% (n=25) sobrepeso y 24% (n=18) obesidad.

Tabla 8

Valor IMC inicial	Frecuencia	Proporción (%)
Peso normal	32	42.7
Sobrepeso	25	33.3
Obesidad	18	24.0
Total	75	100.0

Gráfico 7

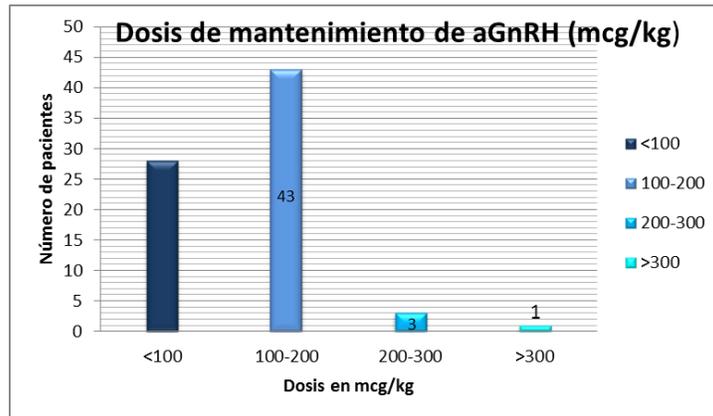


Con respecto a la dosis de mantenimiento de acetato de leuprolide El 57.3% (n=43) recibieron 100 a 200 mcg/kg, el 37.3% (n=28) con dosis menor a 100 mcg/kg, 4% (n=3) con dosis de 201 a 300 mcg/kg y solamente el 1.3% (n=1) con dosis superior a 300 mcg/kg.

Tabla 9

Dosis de mantenimiento análogo de GnRHa (mcg/kg)	Frecuencia	Proporción (%)
< 100	28	37.3
100 – 200	43	57.3
201 – 300	3	4.0
> 300	1	1.3
Total	75	100.0

Gráfico 8

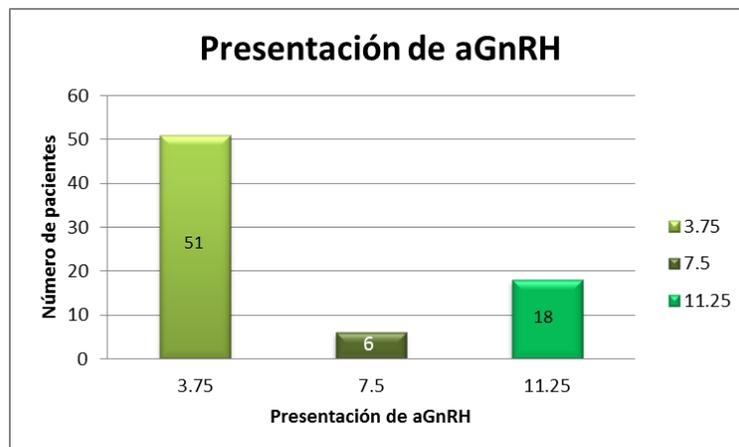


La presentación de análogo de GnRH más utilizada fue de 3.75 mg en un 68% correspondiente a 51 pacientes, seguida de presentación de 11.25 mg en un 24% (n=18) y la menos utilizada fue la presentación de 7.5 mg en 6 pacientes (8%).

Tabla 10

Presentación de análogo de GnRH usada	Frecuencia	Proporción (%)
3.75	51	68.0
7.50	6	8.0
11.25	18	24.0
Total	75	100.0

Gráfico 9

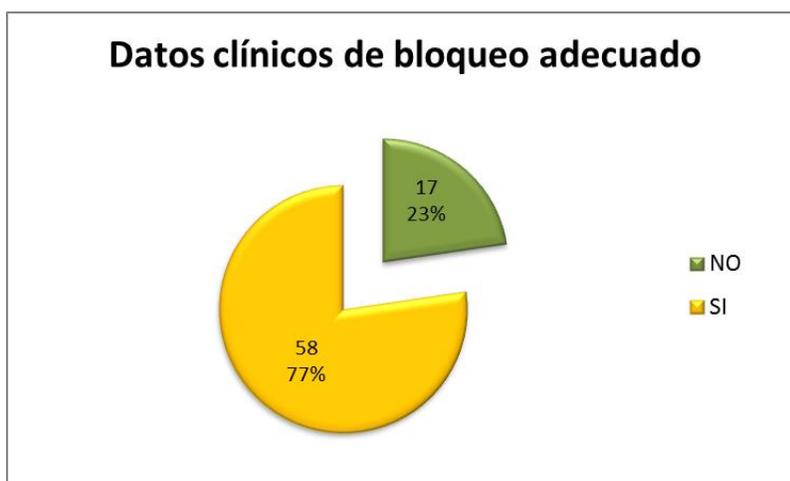


En el seguimiento del comportamiento clínico en la evaluación del bloqueo se observa que no hubo progresión puberal en 58 pacientes (77.3%).

Tabla 11

Datos clínicos de bloqueo adecuado	Frecuencia	Proporción (%)
No	17	22.7
Si	58	77.3
Total	75	100.0

Gráfico 10

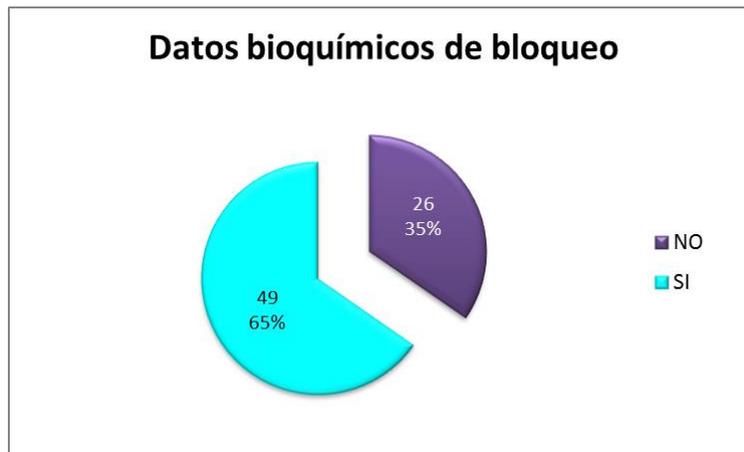


De acuerdo a la vigilancia bioquímica, se observan gonadotrofinas con patrón de bloqueo adecuado en 49 pacientes (65%)

Tabla 11

Datos bioquímicos de bloqueo adecuado	Frecuencia	Proporción (%)
No	26	34.7
Si	49	65.3
Total	75	100.0

Gráfico 11



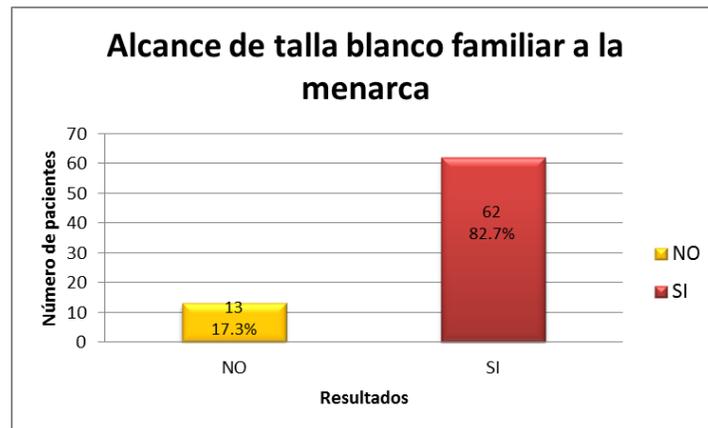
La menarca se presentó a una edad media de 11 años 5 meses +- 8 meses posteriores al retiro del bloqueo puberal. Con una edad mínima de 10 años y máxima de 14 años. Con presencia de la misma de 6 meses a 1 año después de última dosis administrada de análogo de GnRH.

Al presentar menarca la talla mediana identificada fue de 152.6 cm. Con mínima de 137cm y máxima de 162 cm, la cual se encuentra muy cercana a mediana de la talla blanco familiar.

Tabla 12

Alcanzó la TBF	Frecuencia	Proporción (%)
No	13	17.3
Si	62	82.7
Total	75	100.0

Gráfico 12

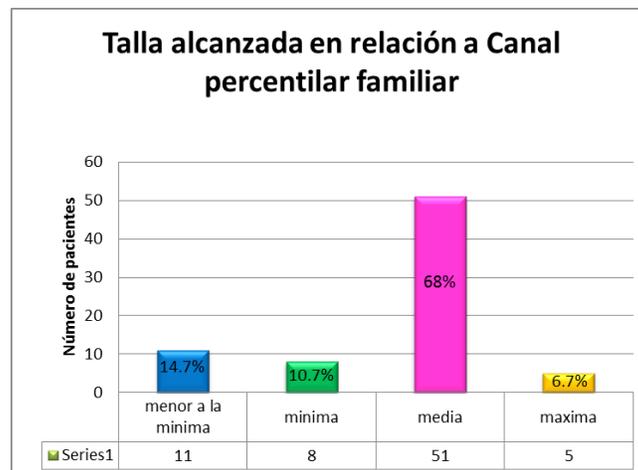


El 8% (6 pacientes) alcanzaron la talla mínima del canal percentilar familiar, el 68% (51 pacientes) llegaron al promedio y el 6.6% (5 pacientes) llegaron a la talla máxima del canal familiar.

Tabla 12

Alcanzó el canal familiar	Frecuencia	Proporción (%)
< A la mínima	13	17.3
Mínima	6	8.0
Media	51	68.0
Máxima	5	6.7
Total	75	100.0

Gráfico 13



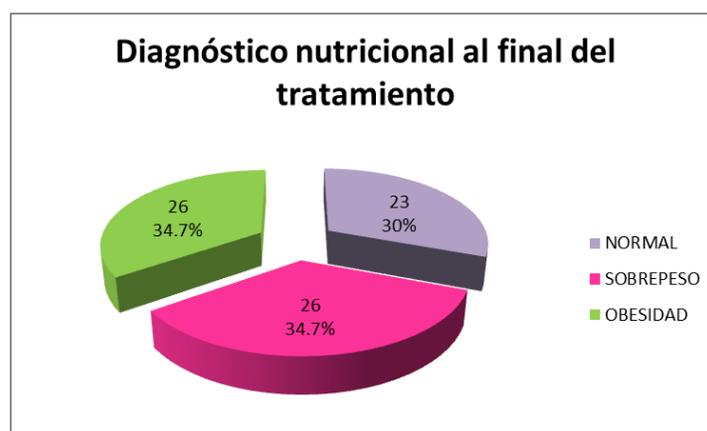
Se observó una ganancia mediana de 22.8 cm. La ganancia mínima fue de 9 cm mientras que la máxima fue de 51 cm.

Al final del tratamiento el 30% (n=23) se encontraron con peso normal, sin embargo 26 de ellos tuvieron sobrepeso y el mismo número de pacientes con obesidad, correspondiente al 34.7% en ambos casos.

Tabla 13

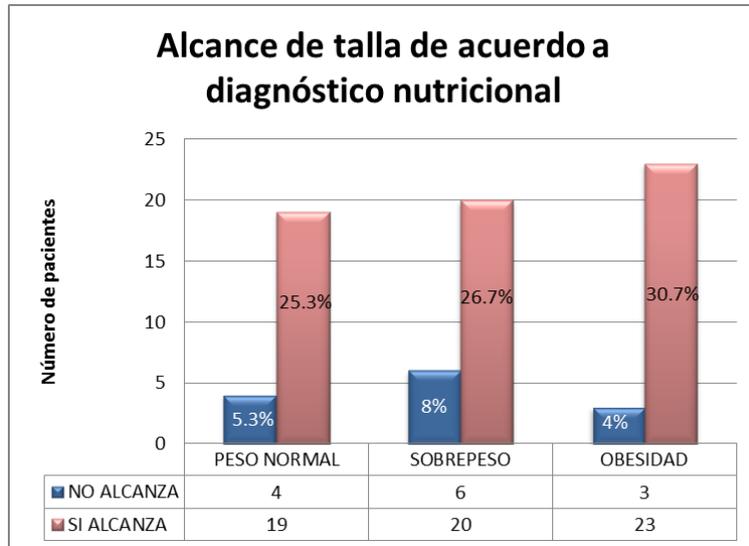
Valor IMC final	Frecuencia	Proporción (%)
Peso normal	23	30.6
Sobrepeso	26	34.7
Obesidad	26	34.7
Total	75	100.0

Gráfico 14



Al valorar el IMC en las pacientes que no lograron llegar al canal familiar el 5.3% (n=4) se encontró con peso normal, el 8% (n=6) tuvieron sobrepeso y el 4% (n=3) obesidad.

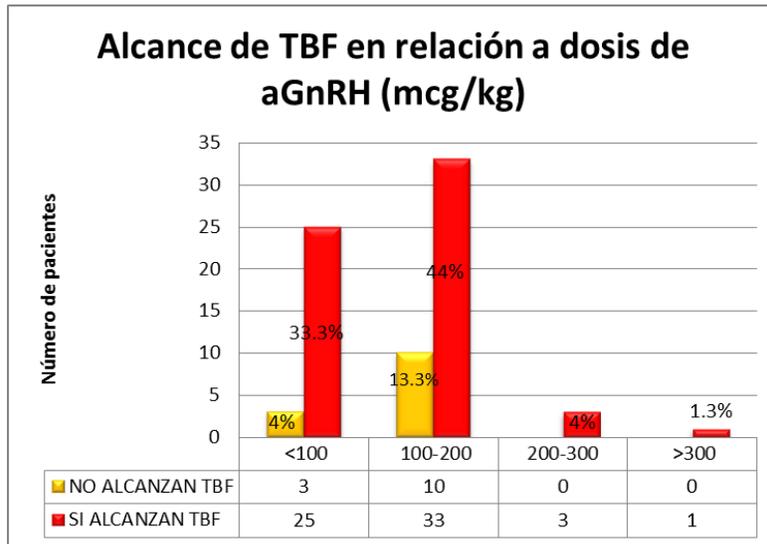
Gráfico 15



De las 62 pacientes que lograron alcanzar la TBF el 53.2% (n=33) fueron tratadas con dosis promedio mensual de 100-200 mcg/kg, seguidas del 40.3% (n=25) con dosis menor a 100mcg/kg, el 4.8% (n=3) recibieron dosis promedio de 201 a 300 mcg/kg y únicamente el 1.6% (1 paciente) fue manejada con dosis mayor a 300mcg.

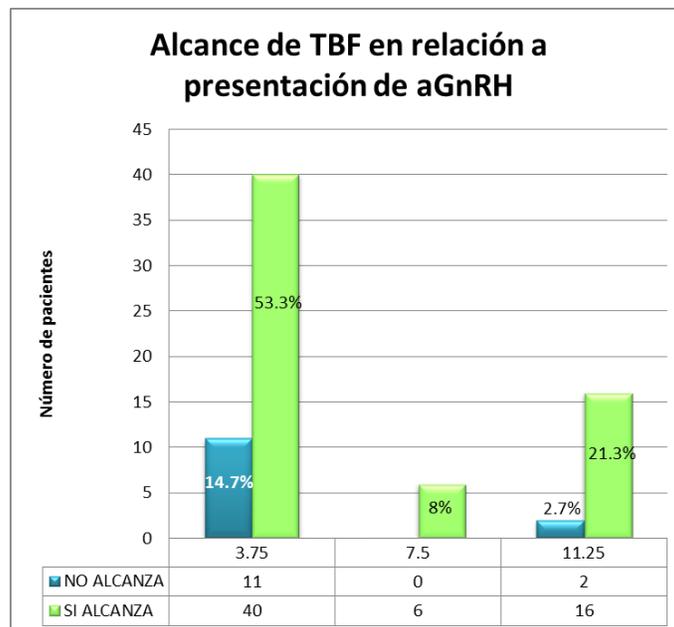
De las 13 pacientes que no lograron el alcance de la TBF, tenemos el 76.9% correspondiente a 10 pacientes tratadas con dosis de mantenimiento de análogo de GnRH promedio mensual de 100 a 200 mcg/kg y 3 pacientes 23.1% con dosis menor a 100 mcg/kg en promedio por mes.

Gráfico 16



Del grupo que no alcanzó TBF (13 pacientes) el 84.6% (n=11) se manejan con presentación de análogo de GnRH de 3.75 y el 15.4% (N=2) con presentación de 11.25. Todos los pacientes que se tratan con acetato de leuprolide de 7.5 (n=6) alcanzaron TBF.

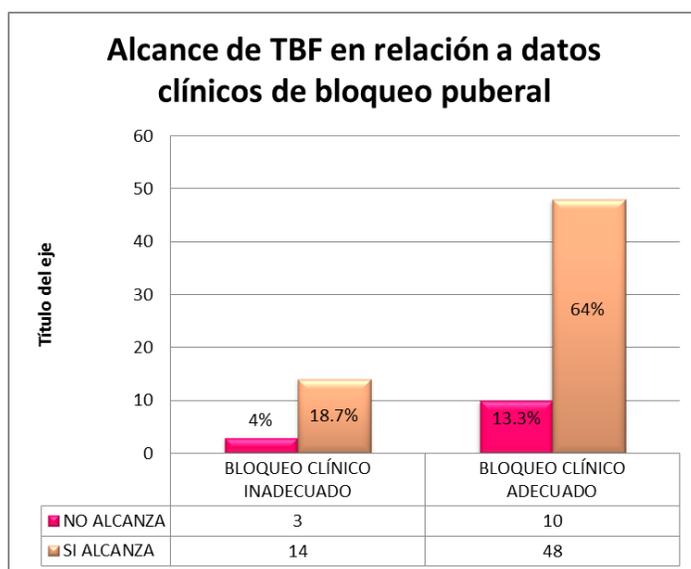
Gráfico 17



En contraparte a esto, se observó que el 64.5% (N=40) de 62 pacientes que si alcanzan TBF se trataron con presentación de 3.75 mg.

De las 13 pacientes que no alcanzan TBF el 76.9% (N=10) mostraron un patrón clínico de adecuado bloqueo puberal y solamente el 23.1% (N=3) tuvieron progresión puberal a pesar del tratamiento.

Gráfico 18



En el grupo que no alcanzó TBF el 61.5% (N=8) mostraron un patrón de bloqueo bioquímico adecuado, mientras que el 38.5% (n=5) manifestaron gonadotrofinas en rango puberal a pesar del tratamiento.

Gráfico 19

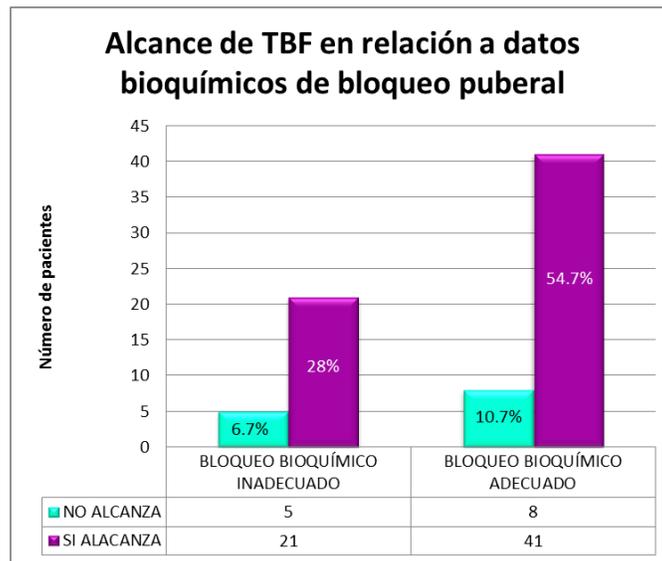
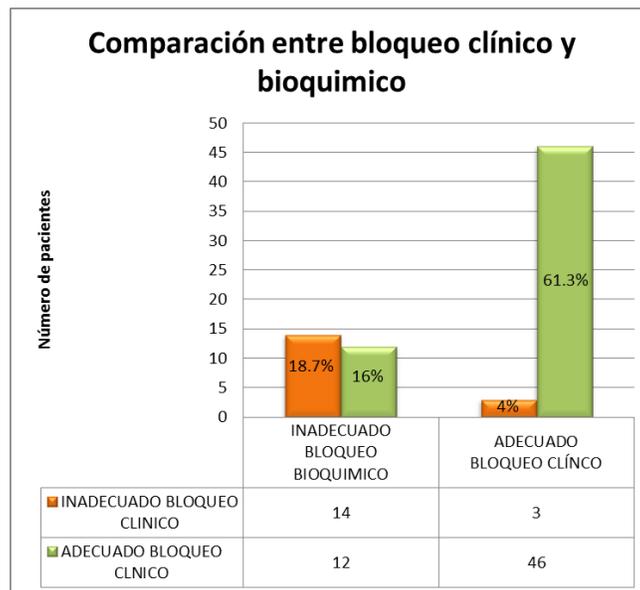


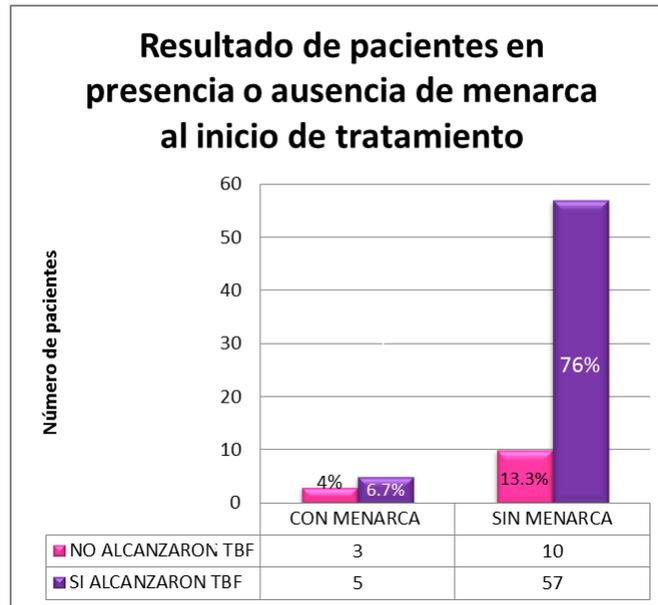
Gráfico 20



Como se comentó previamente, de las 75 pacientes seleccionadas, el 10.6% (N= 8) iniciaron tratamiento posterior a presentación de la menarca. De éstas 8 pacientes el 62.5% (N=5) lograron alcanzar canal familiar y 37.5% (N= 3) no logran alcanzarla.

Del total, el 89.3% (n=67) inician bloqueo previo a la presentación de la menarca y el 10.7% (n=8) posterior a la presentación de la misma.

Gráfico 21



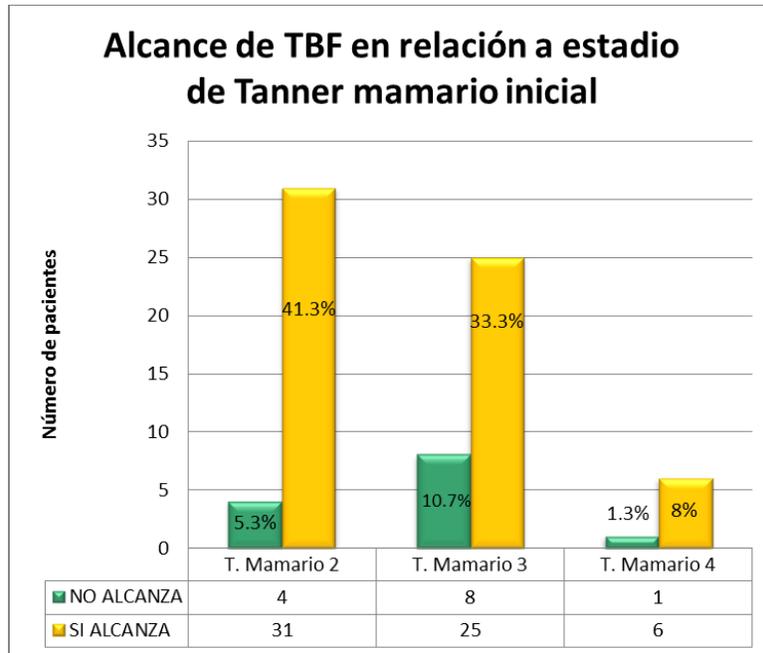
De las 13 pacientes que no lograron alcanzar la talla blanco familiar únicamente el 23.1% (N=3) iniciaron tratamiento posterior a la menarca; el resto 76.9% (N=10) probablemente cuenten con otros factores ajenos a la presencia de la menarca que influyen en que no hayan logrado el crecimiento óptimo para alcanzar el canal de talla blanco familiar.

Podemos observar que 5 pacientes que menstruaron previo al inicio del bloqueo puberal si lograron alcanzar la TBF.

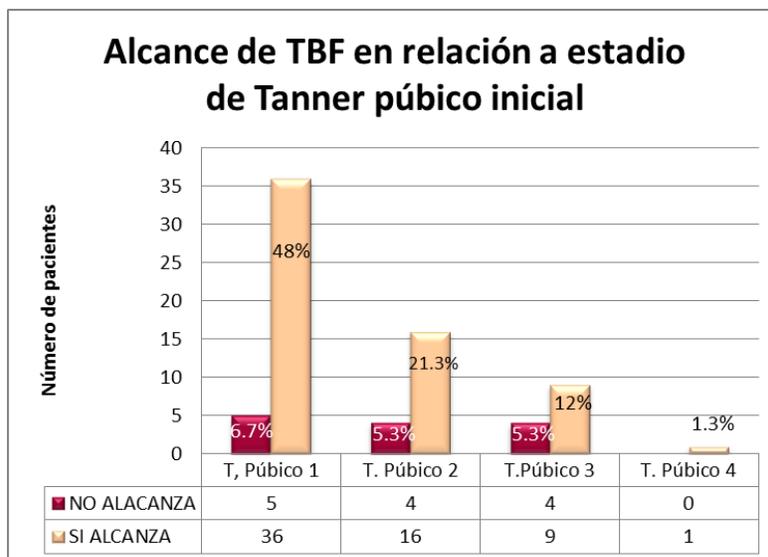
De las 13 pacientes que no alcanzaron TBF el 30.8% (N=4) se iniciaron tratamiento en Tanner 2, el 61.5% (n=8) en Tanner 3 y el 7.7% (n=1) en Tanner 4.

En cuanto al Tanner público el 38.5% (n=5) se encontraban en Tanner 1, el 30.8% (N=4) en Tanner 2 y el mismo porcentaje en Tanner 3

Gráfico 22



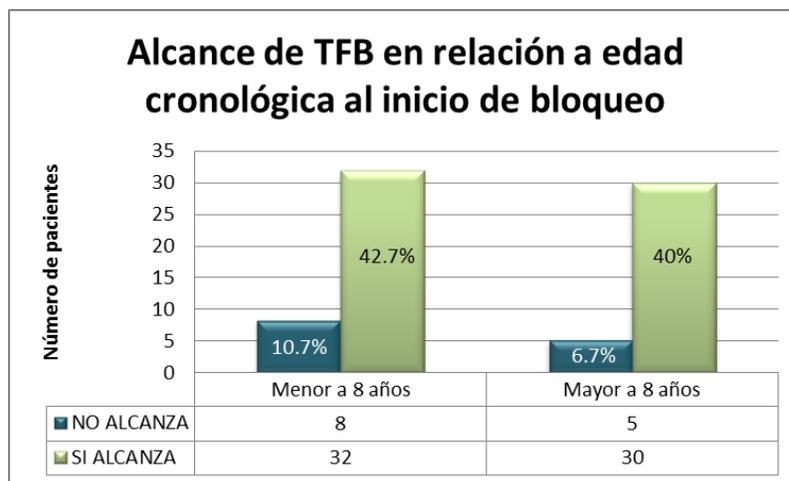
Gráfica 23



De las pacientes que no alcanzan TBF, el 61.5% (n=8) iniciaron tratamiento antes de los 8 años de edad y el 38.5% (n=5) fueron mayores de 8 años de edad.

Del grupo de 62 pacientes que alcanzaron TBF, el 51.6 % (N=32) iniciaron tratamiento antes de los 8 años y el 48.4% (n=30) después de los 8 años de edad.

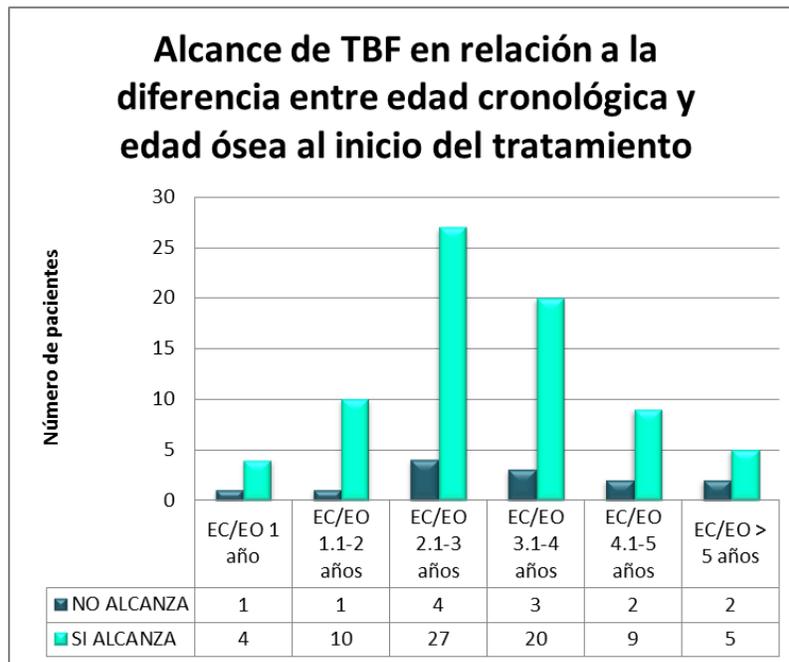
Gráfico 24



De las 13 pacientes que no alcanzan talla genética:

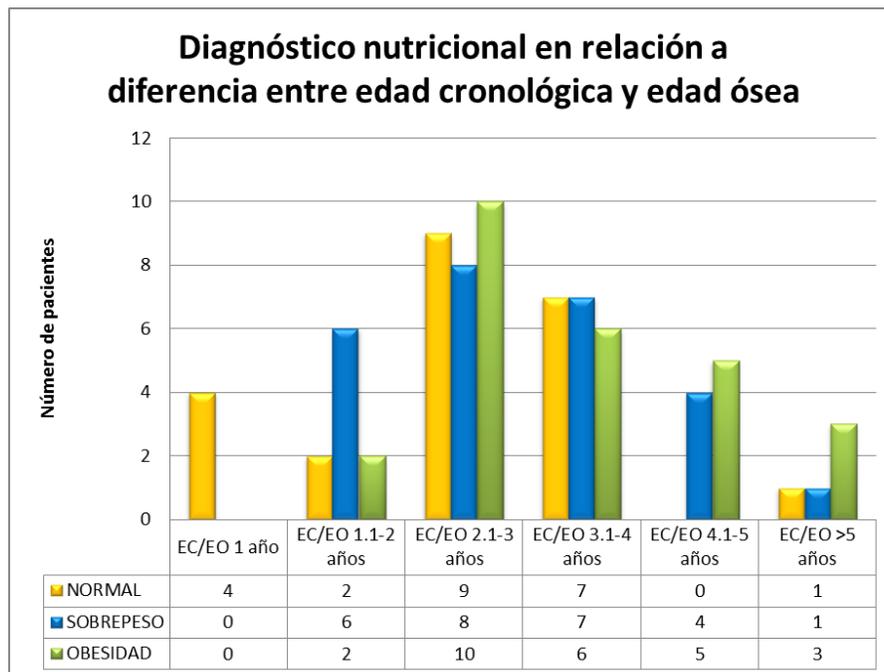
- El 1.3 %(n=1) tenían edad ósea 1 año mayor a la edad cronológica al inicio de tratamiento
- El 1.3%(n=1) inició tratamiento con edad ósea entre 1 a 2 años mayor a la cronológica
- El 5.3% (n=4) con edad ósea 2 a 3 años mayor a la edad cronológica
- El 4% (n=3) registró una edad ósea de 3 a 4 años mayor a edad cronológica
- El 2.7% (n=2) tuvo edad ósea 4 a 5 años adelantada con respecto a edad cronológica
- El 2.7% (n=2) iniciaron tratamiento con edad ósea 5 años mayor a edad cronológica

Gráfico 25



No se encontró relación entre el IMC y la maduración ósea como podemos observar en el siguiente gráfico

Gráfico 26



Para los datos estadísticos inferenciales se usó la prueba de rangos de Wilcoxon para muestras dependientes (antes y después) e identificar si había diferencias estadísticas significativas en las variables de estudio. Lo que se encontró fue:

Tabla 14

<b>Variable</b>	<b>Mediana al inicio</b>	<b>Mediana al final</b>	<b>p</b>
Edad cronológica	7 años	10 años 6 meses	.001
Talla	130.6 cm	152.6 cm	.001
IMC	18.0%	21.0%	.001
IMC Percentila	85	90	.002
Edad ósea	11 años	12 años	.001

Tabla 15

<b>Variable</b>	<b>Mediana</b>	<b>p</b>
Talla al inicio	130.6 cm	.001
Talla blanco familiar	154.6 cm	
Talla al final	152.6 cm	.001

Para responder a los objetivos específicos se hizo una correlación de las variables con la  $r^{\circ}$  de Spearman. Y se observan las correlaciones significativas en la siguiente tabla.

Tabla 16

<b>Variable</b>	<b>Variable</b>	<b><math>r^{\circ}</math></b>	<b>p</b>
Edad cronológica inicial	Peso	.617	.001
	Talla	.673	.001
	Telarca	.589	.001
	Edad ósea	.513	.001
	Ganancia de talla	-.609	.001
Valor de la edad inicial	Ganancia de talla	-.544	.001
Peso	Talla inicial	.843	.001
	Dosis de inicio	-.651	.001
	Dosis de mantenimiento	-.631	.001
	Ganancia de talla	-.679	.001
Talla inicial	Dosis de inicio	-.583	.001
	Dosis de mantenimiento	-.514	.001
	Ganancia de talla	-.759	.001
Talla blanco familiar	Talla final	.569	.001
IMC inicial	Dosis de inicio	-.559	.001
	Dosis de mantenimiento	-.542	.001
	IMC final	.604	.001
	IMC percentila final	.636	.001
	Valor del IMC final	.558	.001
IMC Percentila inicial	IMC final	.728	.001
	IMC percentila final	.677	.001
	Valor del IMC final	.663	.001
Valor del IMC inicial	IMC final	.575	.001
	IMC percentila final	.650	.001
	Valor del IMC final	.594	.001
Edad ósea inicial	EC/EO	.548	.001
	Edad ósea final	.568	.001
Edad cronológica final	Edad a la menarca	.763	.001

El IMC si se incrementa con el tratamiento (De 18% a 21%).

La edad cronológica de inicio si determina la ganancia óptima de talla.

La edad ósea al inicio no se relacionó con la respuesta al tratamiento y el alcance de la talla blanco familiar.

La dosis usada no se asoció con la talla final.

## DISCUSIÓN

El objetivo general de este trabajo fue conocer la talla final de pacientes con pubertad precoz central idiopática tratados análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas, en relación a identificar si alcanzan la talla heredada genéticamente. La importancia de este trabajo se fundamenta en valorar de manera objetiva el beneficio del tratamiento dada la cantidad cada vez mayor de pacientes que presentan esta condición en la consulta endocrinológica. Cabe señalar que al recopilar datos de los expedientes clínicos la dificultad principal fue que las pacientes estudiadas fueron egresadas de la consulta al corroborar la reanudación de la funcionalidad del eje gonadal definido por la presencia de menarca, motivo por el cual la última medición de talla registrada es la que se tomó a la menarca. De ahí que el objetivo principal se modificó a valorar la talla a la menarca en relación a la talla blanco familiar. De acuerdo a lo anterior podemos inferir que es una talla aproximada a la talla final considerando el crecimiento postmenarca estimado en 6 cm posterior a la misma.

En el desarrollo del estudio se identificaron dos grupos: el primer grupo con 62 pacientes que lograron alcanzar el canal percentilar de talla blanco familiar y un segundo grupo de 13 pacientes que no lograron la talla esperada. Se analizaron los posibles factores relacionados en la talla, sin embargo no fue posible establecer que condición fue la que determino de manera directa el éxito o fracaso en la ganancia de talla.

Se observó que más del 60% de las pacientes alcanzan la media de talla blanco familiar al presentar la primera menstruación, con una p estadísticamente significativa, y aunque no se cumplió el objetivo de valorar la talla final, con el crecimiento postmenarca algunas de ellas posiblemente superen la media de talla

genética. La ganancia total de centímetros fue adecuado e incluso superior ( mediana de 22.8cm), ya que en la literatura se refieren 15 a 20 cm durante el desarrollo puberal en la mujer.

El éxito del tratamiento en relación a la mejoría en el pronóstico de talla fue para la mayoría de las pacientes sin lograr identificar cuáles son los factores que influyen en el mal pronóstico.

Del Tanner mamario inicial del grupo de pacientes en estadio 4, la mayoría consiguió alcanzar su canal familiar de talla. En cuanto a la edad cronológica al inicio del bloqueo antes o después de los 8 años no hay diferencias en el pronóstico de talla, llegando a proporciones similares.

La presencia de menarca previa al inicio de tratamiento es un tema bastante discutido en la literatura sin embargo en este estudio el 62.5% de las pacientes con menarca lograron alcanzar el canal familiar.

El sobrepeso y la obesidad no se relacionaron con el mal pronóstico en el alcance de la talla. El IMC si se incrementa durante el tratamiento, pero no se puede asegurar que el tratamiento con aGnRH sea la causa del incremento, sino más bien a multifactores como en la población general.

La edad cronológica de inicio si determina la ganancia óptima de talla demostrado por la correlación negativa que se demuestra en la r de spearman. Sin embargo en las correlaciones si se demuestra que a mayor edad de inicio, menor ganancia de talla.

La edad ósea al inicio no se relacionó con la respuesta al tratamiento y el alcance de la talla blanco familiar.

La dosis y presentación de análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas utilizado tampoco parece ser determinante para el resultado en la talla, sin embargo si identificó que las observaciones acerca de adecuado bloqueo clínico se relacionaron con mejor pronóstico en el alcance del canal familiar de talla.

De forma similar otros estudios encontrados en la literatura, el tratamiento de la pubertad precoz mejora la talla, logrando el alcance de la talla promedio de TBF en la gran mayoría de las pacientes y solamente un porcentaje mínimo tuvo alcance de talla superior a la percentilas, por ello se concluye que mejora la capacidad de llegar a la talla genéticamente heredada.

Al igual que en el estudio de Carel, la suspensión del tratamiento a una edad ósea alrededor de 12 años, permite que el potencial del crecimiento se conserve para mejorar el pronóstico de talla.

A diferencia de Klein que señala que la mejor ganancia de talla está relacionada con edad ósea y cronológica menor al inicio de tratamiento, en este estudio no se encontró que la edad ósea inicial sea determinante para el éxito del tratamiento. A pesar que en numerosas bibliografías señalan que edad ósea es el principal determinante para el crecimiento.

El estudio de Borges señala que las pacientes de su estudio tuvieron ganancia media de 10.6 cm comparado con el nuestro donde se obtuvo una ganancia de 22.8 cm. No especifica el tiempo medido en el cual se presenta la menar posterior a la interrupción del bloqueo, sin embargo este estudio marca una media de 6 meses para reanudar la activación del eje gonadal con presentación de la menarca, con ocurrencia de la misma a los 11 años 6 meses como mencionan Gyon y Jung et al.

Aunque el IMC si se incrementó de manera significativa durante el tratamiento, no se corrobora que la adiposidad corporal haya influenciado en la pobre respuesta al tratamiento en las pacientes que no lograron el alcance del canal de talla familiar.

El seguimiento clínico y bioquímico son fundamentales para la evaluación del tratamiento adecuado, en cuanto a estos dos aspectos se identifica que los parámetros clínicos resultaron ser fidedignos como factores pronósticos de alcance de talla a diferencia de los bioquímicos, muy probablemente relacionado a que se necesitan estudios ultrasensibles para confiar en nivel de LH basal menor a 0.3 mUI/ml como señala Chen, et al.

No se documentaron efectos secundarios durante el tratamiento y la desmineralización ósea no fue un hallazgo frecuente en este estudio.

Existen varias líneas de investigación a partir de este estudio. Una de ellas es la evaluación del comportamiento de la velocidad de crecimiento durante el bloqueo puberal, ya que diferentes referencias bibliográficas mencionan que esta alcanza niveles prepuberales durante el bloqueo.

Hay controversia entre la ganancia de peso durante el tratamiento, por lo cual sería útil evaluar el IMC en relación a los factores que influyen directamente en ello, midiendo como variable el recordatorio de 24 hrs de alimentos consumidos y la realización de actividad física, evitando atribuir que la ganancia en peso es consecuencia directa del medicamento.

Las dificultades encontradas durante el proceso de investigación fueron secundarias al egreso prematuro de las pacientes al presentar la menstruación, perdiendo una oportunidad valiosa para la valoración completa del crecimiento y desarrollo. Otra de las limitaciones es justamente la pérdida de algunos expedientes del archivo clínico, además de notas médicas incompletas en los expedientes lo cual fue causa de la eliminación de gran número de pacientes que cuentan con el diagnóstico.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas es útil en el tratamiento de la pubertad precoz, preservando el potencial de crecimiento y permitiendo el alcance de talla blanco familiar promedio.

El IMC si se incrementa con el tratamiento (De 18% a 21%) posiblemente asociado a causas multifactoriales que vale la pena estudiar de manera individual.

La edad cronológica de inicio si determina la ganancia óptima de talla, ya que a menor edad de inicio, mejor pronóstico de talla. Es fundamental difundir información a los médicos de primer contacto sobre la edad normal del inicio de la pubertad para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

La edad ósea al inicio no se relacionó con la respuesta al tratamiento y el alcance de la talla blanco familiar, lo cual permite ampliar las oportunidades de tratamiento para pacientes con pubertad precoz con edad ósea avanzada.

La dosis usada no se asoció con la talla final, dando mayor peso a la vigilancia clínica como parámetro de adecuado bloqueo puberal. Este punto es favorable para el seguimiento médico cuando los parámetros bioquímicos no se encuentran disponibles.

Vale la pena el seguimiento a los pacientes para asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo, con valoraciones subsecuentes tratando de documentar el alcance de la talla final en base a edad ósea y velocidad de crecimiento.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.- Parstch J, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Human Reproduction Update. 2001; 7(3): 292-302.
  
- 2.- Carel JC. Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update. 2004; 10(2): 135-147.
  
- 3.- Bertellonia S, Massarta F, Einaudic S, Wasniewskam M, Miccolib M, Baroncelli G I. Central Precocious Puberty: Adult Height in Girls Treated with Quarterly or Monthly Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Triptorelin. Horm Res Paediatr 2015; 84: 396–400.
  
- 4.- Rohani F, Salehpur S, Saffari F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2012; 10(1): 1-6.
  
- 5.- Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. European Journal of Endocrinology 2016; 174:79–87.
  
- 6.- Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment Drugs 2015; 17:273–281.

7.- Bulcao Macedo D, Brito Vinicius N, Latronico AC. New Causes of Central Precocious Puberty: The Role of Genetic Factors. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 1–8.

8.- Li Pin, Li Yan, Yang Chung-Lin. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature in Children With Precocious Puberty A Meta-Analysis. *Medicine* December 2014; 93(27): 1-7.

9- Chemaitilly W, Merchant TE., Li Z, Barnes N, Armstrong GT, Ness KK., Pui Ching-Hon, Kun LE, Robison LL, Hudson MM, Sklar CA, Gajjar A. Central Precocious Puberty following the Diagnosis and Treatment of Pediatric Cancer and Central Nervous System Tumors: Presentation and Long-term Outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016 March; 84(3): 361–371.

10.- Sathasivam A, Kotlus RH, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic Ultrasonography in the Evaluation of Central Precocious Puberty: Comparison with Leuprolide Stimulation Test. *The journal of pediatrics* 2011; 159(3): 490-495.

11.- De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Nov; 18: 63–71.

12.- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. Stanford:Stanford University Press, 1959.

13.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls Arch. Dis. Childh, 1969; 44: 291-303.

14.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys Archives of Disease in Childhood. 1970; 45: 13-23 .

15.- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents. Archives of Disease in Childhood. 1970: 755-762.

16.- Toumba M, Bacopoulou I, Skordis NS. Efficacy of Combined Treatment with Growth Hormone and Gonadotropin Releasing Hormone Analogue in Children with Poor Prognosis of Adult Height. Indian pediatrics 2007; 44: 497-501.

17.- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr 1952; 40: 423-441.

18.- Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 92(9): 3483–3489.

19.- Gyon YH, Yun YJ, Kim YD, Han HS. Age at menarche and near final height after treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist alone or combined

with growth hormone in Korean girls with central precocious puberty. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24: 175–183.

20.- Borges MF, Francison PM, Cambraia TC, Oliveira DM, Ferreira BP, Rodrigues EA, Marcelina H, Palhares C. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59: 515-521.

21.- Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Baron J. Determinants of Growth during Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy for Precocious Puberty Martina Weise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan; 89: 103-107.

22.- Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillean PP, Cutler GB. Increased Final Height in Precocious Puberty after Long-Term Treatment with LHRH Agonists: The National Institutes of Health Experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(10): 4711–4716.

23.- Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index and Height in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Med J* 2012; 48: 27-31.

24.- Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 214-219.

25.- Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues and Growth Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(2): 449-452.

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**TALLA FINAL EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN TRATAMIENTO CON ANÁLOGO DE GNRH  
EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

#### 1.-DATOS GENERALES

CÓDIGO \_\_\_\_\_

Nombre Completo: \_\_\_\_\_

No. De Afiliación: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años, \_\_\_\_\_ meses

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Sexo: Femenino \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_

#### 2.- ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

❖ Madre

Edad	
Menarca	
Talla (cm)	

❖ Padre

Edad	
Estirón puberal	
Talla (cm)	

❖ Talla Blanco Familiar \_\_\_\_\_ Percentil \_\_\_\_\_

#### 3.- ANTECEDENTES PERINATALES

Semanas de gestación	
Peso	
Longitud	
Seno materno	

#### 4.- ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

¿Padece alguna enfermedad que condicione talla baja? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Cuál? \_\_\_\_\_

**5.- MOTIVO DE CONSULTA:**

Adrenarca	
Pubarca	
Incremento del volumen testicular	
Telarca	
Menarca	

**6.- EXPLORACIÓN FÍSICA INICIAL**

Peso (kg)		Percentil	
Talla (cm)		Percentil	
IMC (kg/m2)		Percentil	
Mujer	Tanner púbico		Tanner mamario
Hombre	Tanner púbico		Tanner testicular

**7.- PARACLÍNICOS:**

## ❖ Gonadotrofinas Iniciales

FSH (UI/L)	
LH (UI/L)	
ESTRADIOL (pg/ml)	
TESTOSTERONA (ng/dl)	

## ❖ Edad ósea inicial

Fecha \_\_\_\_\_ Método \_\_\_\_\_

## ❖ Resonancia magnética

Fecha \_\_\_\_\_

Reporte \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

❖ Dinámica con GnRH: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**8.- TRATAMIENTO**

Presentación de Acetato de Leuprolide	Dosis ponderal de inicio (mcg/kg)	Dosis ponderal de mantenimiento (mcg/kg)
3.75 mg		
7.5 mg		
11.25 mg		

❖ Fecha de inicio de tratamiento \_\_\_\_\_

❖ Fecha de suspensión del tratamiento \_\_\_\_\_

❖ Motivo de la suspensión del medicamento

Indicación médica	
Decisión propia o de los padres	
Falta de dotación o pérdida de derechohabencia	
Maduración ósea completa	
Velocidad de crecimiento subóptima	
Descalcificación	
Ausencia de datos clínicos de bloqueo puberal adecuado	
Ausencia de datos bioquímicos de bloqueo puberal adecuado	
Otro	

### 9.- SEGUIMIENTO

Parámetro	Inicio	6 meses	1 año	1año 6meses	2 años	3años	4 años	5 años	6 años
Edad cronológica									
Peso (kg)									
Talla (cm)									
IMC (kg/m <sup>2</sup> )									
Tanner Púbico									
Tanner mamario									
Tanner testicular									
Edad ósea (años, meses)									
Velocidad de crecimiento (cm/mes)									
Percentil de VC									
FSH (UI/L)									
LH (UI/L)									
Estradiol (pg/ml)									
Testosterona (ng/dl)									
Presentación de acetato de leuprolide (mg)									

TALLA FINAL (cm) \_\_\_\_\_

EDAD ÓSEA FINAL (Edad , meses) \_\_\_\_\_

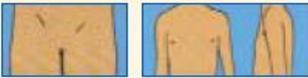
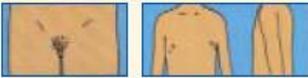
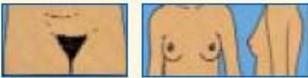
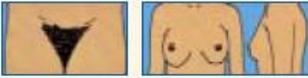
FECHA DE MENARCA \_\_\_\_\_ EDAD CRONOLÓGICA DE PRESENTACIÓN DE LA MENARCA \_\_\_\_\_

ESTIRÓN PUBERAL \_\_\_\_\_ EDAD CRONOLÓGICA DE ALCANCE DE TANNER GENITAL \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

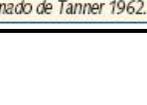
### ESTADIOS DE TANNER

Figura 2. Escalas de Tanner en niñas.

	<b>Estadio 1.</b> Pecho infantil, no vello púbico.
	<b>Estadio 2.</b> Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	<b>Estadio 3.</b> Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	<b>Estadio 4.</b> Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Tomado de Tanner 1962.

Figura 3. Escalas de Tanner en niños.

	<b>Estadio 1.</b> Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	<b>Estadio 2.</b> Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.
	<b>Estadio 3.</b> Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
	<b>Estadio 4.</b> Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Tomado de Tanner 1962.

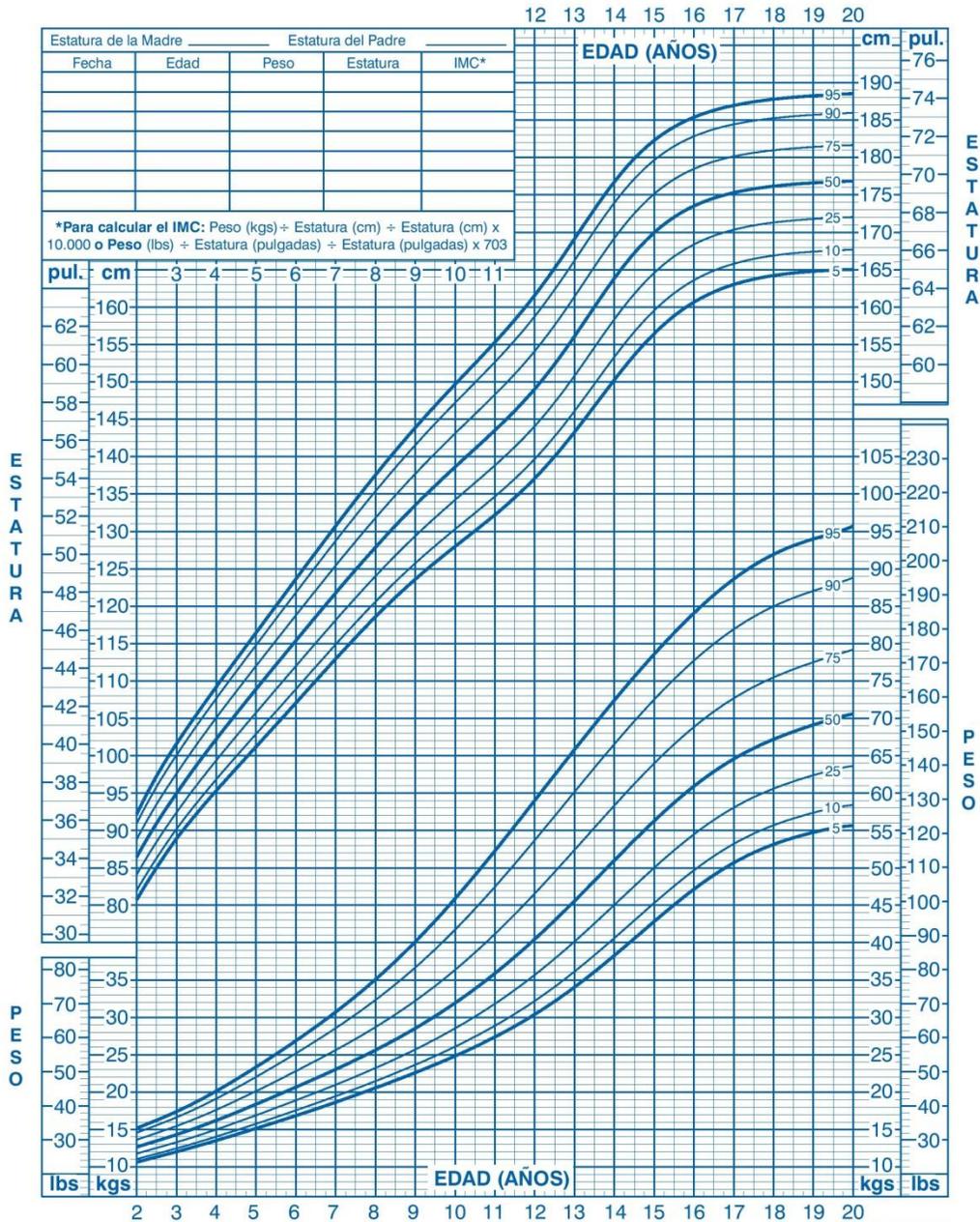
# ANEXO 3

**2 a 20 años: Niños**

Nombre \_\_\_\_\_

**Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad**

# de Archivo \_\_\_\_\_



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).  
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el  
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

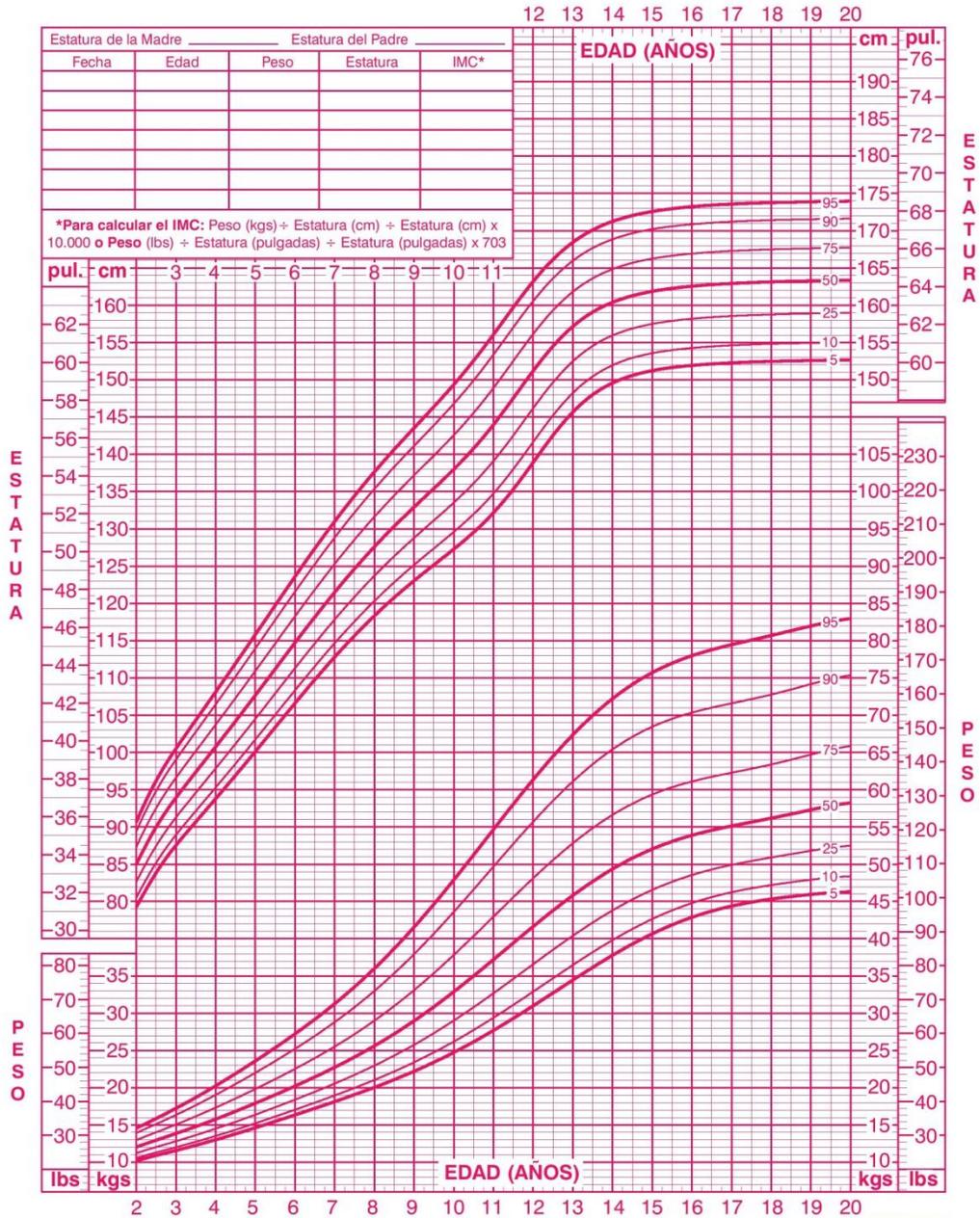
# ANEXO 4

**2 a 20 años: Niñas**

Nombre \_\_\_\_\_

**Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad**

# de Archivo \_\_\_\_\_



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).  
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

