



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI

T E S I S

**FACTORES RELACIONADOS A LA PRESENCIA DE ALTERACIONES
PUBERALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA A UN AÑO DE SEGUIMIENTO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. BEATRIZ CAROLINA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA CLAUDIA DEL CARMEN ZEPEDA MARTINEZ

TUTOR METODOLÓGICO:

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Jueves, 06 de diciembre de 2018.

M.C. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TERAPIA SUSTITUTIVA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-073

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEORICO.....	7
Definición de la enfermedad renal crónica	7
Pubertad.....	9
Alteraciones puberales y abordaje diagnóstico	10
Hipogonadismo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).....	12
Fisiopatología del Hipogonadismo en la enfermedad renal crónica.....	13
Causas o factores asociados a Hipogonadismo en ERC	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVO PRINCIPAL.....	21
HIPÓTESIS GENERAL.....	21
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	22
Lugar de realización del estudio:.....	22
Diseño del estudio.....	22
Universo de estudio	22
Criterios de inclusión:.....	22
Criterios de exclusión	23
Criterios de eliminación	23
Tamaño de la muestra	24
VARIABLES	25
Definición de las variables.....	26
Valor normal: > 20 ng/ml	32
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	35
Análisis estadístico	37
ASPECTOS ÉTICOS.....	38
RESULTADOS.....	41
DISCUSION.....	51
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAFIA	59

RESUMEN

Introducción: A medida que la enfermedad renal progresa, se instala un hipogonadismo hipogonadotrófico dentro de las alteraciones puberales, la que tiene mayor importancia en los pacientes con ERC es la pubertad retrasada. Está se define como la ausencia en el inicio del desarrollo de los caracteres sexuales. Se ha documentado la ausencia de adecuada liberación cíclica de GnRH por el hipotálamo, lo cual conduce a la pérdida del pulso normal de LH, resultando en disminución de los niveles de estradiol y testosterona.

Objetivo: Identificar los factores hormonales relacionados a la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC

Material y Métodos: Estudio de cohorte prospectivo. Lugar de realización del estudio: Servicio de Nefrología del hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Universo de estudio: Pacientes con ERC estadio 4 y 5, atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica, se estudio un total de 69 pacientes. Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, edad > 10 años, que se encontraron con ERC y que aceptaron participar en el estudio. Criterios de exclusión: Que el paciente no presentara inicio del desarrollo puberal como parte de las variantes normales. Estudios de laboratorio y/o gabinete incompletos

Los datos de los pacientes se capturarán en una hoja de recolección por cada paciente. Se les realizó somatometría completa que incluyo peso, talla, porcentaje de grasa corporal y determinación del perfil hormonal además de edad ósea por medio de una radiografía de la mano no dominante. Se evaluó el estadio de Tanner, así como interrogatorio sobre el inicio de la pubertad y los ciclos

menstruales. Se les dio seguimiento durante 6 meses para verificar la evolución del estadio de Tanner, así como las regularidades menstruales en las mujeres que ya habían presentado menarca.

Resultados: Hubo un predominio del sexo femenino en el 55.07% de la población analizada y el sexo masculino el 44.92%. La mediana de la edad al diagnóstico de la ERC fue de 14 años. Dentro del grupo de pacientes masculinos el 41.9% presentó alteración puberal y el grupo de pacientes femenino el 34.21%, se demostró que la hiperprolactinemia (OR=10.36 IC95% 1.70 a 63.14 p=0.11) es un factor de riesgo para la presencia de retraso puberal, mientras que el porcentaje de grasa, se consideró como un factor protector (OR=0.88 IC 0.80 a 0.98 p=0.020).

Conclusiones. La hiperprolactinemia es el factor hormonal que influye sobre la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC a 6 meses de seguimiento.

MARCO TEORICO

Definición de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se refiere a un estado de daño renal irreversible y / o reducción de la función renal que puede conducir a una disminución progresiva de la función renal. Ahora es el término aceptado en la comunidad de nefrología pediátrica, que reemplaza el término de insuficiencia renal crónica (IRC). La ERC define más claramente la disfunción renal (1).

El diagnóstico se basa en las guías KDIGO (Kidney Disease improving Global Outcomes) de la ERC pediátrica se basa en el cumplimiento de uno de los siguientes criterios clínicos: Filtrado glomerular de menos de 60 ml / min por 1,73 m² durante más de tres meses con implicaciones para la salud, independientemente de si hay otros marcadores de ERC presentes. Filtrado glomerular superior a 60 ml / min por 1,73 m² que se acompaña de evidencia de daño estructural u otros marcadores de anomalías funcionales del riñón, como proteinuria, albuminuria, trastornos renales tubulares o anomalías patológicas detectadas por histología o inferidas por imágenes (2).

Las Guías KDIGO, clasifican a la ERC en 5 grados, división arbitraria que tiene la ventaja de presentar en forma secuencial la aparición de aquellos trastornos comunes a la progresión de la ERC, y que permite el manejo oportuno y a veces preventivo. Estos grados son:

Grado 1, filtración glomerular (FG) > 90 ml/min: daño renal con filtración glomerular compensada en etapa de hiperfiltración.

Grado 2, FG 90 - 60 ml/min: En este grado de falla renal destaca la aparición precoz y subclínica de alteración del metabolismo fosfocálcico. La homeostasis normal del calcio y fósforo depende de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, las cuales ejercen su acción sobre el intestino, el hueso y el riñón. Los cambios bioquímicos compensados que se producen en esta etapa son: elevación de los niveles de fósforo intracelular, secundario a la pérdida de filtración glomerular y a una disminución en la hidroxilación renal de vitamina D por pérdida de la masa renal efectiva, resultando una hipocalcemia, y un hiperparatiroidismo secundario. Todos estos cambios no son detectables mediante las mediciones bioquímicas habituales en el laboratorio.

Grado 3, FG 60-30 ml/min. De modo habitual, en esta etapa, se observa una elevación inicial de los niveles de PTH plasmática, los fenómenos anteriores van en aumento, disminuye la absorción intestinal de calcio, y la excreción renal de fosfatos se ve comprometida, afectando tanto los niveles de fosfato intracelular, como también se pueden observar los primeros signos de hiperfosfemia.

Grado 4, FG 30-15 ml/min. En este grado, de no mediar intervención médica, se expresa todo el abanico de alteraciones bioquímicas y clínicas característicos de la ERC. Se altera en forma irreversible el metabolismo mineral óseo, se profundiza la anemia del grado anterior, existe una resistencia periférica a la acción de diferentes hormonas entre las que destaca la hormona del crecimiento, al final de esta etapa existen trastornos ácido base (acidosis metabólica) e hidroelectrolíticos, y se expresan manifestaciones clínicas de compromiso cardiovascular como hipertensión arterial, y del metabolismo mineral como osteodistrofia renal.

Grado 5, FG < 15 ml/min. En este nivel de filtración glomerular el desbalance requiere terapia de sustitución renal (1).

Pubertad

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva. Es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta, la cual comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento. Durante la pubertad, el niño experimenta cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta alcanzar la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad (1).

Al comienzo de la pubertad aumentan los niveles basales de hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH), lo cual estimula la producción de esteroides sexuales gonadales (2). Los mecanismos que participan en la secreción hipotalámica de GnRH son señales metabólicas que incluyen el peso y el porcentaje de grasa corporal, así como neurotransmisores inhibitorios y estimuladores, aminoácidos como el GABA y el N-metil-D-aspartato, la leptina, el sistema opioide, las endorfinas, así como los esteroides suprarrenales. Además de la insulina e IGF-1(3–6).

En las niñas, la aparición de la menarca se ha considerado como uno de los principales signos de la pubertad, sin embargo el eje hipotálamo-hipófisis-ovario continúa su proceso de maduración durante aproximadamente 5 años después de este proceso (1). El ciclo menstrual es producto de la interacción de diferentes

hormonas; la GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación de LH y FSH que, a su vez, actúa sobre el ovario donde se induce la secreción de los esteroides sexuales(7).

La presentación periódica del sangrado menstrual es reflejo de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Cuando los ovarios son normales, hay una adecuada respuesta de maduración del endometrio permeabilidad anatómica de las vías genitales inferiores, además de la función normal de la hormona de crecimiento, prolactina y las hormonas tiroideas (1,8–10).

Alteraciones puberales y abordaje diagnóstico

Dentro de las alteraciones puberales, la que tiene mayor importancia en los pacientes con ERC es la pubertad retrasada. Esta se define como la ausencia en el inicio del desarrollo de los caracteres sexuales, específicamente en los varones ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) después de los 14 años de edad y en las niñas ausencia de la telarca después de la edad de 13 años o ausencia de menarca después de los 15 años de edad.(10)

La causa más frecuente es un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (53%), (variante normal caracterizado un retraso madurativo, estatura baja durante la infancia con velocidad de crecimiento normal, pubertad retrasada con estirón puberal tardío y atenuado)(1); seguido por el Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (secundario a enfermedades crónicas descompensadas, como la enfermedad renal crónica) Hipogonadismo hipogonadotrófico (daño en hipotálamo o hipófisis) e Hipogonadismo hipergonadotrófico (daño a las gónadas).(11,12)

El abordaje diagnóstico incluye la evaluación clínica completa, edad ósea, estudios generales de laboratorio,(13) ecografía pélvica para examinar la anatomía y la madurez pélvicas, y la presencia de folículos ováricos que nos hablaría de una estimulación hipofisaria.(14) Con respecto a estudios hormonales, la elevación de LH y FSH con niveles bajos de estradiol (EE) o testosterona (TT) en un paciente clínicamente pre púber, nos apoya al diagnóstico de Hipogonadismo hipergonadotrófico.(15) Sin embargo en los pacientes con Hipogonadismo hipogonadotrófico, los estudios hormonales nos identificaran niveles bajos de LH, FSH, TT o EE. Un tratamiento conservador puede adaptarse a muchos pacientes con sospecha de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo o un Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional. Sin embargo, en algunos casos, el tratamiento para la pubertad retrasada se puede dar en sujetos con retraso constitucional que estén interesados en iniciar la pubertad en vez de esperar, así como aquellos casos que tienen una causa patológica evidente de Hipogonadismo hipogonadotrófico o incertidumbre de diagnóstico entre retraso constitucional o Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Los objetivos del tratamiento son avanzar el crecimiento de los pacientes y permitir llegar a desarrollar las características sexuales secundarias y particularmente en los pacientes con una alteración patológica que condicione el hipogonadismo, preservar el depósito de calcio al hueso y evitar alteraciones óseas a largo plazo como una osteoporosis prematura.(16)

Hipogonadismo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

Dentro de las manifestaciones que se esperaría en los pacientes varones es el retraso puberal o detención en el desarrollo de la pubertad secundario al Hipogonadismo; en este aspecto los cambios son sutiles, ya que la disminución en la progresión de la pubertad se observaría al identificar que no hay un aumento del volumen testicular en un promedio de 6-8 meses. La prevalencia de Hipogonadismo se ha reportado entre 24% y 66% de los pacientes y este puede mejorar hasta 2 años después del trasplante renal, persistiendo con Hipogonadismo hasta en un 25% de los pacientes.(17–19). Ante esto, podemos observar que las alteraciones en los varones secundarias al Hipogonadismo pueden ser difíciles de detectar, sin embargo, la asociación entre la deficiencia de testosterona y la anemia en pacientes con ERC ha sido recientemente estudiada y se encontró que los niveles de testosterona se asociaban negativamente con los niveles de hemoglobina en modelos uni y multivariados (20).En este estudio, los pacientes con ERC tuvieron 5 veces más probabilidad de ser anémicos si tenían bajos niveles de testosterona. También hubo una asociación inversa entre los niveles de testosterona y los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), convirtiendo la testosterona en un posible blanco para los pacientes que son hipoactivos a las AEE.

En los varones adultos con ERC el Hipogonadismo puede afectar múltiples sistemas y manifestarse con disfunción que incluye baja libido, dificultades con el orgasmo, satisfacción sexual general baja y disfunción eréctil(21). Esto se podría observar en pacientes pediátricos en una fase tardía de la adolescencia.

En las mujeres, además del Hipogonadismo que se puede manifestar a través de pubertad retrasada, las alteraciones menstruales también puede ser parte del Hipogonadismo, en pacientes que ya habían iniciado la menarca. Además que las alteraciones menstruales es una de las manifestaciones más estudiadas en este grupo de pacientes.

Fisiopatología del Hipogonadismo en la enfermedad renal crónica

Se ha documentado la ausencia de adecuada liberación cíclica de GnRH por el hipotálamo, lo cual conduce a la pérdida del pulso normal de LH, resultando en disminución de los niveles de estradiol y testosterona(22–24). También se ha observado inhibición central en la liberación de gonadotrofinas, con disminución de la secreción de estrógenos por el ovario. A medida que la enfermedad renal progresa, se instala un Hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea, con mayor riesgo de osteoporosis así como de osteodistrofia renal. (25)

La testosterona baja es un hallazgo frecuente en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) y trasplante renal. Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia renal masculina presentan niveles bajos de testosterona, un porcentaje mucho mayor que el 6-9% de los hombres afectados en la población general.(26,27) La etiología es probablemente multifactorial y el término "Hipogonadismo urémico" ha sido acuñado para describir el estado hormonal asociado con la enfermedad renal.

Estado de nutrición

Los pacientes con ERC fase 5 presentan pérdida de proteínas (pérdida de masa muscular), concentraciones bajas de albumina sérica, transferrina y pre albumina; todo esto secundario a varios factores tales como anorexia, náusea y vómito asociados a la uremia, administración de medicamentos, trastornos hormonales, acidosis y gasto energético aumentado, lo cual ocasiona una reducción en la masa muscular, y consecuentemente desnutrición(28,29). Debido a que el inicio puberal requiere de una mayor cantidad de energía por parte del cuerpo, aquel sujeto con desnutrición, difícilmente tendrá la capacidad para poder iniciar la pubertad, lo que conllevaría a un Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional. El estado nutricional es particularmente importante en niños debido a la influencia de éste en el crecimiento, ya que es esencial para conseguir un desarrollo adecuado en peso y talla y alcanzar un óptimo estado de salud, siendo además importante en el desarrollo sexual y neurocognitivo(30,31). Por ello, es preciso monitorizar el estado nutricional de manera regular en todos los niños y principalmente en aquellos con alguna enfermedad crónica que comprometa el estado de salud como es el diagnóstico de ERC, ya que se conoce que la desnutrición es un problema serio y una complicación frecuente en estos pacientes que se asocia con un aumento en la morbimortalidad (30,32,33).

El Índice de masa corporal (IMC), es índice sobre la relación entre el peso y la altura, utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad fue diseñado como un índice de medición de la grasa corporal y estado nutricional en población sana. Sin embargo, los sujetos con ERC presentan una sobreestimación del peso por el exceso de agua corporal que se observa en la

ERC estadio V, por lo tanto el IMC puede sobreestimar el estado nutricional(34). De las técnicas más empleadas para medir la composición corporal es la bioimpedancia eléctrica (BIA) por ser sencilla, no invasiva y económica (34).

Perfil tiroideo

Con respecto al perfil tiroideo, se ha descrito que cuando hay anomalías es una causa de alteraciones puberales y/o trastornos menstruales. Las anomalías del perfil tiroideo que más frecuentemente se asocian a la ERC y alteraciones puberales y menstruales incluye la presencia de síndrome de eutiroideo enfermo, que es una mezcla compleja de adaptación fisiológica y respuesta patológica a una enfermedad aguda, el hipotiroidismo clínico o subclínico, pueden originar también alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y manifestarse con la presencia de alteraciones menstruales. La frecuencia de los problemas tiroideos en pacientes con ERC se muestra como relativamente frecuente, como se documentó en población pediátrica en el 2006 al detectar el 28% de trastornos en 50 pacientes con ERC, siendo el hipotiroidismo subclínico el trastorno más frecuente, seguido del síndrome de eutiroideo enfermo; incluso dos casos de hipotiroidismo primario fueron detectados.(38)

Hiperprolactinemia

Por otro lado, la hiperprolactinemia es común en pacientes con ERC ya que se ha observado de un 20 a 30%, pero puede llegar a ser hasta del 80% en pacientes con hemodiálisis. Los niveles de prolactina se elevan debido al aumento de su producción y a la disminución de su aclaramiento, lo que deriva en una mayor

supresión de las gonadotrofinas, que conduce a la anovulación, ciclos menstruales irregulares e hipoestrogenemia, disfunción sexual y galactorrea. (24,39,40)

Particularmente, la prolactina tiene tamaños heterogéneos en suero: monomérico, dimérico y polimérico (peso molecular 150 Da). La macro prolactina es una isoforma de alto peso molecular y puede estar presente entre el 15% y el 35% en pacientes con hiperprolactinemia.(39,40). Los pacientes con hiperprolactinemia al presentar macroprolactinemia pueden estar carentes de manifestaciones clínicas típicas del síndrome hiperprolactinéxico, esto debido a que la macro prolactina es biológicamente poco activa. En un estudio realizado en pacientes con hiperprolactinemia, las anormalidades menstruales ocurrieron con menos frecuencia en pacientes con macroprolactinemia en comparación de los pacientes con hiperprolactinemia con macro prolactina(39% vs 49%).(41) Sin embargo, todos los pacientes mostraron niveles de prolactina que estuvieron por encima del valor normal, independientemente de tener un patrón menstrual normal o anormal, una explicación de este comportamiento podría ser la presencia de macroprolactinemia en niñas con ERC.(42)

Leptina y su receptor

La **leptina** es una hormona peptídica de 16 kDa codificada por el gen *ob* situado en el cromosoma 7 (7q31.1).(43) Se sintetiza principalmente por el tejido adiposo(44) y es regulada por neuropeptidos hipotalámicos involucrados en el metabolismo de la energía mediante la supresión en la ingesta de alimentos y

estimulo del gasto energético.(45–47) La kisspeptina, hormona hipotalámica, producida por el núcleo arqueado y peri ventricular antero ventral, esta descrita como aquella hormona que principalmente promueve la secreción de GnRH.(48) La leptina, producida en el tejido adiposo y directamente relacionada con la grasa corporal transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible, actúa a través de su receptor para estimular secreción kisspeptina en el núcleo arqueado, aunque no está claro si se trata de una acción directa sobre las neuronas kisspeptina-neuroquinina B-dinorfina o si la leptina actúa a través de una célula intermedia.(49) De aquí la importancia de la leptina en la pubertad y se ha señalado como otro factor que contribuye a las anomalías de la pubertad en pacientes con ERC, ya que influye en la liberación de GnRH; se ha observado que en estas pacientes los niveles séricos de leptina parecen estar elevados. (50,51)

Causas o factores asociados a Hipogonadismo en ERC

Lim y col. al analizar nueve pacientes sugieren que la ERC condiciona problemas en el eje hipotálamo-hipofisario, ya que 8/9 pacientes tenían niveles de LH y FSH normales o bajos, y en una estaban elevados. El estradiol fue bajo en 7/9. La progesterona fue indetectable en siete pacientes, y baja en dos. En 8/9 pacientes también los niveles de prolactina estaban elevados, y en cinco de las cuales se detectó la galactorrea.(25)

En otro estudio, se incluyeron 63 mujeres con edades de 18 a 45 años en hemodiálisis en quienes se evaluó la morfología del endometrio y su correlación con el perfil hormonal. Se observó que en el 79% la morfología del endometrio era

atrófica en las pacientes con amenorrea secundaria. En el análisis se encontró asociación de la morfología del endometrio con los niveles de estradiol.(52)

En el 2003, en Brasil, se estudiaron 47 mujeres; 5 en diálisis peritoneal y 42 en hemodiálisis. En todas las pacientes los valores séricos de FSH, LH y estrógenos fueron normales, sin haber diferencia entre las que mujeres con ciclo menstrual normales y las amenorreicas. Sin embargo, los niveles de prolactina en todas las pacientes se encontraron por encima del valor normal, independientemente de su patrón menstrual(42).

A pesar que está descrito que en adolescentes con ERC puede haber Hipogonadismo, hasta el momento no se ha publicado algún estudio específico en este grupo en particular, por lo que los hallazgos de este estudio se pueden considerar de alguna manera inéditos; sin embargo, debemos aclarar que existen publicaciones predominantemente en pacientes adultos donde se han incluido adolescentes, pero sin describir los datos de manera individual para este grupo etario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pubertad puede definirse como el proceso de maduración del eje hipotálamo-hipofisario gonadal que produce el crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales, de forma concomitante a una serie de cambios físicos y psicológicos que llevan hacia la edad adulta con la finalidad principal de adquirir la capacidad reproductiva (55). Todos estos cambios se producen de forma variable, por lo que es imposible describir un patrón estándar del desarrollo. Por ello, es motivo de preocupación definir el rango de edad en que deben producirse estos cambios para no ocasionar ningún tipo de problema posterior por lo que es de importancia tomar en cuenta factores que influyen en el desarrollo puberal, considerándose vulnerable la población con enfermedades crónicas.

Por esta razón, surge la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Cuáles son los factores hormonales relacionas a la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC?

JUSTIFICACIÓN

A medida que la enfermedad renal progresa, se puede instalar un hipogonadismo y en la adolescencia manifestándose por alteraciones en la pubertad, esta condición es multifactorial y conlleva a alteraciones hormonales y óseas. Los estudios previos, las alteraciones puberales se han enfocado a las mujeres y en varones, no hay estudios de alteraciones puberal, ya que se enfoca a población adulta.

Al clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo al grupo que pertenece (retraso puberal por hipogonadismo), se lograra identificar factores alterados que aumenten la probabilidad de presentar el hipogonadismo. Hasta el momento es controversial el manejo hormonal sustitutivo (estrógenos y testosterona) en adultos con ERC; pero si demostramos que desde etapas pediátricas, se presenta una frecuencia alta de Hipogonadismo y sus factores de riesgo, (hiperprolactinemia, desnutrición, uremia...), se podría en un futuro valorar el inicio temprano de terapia para mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones a largo plazo.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Identificar los factores hormonales relacionados a la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Describir la frecuencia de alteraciones puberales en pacientes adolescentes con ERC
3. Describir el perfil hormonal en pacientes adolescentes con ERC

HIPÓTESIS GENERAL

La hiperprolactinemia, desnutrición o uremia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de retraso puberal en pacientes con ERC con un OR de 2.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicio de Nefrología del hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Diseño del estudio:

Estudio de cohorte prospectivo.

Universo de estudio: Pacientes con ERC, atendidos en el servicio de Nefrología
Pediátrica.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos
2. Con edad > 10 años
3. Que se encuentren con ERC estadio 4 y 5.
4. Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Que el paciente no presente inicio del desarrollo puberal como parte de las variantes normales
2. .Estudios de laboratorio y/o gabinete incompletos

Criterios de eliminación

1. Perder el seguimiento o no tener laboratorios completos durante el seguimiento

Tamaño de la muestra

La hiperprolactinemia, desnutrición o uremia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de retraso puberal en pacientes con ERC con un OR de 2.

Con un nivel de confianza de 95% y una potencia del 80%

Se obtiene una muestra de 18 sujetos por grupo.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el paquete estadístico EPIDAT versión 3.1

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

1. Alteraciones puberales.

VARIABLE DEPENDIENTE

1. Alteraciones hormonales.

VARIABLE DE CONFUSIÓN

1. Edad cronológica.
2. Edad ósea.
3. Índice de masa corporal.
4. Etapa puberal.
5. Tiempo de evolución de la ERC.
6. Nivel sérico de urea.
7. Nivel de hemoglobina.
8. Nivel sérico de fósforo.
9. Nivel sérico de Hormona Paratiroidea.
10. Uso Agentes estimulantes de la eritropoyesis.

DESCRIPTIVAS

1. Etiología de la enfermedad renal crónica.
2. Leptina y receptor de leptina

Definición de las variables

ALTERACIONES PUBERALES

Definición operacional:

- **Retraso puberal:** en varones a los 14 años, Tanner 1 que equivale a ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) y en las niñas ausencia de la telarca a los 13 años de edad (8), Además de determinación de LH basal < 0.6 μ U/ml, más LH post estímulo < 5 μ U/ml (47), estradiol <5pg/ml o testosterona <1.75 ng/mL y FSH en límites bajos de acuerdo al punto de corte del estándar del laboratorio.
- **Hipogonadismo:** pacientes con estadio de Tanner 2 o más con determinación de estradiol <10pg/ml o testosterona <1.75 ng/mL
- **Amenorrea primaria:** ausencia de menarca a los 14 años de edad con ausencia de caracteres sexuales secundarios o ausencia de menarca a los 16 años con presencia de caracteres sexuales secundarios.
- **Amenorrea secundaria:** ausencia de menstruación por más de 3 ciclos o ausencia de menstruación por más de 6 meses en mujeres previamente con ciclos menstruales irregulares.

- **Alteraciones menstruales**

- Sangrado uterino anormal crónico se definió como la presencia de un sangrado uterino anormal por lo menos durante 4 a 6 meses con incremento en los intervalos (< 24 días), duración (>8 días) o cantidad (> 6 toallas por día).
- Sangrado uterino anormal agudo definido como un episodio único de hemorragia uterina severa que es suficiente para requerir intervención inmediata para evitar mayor pérdida de sangre.
- Hemorragia intermenstrual fue definida como el sangrado uterino que ocurre entre ciclos menstruales regulares(21,22).

Escala de medición: cualitativa y cuantitativa

ALTERACIONES HORMONALES

Definición operacional:

- Síndrome de eutiroideo enfermo: presencia de niveles bajos de triyodotironina (T3) y niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) normal(60).
- Hipotiroidismo subclinico: presencia de TSH elevada (entre 6mu/ml y 9.9mu/ml) y hormonas tiroideas libres en niveles normales(61).
- Hipotiroidismo: presencia de niveles bajos o normales de hormonas tiroideas libres y TSH >10mu/ml.
- Disfunción ovárica: se encuentra la relación LH/FSH de 2:1 o mayor.
- Hiperprolactinemia: los niveles de prolactina son mayores a 25 ng/ml(62).

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición:

- Hipotiroidismo subclínico
- Hipotiroidismo
- Disfunción ovárica
- Hiperprolactinemia

Las hormonas se midieron en suero a través del catéter venoso central para hemodiálisis y se tomo muestra periférica para pacientes diálisis y pre diálisis.

EDAD CRONOLOGICA

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos referida por el tutor del paciente.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición:Años.

EDAD OSEA

Definición operacional: Edad ósea (Radiografías AP de mano no dominante) evaluándola a través de la técnica de Greulich and Pyle(63).

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

DESARROLLO PUBERAL

Definición operacional: Grado de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner(64) a través de la exploración física de los pacientes.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: 1, 2, 3, 4, 5

SZ DEL IMC

Definición operacional: Se registro al momento del ingreso al estudio, como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y este valor se comparo con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente.

Escala de medición: Cuantitativa

Unidad de medición: Puntaje de score Z y estratificar a las pacientes con IMC <84 centil y >85 centil.

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definición operacional: Causa que condicionó la lesión renal progresiva y tomándose del registro como etiología de la ERC a la establecida en el expediente clínico por el servicio de Nefrología Pediátrica.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición:

- Indeterminada
- Tubulopatía
- Glomerulopatía
- Malformación de vías urinarias
- Alteración inmunológica
- Enuresis primaria

NITRÓGENO URÉICO

Definición operacional: Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es el producto final mayoritario del metabolismo nitrógeno proteico en los seres humanos, su elevación es por la alteración de la función renal. Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: infante: 5-18 mg/dl; adultos: 6-20 mg/dl de acuerdo a la edad

CALCIO

Definición operacional: El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y se combina con el fósforo para formar fosfato de calcio en los huesos y dientes. Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación del estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: 24 meses – 12 años: 8.8-10.8 mg/dl; 12-18años: 8.4-10.2 mg/dl

FOSFORO

Definición operacional: Un elemento no metálico que tiene el símbolo atómico P, número atómico 15 y peso atómico 31. Es un elemento esencial que participa en

una amplia variedad de reacciones bioquímicas. Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: **3-9 años: 3.2-5.8 mg/dl; 10-15 años: 3.3-5.4 mg/dl; >15 años: 2.4-4.4 mg/dl**

HEMOGLOBINA

Definición operacional: Las proteínas portadoras de oxígeno de los eritrocitos. Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición:g/l

Valores normales: **6-12 años 11.5-12 g/dl; 12-15 años 12-13 g/dl; 15-18 años hombres 13-14.5 g/dl; 15-18 años mujeres 12-13.5 g/dl**

PARATHORMONA

Definición operacional: Una hormona polipeptídica (84 residuos de aminoácidos) secretada por las glándulas paratifoideas que desempeña el papel esencial de mantener los niveles intracelulares de calcio en el cuerpo. La hormona paratiroidea aumenta el calcio intracelular promoviendo la liberación de calcio de los huesos, aumenta la absorción intestinal de calcio, aumenta la reabsorción tubular renal de calcio y aumenta la excreción renal de fosfatos.

Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: pg/ml

Valores normales: para KDOQI V 200-300 pg/ml

VITAMINA D

Definición operacional: Pro hormona con acción relacionada en el metabolismo mineral óseo, equilibrio del fósforo y calcio, secreción y efecto de la insulina, función endotelial, regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, control del ciclo celular y apoptosis, auto tolerancia inmunológica.

Se registro del expediente el valor más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/ml

Valor normal: > 20 ng/ml

LEPTINA SÉRICA

Definición operacional: **Nivel sérico de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de ven punción medido por** Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa de Leptina en suero y plasma humanos (Leptin ELISA [DY398] de marca comercial RnDSystems)

Escala de medición: cuantitativa continúa

Unidad de medición:**ng/ml**

RECEPTOR DE LEPTINA (OB-R)

Definición Operacional. **Niveles del receptor de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunciónmedido por** Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa del receptor de leptina en suero y plasma humanos

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: **ng/ml**

DETERMINACIÓN DE ESTUDIOS HORMONALES

Medición de niveles de hormonas estimulante de tiroideas, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, estradiol, testosterona y prolactina

La hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH), el estradiol, la testosterona, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina y tiroxina se midieron por inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA). Todos los experimentos de ECLIA se determinaron usando COBAS 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianápolis, IN, EE.UU.) en duplicado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

La leptina (Human LeptinDuo Set, DY 398) y el receptor de leptina (Human LeptinDuo Set, DY 398) se midieron a través de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (R & D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). Todos los análisis de ELISA se determinaron en Instrumentos Multiskan EX, MTX LabSystems Inc. por duplicado según lo recomendado por el fabricante.

El coeficiente de variación intra e inter-ensayo para todas las mediciones fueron <7%, respectivamente. También se incluyó una curva de estandarización para cada ensayo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Los pacientes se seleccionarán del servicio de Nefrología Pediátrica con los criterios de inclusión y exclusión.
2. Los datos de los pacientes se capturarán en una hoja de recolección por cada paciente que contiene las variables descritas. (Anexo1).
3. A los padres de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les solicito su participación en el estudio. Para ser incluidos, los padres firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 2), mientras que a los adolescentes se les solicito una carta de asentimiento informado (Anexo3).
4. A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les realizó somatometria completa que incluyo peso, talla, porcentaje de grasa corporal.
5. Además se les realizó determinación del perfil hormonal habitual (LH, FSH, TSH, EE, TT), además de edad ósea por medio de una radiografía de la mano no dominante.
6. Se evaluó el estadio de Tanner, así como interrogatorio sobre el inicio de la pubertad y los ciclos menstruales, en caso de las pacientes que ya habían presentado menarca.
7. A las adolescentes que ya habían presentado menarca, se les dio un calendario menstrual para ir registrando los ciclos menstruales, con los cuales, junto con el interrogatorio realizado, se identificaron el patrón menstrual.

8. Con respecto al cambio de voz, se interrogó a los varones esta variable, así como a sus familiares cercanos (padres) si habían notado cambio de la voz. Esto como parte del desarrollo puberal.
9. Del expediente, se registro la determinación de calcio, fosforo, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, urea, hemoglobina y tipo de sustitución dialítica que llevaban en el momento de la recolección de datos.
10. Se registraron los medicamentos que los pacientes estaban recibiendo.
11. Se les dio seguimiento durante 6 meses para verificar la evolución del estadio de Tanner, así como las regularidades menstruales en las mujeres que ya habían presentado menarca, esto con la finalidad de identificar a los casos de los controles en forma correcta.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva basal: De tipo descriptivo de acuerdo con la escala de medición de cada variable. Para las variables con escala de medición cuantitativa se presentaron como mediana, y valores mínimo y máximo. En el caso de las variables cualitativas, se expresan con porcentajes y frecuencias simples.

Análisis comparativo: Se dividió a los pacientes en 2 grupos: aquellos con y sin alteraciones puberales.

Para comparar las variables cuantitativas entre los grupos se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney y para las variables cualitativas se aplicó la prueba exacta de Fisher

Se utilizó paquete estadístico STATA versión 12.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se ha procurado que disminuir los riesgos del estudio al tomar el 80% de las muestras sanguíneas al mismo tiempo que los estudios habituales que se solicitan a estos pacientes durante su seguimiento. Se solicitó la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a los pacientes mayores de ocho años (Anexo).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación identificar los factores de riesgo relacionados a la presencia de retraso puberal. Aquellos pacientes que detectados con

alteraciones en los estudios realizados, se le informo a su médico tratante de nefrología, para dar seguimiento a la alteración identificada.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se maneja en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. De igual forma, los resultados del estudio publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

Condiciones en las cuales se solicito el consentimiento:

El consentimiento informado se solicito por el investigador responsable, una vez que se confirmo que el paciente cumplía con los criterios de selección. Los médicos tratantes de nefrología dieron los datos de los pacientes, al investigador responsable, para que contactaran a los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consistía el estudio y solicitarlos su consentimiento informado. Es de señalar que el investigador responsable del estudio, no formo parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitaron a todos los pacientes con el diagnóstico de ERC referidos de la Consulta Externa del Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMN XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación:

El protocolo fue sometido a los Comités de Investigación y Ética locales de la UMAE Hospital de Pediatría CMN XXI.

6/12/2018 SIREL/CIS

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Jueves, 06 de diciembre de 2018.

M.C. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TERAPIA SUSTITUTIVA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-073

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YANEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

RESULTADOS

En el periodo de junio del 2018 a abril del 2019 se identificaron un total de 83 pacientes pediátricos mayores de 10 años de edad con diagnóstico de ERC.

Se excluyeron a 14 pacientes del estudio: cinco pacientes no tuvieron los estudios de laboratorio completos, mientras que tres pacientes todavía se encontraban en Estadio de Tanner 1, que por la edad (mujeres de 10 años, y hombres de 12 años), de acuerdo a la variabilidad normal del inicio de la pubertad, todavía se encontraban en límites normales para no iniciarla, además de tener una edad ósea acorde a la cronológica.

Finalmente se incluyeron un total de 69 pacientes al estudio.

Descripción general de los pacientes incluidos (n=69)

La mediana para la edad fue de 14 años, con una mediana para la edad ósea de 13.5 años, lo cual refleja que en la mayoría de los casos presentaban una edad ósea retrasada.

Hubo un predominio del sexo femenino en el 55.07% de la población analizada y el sexo masculino el 44.92%. Con respecto al estado de nutrición podemos documentar que la mediana del Z score del IMC fue de 0.86 lo cual equivale aproximadamente a una percentil 10 de la población, que nos indica un estado de nutrición en límites bajos. Sin embargo, por las limitaciones que puede tener el IMC se realizó determinación del porcentaje de grasa corporal en donde

observamos que en las mujeres hubo una gran variabilidad con un mínimo de 8.6% que nos indica desnutrición. (Tabla 1)

La mediana de la edad al diagnóstico de la ERC fue de 14 años, y analizando mejor esta condición, se diagnosticaron de ERC (n=69) después de los 11 años de edad. (Tabla 1).

Con respecto a la etiología la más frecuente fue de tipo uropatía en el 34.78% (n=24), la indeterminada 21.73% (n=15), seguida de la glomerulopatía 18.84% (n=13), tubulopatía 7.24% (n=5), enuresis primaria (8.69% n=6) y un pacientes por etiología inmunológica 8.69% (n=6). (Tabla1)

Tabla 1. Características generales de 69 pacientes adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC).		
		Mediana (min-max) n=69
Edad (años)		14 (10-17)
Edad ósea (años)		13.5 (6-18)
Sexo*	Femenino	38 (55.07 %)
	Masculino	31 (44.92%)
Peso (kilogramos)		36.8 (17- 67.2)
Talla (centímetros)		146 (102-171)
Z score IMC		0.86 (-3.78 – 1.9)
Porcentaje de grasa corporal n=62	Total	62
	Femenino 35 (57.37%)	2 5 (8.6 –41.3)
	Masculino 27 (44.26%)	18.9 (11.4-35.2)
Edad al diagnóstico de la ERC		11 (0.9- 16)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)		11 (0-122)
Etiología*	Glomerulopatía	13 (18.84)
	Tubulopatía	5 (7.24)
	Inmunológica	6 (8.69)
	Enuresis Primaria	6 (8.69)
	Uropatía	24 (34.78)
	Enfermedad quística	2 (2.89)
	Indeterminada	15 (21.73)

*Frecuencia (%)

Descripción de las características de la funcionalidad renal

Dentro de la funcionalidad renal en la población estudiada se identificó que el 57% presentaba un estado de uremia importante secundario a la ERC terminal. El estado anémico se reportó una mediana de Hb de 10.8grdl, correspondiente a un estado anémico del 40% de la población. En cuanto al metabolismo mineral óseo se reportó hipoparatiroidismo secundario en un 46 %, reportando una mediana de PTH de 427 pg/dl. La cinética de la urea se midió en el 55% de la población, reportando mediana de KtV de 1.33 que se correlaciona con KtV ideal mayor a 1.2 (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la funcionalidad renal de 69 pacientes adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC).	
	Mediana (min-max) n=69
Hemoglobina (gr/dl)	10.8 (5.2-15.3)
Anemia*	40 (57.9)
Urea (mg/dl)	104.1 (19.1- 364)
Uremia*	57 (82.60)
Paratohormona (pg/dl)	427 (0.95-2500)
Paratohormona alterada*	46 (66.66)
Calcio (mg/dl)	9.2 (4.6-11.1)
Hipercalcemia *	3 (4.34)
Fosforo	5 (1.68- 11.1)
Hiperfosfatemia*	32 (50)
Vitamina D	19 (3.5- 58)
Vitamina D alterada*	33 (51.56)
KT/V (n=38)	1.33 (0.51-1.5)
KT/V alterado (n=38)*	23 (60.52)

*frecuencia (%)

Descripción del perfil hormonal en los pacientes con ERC

En la tabla 3 al analizar los estudios hormonales que al momento contábamos, se pudo observar una frecuencia de disfunción tiroidea (tres con hipotiroidismo subclínico y 2 con hipotiroidismo clínico) en el 7.25% y elevación de prolactina (>50pg/ml) en el 17.4% de los sujetos.

Tabla 3: Perfil hormonal y sus alteraciones en los pacientes con ERC incluidos en el estudio	
	Mediana (min-max) n=69
Hormona luteinizante(LH)(μ U/ml)	3.83 (0.07-45)
Hormona folículo estimulante(FSH)(μ U/ml)	3.59 (0.1-44.24)
Estrógenos	34.8 (1-123)
Testosterona	1.78 (0.01-8.37)
Prolactina (pg/dl)	19 (8-529)
Hiperprolactinemia (>50pg/dl)*	12 (17.4)
Hormona estimulante de tiroides (TSH) (μ U/ml)	2(0.03 – 11.5)
Tiroxina total (T4t)(μ g/dl)	7.86 (0.03- 11.19)
Tiroxina libre (T4l)(ng/dl)	1.12 (0.08- 8.14)
Triyodotironina total (T3t)(ng/dl)	1.32 (0.28 – 109.24)
Triyodotironina libre (T3l)(pg/ml)	2.96 (1.18– 5.27)
Disfunción tiroidea*	5 (7.25)
Leptina	4.68 (0.58 – 7)
Receptor de leptina	0.54 (0.0- 70.79)

*frecuencia (%)

Descripción del desarrollo puberal y sus alteraciones en los pacientes con ERC

Al describir el desarrollo puberal, en la Tabla 4 podemos observar que el 34.7% de los pacientes presento Tanner mamario estadio 2 y Tanner genital estadio 3 que corresponde el 34.78%. En ambos grupos el desarrollo mamario se encontró en estadio 2, y la presencia de vello púbico se encontró en ambos grupos en estadio 3. En el grupo de mujeres se observó que más de la mitad 65.78% habían presentado menarca (Tabla 4).

Tabla 4. Desarrollo puberal en los pacientes incluidos con ERC				
		Todos n=69	Mujeres n= 38	Hombres n=31
		Frecuencia (%)		
Tanner mamario/genital	1	20(28.9)	5(13.15)	5(16.12)
	2	24(34.7)	17(44.73)	10(32.25)
	3	16(23.1)	8(21.05)	8(25.80)
	4	9(13.0)	8(21.05)	8(25.80)
	5	0 (0)	0(0)	0(0)
Tanner púbico	1	16(23.1)	8(21.05)	8(25.80)
	2	21 (30.43)	13(34.21)	8(25.80)
	3	24(34.78)	14(36.84)	10(32.25)
	4	8(5.79)	3(7.89)	5(16.12)
	5	0(0)	0(0)	0(0)
Menarca			25(65.78)	

Al analizar las características físicas de los pacientes, evaluación del calendario menstrual en las mujeres adolescentes y corroborándolo por el perfil hormonal, se identificó que 26 pacientes (37.6%) de los pacientes presentaron algún tipo de alteración en la pubertad.

En cuanto a las alteraciones puberales observadas, se identificó que 14 varones, 45.1% de la población masculina del estudio tuvo alteración en la pubertad. Cuatro varones (28.6%) presentaron volumen testicular menor a 4 ml, asociado a una

edad cronológica de 12, 14, 14, 14 y una edad ósea retrasada por 3, 2, 2, 2 años, respectivamente; diez sujetos (76.9%) tuvieron niveles de testosterona menor a 1.75 ng/dl, con LH y FSH en límites bajo y un volumen testicular mayor a 10cc. Ante estos datos se diagnosticó la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico en estos trece pacientes varones. Durante el seguimiento a 6 meses de los pacientes, no se identificó algún paciente con otra alteración puberal.

Con respecto al grupo de mujeres, al inicio del estudio se identificó que una paciente (8.3%) tuvo retraso en el inicio de la pubertad (ausencia de desarrollo puberal con una edad cronológica de 14 años, y una edad ósea retrasada por 4 años), una paciente (7.7%) presentó amenorrea primaria y otra paciente tuvo amenorrea secundaria (ausencia de menstruación por 7 meses); a estas 3 pacientes se corroboró que los niveles de estradiol eran menores de 10pg/ml y LH y FSH en límites bajos, lo cual corresponde a hipogonadismo hipogonadotrófico. Cinco (61.5%), a través del calendario menstrual se corroboró sangrado uterino anormal, con intervalo en los ciclos menstruales entre 90 y 120 días. Durante el seguimiento a 6 meses se reportó que cuatro pacientes, que al inicio del seguimiento estaban sin alteraciones, tuvieron sangrado uterino anormal (dos con incremento en la duración del sangrado, de 7 y 10 días, respectivamente, y dos pacientes con incremento en el intervalo de las menstruaciones, de 45 y 50 días, respectivamente). En total, podemos decir que en el grupo de pacientes femenino identifico 12 pacientes que corresponden el 31.6% de la población femenina.

En la Tabla 5 podemos observar la comparación entre datos bioquímicos de la funcionalidad renal y su sustitución entre los pacientes con y sin alteraciones puberales, en donde observamos que la uremia presentó diferencia entre los grupos. El único parámetro que demostró ser diferente fueron los niveles séricos de calcio, sin embargo, al realizar el análisis de acuerdo a la proporción de sujetos con calcio alterado entre los grupos, no hubo diferencia. Siguiendo el mismo camino del metabolismo óseo en estos pacientes, hubo una tendencia a ser diferente las cifras de la PTH entre los grupos, sin una significancia estadística. (Tabla 5)

Tabla 5. Comparación de las características de la funcionalidad renal entre adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) y la presencia o ausencia de alteración puberal			
	Con alteración puberal n= 26	Sin alteración puberal n= 43	
	Mediana (Min-Max)		p
Hemoglobina (gr/dl)	10.2 (7.4-15.3)	11.2 (5.2-14.8)	0.476
Anemia*	18 (69.23)	29 (67.44)	0.548
Urea (mg/dl)	89.1 (19.1-173)	104.1 (24.5-364)	0.321
Uremia*	23 (96.15)	41(95..34)	0.684
Paratohormona (pg/dl)	427 (0.95- 2410)	453 (25.7-2500)	0.975
Paratohormona alterada*	17(65.38)	27(62.7)	0.519
Calcio (mg/dl)	9.1 (7.4-10.3)	9.1 (4.6- 11.1)	0.464
Hipercalcemia *	1(3.84)	9(20.93)	0.131
Fosforo	4.87 (1.7-9)	5.2 (1.68- 11.5)	0.790
Hiperfosfatemia*	15(57.69)	23 (53.4)	0.465
Vitamina D	(6.3-56)	19.1 (3.5-58)	0.886
Vitamina D alterada	10 (38.46)	16 (37.2)	0.529
KT/V alterado (n=14) (n=29)*	10(71.42)	21(72.41)	0.969

*frecuencia (%)

Por otro lado, al analizar los medicamentos que los pacientes consumieron, todos recibieron estimulante de la eritropoyesis (eritropoyetina), así mismo calcitriol,

calcio y sustitutos o medicamento para mejorar el metabolismo óseo alterado propio de la ERC, y con respecto a la administración de glucocorticoides, en ambos grupos el 20% de los pacientes lo recibían, por lo que podemos decir que con respecto a los medicamentos no hubo diferencia entre los grupos.

Descripción del perfil hormonal entre los pacientes con y sin alteraciones puberales.

Al realizar el análisis del perfil hormonal de la proporción de los sujetos con alteración puberal y sin alteración, el perfil tiroideo en ambos grupos no se demostró diferencia. (Tabla 6).

De los niveles de EE entre las mujeres con y sin alteraciones puberales, pudimos observar que hubo diferencia entre los grupos (sin alteración n=43 mediana 27.1 pg/ml [37-74 pg/ml] vs con alteración n= 26 mediana 59 pg/ml [11-123 pg/ml] p=0.210), mientras que los niveles de TT fueron menores en los pacientes con alteración puberal, esto debido a que de acuerdo a los niveles de testosterona y los datos clínicos se clasificaron a los pacientes varones (sin alteración n= 43 mediana 2.8 ng/ml [1.7-8.3 ng/ml] vs con alteración n= 26 mediana 0.2 ng/ml [0.44-0.95 ng/ml] p=0.003). (Tabla 6)

Tabla 6: Comparación del perfil hormonal de adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) y la presencia o ausencia de alteración puberal			
	Con alteración puberal n= 26	Sin alteración puberal n= 43	
	Mediana (min-max)		
Hormona luteinizante (LH)(μ U/ml)	2.47 (0.1–45.34)	4.14 (0.07–30.57)	0.472
Hormona folículo estimulante (FSH)(μ U/ml)	3.93 (0.1–44.24)	3.19 (0.1–7.98)	0.911
Estrogenos	59 (5–123)	27.1 (1- 95.3)	0.210
Testosterona	0.2 (0.01-6.98)	2.8 (0.02-8.37)	0.003
Prolactina (pg/dl)	19.1 (8-529)	19 (8.3-247)	0.125
Hiperprolactinemia (>50pg/dl)*	9 (34.62)	3 (9.98)	0.005
Hormona estimulante de tiroides (TSH) (μ U/ml)	1.84 (0.41 – 11.5)	2.36 (0.03 –6.57)	0.862
Tiroxina total (T4t)(μ g/dl)	7.53 (0.61 – 11.19)	7.81 (0.03 – 10.86)	0.771
Tiroxina libre (T4l)(ng/dl)	1.08 (0.59-1.54)	1.22 (0.08-8.14)	0.248

Triyodotironina total (T3t)(ng/dl)	1.35 (0.28- 107.27)	12 (0.63- 109.24)	0.410
Triyodotironina libre (T3l)(pg/ml)	2.83(1.18- 3.73)	2.8 (1.54- 5.27)	0.484
Disfunción tiroidea*	3 (11.54)	2 (4-65)	0.272
Leptina	4.44 (0.58- 7.0)	4.44 (1.26- 6.63)	0.960
Receptor de leptina	1.35 (0.05- 70.79)	0.36 (0.05- 52.67)	0.475

*Frecuencia (%)

Para poder identificar si la hiperprolactinemia era un factor de riesgo para presentar retraso puberal a 6 meses de seguimiento en los pacientes con ERC, independientemente a otros factores que en los resultados presentaron una tendencia a ser diferentes entre los grupos, se decidió realizar un análisis de regresión logística multivariado.

En el análisis se demostró que la hiperprolactinemia (OR=10.36 IC95% 1.70 a 63.14 p=0.11) es un factor de riesgo para la presencia de alteraciones puberales, mientras que el porcentaje de grasa, se consideró como un factor protector (OR=0.88 IC 0.80 a 0.98 p=0.020) (Tabla 7).

Tabla 7 : Análisis de regresión logística para identificar los factores que influyen sobre la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC (n=61)			
	OR	IC 95%	p
<i>Hiperprolactinemia (>50pg/dl)*</i>	10.36	1.70 a 63.14	0.011
Disfunción tiroidea*	4.67	0.54 a 40.03	0.159
Grasa corporal (%)	0.88	0.80 a 0.98	0.020
Hipercalcemia	0.16	0.017 a 1.55	0.116

DISCUSIÓN

En los pacientes con ERC del Hospital Pediátrico IMSS siglo XXI que llevan seguimiento en el servicio de Nefrología Pediátrica se identificó una frecuencia del 37% con alteraciones puberales en un periodo de 6 meses de seguimiento, se estudió a la población mayores de 10 años con ERC en estadio terminal considerándose pacientes con y sin terapia de remplazo (diálisis peritoneal, hemodiálisis y pre diálisis).

En la distribución de la población se identificó que de los pacientes varones presentaron una frecuencia de alteración puberal del 45%, mientras que las mujeres tuvieron una frecuencia del 31%. En comparación con la literatura reportada la frecuencia de alteración puberal identificándose como retraso puberal se ha reportado en mayor porcentaje en pacientes masculinos (8,11) semejante a lo encontrado en estudios previos.

En las características somatométricas, se identificó que el porcentaje de grasa corporal fue diferente entre los pacientes con y sin alteraciones puberales, reportándose mayor en pacientes sin alteraciones, esto se relaciona a los niveles de leptina que se han considerado estimulantes de las hormonas liberados de gonadotrofinas. Hay considerable heterogeneidad metabólica entre los diferentes depósitos adiposos. Por lo tanto, las proteínas secretadas por tejido adiposo están activamente involucradas en la homeostasis de energía y la regulación de la función neuroendocrina autonómica, el papel endocrino del tejido adiposo está mejor caracterizado por la leptina. La deficiencia total de leptina o insensibilidad causa hipofagia y una variedad de anomalías neuroendocrinas (56).

No hubo diferencia en la funcionalidad renal entre los pacientes con y sin alteraciones puberales. En cuanto a la comparación de la funcionalidad renal en pacientes que se identificaron con alteración puberal y sin esta, no se documentó relevancia en el estado urémico, metabolismo mineral óseo y estado anémico, cabe mencionar que el estado de urea únicamente con niveles séricos no es la evaluación idónea de la funcionalidad renal en pacientes con terapia de reemplazo renal, ya que lo recomendado por las diferentes guías internacionales se hace referencia a la medición de KtV (K eliminación de urea en el dializador, “t” periodo de tiempo que dura cada tratamiento y “V” es el volumen de líquido en el cuerpo). Haciendo la evaluación de la cinética de la urea. En la población evaluada solo se lo logro la medición de este parámetro en el 55% el resto no conto con esta medición.

La pubertad retrasada, especialmente en los varones, puede conllevar importantes repercusiones psicosociales. En una época de extremada sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante para la autoestima del sujeto, la falta de desarrollo puberal y la talla baja, que frecuentemente acompaña al retraso puberal. Como consecuencia, es frecuente que los pacientes desarrollen una mala imagen de sí mismos, baja autoestima, conductas depresivas y tendencia al aislamiento y a una cierta agresividad, alteraciones que, en ocasiones, pueden desembocar en fracaso escolar, problemas familiares y sociales graves, en este caso el mal apego de la terapia de sustitución renal. Por otra parte y no menos importante, la pubertad puede tener, también,

repercusiones físicas, sobre la masa ósea (masa ósea disminuida por el retraso en la aparición de los esteroides sexuales) y pérdida de talla final.

Retraso puberal secundario a patología crónica son lo suficientemente importantes en gravedad y duración, repercuten de un modo negativo sobre el crecimiento y la maduración. Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal en las patologías crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad en este estudio se documentó que la hiperprolactinemia fue mayor en los pacientes con alteraciones puberales condicionado Hipogonadismo hipogonadotrófico, esta hiperprolactinemia se correlaciona con lo reportado en estudios previos, siendo secundaria la producción aumentada y disminución en los mecanismos de eliminación ya que su metabolismo está relacionado a la funcionalidad renal.

Se ha determinado múltiples factores contribuyen a la hiperprolactinemia, existe estudios en pacientes adultos donde se corroboró que el aclaramiento plasmático de esta hormona está determinado a nivel hepático y renal, siendo esto relevante en los pacientes con ERC en terapia de remplazo donde no se logra este aclaramiento. Otro factor que contribuye a este trastorno es el hipoparatiroidismo secundario y la deficiencia de nutrientes como el zinc que favorecen la regulación en la secreción de PTH.

La hiperprolactinemia, perturba la función del eje hipotálamo hipófisis gonadal fundamentalmente a dos niveles: Hipotalámico: Determina disturbios en la concentración de dopamina inhibiendo la secreción de GnRH, ocasionando alteraciones menstruales. Ovárico: Inhibe la síntesis de andrógenos mediada por

LH, la actividad de la aromatasa y, por consiguiente, la síntesis de estrógenos. Además, favorece la atresia folicular por aumento en la producción del factor inhibidor de la meiosis e inhibe la síntesis de progesterona. Como resultado final se produce un estado de anovulación crónica e hipogonadismo, que pueden determinar alteración en el desarrollo puberal. En el género masculinos de una forma similar a las mujeres la hiperprolactinemia también afecta el eje hipotálamo hipófisis gonadal a dos niveles: Hipotalámico: La hiperprolactinemia inhibe la secreción de GnRH por aumento del tono dopaminérgico. Inhibe la secreción pulsátil de LH y FSH y sobre todo los niveles plasmáticos de LH y por ende disminuyen la secreción de testosterona y arresta la espermatogénesis. También se sugieren una acción directa de la hiperprolactinemia a nivel de las células de Leydig suprimiendo la secreción de testosterona (61).

Por otro lado, se observó la presencia de disfunción tiroidea tuvo una tendencia a ser un factor de riesgo para alteraciones puberales en nuestros pacientes (Disfunción tiroidea OR=4.67 IC95% 0.54 a 40.03 p=0.159); esto debido a que la ERC afecta el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides y el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Generalmente se encuentra la concentración de TSH normal o elevada pero la respuesta para la liberación de la Hormona liberadora del Tiroides es baja. La alteración tiroidea que más se encuentra en ERC es el síndrome de T3 bajo; la reducción de T3 se ha asociado a una disminución de la síntesis periférica de T3 a partir de T4, la acidosis metabólica crónica y la presencia de citocinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral- alfa y la

Interleucina-1 pueden contribuir a este efecto. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73m² es del 18% (58).

Los niveles de T4 libre pueden encontrarse altos secundarios al efecto de la heparina usada como anticoagulante durante el tratamiento con hemodiálisis, que inhibe la unión de T4 a sus receptores periféricos. La prevalencia de hipertiroidismo en pacientes con ERC es similar a la de la población en general (aproximadamente 1%), pero ha sido considerado una de las causas de la anemia resistente a agentes estimulantes de la eritropoyetina en pacientes con hemodiálisis (59).

El Síndrome del Eutiroideo Enfermo caracterizado por la disminución de T3 total y niveles normales de T4 y TSH es también comúnmente encontrado en pacientes con ERC. En la ERC se disminuye el aclaramiento de T3 libre, así como también hay una redistribución de esta hormona del espacio intravascular hacia el espacio extravascular con un aumento en la captación celular (59).

En pacientes con hemodiálisis el 20% puede presentar TSH >5mU/L pero <20mU/L sin reportarse como hipotiroidismo. La alteración tiroidea que más se reporta es la disminución de T3 libre que se asocia a acidosis sistémica y tiempo de diálisis. Se ha sugerido que mientras una concentración más baja de T3 total es más alto el nivel de inflamación y el estado nutricional es más pobre así como la función cardíaca aumentando la mortalidad cardiovascular (60).

Las hormonas tiroideas han demostrado un gran papel para el buen funcionamiento adrenal y gonadal. Se ha reportado que el hipotiroidismo puede

producir desórdenes menstruales como amenorrea primaria o secundaria o esterilidad. Atsushi en 2004 realizó un estudio comparando ratas hipotiroideas y eutiroideas donde reportó una disminución significativa en el peso adrenal y en la concentración plasmática de esteroides sin encontrar diferencia en la concentración de testosterona. La concentración de LH también se encontró disminuida en las ratas hipotiroideas.

En la mayoría de los casos, un cierto componente de malnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades) suele estar presente, lo que condiciona unas modificaciones hormonales de adaptación que afectan, sobre todo, al eje GH-IGF-1 (resistencia parcial a la acción de la GH, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y al eje HHG (retraso puberal secundario a hipogonadismo hipogonadotropo funcional transitorio).

La patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan, habitualmente, un retraso de edad ósea de 1 a 4 años. Una talla normal-baja, con ralentización reciente y edad ósea inferior a 11 años en una niña y a 13 años en un varón es muy sugerente de retraso puberal simple; por el contrario, la ausencia de signos puberales a una edad ósea de más de 11 años en las niñas y de más de 13 años en los niños es muy sugerente de Hipogonadismo (57). En este estudio se reportó una mediana para la edad de 14 años, con una mediana para la edad ósea de 13.5 años, lo cual refleja que en la mayoría de los casos presentaban una edad ósea retrasada correspondiente a alteración puberal.

El análisis de la hiperprolactinemia y el porcentaje de grasa se corroboró que son factores que influyen sobre presentación de alteraciones puberales en pacientes

con enfermedad renal crónica, considerándose hiperprolactinemia un factor de riesgo y el porcentaje de grasa factor protector.

Con estos resultados, recomendamos que a todos los pacientes mayores de 10 años con ERC estadio IV y V se debe realizar exploración física extensa incluyendo determinación de estadio de Tanner y correlacionar bioquímicamente con perfil hormonal a fin de identificar precozmente factores que alteran el desarrollo puberal y dar tratamiento dirigido a la alteración identificada. Referir a servicio de endocrinología, ginecología pediátrica. Se deberá medir gonadotrofinas, prolactina, niveles de testosterona y estradiol según corresponda el sexo del paciente mayores de 10 años al diagnóstico de la ERC y 6 meses posterior al inicio de la terapia de remplazo, los pacientes que presenten alteraciones clínicas compatibles con retraso puberal se deberá medir perfil hormonal inmediatamente.

CONCLUSIONES:

- La hiperprolactinemia es el factor hormonal que influye sobre la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC a 6 meses de seguimiento.
- El porcentaje de grasa corporal, fue otro factor, no hormonal, que impacto sobre la presencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con ERC a 6 meses de seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1. Thomas R, Kalso A SJ. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care Clin Off Pr.* 2008;35:329–44.
2. Kuisson BD, Nelson PA SI. Tube feeding in children with end stage renal disease. *Min Electrolyte Metab.* 1997;23:47–60.
3. Wolf RM LD. Pubertal Development. *Pediatr Rev.* 2016;37(7):292–300.
4. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J BJ. 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;24(5):668–93.
5. Comité Nacional de Endocrinología, Escobar ME, Pipman V, Arcari A, Boulgourdjian E, Keselman A, Pasqualini T, Alonso G BM. Menstrual cycle disorders in adolescence. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):363–9.
6. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR BL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118:2245–50.
7. Hawkins S MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann NY Acad Sci.*

2008;1135:10–8.

8. Bordini B RR. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32(7):281–92.
9. Bonjour JP CT. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev.* 2014;35(5):820–47.
10. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE VK. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):590–9.
11. Zhu J CY. Fertility Issues for Patients with Hypogonadotropic Causes of Delayed Puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(4):821–34.
12. Wei C CE. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child.* 2016;101:481–8.
13. Villanueva C AJ. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014;82:213–21.
14. Trotman G. Delayed puberty in the female patient. *Curr Opin Obs Gynecol.* 2016;28:366–72.
15. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev.* 2012;22:138–59.
16. Rastrelli G, Vignozzi L MM. Different Medications for Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;30:60–78.
17. Iglesias P, Carrero JJ DJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J*

Nephrol. 2012;25(1):31–42.

18. Neuzillet Y, Thuret R, Kleinclauss F TM. Andrologic consequences of chronic renal failure: State of the art for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol*. 2016;26(15):1088–93.
19. Bao Y JK. Diagnosis and Treatment of Low Testosterone among Patients with End-Stage Renal Disease. *Semin Dial*. 2015;28(3):259–65.
20. Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI et al. Testosterone deficiency is a cause of anaemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27:709–15.
21. Türk S, Guney I, Altintepe L et al. Quality of life in male hemodialysis patients. Role of erectile dysfunction. *Nephron Clin Pr*. 2004;96:c21-7.
22. Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005;(12):372–7.
23. Biff F. Endocrine Disorders in Renal Failure. In: Elsevier, editor. *Textbook of Nephro-Endocrinology*. EUA; 2009. p. 437–9.
24. Holley J. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11:331–7.
25. Lim V, Auletta F, Kathpalia S FL. Gonadal function in women with chronic renal failure: A study of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis. *Proc Clin Dial Transpl Forum*. 1977;7:39–47.

26. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2018–23.
27. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgr Med J.* 2006;82:693–6.
28. Yılmaz D, Sönmez F, Karakaş S, Yavaşcan Ö, Aksu N, Ömürlü İK YÇ. Evaluation of Nutritional Status in Children during Predialysis, or Treated By Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. *J Trop Pediatr.* 2016;62(3):178–84.
29. Gupta A, Mantan M SM. Nutritional assessment in children with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(4):733–9.
30. Foster B LM. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:801–14.
31. Cameron JL. Nutritional Determinants of Puberty. *Nutr Rev.* 1996;54:S17-22.
32. Kuizon BD, Nelson PA SI. Tube feeding in children with end stage renal disease. *Min Electrolyte Metab.* 1997;23:306–10.
33. Kalantar-Zadeh K et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251–6.
34. F. S. Assessment for body composition in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:673–8.

35. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW DJ. Change in body composition in accordance with residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *J Ren Nutr.* 2013;23(6):438–44.
36. Wilson FP, Xie D, Anderson AH, Leonard MB, Reese PP, Delafontaine P, Horwitz E, Kallem R, Navaneethan S, Ojo A, Porter AC, Sondheimer JH, Sweeney HL, Townsend RR FHCSI. Urinary creatinine excretion, bioelectrical impedance analysis, and clinical outcomes in patients with CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2095–103.
37. Tomson R, Fridolin I LM. Lean body mass assessment based on UV absorbance in spent dialysate and dual-energy x-ray absorptiometry. *Int J Artif Organs.* 2015;38(6):311–5.
38. Garrido E, Heyser S:E, Aguilar A ML. Alteraciones de la función tiroidea en niños con insuficiencia renal crónica. *Nefrología.* 2009;29(5):449–55.
39. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K et al. Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: prevalence and clinical significance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:201–5.
40. Bjoro T, Makrid L, Wergerland R, Turtur A, Kvistborg A ST. Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150–170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:139–47.
41. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2002;87:581–8.

42. Gracapalena RC, Cavagna Neto M, Yu L, Juliano Y, Novo N, Cury M BM. Perfil hormonal sexual de mulheres em programa crônico de diálise em tratamento com eritropoietina humana recombinante. Rev Assoc Med Bras. 2003;49:418–23.
43. Baptista C. Leptina (Leptin). Acta Pediatr Port. 2002;15:281–285.
44. Moran O PM. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects – a review. Pediatr Diabetes. 2003;(4):101–109.
45. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and t. Circulation. 2003;107:1448–53.
46. Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P LL. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. Physiol Res. 2003;52(1):53–60.
47. Johnson MS, Huang TT, Figueroa-Colon R, Dwyer JH GM. Influence of leptin on changes in body fat during growth in African American and white children. Obes Res. 2001;9(10):593–8.
48. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner RA OH. Neurokinin B

and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci.* 2010;30(8):3124–32.

49. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK EC. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest.* 2011;121(1):355–68.
50. Ghazizadeh S. Lessan-Pezeshki M. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis.* 2007;1:12–5.
51. Wolf G, Chen S, Han DC ZF. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):1–11.
52. Skorzewska K, Radowicki S, Matuszkiewicz-Rowinska J S-SK. Morphological changes in endometrium of hemodialyzed women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:523–526.
53. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA BM. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424–9.

54. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M OG-ADG de T de N de la S. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:308–19.
55. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(1): 1-12.
56. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, nutrition and reproduction: timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 804-7
57. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3056-67.
58. Iglesias P and Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160:503-515). (Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, et.al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3:1296-1300.
59. Iglesias P and Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160:503-515).
60. Iglesias P and Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160:503-515). (Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et.al. Clinical and biochemical implications of low thyroid

hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262:690-701). (Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(2):204-213).

61. T.L. Martin, M. Kim, W.B. Malarkey. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 60 (1985), pp. 855-858.



**FACTORES RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN
ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y
TERAPIA SUSTITUTIVA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

Responsables del estudio:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dra. Claudia del Carmen Zepeda Martínez

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, con registro _____, porque en su hijo(a) han dejado de funcionar sus riñones y está en hemodiálisis.

Les comentamos este estudio tiene como objetivo conocer si los pacientes a los que les dejaron de funcionar los riñones y utilizan hemodiálisis, diálisis o en estado de pre diálisis como su hijo(a), pueden tener problemas en su crecimiento y desarrollo.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hijo(a) otros 60pacientes con daño renal.

La participación de su hijo es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

Procedimientos:

El estudio se realizará cada 12 meses en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Nefrología como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hijo(a) consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 5 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de una cucharada).

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que está incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hijo(a) seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible

que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias. Para medir la cantidad de minerales en su hueso, es con un aparato que es como tomar una fotografía, el cual no produce ninguna molestia.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Nefrología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso. Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de alteraciones en la pubertad y problemas de los huesos que pueden presentar pacientes como su hijo(a).

Participación o retiro

La participación de su hijo en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hijo como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hijo(a) participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como usuarios del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a).

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Nefrología y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hijo(a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo(a). La identidad de su hijo(a) será protegida y ocultada.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00hrs, de lunes a viernes con la Dra. Jessie Zurita Cruz al teléfono 5554194513.

Declaración de consentimiento informado

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hijo(a), nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del Padre de la Participante

Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y Firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante

ANEXO 3



**FACTORES RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN
ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y
TERAPIA SUSTITUTIVA**

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA MAYORES DE 8 AÑOS

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

En este estudio queremos ver como están algunas sustancias en la sangre que modifican el desarrollo de tu cuerpo y la cantidad de calcio en tus huesos.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, La Dra. Jessie N. Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 5 mililitros de sangre (una cucharada), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una báscula y te medirá tu altura.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: _____