



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Efecto de la adiposidad sobre la
predicción de estatura en pacientes
pediátricos tratados con análogos de
GnRH u hormona del crecimiento

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Pedro Medina Kuri

TUTORES:

Dra. América Liliana Miranda Loren

Dr. Miguel Klünder Klünder



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.



HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA
TUTORA DE TESIS
INVERTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS C
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. MIGUEL KLÜNDER KLÜNDER
TUTOR DE TESIS
SUBDIRECTOR DE GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DEDICATORIA

A mis padres, gracias por ser mi más grande ejemplo de vida, siempre los llevo en mi corazón y son parte de cada uno de los logros alcanzados.

A mis hermanos, por ser siempre una guía y apoyo incondicional en mi vida.

A Cristina, por ser la mujer que eres, creer en mí y estar a mi lado en todo momento.

A América Miranda Y Miguel Klünder, mi infinito agradecimiento por darme su apoyo constante, tiempo, conocimiento y asesoramiento a lo largo de este proyecto de investigación.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	2
3. ANTECEDENTES.....	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
6. JUSTIFICACIÓN.....	11
7. OBJETIVOS.....	12
8. HIPÓTESIS.....	13
9. MÉTODOS.....	13
10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	19
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
13. RESULTADOS.....	22
14. DISCUSIÓN	28
15. CONCLUSIÓN.....	30
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	30
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
19. ANEXOS.....	36

RESUMEN

Introducción. La obesidad condiciona diversos problemas de salud y puede inclusive modificar el curso del crecimiento y desarrollo en los niños. Existen padecimientos endocrinológicos en los que se puede ver comprometida la estatura adulta y cuyos tratamientos tienen dentro de sus objetivos favorecer un óptimo crecimiento; tal es el caso de pacientes con pubertad precoz, deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática. Se ha descrito que la obesidad puede afectar la respuesta a tratamientos farmacológicos y en la actualidad, existe escasa información sobre el efecto de la adiposidad en la respuesta a tratamientos como el uso de análogos de GnRH y hormona de crecimiento.

Objetivo. Evaluar el efecto de la adiposidad sobre la predicción de talla adulta en pacientes pediátricos tratados con análogos de GnRH u hormona del crecimiento.

Metodología. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el que se incluyeron 95 niñas con pubertad precoz o pubertad temprana tratadas con análogos de GnRH y un segundo grupo de 216 pacientes de ambos sexos con diagnósticos de deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática tratados con hormona de crecimiento. Se analizaron mediciones antropométricas, edades óseas y predicción de estatura de forma basal y posterior a 1 año de tratamiento. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a su condición nutricia basal (eutróficos vs sobrepeso / obesidad) y de acuerdo a los cambios en el puntaje Z del índice de masa corporal (IMC) durante el periodo de estudio. Se evaluó la respuesta en crecimiento, maduración esquelética y predicción de estatura.

Resultados. En el grupo de pacientes eutróficas tratadas con análogos de GnRH se observó un descenso en el puntaje Z de talla mientras que no se observaron cambios en las pacientes con sobrepeso u obesidad ($p=0.013$). No se observaron diferencias significativas en la maduración esquelética ni en la predicción de talla entre los grupos de acuerdo a su condición nutricia. En los pacientes tratados con hormona de crecimiento se observó mejoría en el puntaje Z de talla y en la predicción de estatura durante el periodo de seguimiento, sin diferencias entre los grupos de acuerdo a la condición nutricia basal.

Sin embargo, los pacientes que incrementaron su puntaje Z de IMC durante el año de tratamiento tuvieron un menor incremento en la predicción de talla (promedio 0.8 cm), en comparación a los que mantuvieron o disminuyeron el puntaje Z durante el seguimiento (promedio 2.8 cm, $p=0.044$). En un análisis de regresión lineal multivariado, se identificó que el incremento en el puntaje Z de IMC durante el año de tratamiento disminuye la respuesta en la predicción de estatura posterior a un año de tratamiento (beta -0.752, $p=0.003$), independientemente de otros factores asociados como el incremento en la Z de talla y la maduración esquelética.

Conclusiones. El incremento en el puntaje Z del IMC durante el tratamiento con hormona de crecimiento reduce la respuesta en la predicción de estatura en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática. No se pudo documentar un efecto de la adiposidad sobre la predicción de estatura en pacientes con pubertad precoz o pubertad temprana tratadas con análogos de GnRH.

1. INTRODUCCIÓN

En México la obesidad representa un problema de salud pública debido a su magnitud y trascendencia. De acuerdo con la información de la ENSANUT 2018, en México la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población en edad escolar en 2018 fue 35.6% (IC95% 29.7, 37.9) y en adolescentes representó 38.4% (IC95% 34.6, 39.7)¹.

El índice de masa corporal (IMC) es el parámetro antropométrico más aceptado para evaluar la condición nutricia de los pacientes. En la población pediátrica, se considera que los pacientes presentan sobrepeso cuando su percentil de IMC se encuentran entre 85 y 95, mientras que se considera obesidad cuando el IMC es mayor a percentil 95, tomando como referencia los parámetros de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés)².

La obesidad en la edad pediátrica favorece el desarrollo de problemas de salud como la hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, hígado graso, complicaciones psicosociales entre otros.³ El exceso de adiposidad durante la edad pediátrica, puede afectar el proceso de crecimiento y desarrollo de los niños. Los niños con obesidad son con frecuencia más altos para su edad, pero se ha descrito que también presentan una aceleración en la maduración esquelética con un adelanto en el cierre de las epífisis de crecimiento. Diversos sistemas hormonales participan en el crecimiento de los niños como: el eje de hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, esteroides sexuales, insulina, leptina, etc., los cuales pueden modificarse por el grado de adiposidad en los individuos.⁴ Como ejemplo de lo anterior se tiene información sobre el inicio temprano de la pubertad en niñas con obesidad. Por otra lado, diversas condiciones endocrinológicas se asocian con un bajo crecimiento e incremento en la adiposidad como lo es el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo, pubertad precoz al término del crecimiento y la deficiencia de hormona de crecimiento.⁵ Existen tratamientos para cada una de estas entidades y dentro de sus propósitos se encuentran favorecer el óptimo crecimiento y desarrollo de los pacientes.

Por otro lado, se ha descrito que la obesidad en la edad pediátrica puede afectar la farmacocinética y farmacodinamia de diversos fármacos.⁶ Considerando todo lo anterior, el interés del presente estudio es evaluar el efecto de la adiposidad sobre la respuesta al

tratamiento en padecimientos endocrinológicos como la pubertad precoz, deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática.

2. MARCO TEÓRICO

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

La pubertad precoz central resulta de una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Este proceso es similar a la pubertad fisiológica pero a una edad temprana que se considera antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños.⁷ Esta entidad afecta principalmente a las niñas y puede ser secundaria a alteraciones en sistema nervioso central o causas genéticas; sin embargo, en la mayoría de los casos no se identifica una causa subyacente y se cataloga como idiopática.

El tratamiento estándar para estas pacientes es el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Estos medicamentos derivan de una sustitución química de la molécula nativa de GnRH con afinidad por el receptor hipofisiario de GnRH, conduciendo a una desensibilización del receptor y, finalmente, a la inhibición en la secreción de gonadotropinas y regresión de los esteroides sexuales a niveles prepuberales.⁸

El objetivo principal del tratamiento es detener la progresión de caracteres sexuales secundarios y la menstruación en las niñas. Con lo anterior, se retrasa además el cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento, favoreciendo el incremento en la talla adulta, adicional a los efectos en el bienestar psicosocial. Estudios a largo plazo demuestran que los análogos de GnRH incrementan la talla final en las pacientes, sin reportarse efectos deletéreos en la salud ósea o reproductiva.⁹

A pesar de que existe un consenso generalizado sobre la edad para considerar una pubertad precoz, existe un grupo de pacientes en los que no se puede identificar el inicio del desarrollo de caracteres sexuales y son valoradas a edades mayores con un avance importante en la maduración esquelética y una estimación de inicio de la menarca de forma temprana (antes de los 10 años). En este grupo de pacientes, el tratamiento con

análogo de GnRH resulta controversial por lo que queda a decisión del médico y la familia el inicio de tratamiento.¹⁰

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La deficiencia de hormona de crecimiento es una entidad poco frecuente que ocasiona una estatura baja en los pacientes afectados. Su etiología puede ser congénita o adquirida. Se han descrito mutaciones asociadas, defectos anatómicos en sistema nervioso central, tumores, así como antecedente de traumatismo craneoencefálico asociados a la presencia de un déficit en la producción de hormona de crecimiento. Esta deficiencia hormonal puede presentarse de forma aislada o asociada a otras deficiencias hipofisarias.¹¹

A pesar de que no existe un estándar de oro, la curva de estimulación con hormona de crecimiento es aceptada como la prueba más confiable. Dos determinaciones de hormona de crecimiento posterior a estímulo (ejercicio, insulina, clonidina, etc) con valores menores a 10 ng/mL es considerado como el mejor procedimiento diagnóstico. Otros criterios que apoyan el diagnóstico incluyen: una talla menos de 2.25 desviaciones estándar para la edad o menos de 2 desviaciones estándar en relación a la talla blanco familiar, velocidad de crecimiento menor a percentil 25 para la edad ósea, una edad ósea retrasada, niveles bajos de IGF1 o IGFBP3, o bien la presencia de otros hallazgos clínicos (defectos en la línea media, micropene, obesidad abdominal, etc.) o de imagen que sugieran una deficiencia de hormona de crecimiento.¹²

Una vez que el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento es confirmado, se recomienda el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. El objetivo principal del tratamiento es normalizar la estatura durante la edad pediátrica y alcanzar una talla adulta acorde a su talla blanco familiar.¹³ El tratamiento es efectivo y seguro, pero requiere aplicación de inyecciones durante varios años. Además del efecto en la estatura, la hormona de crecimiento también contribuye a la fisiología ósea y el metabolismo. Al final de la etapa de crecimiento, puede ser necesaria la revaloración de la deficiencia de hormona de crecimiento para la valoración de continuación de tratamiento en la etapa de transición a la vida adulta.¹⁴

TALLA BAJA IDIOPÁTICA

La talla baja idiopática se refiere a todas las condiciones clínicas que involucran una alteración en el crecimiento de causa desconocida, con preservación en la proporción de segmentos y con una talla adulta esperada menor a la correspondiente por su talla blanco familiar y en quienes se descarta un diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. La talla baja es un diagnóstico de exclusión que requiere estudios clínicos, bioquímicos y hormonales para descartar otras causas de talla baja. La talla baja idiopática es un diagnóstico frecuente entre los pacientes con talla baja.¹⁵ Si bien el tratamiento de la talla baja idiopática puede ser controversial¹⁶, existe evidencia de que el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante incrementa el crecimiento en estos pacientes, con un perfil de seguridad adecuado.^{17 18} El uso de hormona de crecimiento en pacientes con talla baja idiopática es una indicación aprobada por la FDA en Estados Unidos, posterior a la evaluación de cada caso en particular, considerando las cargas físicas y psicológicas de cada paciente, así como evaluación de potenciales riesgos y beneficios. Si bien los estudios han demostrado que el tratamiento con hormona de crecimiento incrementa la altura media en los pacientes tratados, existe una marcada variabilidad interindividual en las respuestas, incluidas algunas personas que no responden al tratamiento.¹⁹

PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA

Uno de los objetivos en común del tratamiento de padecimientos endocrinológicos como la pubertad precoz / temprana, la deficiencia de hormona de crecimiento y la talla baja idiopática, es la optimización del crecimiento acorde a lo esperado para su talla blanco familiar. Dentro de los retos en la atención de estos pacientes, se encuentra el realizar una predicción de la estatura adulta de forma oportuna, de manera que se puedan realizar intervenciones previo a la fusión de los cartílagos de crecimiento.

La determinación de la edad ósea (EO) es una herramienta de apoyo diagnóstico y de seguimiento para distintas enfermedades en la edad pediátrica. A través de imágenes radiológicas se evalúa el desarrollo esquelético y se puede inferir el grado de madurez fisiológica de los niños. La EO es un mejor método de evaluación del desarrollo que la edad cronológica (EC), ya que por ejemplo, la menarca y el estirón puberal se presentan

en un intervalo relativamente pequeño de EO, mientras que estos eventos del desarrollo pueden tener una variabilidad importante en relación a la EC.

De acuerdo a lo anterior, la EO permite evaluar si un paciente tiene una maduración acorde a su EC, si se encuentra avanzada o si está retrasada. Lo anterior es de utilidad para evaluar la predicción de talla e inclusive dirigir el tiempo de inicio y duración de intervenciones endocrinológicas.

Los métodos clásicos para la evaluación de la EO utilizan imágenes de rayos-X que son comparadas con parámetros de referencia. En la actualidad, los dos métodos más utilizados son los atlas de Greulich y Pyle (G&P) y el método de Tanner y Whitehouse (TW).²⁰

Con el desarrollo tecnológico, se han creado métodos automatizados para la determinación de la EO, con el objetivo de reducir la variabilidad en las observaciones. Uno de ellos es el programa BoneXpert desarrollado en Dinamarca.²¹ Este método ha sido validado en niños europeos caucásicos, caucásicos americanos, afro-americanos, hispanos y asiáticos.^{21 24} En la actualidad, contamos con parámetros de referencia de EO mediante este método en población mexicana.²⁵

BoneXpert permite la determinación de la EO en un rango de edad de 2.5 a 18 años para niños y de 2 a 17 años para niñas. El método identifica 15 huesos y analiza la EO en 13 de ellos: *radio, ulna y los huesos de los dedos 1, 3 y 5*, también conocidos como huesos RUS (**R**adius, **U**lna and **S**hort bones por sus siglas en inglés).^{26 27} La determinación automatizada de la EO ha permitido superar algunas de las limitaciones de los métodos tradicionales como: reducir la variabilidad en las observaciones, actualizar la información de acuerdo a los patrones seculares en generaciones más recientes, establecer patrones de referencia de acuerdo al grupo poblacional y reducir los tiempos de lectura de la EO. La exactitud del método ha sido validada en estudios longitudinales y el error de precisión ha ido disminuyendo debido al ajuste en sus algoritmos.²⁴⁻²⁷

Una de las utilidades más importantes de la determinación de la EO es la predicción de talla, por lo que se han diseñado modelos predictivos que incluyen la EO para estimar el potencial de crecimiento de un individuo. De manera tradicional contamos con el modelo de Bayley-Pinneau que se basa en el método manual de Greulich y Pyle para la

determinación de la EO y el modelo de Tanner Whitehouse que utiliza los patrones de referencia de edad ósea de Tanner-Whithouse. Dado que la predicción de talla por estos dos métodos depende de la evaluación de la maduración esquelética de forma manual, son susceptibles a los errores debido a la subjetividad en su interpretación.²⁸

El programa BoneXpert ha incorporado la tecnología de una lectura automatizada de la EO en los modelos de predicción de talla, considerando que el 74% de la variación en la talla adulta es producida por la relación de la EO y la edad cronológica.²⁸ La capacidad del modelo para predecir la talla adulta ha sido evaluada en estudios longitudinales en los que se cuenta con la medición de la estatura en la edad adulta (estándar de oro de la predicción de talla). Los principales hallazgos de estos estudios se presentan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios en los que se evalúa el programa BoneXpert para la predicción de talla adulta.

Referencia	Población de estudio	Metodología	Resultados principales
<i>Thodberg HH, et al. 2009.</i> ²⁸	231 niños suecos.	Seguimiento anual hasta finalizar el crecimiento. Se tomó como base el modelo de predicción de TW.	ECM 3.3 cm (\pm 3.5 cm) para niños entre 10-15 años y 2.7 cm (\pm 3.1 cm) para niñas entre 8 y 13 años.
<i>Thodberg HH, et al. 2010.</i> ²⁹	232 niños de 2 a 20 años de origen europeo.	Estudio longitudinal en niños europeos. Compararon GyP y TW3. Evaluación anual hasta alcanzar la talla adulta (crecimiento <0.5cm en los últimos dos años).	Error de predicción utilizando TW manual 1.32% (IC95% 1.28;1.36), superado por GyP manual con 1.26% (IC95% 1.22;1.30). Con BoneXpert error de 1.23% y omitiendo el radio y la ulna de 1.22%.
<i>Unrath M, et al. 2013.</i> ³⁰	123 niños y 67 niñas con talla baja idiopática (303 radiografías en hombres y 135 en mujeres).	Seguimiento hasta la talla adulta (<0.5 cm/año). Rango de seguimiento entre 6 y 22 años.	ECM manual 6.35 cm para niños y 4.55 cm para niñas. Con BoneXpert disminuye a 4.71 para niños (p=0.0013) y 3.72 cm para niñas (p=0.04). Al incluir la talla de los padres mejora a 4.46 cm en niños (p=0.0001) y 3.35 cm en niñas (p=0.02).
<i>Martin DD, et al. 2016.</i> ³¹	51 niños y 58 niñas parisinos, con un total de 1,124 imágenes.	Se obtuvieron imágenes cada 1 a 2 años hasta los 18 años.	ECM entre la talla predicha y la observada fue de 2.8 cm para niños con edad ósea entre 6 y 15 años y de 3.1 cm para niñas con edad ósea entre 6 y 13 años. El sesgo de predicción fue 0, excepto para las niñas menores de 12 años en donde las predicciones eran 0.8 cm más bajas. El sesgo es pequeño comparado con el ECM.

ECM: error cuadrático medio; TW3: Tanner-Whitehouse-3; GyP: Greulich y Pyle.

3. ANTECEDENTES

En estudios longitudinales se ha observado que los patrones de crecimiento difieren de acuerdo a la condición nutricia. Se describe que los adultos con sobrepeso u obesidad son relativamente más altos en la infancia y posteriormente presentan un crecimiento de estatura comparativamente menor durante la adolescencia. Se reconoce que niños con obesidad pueden tener una ventaja de altura en los años preadolescentes, pero una desaceleración de estatura más rápida en la adolescencia tardía.³²

Uno de los mecanismos propuestos para explicar este patrón de crecimiento es el efecto de la adiposidad sobre la maduración esquelética. En la Tabla 2 se presentan estudios que han evaluado esta asociación.

Tabla 2. Estudios que evalúan la asociación del exceso de adiposidad con la maduración esquelética.

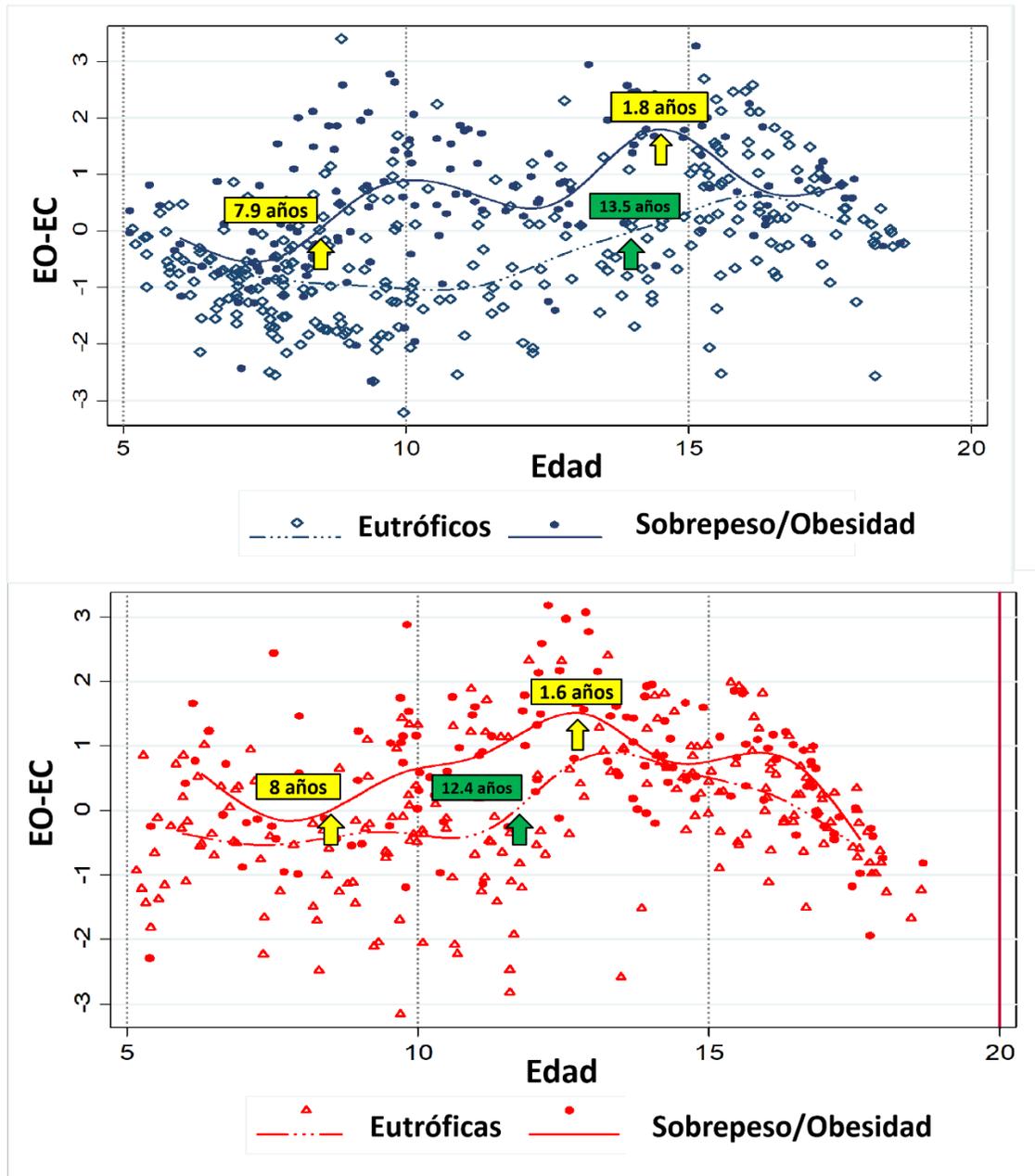
Autor (año)	Tamaño de Muestra Y población de estudio.	Condición de los participantes	Resultados Principales
Bueno Lozano M. et al. (1996) ³³	86 pacientes prepúberes y púberes de España	Pacientes eutróficos vs obesos	Se realizaron mediciones de pliegues cutáneos. Se realizó una sola medición de la EO. Mediante un análisis de regresión se encontró una relación significativa entre la maduración ósea y el porcentaje de grasa corporal ($p < 0.001$), así como una relación entre el incremento de la altura, la aceleración de la EO y los índices de adiposidad ($p < 0.001$) en niños con una $R^2 = 0.52$, $p = 0.0004$ y en niñas con una $R^2 = 0.46$, $p = 0.0001$.
Sopher A. et al. (2011) ³⁴	132 participantes. 66 prepúberes, 31 controles y 35 con adrenerca precoz entre 5-9 años de origen afroamericano, caucásico e hispano	Se realizó una comparación entre pacientes posteriormente entre pacientes con obesidad vs eutróficos	Se realizó una sola medición y la presencia de obesidad y sobrepeso se asoció con una EO avanzada, representada por el índice EO/EC 1.17 para pacientes con sobrepeso y obesidad vs 0.81 6 para eutróficos.
Giuca M.R. et al. (2012) ³⁵	50 pacientes pre púberes de origen italiano	Pacientes eutróficos vs obesos	Se realizó una sola medición. En pacientes con obesidad se observó un adelanto en la EO de 11.8 ± 11.4 meses. Los pacientes con obesidad mostraron mayores diferencias entre EO y EC.

Pinhas-Hamiel O. et al. (2013)³⁶	74 pacientes entre 4 y 13 años de origen afroamericano y caucásico	Todos los pacientes tenían obesidad y sobrepeso	Se realizó una sola medición de EO. Se encontró una relación directa entre el IMC y EO, (40% de los niños con EO/EC > 1.21 se encontraron con un IMC-Z ≥ 1.96 vs 20.7% con IMC-Z < 1.96). La relación entre EO avanzada y los niveles de insulina altos eran independientes del IMC, se reporta un riesgo para EO avanzada de 6.8 (IC 95% 1.45-32.1 p=0.01)
Klein K.O et al. (2015)³⁷	167 pacientes entre 3-18 años de origen afroamericano, caucásico e hispano	Pacientes eutróficos vs obesos	Se realizó un seguimiento por 4 años en la tercera parte de los participantes (33 con obesidad y 20 eutróficos). Los pacientes con obesidad presentaban hasta 6 años de adelanto en EO en comparación con eutróficos.
Godfrey D.A. et al (2016)³⁸	60 pacientes entre 8-11 años de origen hindú.	Todos los pacientes tenían obesidad y sobrepeso	Se realizó una sola medición de EO de la muñeca y el codo. Se encontró una EO avanzada de 18.1 meses en pacientes con obesidad. La EO sólo se encontró índice de EO se encontraba más elevado en pacientes con obesidad que con sobrepeso (1.086 vs 0.980).
De Groot C.J. et al. (2017)³⁹	101 pacientes prepúberes y púberes de origen caucásico	Todos los pacientes tenían obesidad	Se encontró asociación fuerte entre IMC y la EO avanzada ($r = 0.55, p < 0.001$). En los niños con obesidad existe mayor maduración esquelética y crecimiento lineal ($p=0.55$). No se encontró relación entre los niveles de insulina y EO-EC. Los niños con EO avanzada presentaban mayores niveles de DHEAS. Se realizó una sola medición de EO.
Sung E.K et al. (2017)⁴⁰	53 niños y adolescentes (rango de edad, 7–15 años)	Todos los pacientes tenían obesidad y sobrepeso	Se realizó una sola medición de la EO, Los niveles séricos de DHEA-S fueron significativamente más altos en sujetos con EO/EC > 1 en comparación con aquellos con EO/EC 1 (104.3 ± 62.2 vs. 59.6 ± 61.0 , $P = 0.014$). El EO/EC se correlacionó positivamente con las puntuaciones de desviación estándar del índice de masa corporal ($r = 0.35, P = 0.010$).

*EO: edad ósea; EC: Edad cronológica, IMC: índice de masa corporal, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

Nuestro grupo de investigación evaluó las diferencias en la maduración esquelética entre niños eutróficos y aquellos con sobrepeso y obesidad (datos no publicados). En la Figura 1, en el eje de las “X”, se representa la diferencia entre la EO y la edad cronológica de acuerdo a la edad cronológica (eje de las “Y”) en niños mexicanos. Valores mayores a “cero” indican un adelanto en la EO con respecto a la edad cronológica, mientras que valores menores a “cero” indican un retraso en la maduración esquelética. Como se puede observar, existe un adelanto considerable en la EO en aquellos participantes con mayores índices de adiposidad en ambos sexos.

Figura 1. Curvas de EO en niños y adolescentes mexicanos con distinta condición nutricia acorde al IMC.



*Datos no publicados.

De acuerdo a lo presentado previamente, el sobrepeso y la obesidad predisponen a un adelanto en la maduración esquelética, lo cual puede impactar en el potencial de crecimiento en los niños. Por lo anterior, surge la necesidad de evaluar si la adiposidad afecta la respuesta a tratamientos enfocados a mejorar la estatura adulta en niños y adolescentes con padecimientos endocrinológicos. En la Tabla 3 se presentan estudios que han evaluado el impacto de la adiposidad en la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento o análogos de GnRH. Como se puede observar, la evidencia es escasa para determinar cuál es efecto de la adiposidad en la respuesta de tratamientos enfocados a optimizar la estatura de pacientes pediátricos con padecimientos endocrinológicos.

Tabla 3. Estudios en los que se evalúa el impacto de la adiposidad en la respuesta a tratamiento en población pediátrica.

Referencia	Población estudio	de	Metodología	Resultados principales
<i>Aram Yang, et al. 2019.</i> ⁴¹	460 niños de 3 a 11 años de origen coreano.		Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según la etiología y los valores máximos de HC: grupos idiopáticos (n = 439), orgánicos (n = 21), completos (n = 114) y parciales (n = 325) con DHC. Posteriormente, se clasificaron como normales, con sobrepeso u obesos en función de su IMC.	Se encontró una relación negativa significativa entre el pico de HC y el IMC. Además, los niños obesos con DHC tuvieron una respuesta terapéutica considerablemente mejor en el aumento de estatura y la disminución del IMC durante 2 años de tratamiento con HC en comparación con los niños no obesos con DHC.
<i>Palmer MR, et al. 1999.</i> ⁴²	96 niñas y 14 niños con diagnóstico de pubertad precoz central.		Se incluyeron datos longitudinales de altura, peso e índice de masa corporal, durante y después del tratamiento con agonista de GnRH Espesor del pliegue cutáneo (n = 46) y porcentaje grasa corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (n = 21) se determinó en subconjuntos para una evaluación más precisa de la composición corporal.	Al final del estudio, de 12 a 24 meses después de la discontinuación de GnRH α , la puntuación media de la DE del IMC fue $0,9 \pm 0,1$ para EC y $0,6 \pm 0,1$ para EO. En la visita en la que se suspendió GnRH α , El 41% y el 22% de las niñas tenían un puntaje de DE de IMC SD para EC más que el Percentiles 85 y 95, respectivamente, lo que indica que la obesidad estuvo presente en un alto índice entre nuestros sujetos; la puntuación de DE de IMC para EO fue su predictor más fuerte.
<i>Jefferson B, et al. 2014.</i> ⁴³	45 niños y 22 niñas con edad media de 10.21 ± 2.56 años.		Una revisión retrospectiva de los datos antropométricos y provocativos del estudio de provocación con HC usando	Los niños con sobrepeso / obesidad con un pico de HC $<10 \mu\text{g} / \text{L}$ tuvieron un valor significativamente más bajo para el log natural (ln) pico de GH ($1,45 \pm 0,09$ frente a

arginina y clonidina de 67 prepúberes, $1,83 \pm 0,35$, $p = 0,022$), pero valores similares para DE de velocidad de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina-I, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3, edad ósea, EO - EC, en comparación con pares de peso normal con DHC.

HC: hormona de crecimiento; DHC: Deficit de hormona de crecimiento; PPC: Pubertad precoz central; GnRHa: analogos de hormona de crecimiento.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El crecimiento y desarrollo son parte fundamental en la atención del paciente pediátrico y la estatura es uno de los principales indicadores de salud en la población. Por otro lado, la obesidad es uno de los problemas de salud más importantes que afectan a la población pediátrica. De acuerdo a la evidencia planteada, el exceso de adiposidad afecta directamente el potencial de crecimiento de los niños y adolescentes provocando un adelanto en la EO, lo cual finalmente impacta el potencial de crecimiento de los niños.

Existen patologías en la edad pediátrica que afectan el crecimiento de los niños, dentro de los que se encuentran la pubertad precoz, déficit de hormona de crecimiento y talla baja idiopática entre otros. En la actualidad, existen tratamientos disponibles dirigidos a favorecer el óptimo crecimiento de los pacientes como lo es el uso de análogos de GnRH y la hormona de crecimiento. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de la adiposidad en la respuesta a estos tratamientos es escasa.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de la adiposidad medida por el IMC en la predicción de estatura adulta en pacientes tratados con hormona del crecimiento o análogos de GnRH?

6. JUSTIFICACIÓN

Una forma de monitorear el crecimiento en los pacientes pediátricos es mediante la estimación de la estatura que pueden alcanzar en la edad adulta. Esto permite identificar

problemas de crecimiento que puedan requerir atención en la edad pediátrica como lo es el caso de pacientes con pubertad precoz, deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática. El mantener o mejorar la predicción de estatura es uno de los propósitos de tratamientos endocrinológicos como los análogos de GnRH y la hormona de crecimiento. El identificar si existe un efecto deletéreo del exceso de adiposidad sobre la respuesta a estos tratamientos permitirá establecer medidas conjuntas para mantener una condición nutricia óptima y favorecer el potencial de crecimiento de estos pacientes. El no identificar un efecto de la adiposidad sobre la respuesta terapéutica podría condicionar mayores dosis farmacológicas y tiempos de administración, lo que conlleva a mayores costos y exposición a efectos secundarios potenciales debidas al tratamiento. Adicionalmente, se pueden crear falsas expectativas en las familias sobre la respuesta esperada en términos de talla adulta alcanzada en caso de que la adiposidad esté disminuyendo la respuesta esperada.

7. OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar el efecto de la adiposidad sobre la predicción de talla adulta en pacientes pediátricos tratados con hormona del crecimiento o análogos de GnRH.

ESPECÍFICOS

Identificar diferencias en la respuesta sobre el puntaje Z de talla, edad ósea y predicción de estatura posterior a 1 año de tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con pubertad precoz de acuerdo su la condición nutricia (eutróficos vs sobrepeso y obesidad).

Identificar diferencias en la respuesta sobre el puntaje Z de talla, edad ósea y predicción de estatura posterior a 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con talla baja idiopática o deficiencia de hormona de crecimiento de acuerdo a su condición nutricia (eutróficos vs sobrepeso y obesidad).

Determinar el efecto del cambio en el puntaje Z del IMC sobre la maduración esquelética y la predicción de estatura adulta en pacientes tratados con hormona de crecimiento o análogos de GnRH.

8. HIPÓTESIS

Los pacientes eutróficos tratados con hormona de crecimiento o análogos de GnRH tendrán una mayor respuesta en la predicción de estatura con el tratamiento (>1 cm) en comparación con pacientes con sobrepeso u obesidad.

El incremento en el puntaje Z del IMC se asociarán con una menor ganancia en la predicción de estatura (~ 1 cm) en paciente pediátricos tratados con hormona de crecimiento o análogos de GnRH a 1 año de seguimiento.

9. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte retrospectiva. Se consideró como inicio del seguimiento (medición basal) el momento de inicio de tratamiento con análogo de GnRH con extensión de seguimiento a 1 año, tiempo en el que se evaluaron las mediciones finales. Se consideró como variable de exposición la presencia de sobrepeso u obesidad de acuerdo al puntaje Z del IMC y como variable de desenlace el efecto sobre puntaje Z de talla, edad ósea y predicción de estatura.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la propuesta inicial se planteaba incluir pacientes de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; sin embargo, debido al periodo de pandemia por COVID-19 en donde se limitaron las consultas y acceso a los expedientes, se recurrió únicamente a los registros de consulta médica privada de endocrinólogos pediatras certificados con protocolos de atención y seguimiento similares.

Se incluyeron dos grupos de pacientes: 1) Pacientes con pubertad precoz tratados con análogos de GnRH; 2) Pacientes con talla baja idiopática y deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina (hormona de crecimiento).

Pacientes con pubertad precoz

Criterios de inclusión

- Pacientes del sexo femenino (no se incluyeron hombres debido a la frecuencia relativamente baja de pubertad precoz en este género).
- Cualquier condición nutricia.
- Que cumplieran con alguno de los siguientes criterios de pubertad:
 - Aparición de botón mamario antes de los 8 años de edad.
 - Pacientes mayores de 8 años de edad, en quienes no se pudiera identificar el tiempo de inicio de desarrollo puberal pero que se documentara una aceleración en la velocidad de crecimiento y/o una talla mayor a la esperada para su carril familiar y/o un adelanto en la maduración esquelética de más de 1 año.
- Pacientes en quienes se corroborara un desarrollo sexual Tanner 2 o mayor en la valoración inicial.
- Que contaran con determinación de hormona luteinizante basal >0.3 U/L.
- Que hubieran recibido tratamiento con análogo de GnRH de aplicación mensual o trimestral durante al menos 1 año.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otros diagnósticos que afectaran el desarrollo puberal (hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, etc.).
- Pacientes con tratamientos que afectaran el crecimiento o el desarrollo puberal (uso de corticoesteroides orales o sistémicos, medicamentos para el déficit de atención, inhibidores de aromatasa, etc.)
- Pacientes mayores de 10 años de edad o con unaEO mayor de 11 años, en quienes no se recomienda el uso de análogos de GnRH.
- Pacientes tratados de manera concomitante con hormona de crecimiento.

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que no se pudo contar con las mediciones antropométricas y de edad ósea completas de forma inicial y posterior a 1 año de tratamiento.
- Pacientes en quienes no se haya documentado que recibieran el tratamiento completo durante el año de evaluación.

Pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática

- Pacientes de ambos sexos.
- Cualquier condición nutricia
- Con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Deficiencia de hormona de crecimiento.
 1. Dos pruebas de hormona de crecimiento con estímulo diagnósticas (<10 ng/mL) y/o niveles bajos de IGF-1 y/o niveles bajos de IGFBP3.
 2. Talla por debajo de 2.25 desviaciones estándar para la edad o más de 2 desviaciones estándar por debajo de la talla esperada para su talla blanco familiar o velocidad de crecimiento menor a percentil 25 de edad ósea.
 - Talla baja idiopática
 1. Estatura -2 desviaciones estándar de la media para edad y sexo.
 2. Peso al nacimiento adecuado para la edad gestacional.
 3. Velocidad de crecimiento normal o baja, que no permite un crecimiento recuperador.
 4. Segmentos corporales proporcionados.
 5. Sin desnutrición
 6. Ausencia de déficit hormonales o enfermedades orgánica.

Pacientes hubieran recibido tratamiento con hormona de crecimiento durante el año de seguimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otros diagnósticos que afectaran el desarrollo puberal (hipotiroidismo, pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal congénita, etc.).
- Pacientes con tratamientos que afectaran el crecimiento (uso de corticoesteroides orales o sistémicos, medicamentos para el déficit de atención, inhibidores de aromatasas, etc.)
- Pacientes mayores de 13 años de EO en el caso de mujeres y mayores de 14 años en el caso de hombres, en quienes la respuesta con hormona de crecimiento puede no ser satisfactoria.
- Pacientes tratados de manera concomitante con análogos de GnRH.

Criterios de eliminación:

- Pacientes en los que no se pudo contar con las mediciones antropométricas y de edad ósea completas de forma inicial y posterior a 1 año de tratamiento.
- Pacientes en quienes no se haya documentado que recibieran el tratamiento completo durante el año de evaluación con un apego mayor al 80%.

PROCEDIMIENTOS

Se buscaron los registros de pacientes con los diagnósticos de pubertad precoz, deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática de acuerdo a los expedientes electrónicos de los centros de atención de consulta endocrinológica privada en donde el seguimiento y registro de las variables es realizada por endocrinólogos pediatras certificados.

Se revisaron los expedientes para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

Se recabó información sobre las variables sociodemográficas, talla de padres, mediciones antropométricas y reportes de lectura automatizada de la edad ósea mediante el método de BoneXpert al inicio del tratamiento con análogo de GnRH u hormona de crecimiento.

Se recabó información sobre parámetros antropométricos y de maduración ósea al término de 1 año de tratamiento (\pm 1 mes).

Adicionalmente se evaluaron las notas en donde de forma rutinaria se registra el apego al tratamiento.

Se realizó el cálculo de las puntuaciones Z de talla e índice de masa corporal mediante el programa Who Anthro.⁴⁴

Se realizó la predicción de estatura utilizando el software BoneXpert que realiza una lectura de automatizada de EO, evitando el error de lectura del ojo humano y otorga una medición objetiva de la maduración esquelética. El programa cuenta con un modelo de predicción de estatura validado, el cual considera variables antropométricas, talla de los padres y maduración esquelética para establecer una predicción de estatura. La herramienta cuenta además con estandarización de la predicción de estatura de acuerdo a la media poblacional mexicana y considera una media de 156 cm para mujeres y 169 cm para hombres.

Se calculó el delta del cambio de las mediciones antropométricas, maduración esquelética y predicción de estatura durante el año de seguimiento.

Se analizaron el grupo de pubertad precoz y el grupo de deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática de forma independiente.

Se realizaron comparaciones entre los pacientes eutróficos y aquellos con sobrepeso u obesidad en cada uno de los grupos de diagnóstico.

Adicionalmente se analizó el cambio en el Z de IMC durante el periodo de seguimiento y se compararon los participantes con incrementaron el puntaje Z de IMC con los participantes que mantuvieron o disminuyeron dicho puntaje.

10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se calculó el delta entre las mediciones iniciales y finales de las variables de talla, IMC, puntaje Z de talla, puntaje Z de IMC, edad ósea y predicción de estatura.

El análisis se realizó de manera independiente de acuerdo al tipo de pacientes (tratados con análogos de GnRH y tratado con hormona de crecimiento).

Se analizaron las diferencias en las características clínicas, antropométricas, de edad ósea y predicción de estatura entre los grupos de acuerdo a la condición nutricia mediante chi cuadrada, U de Mann Whitney o t de Student de acuerdo con tipo de variable.

Se realizará un análisis de regresión lineal multivariado en el que se consideró el puntaje Z inicial del IMC y el delta del mismo como variable predictoras; y el delta de predicción de talla inicial-final como variable de resultado. Se incluyó el sexo, edad ósea inicial, estatura de los padres, progresión de la edad ósea e incremento en el Z de talla como variables de ajuste. El análisis se realizó en el programa STATA v 11.0 y se considerará una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo de tamaño de muestra se realizó considerando los siguientes parámetros:

- En un estudio piloto realizado por nuestro grupo de investigación identificamos que por cada incremento en el puntaje Z del IMC la predicción de estatura disminuía alrededor de 1 cm (DE 2.9) a 1 año de seguimiento en niños sin enfermedades endocrinológicas. El 25% de la población incrementó en más de 1 punto su IMC.
- Se consideró un valor de alfa de 0.5, un poder estadístico de 0.8 y se consideró un 20% de pérdidas.
- Se propuso incluir de manera inicial 211 participantes por grupo de tratamiento. Se logró completar el tamaño de muestra para el grupo de pacientes tratados con

hormona de crecimiento (216 participantes con deficiencia de hormona de crecimiento o talla baja idiopática). Sin embargo, debido a los efectos de la pandemia, no se logró alcanzar el tamaño de muestra de las pacientes con pubertad precoz, por lo que se obtuvo un menor poder estadístico en el análisis de este grupo de pacientes.

11. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CATEGORÍAS O ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DESCRIPTIVAS			
Edad cronológica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del estudio radiológico. Se obtuvo mediante la revisión del expediente clínico y radiológico.	Cuantitativa, continua	Años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian entre hombres y mujeres. Se documentó mediante la entrevista presencia y exploración en consulta médica.	Nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Talla	Estatura tomada por medio de un estadiómetro, sin adornos en la cabeza, sin zapatos, con posición erguida, talones juntos y pegados a la pared y con las puntas de los pies ligeramente separadas formando un ángulo de 60° aproximadamente.	Cuantitativa, continua	Metros
Peso	Peso tomado mediante una báscula calibrada, con el paciente descalzo y con ropa ligera manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados.	Cuantitativa, continua	Kilos
IMC / Z-IMC	Índice conformado por la relación del peso y talla	Cuantitativa, continua	Kg/m ² / puntaje Z

(peso en kg entre el cuadrado de la talla en metros). Puntaje Z de acuerdo con la edad y género, utilizando como referencia los parámetros de la Organización Mundial de la Salud.

Talla de padres	Se corroborará la estatura de ambos padres con la misma técnica utilizada para el participantes. Se obtendrá un promedio de ambas mediciones y se sumarán 6.5 cm en el caso de varones y se restarán 6.5 en el caso de mujeres.	Cuantitativa, continua	Centímetros
Edad ósea	Se obtendrá mediante la lectura automatizada de una radiografía postero-anterior de la mano contraria a la que escribe la cual será analizada por el software BoneXpert en formato DICOM y se utilizará población mexicana como parámetro de referencia considerando el método de Greulich & Pyle	Cuantitativa, continua.	Años
Tanner	Se realizará la valoración mediante exploración directa por endocrinólogo pediatra considerando estadio de desarrollo de vello púbico y genital o mamario de acuerdo al género.	Cualitativa	Tanner I-V
Predicción de talla	Pronóstico de estatura realizado mediante el análisis de variables clínicas. Se obtendrá mediante la herramienta automatizada BoneXpert utilizando tanto el algoritmo de referencia para población hispana como para población mexicana.	Cuantitativa, continua	Centímetros
Diagnóstico	Se consideró el diagnóstico de pubertad precoz, talla baja idiopática o deficiencia de hormona de crecimiento de acuerdo a lo especificado en los criterios de inclusión.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Deficiencia de hormona de crecimiento 2. Talla baja idiopática 3. Pubertad Precoz

Tratamiento	Indicación terapéutica registrada en el expediente de acuerdo con la patología de base.	Cualitativa	Análogo de GnRH / hormona de crecimiento
Apego al tratamiento	Se obtendrá mediante interrogatorio directo el promedio de dosis omitidas en un mes	Cuantitativa, discreta	Dosis faltantes registradas en las consultas trimestrales

VARIABLES PREDICTORAS

Condición nutricia basal	Evaluación de la adiposidad mediante la categorización del puntaje Z del IMC. Se consideró sobrepeso u obesidad con un puntaje Z mayor o igual a 1 y eutróficos a aquellos participantes con un puntaje Z entre -1 y -1.	Cualitativa	1. Eutrófico 2. Sobrepeso u obesidad
Cambios en la adiposidad	Se consideró el cambio en el puntaje Z del IMC entre la medición basal y la final. Se categorizó en aquellos que aumentaron >0.1 en el puntaje Z del IMC y que mantuvieron o disminuyeron aquellos con cambio <0.	Cualitativa	1. Incrementaron 2. Disminuyeron o se mantuvieron

VARIABLES DE RESULTADO

Cambio en el Z de talla	Diferencia obtenida entre el Z de talla final menos el inicial	Cuantitativa continua	Puntajes Z
Progresión de la edad ósea	Diferencia obtenida entre la edad ósea final y la edad ósea inicial.	Cuantitativa continua	Centímetros
Cambio en la predicción de estatura	Diferencia en la predicción de estatura determinada mediante el software BoneXpert. Se obtuvo mediante la resta de la predicción ósea final menos la inicial.	Cuantitativa continua	Centímetros

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se realizó la revisión de expedientes y registros clínicos. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación se considera como investigaciones sin riesgo a aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Por lo anterior no se solicitó carta de consentimiento informado.

13. RESULTADOS

Pacientes con pubertad precoz tratadas con análogos de GnRH.

Se incluyeron 95 pacientes con pubertad precoz tratadas con análogos de GnRH. Las características clínicas de las pacientes de acuerdo a su condición nutricia se presentan en la Tabla 4. Como era esperado, las pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron mayor puntuación Z del IMC, pero también presentaron un mayor puntaje Z de talla y una menor edad cronológica al momento del diagnóstico. Adicionalmente la estatura materna en el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad fue menor (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales de las participantes con pubertad precoz y pubertad temprana de acuerdo con su condición nutricia (n=95)

	EUTRÓFICAS (n=59)		SOB / OBES (n=36)		p
Edad cronológica inicial (años)	8.7	± 1.5	7.8	± 1.7	0.008
Edad ósea basal (años)	9.2	± 1.8	9.1	± 1.7	0.816
Talla paterna (cm)	173.1	± 6.6	172.1	± 6.5	0.503
Talla materna (cm)	159.0	± 5.6	156.6	± 5.1	0.042
Talla inicial (cm)	135.0	± 10.8	134.1	± 10.4	0.683
Z-talla	-0.3	± 1.1	0.5	± 1.0	<0.001
Z-IMC	-0.06	± 0.7	1.7	± 0.6	<0.001
Predicción inicial de talla adulta (cm)	151.8	± 6.3	153.2	± 4.5	0.191

Valores media ± desviación estándar

En la Tabla 5 se presentan los cambios en los parámetros antropométricos, de edad ósea y predicción de estatura al inicio y posterior a 1 año de tratamiento de acuerdo a la condición nutricia basal, así como las diferencias entre los grupos. Además de los cambios esperados por el crecimiento, se identificó una disminución en la media de la Z de talla en el grupo de eutróficas, mientras que no hubo un cambio significativo en las pacientes con sobrepeso y obesidad ($p=0.013$). Adicionalmente, las pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron un descenso significativo en el Z de IMC, mientras que se observó un ligero aumento en el grupo de las pacientes eutróficas. No se observaron diferencias en la progresión de la maduración esquelética y la predicción de talla adulta entre los grupos. Cuando se compararon los cambios en los parámetros de crecimiento entre las pacientes que mantuvieron o disminuyeron su Z-IMC en comparación con las que lo incrementaron durante el año de seguimiento no se observaron diferencias significativas (Tabla 5).

Tabla 5. Cambios en los parámetros clínicos a 1 año de tratamiento con análogo de GnRh en pacientes con pubertad precoz y pubertad adelantada de acuerdo con su condición nutricia.

	EUTRÓFICAS (n=59)			SOB / OBES (n=36)			
	Basal	1 año	p ^a	Basal	1 año	p ^a	p ^b
Peso (kg)	30.6	36.6	<0.001	37.0	39.6	0.006	0.001
Talla (cm)	135.0	141.8	<0.001	134.1	140.2	<0.001	0.040
Z talla	-0.3	-0.4	0.001	0.5	0.5	0.896	0.013
Z IMC	-0.06	-0.02	<0.001	1.7	1.3	0.012	<0.001
EO (años)	10.3	11.37	<0.001	10.1	11.2	<0.001	0.833
Predicción de talla (cm)	151.8	153.0	0.118	153.2	152.8	0.507	0.102
	MANTUVIERON O DISMINUYERON Z IMC (n=48)			INCREMENTARON Z IMC (n=47)			
	Basal	1 año	p ^a	Basal	1 año	p ^a	p ^b
Peso (kg)	33.9	35.7	0.004	32.1	39.8	<0.001	<0.001
Talla (cm)	133.4	140.0	<0.001	135.9	142.5	<0.001	0.951
Z talla	-0.05	-0.14	0.053	0.1	-0.1	0.063	0.735
Z IMC	0.9	0.4	<0.001	0.3	0.9	<0.001	<0.001
EO (años)	10.0	11.2	<0.001	10.4	11.4	<0.001	0.647
Predicción de talla (cm)	152.0	152.4	0.542	152.7	153.6	0.361	0.637

EO: edad ósea; p^a: diferencias intra grupo; p^b: diferencias inter grupo.

Como se observa en la Tabla 6, ni el Z de IMC basal (Modelo 1), ni la diferencia del Z de IMC durante el año de seguimiento (Modelo 2) estuvieron asociados con el cambio en la predicción de estatura en pacientes con pubertad precoz o temprana tratadas con análogos de GnRH a 1 año de seguimiento. Por su parte, la aceleración en la velocidad de crecimiento reflejada como un incremento en el Z de talla se mantiene como el principal factor directamente proporcional asociado a los cambios en la predicción de estatura. Por el contrario, la aceleración en la maduración esquelética se presenta como el factor asociado de manera inversamente proporcional a los cambios en la predicción de talla adulta.

Tabla 6. Análisis de regresión multivariado para evaluar el efecto de la condición nutricia en el cambio de la predicción de estatura a 1 año de tratamiento con análogos de gnrh en pacientes con pubertad precoz y pubertad adelantada.

Variable	CNE	CE	t	Sig.	IC 95%	
	Beta	Beta			Inf	Sup
MODELO 1 (R² 0.857)						
Constante	-10.182		-0.123	0.903	-175.066	154.702
Edad ósea basal	-0.113	-0.038	-0.874	0.384	-0.369	0.144
Estatura papa	0.049	0.061	1.479	0.143	-0.017	0.116
Estatura mamá	-0.013	-0.014	-0.329	0.743	-0.094	0.067
Progresión edad ósea	-3.698	-0.864	-20.063	<0.001	-4.065	-3.332
Incremento Z de talla	5.788	0.336	8.062	<0.001	7.216	4.361
Z IMC basal	-0.328	-0.063	-1.493	0.139	-0.766	0.109
MODELO 2 (R² 0.858)						
Constante	-24.972		-0.303	0.763	-188.772	138.829
Edad ósea basal	-0.113	-0.038	-0.874	0.385	-0.370	0.144
Estatura papa	0.045	0.056	1.348	0.181	-0.022	0.112
Estatura mama	-0.001	-0.001	-0.027	0.978	-0.081	0.079
Progresión edad ósea	-3.686	-0.861	-19.892	<0.001	-4.055	-3.318
Incremento Z de talla	6.095	-0.353	-8.535	<0.001	7.514	4.675
D Z-IMC	0.331	0.054	1.309	0.194	-0.172	0.834

CNE: coeficientes no estandarizados, CE: coeficientes estandarizados.

Pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática tratados con hormona de crecimiento.

Se incluyeron 216 participantes en este grupo de diagnóstico, de los cuales el 12.5% (n=29) presentaban sobrepeso u obesidad. La dosis promedio de hormona de crecimiento utilizada fue de 0.75 U/kg/semana (datos no mostrados). Las diferencias en edad, sexo, edad ósea, estaturas parentales y parámetros antropométricos se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características generales de las participantes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática de acuerdo con su condición nutricia (n=216)

	EUTRÓFICOS (n=187)		SOB / OBES (n=29)		P ^a
Sexo masculino n (%)	122	(65)	27	(93)	0.002
Deficiencia de HC n (%)	15	(12)	3	(11)	0.748
Edad cronológica inicial (años)	11.4	± 2.6	11.6	± 2.1	0.654
Edad ósea inicial (años)	9.6	± 2.7	10.7	± 2.7	0.049
Talla paterna (cm)	171.1	± 6.4	173.9	± 6.7	0.039
Talla materna (cm)	156.1	± 5.5	158.4	± 8.1	0.152
Talla inicial (cm)	131.1	± 1.6	137.5	± 1.5	0.043
Z-talla	-2.8	± 0.7	-2.5	± 1.1	0.001
Z-IMC	-0.2	± 0.7	1.7	± 0.4	<0.001
Predicción inicial de talla adulta (cm)	160.0	± 8.1	164.6	± 8.7	0.011

SOB / OBE: sobrepeso u obesidad. HC: hormo

Valores expresados en n(%) y media ± desviación estándar de acuerdo al tipo de variable.

^aChi-cuadrada o T de Student de acuerdo al tipo de variable.

Se observó una mayor proporción del género masculino en el grupo de sobrepeso y obesidad, así como mayor edad ósea, estatura paterna, Z de talla y predicción de estatura inicial.

Se observaron cambios significativos en los parámetros de crecimiento, incluyendo en la predicción de talla adulta posterior a 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento tanto en el grupo de pacientes eutróficos al inicio del seguimiento como en el grupo de sobrepeso u obesidad, Tabla 8. Sin embargo, al comparar ambos grupos únicamente se observaron diferencias en el Z de IMC, con una mayor disminución al término del seguimiento en el grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad (p=0.046). Al comparar

aquellos pacientes que mantuvieron o disminuyeron su Z de IMC con los que lo incrementaron se observa una menor ganancia en la predicción de estatura posterior a 1 año de tratamiento en este último grupo, Tabla 8.

Tabla 8. Cambios en los parámetros clínicos a 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática de con su condición nutricia (n=216).

	EUTRÓFICOS (n=187)			SOB / OBES (n=29)			
	Basal	1 año	p ^a	Basal	1 año	p ^a	p ^b
Peso (kg)	35.1	40.1	<0.001	48.5	54.3	<0.001	0.906
Talla (cm)	131.0	138.9	<0.001	137.5	145.1	<0.001	0.633
Z talla	-2.8	-2.1	<0.001	-2.5	-1.2	<0.001	0.201
Z IMC	-0.3	-0.2	0.088	1.5	1.3	0.155	0.046
EO (años)	10.6	11.6	<0.001	11.7	12.6	<0.001	0.486
Predicción de talla (cm)	160.0	162.0	0.001	164.6	166.7	0.017	0.876

	MANTUVIERON O DISMINUYERON Z IMC (n=103)			INCREMENTARON Z IMC (n=113)			
	Basal	1 año	p ^a	Basal	1 año	p ^a	p ^b
Peso (kg)	38.5	42.0	<0.001	35.2	43.3	<0.001	<0.001
Talla (cm)	143.0	151.3	<0.001	141.0	148.5	<0.001	0.080
Z talla	-2.7	-2.0	<0.001	-2.7	-2.0	<0.001	0.102
Z IMC	0.2	-0.3	<0.001	-0.2	0.4	<0.001	<0.001
EO (años)	10.9	11.9	<0.001	10.6	11.7	<0.001	0.280
Predicción de talla (cm)	163.5	166.3	0.004	161.8	162.6	0.002	0.044

EO: edad ósea; p^a: diferencias intra grupo; p^b: diferencias inter grupo.

Los principales factores asociados con un incremento en la predicción de estatura posterior a 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento son el incremento en la velocidad de crecimiento (aumento en el Z de talla) de manera directamente proporcional y la aceleración de la maduración esquelética de manera inversamente proporcional (Tabla 9). A pesar de que el Z de IMC basal no se asoció con el cambio en la predicción de estatura al año de seguimiento, sí se pudo identificar que el incremento en el Z de IMC durante el tratamiento se asocia con una menor predicción de ganancia de estatura (Modelo 2, Tabla 9).

Tabla 6. Análisis de regresión multivariado para evaluar el efecto de la condición nutricia en el cambio de la predicción de estatura a 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con talla baja idiopática y deficiencia de hormona de crecimiento.

Variable	CNE	CE	t	Sig.	IC 95%	
	Beta	Beta			Inf	Sup
<i>MODELO 1 (R² 0.862)</i>						
Constante	137.454		2.053	0.041	5.471	269.438
Sexo (1 masc, 2 fem)	-0.227	-0.015	-0.525	0.600	-1.082	0.627
Edad ósea inicial	-0.120	-0.046	-1.676	0.095	-0.261	0.021
Estatura papá	0.001	0.001	0.033	0.974	-0.057	0.059
Estatura mamá	-0.057	-0.048	-1.730	0.085	-0.122	0.008
Progresión edad ósea	-3.207	-0.587	-17.104	<0.001	-3.576	-2.837
Incremento Z de talla	5.711	-0.437	-12.890	<0.001	6.585	4.838
Z IMC inicial	0.180	0.023	0.876	0.382	-0.226	0.587
<i>MODELO 2 (R² 0.867)</i>						
Constante	131.534		2.016	0.045	2.919	260.149
Sexo (1 masc, 2 fem)	-0.245	-0.016	-0.581	0.562	-1.076	0.586
Edad ósea inicial	-0.110	-0.042	-1.565	0.119	-0.249	0.029
Estatura papá	0.000	0.000	-0.005	0.996	-0.057	0.056
Estatura mamá	-0.053	-0.044	-1.629	0.105	-0.116	0.011
Progresión edad ósea	-3.046	-0.558	-15.905	<0.001	-3.424	-2.669
Incremento Z de talla	5.354	-0.409	-11.918	<0.001	6.240	4.468
D Z-IMC	-0.752	-0.093	-3.049	0.003	-1.239	-0.266

CNE: coeficientes no estandarizados, CE: coeficientes estandarizados.

14. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio resultan relevantes debido a que conjuntan el efecto de uno de los principales problemas de salud en nuestro país, la obesidad, sobre uno de los principales indicadores de salud en la edad pediátrica, el crecimiento.

Identificamos en nuestro estudio una menor edad de presentación de la pubertad precoz en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con las pacientes eutróficas (Tabla 4). Esta observación de que la adiposidad se asocia a un inicio temprano de la pubertad ha sido reportado previamente⁴ sin embargo, la pubertad precoz también se

puede presentar en pacientes con una condición nutricia normal, por lo que otros factores además de la obesidad parecen estar relacionados (factores genéticos, disruptores endocrinos, etc.)⁴⁵⁻⁴⁷

En el estudio identificamos una menor estatura materna en el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad. Esto puede estar en relación al componente de heredabilidad y agregación familiar de la obesidad,⁴⁸ que pudiera haber ocasionado que las madres de este grupo de pacientes también hubieran podido presentar mayor adiposidad en la infancia que conllevara a una maduración esquelética temprana y una talla adulta menor.⁴ Es reconocido que la edad del desarrollo puberal en los padres es un fuerte determinante del inicio de la pubertad en los hijos.⁴⁹

Dentro de los objetivos del tratamiento de las pacientes con pubertad precoz se encuentran la detención en la progresión de caracteres sexuales secundarios, así como la desaceleración en la maduración esquelética para mantener una predicción de estatura acorde a la de su talla blanco familiar.^{9 50} Nuestros resultados señalan un cambio en la maduración esquelética acorde al periodo de crecimiento (~1 año), lo que se refleja en un predicción de estatura similar entre la medición basal y el término del seguimiento. Es decir, no se observó una mejoría significativa en la predicción de estatura adulta en el primer año de tratamiento con análogos de GnRH, independientemente de la condición nutricia basal o el cambio en la adiposidad medido por el puntaje Z del IMC durante el seguimiento. Si bien el tratamiento con análogos de GnRH desacelera el cierre epifisiario, diversos estudios no reportan una mejoría significativa en la talla adulta final.

Por lo anterior, se han propuesto otras opciones terapéuticas como el tratamiento conjunto con hormona de crecimiento para mejorar la estatura adulta.⁵¹⁻⁵³

En lo que respecta a los resultados obtenidos en el análisis del grupo de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática observamos que, el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad presentaban una mayor edad ósea con respecto a la cronológica en comparación a los pacientes eutróficos. Esta observación ha sido reportada previamente por otros autores.³³⁻⁴⁰

A pesar de que la proporción de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática fue similar entre los grupos, se observó un menor puntaje Z de talla en el grupo de pacientes eutróficos. Lo anterior puede ser explicado por la modificación de factores hormonales como insulina, leptina, esteroides sexuales, etc. que se presentan en el estado de obesidad, de manera que, el exceso de adiposidad en la edad pediátrica condiciona con frecuencia niños más altos en la etapa prepuberal en comparación con pacientes eutróficos. Esta mayor estatura en los pacientes con sobrepeso y obesidad puede condicionar una mayor predicción de estatura; sin embargo, estos pacientes pueden presentar un adelanto en el cierre de las epífisis de crecimiento, con lo que la meta esperada en estatura puede reducirse al final de la etapa de crecimiento.⁴

Como era esperado, los pacientes tratados con hormona de crecimiento mejoraron sus parámetros antropométricos de altura con una ganancia de alrededor de 8 cm durante el año de tratamiento. Adicionalmente, se observó una mejoría significativa en la predicción de estatura adulta al término del seguimiento. Sin embargo, no se identificaron diferencias en la ganancia de estatura entre el grupo expuesto a sobrepeso u obesidad al inicio del seguimiento y el grupo de pacientes eutróficos. Por el contrario, la ganancia de adiposidad durante el primer año de tratamiento, reflejada por un aumento en el Z de IMC e independientemente de la condición nutricia inicial, se asoció de manera importante con la respuesta final. Lo anterior señala que debe ser primordial el promover estilos de vida saludables durante el tratamiento con hormona de crecimiento para mantener una óptima condición nutricia, ya que además de los diversos efectos sobre la salud, la obesidad puede ejercer un efecto en detrimento del potencial de crecimiento y la predicción de talla adulta. Estos resultados contrastan con lo reportado por Aram Yang et al., quienes señalan un mayor aumento de estatura en niños obesos con deficiencia de hormona de crecimiento en comparación con los niños no obesos durante el tratamiento.⁴¹

Por otro lado, observamos que los pacientes con sobrepeso y obesidad tendieron a mejorar su puntaje Z de IMC durante el tratamiento en comparación con los pacientes del grupo de eutrófico, lo cual también ha sido reportado por otros autores.⁴¹

15. CONCLUSIONES

El incremento en el puntaje Z del IMC durante el tratamiento con hormona de crecimiento reduce la respuesta en la predicción de estatura en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática. No se pudo documentar un efecto de la adiposidad sobre la predicción de estatura en pacientes con pubertad precoz o pubertad temprana tratadas con análogos de GnRH.

16. LIMITACIONES

A pesar de que los resultados del presente estudio resultan interesantes, reconocemos que existen limitaciones en la validez de los resultados. Una de ellas es la naturaleza retrospectiva del estudio que puede condicionar sesgos en la recolección de la información. Otra limitante es la inclusión de un grupo de pacientes de medio socioeconómico medio-alto, lo cual puede tener un impacto en las variables de crecimiento y desarrollo y contribuir a limitar la generalización de los resultados a otros escenarios. No se consideraron otros diagnósticos en los cuales se utiliza hormona de crecimiento o análogos de GnRH como pubertad precoz en hombres, pacientes pequeños para la edad gestacional con talla no recuperada, en otros. Adicionalmente no se pudo completar la muestra de pacientes con pubertad precoz, por lo que el poder estadístico podría ser insuficiente para poder rechazar la hipótesis de que no existe un efecto de la adiposidad sobre la respuesta al tratamiento con análogos de GnRH.

Otra de las limitaciones es el no haber considerado otras variables que pueden contribuir a modificar el potencial de crecimiento como la alimentación, actividad física o el desarrollo puberal. Sin embargo, en relación al último punto, se consideró la edad ósea como un parámetro de maduración más objetivo. Otra limitante es el uso de una predicción de estatura como variable de resultado, ya que como cualquier pronóstico ésta puede ser susceptible a errores y solamente la realización de estudios con un seguimiento mayor podrá identificar de forma certera el efecto real sobre la principal variable de resultado que es la edad adulta alcanzada.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	ENE - MAR 2020	ABR-JUN 2020	JUL-SEP 2020	OCT-DIC 2020	ENE - MAR 2021	ABR-JUN 2021
Búsqueda de bibliografía	X	X	X	X		
Elaboración de protocolo	X	X				
Reclutamiento de pacientes		X	X	X		
Limpieza de base de datos y análisis de información			X	X	X	X
Redacción del documento final					X	X

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018). 2018, Instituto Nacional de Salud Pública (MX): Cuernavaca, Mexico.
2. Centers of Disease Control and Prevention. Disability and Obesity. 2016 (22/06/2016); Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/obesity.html>.
3. Neslihan, Koyuncuoğlu, Güngör, Overweight and obesity in children and adolescents.. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014 Sep;6(3):129-43.
4. Shlomit Shalitin, Wieland Kiess. Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty. Horm Res Paediatr. 2017;88(1):101-110.
5. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr. 2014 May;164:S1-14.
6. Jennifer GK, Roxane R, Mary HE Carr. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. ClinTher 2015Sep1;37(9):1897-923.
7. Latronico AC, VN 2, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):265-274.
8. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 1:723-37.

9. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug;32(4):343-354.
10. Ruben HW, Daniela E, Rachel MW Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jun;10(6):352-63.
11. Gabreanu GR. An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. 2018 Apr 12;6(1):e82.
12. Ranke MB. Pediatric Growth Hormone Deficiency (GHD) in the Recombinant Human GH (rhGH) Era. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 Sep;16:63-69.
13. Richmond E, Rogol AD Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):749-755.
14. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:193-211
15. Carrascosa A, Longás F, Gracia R. Grupo Español de Consenso. *An Pediatr (Barc)* 2011 Sep;75(3):204.e1-11.
16. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr.* 2020 Jun;72(3):206-225.
17. Hou L, Liang, Wu W. Comparison of the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating idiopathic short stature and growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res.* Aug-Oct 2020;53-54:101331.
18. Jung MH, Suh BK, Ko CW. Efficacy and Safety Evaluation of Human Growth Hormone Therapy in Patients with Idiopathic Short Stature in Korea - A Randomised Controlled Trial *Eur Endocrinol.* 2020 Apr;16(1):54-59.
19. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C, Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
20. Van Rijn RR LMF. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. (Electronic) 2009:1432-1654.
21. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4868-74. 22 Thodberg HH, Neuhof J, Ranke MB, Jenni OG, Martin DD.

- Validation of bone age methods by their ability to predict adult height. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 15-22.
22. Martin DD, Deusch D, Schweizer R, Binder G, Thodberg HH, Ranke MB. Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. *Pediatr Radiol* 2009;39(6):598-07.
 23. Van Rijn RR, Lequin MH, Thodberg HH. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. *Pediatr Radiol* 2009;39(6):591-7.
 24. Thodberg HH. Clinical review: An automated method for determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2239-44.
 25. Klünder-Klünder M, Espinosa-Espindola M, Lopez-Gonzalez D, Loyo MS, Suárez PD, Miranda-Lora Skeletal Maturation in the Current Pediatric Mexican Population. *AL. Endocr Pract.* 2020 Oct;26(10):1053-1061.
 26. G. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist *Acta geneticae medicae et gemellologiae.* 2014;8:513-516.
 27. Van Rijn RR LMF. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. (Electronic) 2009:1432-1654.
 28. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4868-74.
 29. Thodberg HH, Savendahl L. Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. *Acad Radiol* 2010;17(11):1425-32.
 30. Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R, Ranke MB, Binder G, Martin DD. Automation of bone age reading and a new prediction model improve adult height prediction in children with short stature. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78: 312-9.
 31. Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol.* 2016; 46: 263-9.
 32. Stovitz S, Demerath EW, Hannan PJ Growing into obesity: patterns of height growth in those who become normal weight, overweight, or obese as young adults *Am J Hum Biol .* Sep-Oct 2011;23(5):635-41.

33. Bueno M, Sarria C, Bueno M. Estudio de la maduración ósea en niños obesos aragoneses de ambos sexos. *An Esp Pediatr* 1996;45:29-32.
34. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2011;19:1259-64.
35. Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Marchetti E, Giannotti L, Marzo G. Skeletal maturation in obese patients. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2012;142:774-9.
36. Pinhas-Hamiel O, Benary D, Mazor-Aronovich K, et al. Advanced bone age and hyperinsulinemia in overweight and obese children. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2014; 20:62-7.
37. Klein KO, Newfield RS, Hassink SG. Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29:311-8.
38. Godfrey DA, Umapathy P, Latha R, Elayaraja S, Shilpa SM, Srinivasan V. Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years. *IJCP* 2016; 6:788- 94.
39. De Groot CJ, van den Berg A, Ballieux B, et al. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr* 2017; 87:254-63.
40. Sung Ek, Joon W J, Moon B A. The association between skeletal maturation and adrenal androgen levels in obese children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Jun; 22(2): 108–114.
41. Aram Y. Sung YC. Min JK. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative test and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency . *Scientific reports.* 2019; 9: 16181.
42. Mark RP. Joan M. William F. Is Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999; 84:4480-4488.
43. Dalskov S. Ritz C. Larnkjaer A. Associations between adiposity, hormones, and gains in height, whole-body height-adjusted bone size, and size-adjusted bone mineral content in 8- to 11-year-old children *Osteoporos Int* (2016) 27:1619–1629

44. WHO Anthro para computadoras personales, versión 3, 2009:Software para evaluar el crecimiento y desarrollo de los niños del mundo. Ginebra, OMS 2009 (<http://www.OMS.int/childgrowth/software/en/>).
45. Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M, Seraphim CE. Precocious sexual maturation: Unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. *J Neuroendocrinol.* 2021 Apr 26;e12979.
46. Yum T, Lee S, Kim Y. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48(8):912-7.
47. Berman YE, Doherty DA, Main KM. Associations between Prenatal Exposure to Phthalates and Timing of Menarche and Growth and Adiposity into Adulthood: A Twenty-Years Birth Cohort Study. *Hart RJ. Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 29;18(9):4725. doi: 10.3390/ijerph18094725.
48. Nielsen LA, Ruest T, Nielsen H. The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity. *Obes Facts* 2015;8(5):319-28.
49. Wohlfahrt-veje C, Casper P, Tinggaard J. Pubertal Onset in Boys and Girls Is Influenced by Pubertal Timing of Both Parents *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2667.
50. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2366-77.
51. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty *Acta Paediatr.* 2004 Nov;93(11):1456-62. A Proos.
52. Fu J, Zhang J, Chen R. Long-Term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz027.
53. Hajzadeh G, Ghaemi N, Hadjzadeh M-A. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and a Combination of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and Recombinant Human Growth Hormone on Adult Height in Girls with Early Puberty *Adv Biomed Res .* 2019 Sep 23;8:57.

14. ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de información



Efecto de la adiposidad sobre la predicción de estatura en pacientes pediátricos tratados con hormona del crecimiento y/o análogos de GnRH

Nombre: _____

Folio: _____ Centro de atención: HIMFG _____ Privado _____

Endocrinólogo: _____ Fecha de nacimiento: _____

Sexo: 1. Hombre 2. Mujer Talla paterna: _____ cm Talla materna: _____ cm

Diagnóstico:

1. Deficiencia de hormona de crecimiento
2. Pequeño para la edad gestacional con talla no recuperada
3. Talla baja idiopática
4. Pubertad precoz

Tratamiento:

1. Hormona de crecimiento Dosis: _____ mg/día #dosis omitidas al mes: _____

2. Análogo de GnRH Marca de medicamento: _____ Dosis: _____ mg

Intervalo de aplicación (mensual /trimestral) : _____

	Fecha	Peso (kg)	Talla (cm)	CC (cm)	Tanner mamari o /genital	Tanner púbico	EO	DE de EO	Predicción estatura (cm)	DE predicción estatura
Inicio										
1 año										