



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGO DE GNRH EN
NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA
IVANIA LOURDES HERNÁNDEZ PORTILLO**

**TUTOR TEÓRICO
DR. RAUL CALZADA LEÓN**

**TUTOR METODOLÓGICO
DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**



CD. MÉXICO AGOSTO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



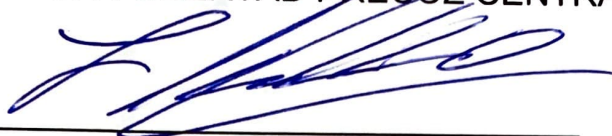
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGO DE GNRH EN
NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.




DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
TUTOR DE TESIS



DR OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios, por haberme guiado hasta aquí, por darme la inteligencia sabiduría y perseverancia necesaria para poder culminar esta tesis.

A mis padres por su inmenso apoyo, comprensión y sacrificio, por su infinito amor, por estar presente en las buenas y en las malas, ayudándome con sus consejos y sus palabras de ánimo.

Por proveerme los recursos necesarios para poder cumplir mis sueños.

A mi hermanita por su sacrificio y cariño en esta etapa.

A Juan Carlos por ser aun en la distancia mi compañero de aventuras, por escucharme y apoyarme con su amor y paciencia.

A mis compañeros y maestros que durante dos años se han convertido en mi pequeña gran familia mexicana.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO	5
TÍTULO	8
AUTORES	8
ASESOR METODOLÓGICO	8
MARCO TEÓRICO	8
FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD	8
DEFINICIÓN PUBERTAD PRECOZ	9
ETIOLOGÍA	10
DIAGNÓSTICO	11
TRATAMIENTO	12
EFECTOS ADVERSOS	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
HIPÓTESIS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
DISEÑOS DEL ESTUDIO	16
<i>Tipo de estudio</i>	16
UNIVERSO DEL ESTUDIO	17
<i>Población objetivo</i>	17
<i>Población elegible</i>	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
<i>Criterios Inclusión</i>	17
<i>Criterios de Exclusión</i>	17
<i>Criterios de eliminación</i>	17
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	18
<i>Equipo y método de medición</i>	18
VARIABLES	19

<i>Variable dependiente:</i>	19
<i>Variabes independientes:</i>	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
RESULTADOS	27
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	27
<i>Tabla 1. Tipo de análogo utilizado</i>	29
<i>Tabla 2. Esquema de tratamiento utilizado</i>	29
<i>Tabla 3. Pruebas de normalidad según Kolmogorov-smirov</i>	30
<i>Tabla 4. Distribución de variables al inicio del estudio por grupo de tratamiento</i>	31
ESTADÍSTICA COMPARATIVA VARIABLES CUANTITATIVAS	32
<i>Tabla 5. Comparación entre la edad ósea inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	32
<i>Tabla 6. Comparación de las mediciones de edad ósea entre los grupos de tratamiento.</i>	32
<i>Tabla 7. Comparación entre la velocidad de crecimiento inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	33
<i>Tabla 8. Comparación de las mediciones de velocidad de crecimiento entre los grupos de tratamiento.</i>	33
<i>Tabla 9. Comparación entre el segmento superior inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	34
<i>Tabla 10. Comparación de las mediciones del segmento superior entre los grupos de tratamiento.</i>	34
<i>Tabla 11. Comparación entre el segmento inferior inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	35
<i>Tabla 12. Comparación de las mediciones del segmento inferior entre los grupos de tratamiento.</i>	35
<i>Tabla 13. Comparación entre la relación de segmentos inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	36
<i>Tabla 14. Comparación de la relación de segmentos entre los grupos de tratamiento.</i>	36
<i>Tabla 15. Comparación entre el pronóstico de talla final inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	37
<i>Tabla 16. Comparación del Pronóstico de talla final entre los grupos de tratamiento.</i>	38
<i>Tabla 17. Comparación entre LH sérico inicial, a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	38
<i>Tabla 19. Comparación entre FSH sérico inicial, a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	39
<i>Tabla 20. Comparación del FSH sérico entre los grupos de tratamiento.</i>	40
<i>Tabla 21. Comparación entre Estradiol sérico inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.</i>	40
<i>Tabla 22. Comparación del estradiol sérico entre los grupos de tratamiento.</i>	41
ESTADÍSTICA COMPARATIVA PARA VARIABLES CUALITATIVAS	42
<i>Tabla 23. Estadio Tanner mamario a los 6 meses entre los grupos de tratamiento.</i>	42
<i>Tabla 23. Estadio Tanner mamario a los 12 meses entre los grupos de tratamiento.</i>	43
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	51
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2023	57

Resumen Estructurado

Título de tesis	Efectividad del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con pubertad precoz central.
Autor y Tutores	Dra. Ivania Lourdes Hernández Portillo. Dr. Raúl Calzada León. Dr. Oscar Alberto Pérez González.
Introducción	<p>La pubertad precoz, es el resultado de la activación temprana del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. En mujeres se define como el inicio de la telarquia antes de los 8 años y en varones como el crecimiento testicular ≥ 4ml antes de los 9 años. Fisiopatológicamente la pubertad precoz, se puede clasificar en dos subtipos que son pubertad precoz central (PPC) o dependiente de GnRH, pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de GnRH.</p> <p>En el caso de la PPC el diagnóstico se basa en los hallazgos del examen físico que indican el avance de la pubertad y en las pruebas de laboratorio que confirman la activación del eje hipotálamo pituitaria gonadal central. Los análogos de GnRH son el pilar del tratamiento y su utilidad principal es bloquear la producción hormonal gonadal y de manera secundaria permiten mejorar el pronóstico de la estatura final. En la literatura se describen la aplicación cada 28 días, cada 12 semanas y semestral.</p>
Justificación	Considerando que México no se han realizado estudios para analizar la efectividad del tratamiento, el análisis retrospectivo de nuestra casuística nos permitirá conocer y evaluar la efectividad del tratamiento, para mejorar los protocolos de atención clínica y mejorar en niñas con pubertad precoz el pronóstico de talla y las comorbilidades que puedan existir. Además, este estudio permitirá sentar las bases para realizar un ensayo clínico controlado y contribuir al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que permitan mejores resultados en el tratamiento de pubertad precoz central en niñas.
Planteamiento del problema	La pubertad precoz central es una patología que afecta a más niñas que ha niños, siendo hasta 15 a 20 veces más frecuente. El diagnóstico oportuno de esta a través de los diferentes métodos es muy importante, ya que el retraso en el diagnóstico conduce a un inicio de tratamiento inoportuno y menos efectivo, produciendo

	<p>consecuentemente implicaciones a corto y largo plazo, incluido un mayor riesgo de trastornos psicosociales, afectación de talla final, obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Además, se ha observado mayor riesgo de desmineralización ósea, condicionando a la aparición prematura de osteoporosis. Siendo en estas pacientes el tratamiento de elección los análogos de GnRH, en todas sus presentaciones. En México existe un reporte limitado de estudios que evalúen la efectividad de dichos análogos en el tratamiento de niñas mexicanas con pubertad precoz central. Es por ello por lo que consideramos importante evaluar que tan efectivo son estos análogos en esta población en específico, y evaluar de qué manera se puede mejorar los resultados en cuanto a pronóstico de talla y riesgo de complicaciones futuras en las niñas con pubertad precoz que asisten a consulta de endocrinología.</p>
Objetivo general	<p>Determinar la efectividad del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con pubertad precoz central con relación al valor de la hormona luteinizante, estradiol sérico, la no progresión o regresión del estadio de Tanner, la disminución de la velocidad de crecimiento, el cambio de la relación de segmentos corporales, la no progresión de la edad ósea y el pronóstico de talla final.</p>
Objetivos específicos	<ul style="list-style-type: none"> -Determinar factores involucrados y que repercuten en la efectividad del análogo de GnRH en pacientes con pubertad precoz central. -Valorar la respuesta del análogo de GnRH, de acuerdo con el valor de la hormona luteinizante, estradiol sérico, la no progresión o regresión del estadio de Tanner a los 6 y 12 meses de seguimiento. -Determinar con que esquema utilizado en el tratamiento de la pubertad precoz existe un cambio en la velocidad de crecimiento, la no progresión de la edad ósea, el cambio de la relación de segmentos corporales y el mejoramiento del pronóstico de talla final adulta a los 6 y 12 meses de seguimiento. -Determinar factores repercuten en la efectividad del análogo de GnRH en pacientes con pubertad precoz central.
Tipo de estudio	<p>Cohorte longitudinal retrospectivo.</p>

Criterios de selección	Niñas menores de 8 años con desarrollo de algún dato de pubertad clínico, que recibieron algún tratamiento o no con análogo de GnRH, en el periodo comprendido entre enero del 2015 a mayo del 2023.
Análisis estadístico	<p>Se incluirá en el estudio niñas con pubertad precoz central atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría, que recibieron tratamiento con análogo de GnRH durante seis y doce meses, en el periodo comprendido entre enero del 2015 a junio del 2023. Se recabaron datos auxológicos, edad ósea, comorbilidades, medicamentos que pudieran alterar la efectividad, así como muestras séricas de LH, FSH y estradiol basal, a los seis y doce meses con tratamiento. El criterio de valoración inicial fue la medición de LH, FSH, estradiol sérico basal, y a los seis y doce meses en tratamiento con análogo de GnRH, con alguno de los 3 esquemas: 1. Esquema uno: análogo de GnRH administrado cada 28 o 84 días. 2. Esquema dos: Análogo de GnRH administrado en intervalo menor a 28 o 80 días. 3. Esquema tres: sin tratamiento con análogo de GnRH. El criterio de valoración secundario será valorar la no progresión o regresión del estadio puberal de Tanner, la disminución de la velocidad de crecimiento, la no progresión de la edad ósea, el cambio en los segmentos corporales, la mejora del pronóstico de talla final adulta y la presencia de efectos adversos al tratamiento.</p> <p>Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 25. Se utilizo estadística descriptiva, utilizando proporciones y porcentajes a las variables cualitativas o medias y medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, para las variables cuantitativas según su distribución. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher si había un tamaño de celda esperado pequeño (< 5). Se hizo comparaciones entre grupos para variables continuas con distribución normal con prueba T y para aquellas con distribución no normal, pruebas no paramétricas con U de Mann-Whitney. La correlación entre variables de dos categorías se determinó mediante el coeficiente de correlación de Wilcoxon y para la correlación de variables de más de dos categorías utilizamos ANOVA. Se considero un valor estadísticamente significativo cuando la p era inferior a 0.05.</p>
Palabras claves	Pubertad precoz central, efectividad, análogo de GnRH.

Título

Efectividad del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con pubertad precoz central.

Autores

Dra. Ivania Lourdes Hernández Portillo. Residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica.

Dr. Raúl Calzada León. Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica.

Asesor Metodológico

Dr. Oscar Alberto Pérez González. Servicio de Oncología Experimental.

Marco Teórico

La pubertad es el proceso biológico del desarrollo sexual secundario a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, que puede ser afectado por factores genéticos, ambientales, nutricionales y socioeconómicos ⁽¹⁾ ⁽²⁾. Durante este periodo las personas adquieren los caracteres sexuales secundarios, asociado con el crecimiento acelerado y finalmente, la adquisición de una capacidad reproductiva adulta ⁽³⁾ ⁽⁴⁾.

Fisiología de la pubertad

El eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG), se encuentra activo durante los periodos fetal y neonatal ⁽⁵⁾, luego pasa a un periodo de inactividad durante la infancia y posterior activación al inicio de la pubertad, donde se produce un aumento en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica, debido a la activación de la Kisspeptina, que es considerado el activador más potente de la secreción de GnRH ^(2,6).

El patrón pulsátil de GnRH en el hipotálamo produce liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) en la pituitaria anterior, con la activación posterior de la producción de esteroides sexuales: testosterona en los testículos, y estrógeno y progesterona en los ovarios, y la estimulación de la gametogénesis en ambos ^(2,7). Los pulsos de LH y FSH de baja

amplitud ocurren inicialmente durante el sueño y luego aumentan en amplitud y frecuencia con la edad, y se extienden a lo largo de 24 horas a medida que avanza la pubertad ⁽⁵⁾.

En las mujeres, la activación del eje HPG fisiológicamente inicia a los 8 años y se traduce con el inicio del desarrollo mamario o telarquia, acompañado por aumento de peso, el ensanchamiento de los huesos pélvicos, acumulación de grasa en caderas, muslos y glúteos, y finalmente la menstruación, la cual ocurre típicamente entre los 18 meses y los 2 años después del inicio del desarrollo mamario, cuando éste alcanza el estadio IV de Tanner. El crecimiento acelerado inicia en la etapa II de Tanner y alcanza la máxima velocidad de crecimiento en la etapa III de Tanner mamario ^(2,8).

En los varones, entre los 9 y los 14 años se observa el primer signo clínico, que corresponde al aumento de volumen testicular igual o mayor a 4ml, seguido del alargamiento y ensanchamiento fálico, engrosamiento de la voz, ensanchamiento del tórax y los hombros, aparición del vello facial y distribución del patrón masculino y capacidad para lograr una erección y eyaculación ⁽⁹⁾. El aumento en la velocidad de crecimiento se observa a partir del Tanner III genital y alcanza su máximo en la etapa IV de Tanner ⁽¹⁰⁾.

Normalmente el inicio de la pubertad en las niñas ocurre 1 o 2 años antes que en los niños; la menarquia ocurre incluso antes de la madurez sexual en los niños, lo que se conoce como dimorfismo sexual y es por ello por lo que las niñas tienen un mayor riesgo de pubertad temprana mientras que los niños tienen un mayor riesgo de pubertad retrasada. Se estima que la proporción de PPC idiopático es de 15 a 20 mujeres por cada hombre ⁽¹¹⁾. Es importante el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento precoz, ya que el retraso en el diagnóstico puede afectar el bienestar psicosocial de los niños y disminución de la estatura adulta final⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Definición pubertad precoz

La pubertad precoz central, resulta de la activación temprana del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal. En mujeres caucásica se define como el inicio de la telarquia antes de los 8 años y antes de los 7 años en las mujeres afroamericanas ^(1,14,15). Se debe de hacer la diferenciación de la pubertad precoz de las variantes benignas, como la telarquia o la adrenarquia prematuras⁽¹⁶⁾. Así

mismo distinguir entre pubertad precoz central (PPC) o dependiente de GnRH, pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de GnRH, dada sus manifestaciones clínicas similares.

Etiología

Comprender las causas más comunes de pubertad precoz central (PPC), incluidas las etiologías genéticas, nutricionales, ambientales y epigenéticos, es fundamental dado que la PPC tiene implicaciones importantes a corto y largo plazo para las mujeres, incluido un mayor riesgo de trastornos psicosociales, baja estatura, obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en la edad adulta^(17, 53).

En niñas, la pubertad precoz central se ha considerado mayormente idiopática, representando hasta un 80-90% de los casos⁽¹⁾. Las causas orgánicas identificadas puede ser congénitos o adquiridos, como: hamartoma hipotalámico, hipoplasia hipofisaria, quiste aracnoideo, hidrocefalia, craneofaringioma, ependimoma, germinoma, gliomas de bajo grado, astrocitoma, tumor pineal, irradiación a SNC, sangrado intracraneal, encefalopatía hipóxico-isquémica, trauma craneal, Síndrome Sturge-Weber, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, enfermedad granulomatosa, mutaciones genéticas y la adopción internacional^(10,18,19). La genética se considera un factor predisponente para el desarrollo de pubertad precoz, ya que existe correlación entre el momento de inicio de la pubertad de los padres y de los hijos.

La mutación con pérdida de función en Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) es la etiología genética mayormente identificada en los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central. Otras causas genéticas que se han encontrado como causa de pubertad precoz central, son: mutación activadora gen receptor kisspeptina, mutación con pérdida de función en kisspeptina 1, mutación con pérdida de función en Delta-like noncanonical Notch ligand 1 (DLK1)⁽²⁰⁻²⁵⁾. La contribución genética al momento de la pubertad está respaldada por la fuerte correlación entre las edades en que los niños y sus padres comienzan la pubertad. Los estudios de gemelos también respaldan un componente genético, lo que demuestra una mayor concordancia del momento del desarrollo de las características sexuales secundarias, en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos^(18,26,27).

Las modificaciones epigenéticas tienen un papel cada vez más reconocido en el momento de la pubertad. El perfil de metiloma de niñas con inicio puberal precoz y normalmente sincronizado antes y después de la pubertad reveló un patrón generalizado de hipermetilación diferencial del ADN. La mayoría de las regiones diferencialmente metiladas estaban hipermetiladas en el grupo pospuberal, en comparación con el grupo prepuberal, lo que sugiere que el inicio de la pubertad está asociado con cambios específicos en el control regulatorio de la modificación epigenética⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

El primer paso para la evaluación diagnóstica de pubertad precoz es una historia clínica detallada, un examen físico dirigido y la determinación de la edad ósea mediante una radiografía de mano no dominante. El estándar de oro para establecer un diagnóstico bioquímico es una evaluación de las gonadotropinas, predominantemente LH, después de la administración con GnRH exógena o agonistas de GnRH^(1,28). En los niveles de gonadotropinas séricas tomadas de una única muestra de manera aleatoria, el valor de LH es el mejor parámetro bioquímico utilizado para diagnosticar PPC. Cuando se mide en ensayos ultrasensibles (ICMA con una sensibilidad de 0,01 U/L o ECLIA con una sensibilidad de 0,1 IU/L), las concentraciones de LH en suero obtenidas aleatoriamente dentro del rango puberal confirman el diagnóstico de PPC. Los análisis más recientes sugieren que un valor >0.3 UI/L puede considerarse un valor puberal⁽²⁹⁾. Los niveles de FSH tienen utilidad limitada en el diagnóstico⁽³⁰⁾. Sin embargo, en el marco de la pubertad clínicamente progresiva, las concentraciones de LH por debajo del rango puberal no excluyen la PPC, lo que sugiere la necesidad de pruebas de estimulación con GnRH exógena o agonistas de GnRH^(28,31). Con las pruebas de estimulación, los puntos de corte específicos para las concentraciones de LH que indican un eje HPG puberal, dependen de si se utiliza GnRH o análogo de GnRH como estímulo, el tiempo de muestreo y el ensayo empleado^(30,32). Se debe tener precaución al interpretar las concentraciones de gonadotropina en niños menores de 2 años, ya que las concentraciones de LH basales y máximas son más altas durante la infancia y pueden conducir a un diagnóstico erróneo de pubertad precoz⁽³³⁾. Un nivel de LH estimulado 5mIU/L o relación LH/FSH >0.66 se considera puberal^(25,30). Las concentraciones aleatorias de estradiol no verifican la activación puberal, pero pueden mejorar la sensibilidad de las pruebas de estimulación cuando

se obtienen 24 horas después de la administración de análogo de GnRH, donde se considera puberal cuando este se encuentra mayor a 50pg/ml ^(29,34).

Tratamiento

Desde hace 30 años, el estándar para el tratamiento de PPC son los análogos de GnRH, de los cuales existen muchas preparaciones diferentes, con diferentes formas de administración y duraciones ⁽⁴⁰⁾. Todas las terapias reducen la liberación de LH y FSH y suprimen la producción ovárica y testicular de estradiol y testosterona. Las terapias más utilizadas es el acetato de leuprorelina (LA) y el pamoato de triptorelina que se administran por vía intramuscular (IM) ya sea en dosis de 3.75mg cada 28 días, de 11.25mg cada 84 días, o de 22mg cada 6 meses ^(41,44,45). El tratamiento da como resultado la supresión hormonal, el cese del desarrollo puberal y la normalización de las tasas de crecimiento y maduración esquelética. La eficacia bioquímica puede demostrarse midiendo las concentraciones de LH ultrasensible no estimulada, las concentraciones séricas de esteroides sexuales o gonadotropina urinaria no estimuladas ⁽⁴⁶⁾. La evidencia clínica de eficacia incluye una velocidad de crecimiento más lenta, regresión o falta de progresión de los signos clínicos de la pubertad, una disminución progresiva en la relación de edad ósea (EO) a edad cronológica (EC) (EO/EC) y un aumento en el pronóstico de estatura final y en la estatura adulta prevista (PAH) ^(25,42,47). La tasa de avance de la edad esquelética debería disminuir después de 6 meses de tratamiento, con un aumento gradual concomitante de la PAH, suponiendo una tasa de crecimiento razonable ⁽⁴⁸⁾. Se reconoce que las concentraciones de LH no estimuladas por encima del rango prepuberal no indican necesariamente una falta de supresión, mientras que las concentraciones dentro del rango prepuberal probablemente indican supresión. Sin embargo, la falta de correlación entre las mediciones bioquímicas durante el tratamiento y los resultados de la talla final, no respalda las pruebas bioquímicas de rutina en todos los pacientes, hasta la fecha, las concentraciones aleatorias de hormonas por sí solas no han demostrado ser adecuadas al evaluar el beneficio del tratamiento con análogo de GnRH, por lo que la evaluación de todos los parámetros clínicos y de laboratorio, en combinación con la tasa de maduración de EO, es esencial para interpretar la respuesta al tratamiento ^(42,49,50). Los indicadores de fracaso del tratamiento, incluida la progresión puberal clínica, la falta de desaceleración del crecimiento y el avance excesivo continuo de la edad ósea, deben obligar a una reevaluación y verificarse mediante concentraciones de LH estimuladas por análogo de GnRH mínimamente >4 UI/L ⁽⁴⁸⁾. En estos casos está indicado

aumentar la dosis de análogo de GnRH, o asegurarse que el medicamento se esté administrando adecuadamente, una opción es disminuir el intervalo de dosificación^(42,51).

Efectos Adversos

Las reacciones alérgicas o locales, ocurre raramente. Es probable que la formación de abscesos estériles después de las inyecciones de depósito sea una reacción al polímero inerte.

El sangrado por privación debido a la disminución de las concentraciones de estrógeno puede ocurrir al inicio del tratamiento con análogo de GnRH en niñas que tienen un revestimiento endometrial importante, especialmente entre el día 7 y 14 postadministración del análogo. La aparición más allá de los 2 meses de tratamiento sugiere que no se ha logrado la supresión de gonadotropinas u otra etiología⁽⁵²⁾.

Ocasionalmente se observan sofocos en las fases iniciales del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con PPC. Esto se debe a la disminución de las concentraciones de estrógeno, pero se resuelve rápidamente.

Se han informado convulsiones en pacientes que recibieron análogo de GnRH en informes posteriores a la comercialización y han incluido pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores y pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones, como bupropión e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente, sin embargo, los datos en la literatura son limitados y consisten en informes de casos esporádicos^(41,45).

El deslizamiento de la epífisis femoral capital se ha informado en un pequeño número de pacientes, que se produjo durante el tratamiento con análogo de GnRH o después de la interrupción de la terapia, dicho deslizamiento puede estar relacionado con la falta de exposición adecuada a las hormonas sexuales en un período crítico de formación ósea⁽⁵²⁾.

En abril de 2022, se agregó una advertencia de que se informó hipertensión intracraneal idiopática en pacientes pediátricos que recibieron análogo de GnRH en las etiquetas de los medicamentos para todas las terapias discutidas en esta revisión, la nueva advertencia aconseja que los pacientes sean monitoreados en busca de signos y síntomas, incluidos dolor de cabeza, papiledema y visión borrosa ^(41,45).

Planteamiento del problema

La pubertad precoz central es una patología que afecta a más niñas que a niños, siendo hasta 15 a 20 veces más frecuente. El diagnóstico oportuno de esta a través de los diferentes métodos es muy importante, ya que el retraso en el diagnóstico conduce a un inicio de tratamiento inoportuno y menos efectivo, produciendo consecuentemente implicaciones a corto y largo plazo, incluido un mayor riesgo de trastornos psicosociales, afectación de talla final, obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Además, se ha observado mayor riesgo de desmineralización ósea, condicionando a la aparición prematura de osteoporosis. Siendo en estas pacientes el tratamiento de elección los análogos de GnRH, en todas sus presentaciones. En México existe un reporte limitado de estudios que evalúen la efectividad de dichos análogos en el tratamiento de niñas mexicanas con pubertad precoz central. Es por ello por lo que consideramos importante evaluar que tan efectivo son estos análogos en esta población en específico, y evaluar de qué manera se puede mejorar los resultados en cuanto a pronóstico de talla y riesgo de complicaciones futuras en las niñas con pubertad precoz que asisten a consulta de endocrinología.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con pubertad precoz central?

Justificación

Considerando que México no se han realizado estudios para analizar la efectividad del tratamiento, el análisis retrospectivo de nuestra casuística nos permitirá conocer y evaluar la efectividad del tratamiento, para mejorar los protocolos de atención clínica y mejorar en niñas con pubertad precoz el pronóstico de talla y las comorbilidades que puedan existir. Además, este estudio permitirá sentar las bases para realizar un ensayo clínico controlado y contribuir al

desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que permitan mejores resultados en el tratamiento de pubertad precoz central en niñas.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la efectividad del tratamiento con análogo de GnRH en niñas con pubertad precoz central con relación al valor de la hormona luteinizante, estradiol sérico, la no progresión o regresión del estadio de Tanner, la disminución de la velocidad de crecimiento, el cambio de la relación de segmentos corporales, la no progresión de la edad ósea y el pronóstico de talla final.

Objetivos específicos

-Determinar factores involucrados y que repercuten en la efectividad del análogo de GnRH en pacientes con pubertad precoz central.

-Valorar la respuesta del análogo de GnRH, de acuerdo con el valor de la hormona luteinizante, estradiol sérico, la no progresión o regresión del estadio de Tanner a los 6 y 12 meses de seguimiento.

-Determinar con que esquema utilizado en el tratamiento de la pubertad precoz existe un cambio en la velocidad de crecimiento, la no progresión de la edad ósea, el cambio de la relación de segmentos corporales y el mejoramiento del pronóstico de talla final adulta a los 6 y 12 meses de seguimiento.

-Determinar factores repercuten en la efectividad del análogo de GnRH en pacientes con pubertad precoz central.

Hipótesis

Ha1: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica los niveles de hormona luteinizante.

Ha2: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica los niveles de estradiol.

Ha3: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica el valor de la escala de Tanner.

Ha4: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica la progresión de la edad ósea.

Ha5: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica la velocidad de crecimiento.

Ha6: El esquema estándar con análogo de GnRH mejora el pronóstico de talla final.

Ha7: El esquema estándar con análogo de GnRH modifica la relación de segmentos corporales.

Material y métodos

Diseños del estudio

Tipo de estudio

El presente estudio sigue los ejes de investigación observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal.

Se incluyó en el estudio niñas con pubertad precoz central atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría, que recibieron tratamiento con análogo de GnRH con intervalo de tiempo convencional y acortado y aquellas que no recibieron tratamiento, en el periodo comprendido entre enero de 2015 a mayo de 2023, y que tuvieron seguimiento a los 6 y 12 meses. Se recabarán datos auxológicos, edad ósea, comorbilidad, medicamentos utilizados, así como muestras séricas de LH, FSH y estradiol basal y a los 6 y 12 meses de seguimiento. El criterio de valoración inicial será medir la LH, FSH y estradiol sérico basal y luego a los seis y doce meses con algunos de los esquemas con análogo de GnRH: 1. Esquema uno: análogo de GnRH administrado cada 28 o 84 días. 2. Esquema dos: Análogo de GnRH administrado en intervalo menor a 28 u 84 días. 3. Esquema tres: sin tratamiento con análogo de GnRH. El criterio de valoración secundario fue valorar la no progresión o regresión del estadio puberal de Tanner, la disminución de la velocidad de crecimiento, la no progresión de la edad ósea, la mejoría del pronóstico de talla final adulta, el cambio en la relación de segmentos corporales y la presencia de efectos adversos al tratamiento.

Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 25. Se utilizó estadística descriptiva, utilizando proporciones y porcentajes a las variables cualitativas o medias y medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, para las variables cuantitativas según su distribución. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher si había un tamaño de celda esperado pequeño (< 5). Se hizo comparaciones entre grupos para variables continuas con distribución normal con prueba T y para aquellas con distribución no normal, pruebas no paramétricas con U de Mann-Whitney. La correlación entre variables de dos categorías se determinó mediante el coeficiente de correlación de Wilcoxon y para la correlación de variables de más de dos categorías utilizamos ANOVA. Se considero un valor estadísticamente significativo cuando la p era inferior a 0.05.

Universo del estudio

Población objetivo

Niñas menores de 8 años con diagnóstico de pubertad precoz central.

Población elegible

Niñas atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2015 a mayo de 2023, con diagnóstico de pubertad precoz central.

Entiéndase como paciente con diagnóstico de pubertad precoz central todas las niñas menores de 8 años, que tengan Tanner mamario II, adelanto de la edad ósea, aceleración de la velocidad de crecimiento fuera del rango esperada para la etapa prepuberal, relación de segmentos cercano a uno o uno, LH sérica basal >0.3 UI/L, LH estimulado 5mIU/L o relación LH/FSH >0.66 , estradiol sérico a las 24hrs postestímulo >50 pg/ml.

Criterios de selección

Criterios Inclusión

Niñas menores de 8 años con desarrollo de algún dato de pubertad clínico, que recibieron algún tratamiento o no con análogo de GnRH, en el periodo comprendido entre enero del 2015 a mayo del 2023.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de pubertad precoz que mostraron datos incompletos.

Las pacientes con pubertad precoz periférica.

Las pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o alergias a la leuprorelina o compuestos relacionados, incluidos los excipientes del compuesto.

Criterios de eliminación

Paciente que perdieron seguimiento en el periodo comprendido entre 6 y 12 meses posterior al inicio del análogo con GnRH.

Descripción del estudio

Equipo y método de medición

Las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), se midieron mediante quimioluminiscencia (Siemens, Inmulite 2000 Xpi; sensibilidades 0,1 UI/mL para LH, 0,1 UI/ml para FSH). Las concentraciones séricas de estradiol (E2), se midieron mediante quimioluminiscencia (DiaSorin, LIAISON XL; sensibilidad 20 pg/ml).

Variables

Variable dependiente:

Niñas con pubertad precoz central

Variables independientes:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad	La edad es un antecedente biodemográfico, que permite identificar factores de riesgo a lo largo del ciclo vital de las personas.	Escala	Medida años y meses.
Peso	El peso corporal valora la masa del organismo y es el resultado de los cambios producidos en sus diversos componentes: la masa magra o muscular, la masa grasa o adiposa, la masa esquelética, la masa visceral y el agua corporal total.	Escala	Medida en Kg
Talla	Representa la suma de longitud de los segmentos y subsegmentos corporales, puede utilizarse como punto de referencia al analizar la proporcionalidad del cuerpo. Distancia del vértice al suelo.	Escala	Medido en cm
Índice de masa corporal	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad. Se calcula dividiendo el	Escala	Medido en Kg/m ²

	<p>peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²). En la población mexicana pediátrica se define con sobrepeso el IMC por arriba del percentil 75 para la edad y obesidad por arriba del percentil 85 para la edad. (https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)</p>		
Estadio puberal al diagnóstico	<p>Es una valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. Son V estadios de Tanner mamario y V de Tanner púbico, donde el I se considera prepuberal, se caracteriza por ausencia de botón mamario, y del II al V se refiere a los diferentes cambios de pubertad. El estadio II se refiere al brote del botón mamario, indica la existencia de tejido glandular subyacente. Estadio III se observa diferenciación de la areola y el pezón, hay crecimiento de la glándula mamaria. Estadio IV se observa la presencia de corpúsculos de Montgomery alrededor de la areola. Estadio V, se refiere a una glándula mamaria completamente diferenciada.</p>	Ordinal	II III IV
Edad ósea al diagnóstico	<p>Muestra la maduración del esqueleto en un momento dado comparado con los patrones</p>	Escala	Medido en años

	referenciales para determinada edad cronológica. Se utilizará el método de Greulich y Pyle para comparar la edad ósea de la mano no dominante con la edad cronológica.		
Segmento superior	Es la resta de la talla en decúbito y la longitud del segmento inferior, y representa al esqueleto axial.	Escala	Medido en cm
Segmento inferior	Medición del punto medio del borde superior de la sínfisis de pubis y el calcáneo.	Escala	Medido en cm
Relación de segmentos	Es la división del valor del segmento superior entre el valor del segmento inferior. En la etapa prepuberal el segmento inferior muestra un crecimiento más acentuado que el segmento superior. La relación SS/SI va disminuyendo hasta 1.0 (misma longitud del SS y del SI) al momento de iniciar la pubertad. En las mujeres, durante la pubertad, el segmento inferior crece más rápido que el segmento superior (con valores inferiores a 1.0), pero detiene el crecimiento al momento de la menarca, de tal manera que, a partir de este momento, el incremento de talla se debe casi exclusivamente al crecimiento del segmento superior (con valores superiores a 1.0).	Escala	Relación
LH sérico basal	Es un análisis que mide la cantidad de hormona luteinizante (LH) en la sangre. LH es una	Escala	Medida en UI/L

	hormona secretada por la hipófisis, sin estimulación con análogos de GnRH. Se considera un valor puberal cuando este valor es >0.3 UI/L		
FSH sérico basal	Esta prueba mide el nivel de la hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) en la sangre. Esta hormona es producida por la hipófisis anterior.	Escala	Medida en UI/L
Estradiol sérico basal	Es la concentración de estradiol no estimulado medido en sangre antes del inicio del tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medida en pg/dl
LH postestimulación con análogo de GnRH	Mide la cantidad de hormona luteinizante (LH) en la sangre 60 min después de la estimulación con análogo de GnRH. Se considera puberal cuando este aumenta >5 UI/L.	Escala	Medida en UI/L
Relación LH/FSH postestimulación	Es la relación entre la hormona luteinizante con la hormona folículo estimulante. Se considera valor puberal cuando se encuentra >0.66.	Escala	Medida en UI/L
Estradiol sérico 24hrs postestimulación	Es la concentración de estradiol a las 24hrs post realizar estímulo con análogo de GnRH, antes del inicio del tratamiento.	Escala	Medida en pg/dl
Comorbilidades	Enfermedad que ocurre durante el mismo período de tiempo. Generalmente se refiere a síntomas secundarios que se presentan con un síntoma	Nominal	Si No

	principal o que acompañan a la enfermedad objetivo de estudio y que puede actuar con sesgo de selección y hacer no comparables las poblaciones estudiadas.		
Medicamentos que utiliza	Medicamentos que durante el diagnóstico y tratamiento utiliza la paciente estudiada. Y que pueden actuar como sesgo de canalización y alterar la efectividad del tratamiento estudiado.	Nominal	Respuesta abierta
Análogo de GnRH utilizado	Es el medicamento utilizado que tienen como objetivo inhibir la maduración de las gónadas y en forma secundaria mejorar el pronóstico de altura adulta, prevenir problemas psicosociales asociados con la maduración puberal temprana y la menarca.	Nominal	Acetato de leuprorelina de 11.25 mg Pamoato de triptorelina de 11.25 mg
Esquema de tratamiento utilizado	El uso de análogo de GnRH, en cualquiera de su presentación, utilizando el intervalo de tiempo establecido de 4 o 12 semanas (esquema uno), en caso de no respuesta disminución del intervalo menor a 28 o 84 días (esquema dos), y los pacientes que no reciben tratamiento (esquema tres).	Nominal	Esquema uno Esquema dos Esquema tres
Estadio de Tanner a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de las niñas a los 6 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Ordinal	II III IV

Estadio de Tanner a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de las niñas a los 12 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Ordinal	II III IV
Segmento superior a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Es la resta de la talla en decúbito y la longitud del segmento inferior, y representa al esqueleto axial a los 6 meses postratamiento	Escala	Medido en cm
Segmento inferior a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Medición del punto medio del borde superior de la sínfisis de pubis y el calcáneo a los 6 meses postratamiento.	Escala	Medido en cm
Relación de segmentos a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Es la división del valor del segmento superior entre el valor del segmento inferior a los 6 meses postratamiento.	Escala	Relación
Segmento superior a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Es la resta de la talla en decúbito y la longitud del segmento inferior, y representa al esqueleto axial a los 12 meses postratamiento	Escala	Medido en cm
Segmento inferior a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Medición del punto medio del borde superior de la sínfisis de pubis y el calcáneo a los 12 meses postratamiento.	Escala	Medido en cm
Relación de segmentos a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Es la división del valor del segmento superior entre el valor del segmento inferior a los 12 meses postratamiento.	Escala	Relación

Pronóstico de talla final a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Cambio del pronóstico de talla final adulta a los 12 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medido en cm
LH sérico a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Análisis que mide la cantidad de hormona luteinizante (LH) en la sangre a los 6 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medida en UI/L
LH sérico a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Análisis que mide la cantidad de hormona luteinizante (LH) en la sangre a los 12 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medida en UI/L
Estradiol sérico a los 6 meses con el análogo de GnRH.	Es la concentración de estradiol en sangre a los 6 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medida en pg/dl
Estradiol sérico a los 12 meses con el análogo de GnRH.	Es la concentración de estradiol en sangre a los 12 meses en tratamiento con análogo de GnRH.	Escala	Medida en pg/dl
Efectos adversos	Efecto dañino no deseado que se presunta durante el tratamiento con análogo de GnRH.	Nominal	Si No
Hubo respuesta al tratamiento	Respuesta al tratamiento con análogo de GnRH a los 6 y 12 meses, en base a los niveles de LH sérico, estradiol sérico, la velocidad de crecimiento, el estadio de Tanner, la edad ósea, el pronóstico de talla final.	Nominal	Si No

Tamaño de la muestra y muestreo

Considerando la población estimada del Instituto, incluimos a todos los casos de pubertad precoz central en el período establecido, por lo que no utilizaremos ninguna metodología de muestreo. Se estimó el tamaño muestral para cada una de las hipótesis y consideramos la que arrojó el tamaño muestral más grande.

El tamaño de la muestra se estimó con base en el estudio de Wen-Jing Li et al (49), donde menciona que los pacientes tratados con el análogo de GnRH presentan una edad ósea, posterior al tratamiento, de 9.24 años (DE 1.36). Utilizando la fórmula para estimar una media, con una población conocida de 80, con un nivel de confianza de 95% y un error absoluto aceptado de 0.1, el resultado fue de 72 pacientes.

Consideraciones éticas

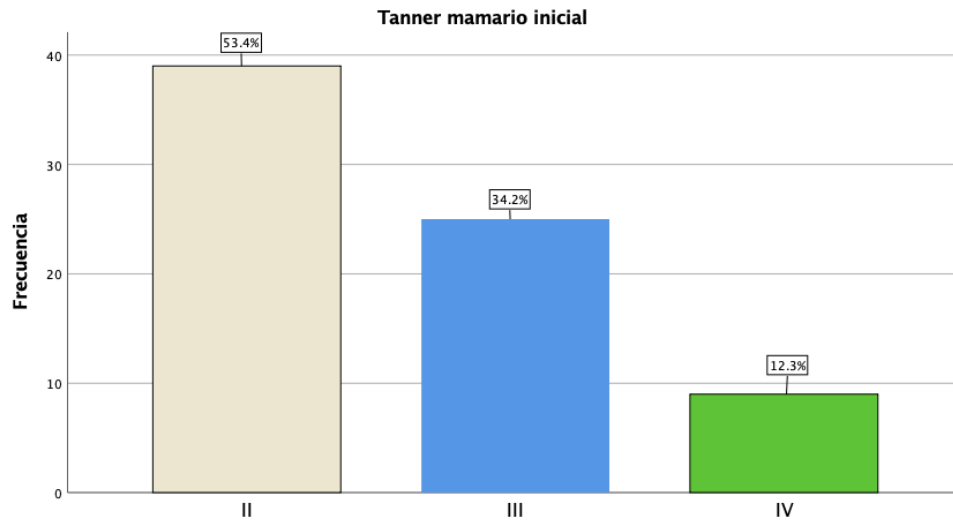
El presente estudio se sustenta en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud para considerarse de riesgo bajo, además de ser retrospectivo y observacional, por lo que no es necesario el uso de un consentimiento informado.

La confidencialidad de datos personales y sensibles, tanto de los pacientes como de sus familiares será resguardada ya que no se utilizarán dichos datos sino de forma exclusiva los datos clínicos de interés. Además, la información será de uso exclusivo para el estudio y se compartirá los resultados del estudio con las autoridades académicas, sin vinculación alguna con datos personales ni sensibles.

Resultados

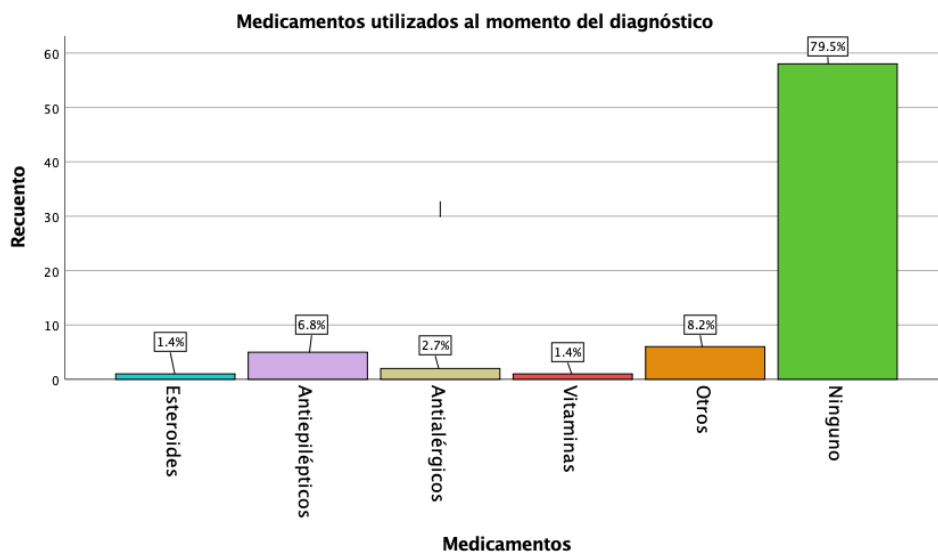
Estadística Descriptiva

Se revisaron 146 expedientes de los cuales 73 cumplieron con los criterios de selección. El 53.4% de las pacientes tenían Tanner mamario II al momento del diagnóstico y 12.3% se encontraban en estadio IV de Tanner mamario, de los cuales 3 habían tenido menarca al inicio.

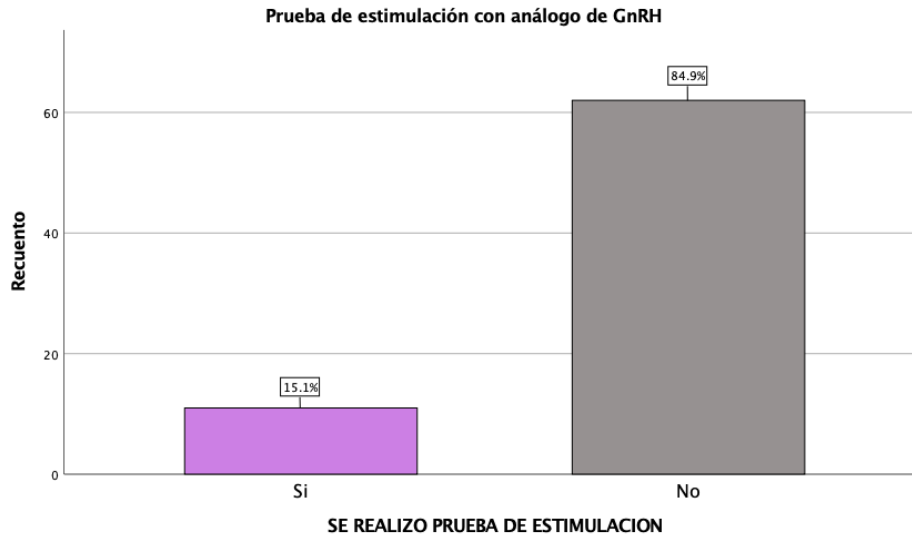


El 50.3% de las pacientes tenían alguna comorbilidad asociada a la pubertad precoz. El 24.3% tenían sobrepeso y 21.6% obesidad.

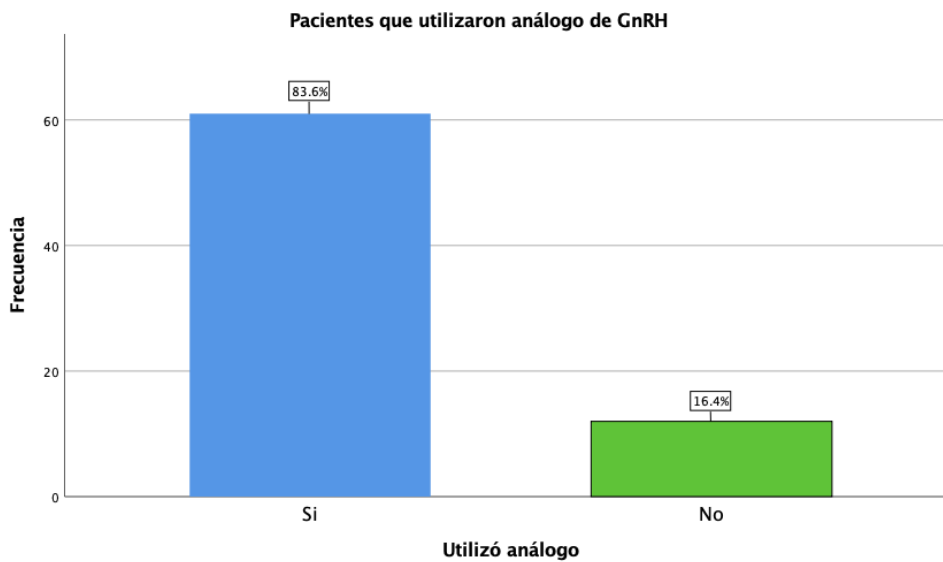
El 20.5% de las pacientes estaban utilizando algún medicamento al momento del diagnóstico.



En el 15% de las pacientes se realizó la prueba de estimulación con GnRH, debido a que tenían valores basales de LH sérica menor a 0.3 UI/L con datos clínicos sugestivos. Sin embargo, el 84.9% no amerito prueba confirmatoria, ya que cumplía con los criterios clínicos y de laboratorio para diagnóstico de pubertad precoz.



El 83.6% de los pacientes utilizó análogo de GnRH, y del 16.4% que no utilizo el 67.1% fue por razones económicas.



De los pacientes que utilizaron análogo con GnRH, el 35.6% de las pacientes utilizaron triptorelina trimestral. El 52.1% de los pacientes utilizaron el esquema habitual de tratamiento, que

corresponde a la aplicación mensual cada 28 días y/o a la aplicación trimestral cada 84 días. El 31.5% de los pacientes utilizaron otros esquemas de tratamiento en donde se acortó el intervalo de tiempo. De los cuales el 34.7% fue por presentar progresión de la velocidad de crecimiento, sin embargo, en el 30.4% de los pacientes no estaba consignado en el expediente el motivo por el que se acortó el intervalo de tiempo.

Tabla 1. Tipo de análogo utilizado

	Recuento	Porcentaje
Leuprorelina mensual	5	6.8%
Triptorelina mensual	9	12.3%
Leuprorelina trimestral	22	30.1%
Triptorelina trimestral	26	35.6%

Tabla 2. Esquema de tratamiento utilizado

	Recuento	Porcentaje
Esquema uno (intervalo de tiempo convencional)	38	52.1%
Esquema dos (intervalo de tiempo acortado)	23	31.5%
Esquema tres (sin tratamiento)	12	16.4%

Para las variables cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad, en donde se determinó que aquellas con distribución normal (p no significativa, > .05 según Kolmogorov-Smirnov) fueron la velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses, talla blanco familiar, el pronóstico de talla final inicial y a los 6 meses, el segmento superior e inferior a los 6 y 12 meses y la FSH postestímulo, por lo que se describirán con media y desviación estándar y, tentativamente, serán analizadas con estadísticos paramétricos. El resto de las variables no presentaron una distribución normal por lo que se describirán con medianas y rangos.

Tabla 3. Pruebas de normalidad según Kolmogorov-smirov

	Media	Desviación estándar	p
Velocidad de crecimiento a los 6 meses (cm)	6.3	1.66	.053
Velocidad de crecimiento a los 12 meses (cm)	5.57	1.40	.2
Talla blanco familiar (cm)	156.6	4.09	.2
Pronóstico de talla final inicial (cm)	153.7	6.68	.2
Pronóstico de talla final a los 6 meses (cm)	154.4	5.46	.079
Segmento superior a los 6 meses (cm)	64.3	5.2	.2
Segmento superior a los 12 meses (cm)	65.5	5.08	.2
Segmento inferior a los 6 meses (cm)	67.0	8.19	.192
Segmento inferior a los 12 meses (cm)	68.8	7.51	.2
FSH postestímulo (UI/L)	20.5	10.1	.2
	Medianas	Rangos	p
Edad (años)	6.9	9.4	<.001
Peso (kg)	27.5	42.3	.024
Talla (mts)	1.25	0.8	.007
Índice de masa corporal (kg/mts ²)	16.8	15.4	.009
Velocidad de crecimiento al diagnóstico (cm)	8.6	7.6	<.001
Pronóstico de talla a los 12 meses (cm)	156.0	21.7	.007
Segmento superior inicial (cm)	63.5	28.3	.012
Segmento inferior inicial (cm)	64.5	46.2	.025
Relación de segmentos (cm)	.97	0.5	.004
Relación de segmentos a los 6 meses (cm)	.95	.47	.001
Relación de segmentos a los 12 meses (cm)	.95	.3	.001
No. De Piezas dentales	24.0	5.0	.002
Edad ósea al diagnóstico (años)	9.6	10.0	<.001
Edad ósea a los 6 meses (años)	10.0	10.0	.001
Edad ósea a los 12 meses (años)	10.6	10.0	.006
LH basal inicial (UI/L)	1.01	5.66	<.001
LH postestímulo (UI/L)	4.8	60.3	<.001
LH a los 6 meses (UI/L)	.5	4.01	<.001
LH sérico a los 12 meses (UI/L)	.33	1.47	.015
FSH basal inicial (UI/L)	2.71	1.55	.046
FSH a los 6 meses (UI/L)	1.2	6.55	.004
FSH a los 12 meses (UI/L)	1.23	4.52	<.001
Relación LH/FSH	.95	4.52	.019
Estradiol basal inicial (pg/dl)	21.0	104.0	<.001
Estradiol postestímulo (pg/dl)	30.5	130.1	.004
Estradiol sérico a los 6 meses (pg/dl)	19.1	60.3	.001
Estradiol a los 12 meses (pg/dl)	10.3	73	<.001

Tabla 4. Distribución de variables al inicio del estudio por grupo de tratamiento

	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	p*
Pronóstico de talla final (cm)	Tratamiento convencional	38	151.0	4.7	.807
	Tratamiento acortado	23	151.4	6.5	.588
	Sin tratamiento	12	148.9	7.19	.183
		N	Mediana	Rango	p**
Velocidad de crecimiento inicial (cm)	Tratamiento convencional	38	8.6	7.6	.645
	Tratamiento acortado	23	8.6	4.6	.395
	Sin tratamiento	12	8.6	2.9	.756
Edad ósea inicial (cm)	Tratamiento convencional	38	9.6	8.0	.782
	Tratamiento acortado	23	9.0	9.6	.804
	Sin tratamiento	12	10.0	5.0	.422
Segmento superior inicial (cm)	Tratamiento convencional	38	63.1	27.6	.867
	Tratamiento acortado	23	64.1	23.2	.830
	Sin tratamiento	12	63.35	13.10	.576
Segmento inferior inicial (cm)	Tratamiento convencional	38	63.1	43.2	.623
	Tratamiento acortado	23	64.5	42.6	.871
	Sin tratamiento	12	66.8	20.0	.295
Relación de segmentos (cm)	Tratamiento convencional	38	.98	.38	.132
	Tratamiento acortado	23	.96	.45	.585
	Sin tratamiento	12	.94	.16	.214
LH sérica basal (UI/L)	Tratamiento convencional	33	.5	5.66	.975
	Tratamiento acortado	21	.6	5.35	.828
	Sin tratamiento	8	.43	4.71	.902
FSH sérica basal (UI/L)	Tratamiento convencional	35	2.65	10.55	.822
	Tratamiento acortado	21	2.95	5.66	.332
	Sin tratamiento	8	2.66	3.30	.618
Estradiol sérico basal (pg/dl)	Tratamiento convencional	34	20.75	103.10	.796
	Tratamiento acortado	19	32.4	92.0	.628
	Sin tratamiento	8	11.95	61.10	.640

*p por pruebas T para variables independientes

** p por pruebas no paramétricas para variables independientes (U de Mann-Whitney).

Al analizar las características de la población al diagnóstico, se observa que todas las p son no significativas ($p > .05$), lo que nos demuestra una distribución homogénea entre grupos de tratamiento, indicando que no hay sesgos en la población estudiada.

Estadística comparativa variables cuantitativas

Tabla 5. Comparación entre la edad ósea inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Edad ósea</i>		Mediana (años)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Edad ósea inicial	9.60	8.0	<.001
	Edad ósea a los 6 meses	10.0	8.6	
	Edad ósea inicial	9.60	8.0	<.001
	Edad ósea a los 12 meses	10.0	8.0	
Grupo de tratamiento acortado	Edad ósea inicial	9.0	9.6	<.001
	Edad ósea a los 6 meses	10.0	7.4	
	Edad ósea inicial	9.0	9.6	<.001
	Edad ósea a los 12 meses	10.6	7.0	
Grupo Sin tratamiento	Edad ósea inicial	10.0	5.0	<.001
	Edad ósea a los 6 meses	11.0	5.4	
	Edad ósea inicial	10.0	5.0	<.001
	Edad ósea a los 12 meses	12.0	5.0	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .001$) en la edad ósea entre los pacientes de cada grupo de tratamiento cuando se comparó la edad ósea inicial con la edad ósea a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 5). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupala con Bonferroni, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = .005$) en la edad ósea entre grupos de tratamiento a los 12 meses (Tabla 6), tanto entre los pacientes que recibieron tratamiento convencional y los que no recibieron tratamiento ($p = .005$), como entre los que recibieron tratamiento acortado y los que no recibieron tratamiento ($p = .017$). No se encontró diferencia significativa entre el tratamiento convencional y el tratamiento acortado ($p = 1.0$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas para la edad ósea a los 6 meses entre los grupos de tratamiento ($p = .301$).

Tabla 6. Comparación de las mediciones de edad ósea entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*	Poder (1- β err prob)
Edad ósea 6 meses (años) ($p = .301$)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.42	
	Grupo 2 vs Grupo 3	.514	
Edad ósea 12 meses (años) ($p = .005$)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.005	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	.017	0.98

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $< .05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento.

Tabla 7. Comparación entre la velocidad de crecimiento inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Velocidad de crecimiento</i>				
		Mediana (cm)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Velocidad de crecimiento inicial	8.70	7.6	<.001
	Velocidad de crecimiento a los 6 meses	6.20	4.9	
	Velocidad de crecimiento a los 12 meses	5.60	4.5	<.001
Grupo de tratamiento acortado	Velocidad de crecimiento inicial	8.60	4.6	<.001
	Velocidad de crecimiento a los 6 meses	6.10	4.4	
	Velocidad de crecimiento 12 meses	5.5	5.0	<.001
Sin tratamiento	Velocidad de crecimiento inicial	8.6	2.9	<.001
	Velocidad de crecimiento a los 6 meses	6.7	6.3	
	Velocidad de crecimiento a los 12 meses	6.8	8.6	.006

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .001$) en la velocidad de crecimiento entre los pacientes de cada grupo de tratamiento cuando se compararon la velocidad de crecimiento inicial con la velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 7). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupar con Bonferroni, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = .036$) en la velocidad de crecimiento entre grupos de tratamiento a los 12 meses (Tabla 8), solo entre los pacientes que recibieron tratamiento acortado y los que no recibieron tratamiento ($p = .035$). No encontramos diferencias significativas entre los que recibieron tratamiento convencional y los que no recibieron tratamiento ($p = .088$), ni entre el tratamiento convencional y el tratamiento acortado ($p = 1.0$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas para la edad ósea a los 6 meses entre los grupos de tratamiento ($p = .433$).

Tabla 8. Comparación de las mediciones de velocidad de crecimiento entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*	Poder (1-β err prob)
Velocidad de crecimiento 6 meses (cm) (p=.036)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.941	
	Grupo 2 vs Grupo 3	.601	
Velocidad de crecimiento 12 meses (cm) (p=.433)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.088	
	Grupo 2 vs Grupo 3	.035	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $<.05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

Tabla 9. Comparación entre el segmento superior inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Segmento superior</i>		Mediana (cm)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Segmento superior inicial	63.1	27.6	<.001
	Segmento superior a los 6 meses	65.0	27.0	
	Segmento superior a los 12 meses	66.05	29.6	
Grupo de tratamiento acortado	Segmento superior inicial	64.1	23.2	<.001
	Segmento superior a los 6 meses	65.3	24.7	
	Segmento superior 12 meses	66.2	17.2	
Grupo sin tratamiento	Segmento superior inicial	63.35	13.10	<.001
	Segmento superior 6 meses	65.65	14.5	
	Segmento superior a los 12 meses	66.25	13.7	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .001$) en el segmento superior entre los pacientes de cada grupo de tratamiento cuando se compararon el segmento superior inicial con el segmento superior a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 9). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupala con Bonferroni, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 1.0$) en el segmento superior entre grupos de tratamiento a los 6 y 12 meses (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de las mediciones del segmento superior entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*
Segmento superior 6 meses (cm) (p=1.0)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0
Segmento superior 12 meses (cm) (p=1.0)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $<.05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

Tabla 11. Comparación entre el segmento inferior inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Segmento inferior</i>		Mediana (cm)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Segmento inferior inicial	62.90	43.2	<.001
	Segmento inferior a los 6 meses	67.20	43.1	
	Segmento inferior inicial	62.90	43.2	<.001
	Segmento inferior a los 12 meses	68.10	41.2	
Grupo de tratamiento acortado	Segmento inferior inicial	65.5	42.6	<.001
	Segmento inferior a los 6 meses	70.0	43.1	
	Segmento inferior inicial	65.5	42.6	<.001
	Segmento inferior 12 meses	72.2	28.3	
Grupo sin tratamiento	Segmento inferior inicial	67.5	20.0	.003
	Segmento inferior 6 meses	69.0	20.0	
	Segmento inferior inicial	67.5	20.0	.001
	Segmento inferior a los 12 meses	70.0	19.9	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .001$) en el segmento inferior entre los pacientes de cada grupo de tratamiento cuando se compararon el segmento inferior inicial con el segmento inferior a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 11). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupala con Bonferroni, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el segmento inferior entre grupos de tratamiento a los 6 ($p = .996$) y 12 ($p = .885$) meses (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de las mediciones del segmento inferior entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*
Segmento inferior 6 meses (cm) ($p = .996$)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0
Segmento inferior 12 meses (cm) ($p = .885$)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $< .05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

Tabla 13. Comparación entre la relación de segmentos inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Relación de segmentos</i>		Mediana (cm)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Relación de segmentos inicial	.98	.38	.068
	Relación de segmentos a los 6 meses	.96	.34	
	Relación de segmentos inicial	.98	.38	.179
	Relación de segmentos a los 12 meses	.95	.24	
Grupo de tratamiento acortado	Relación de segmentos inicial	.96	.45	.006
	Relación de segmentos a los 6 meses	.94	.43	
	Relación de segmentos inicial	.96	.45	.001
	Relación de segmentos a los 12 meses	.94	.43	
Grupo sin tratamiento	Relación de segmentos inicial	.94	.16	.94
	Relación de segmentos a los 6 meses	.95	.16	
	Relación de segmentos inicial	.94	.16	.94
	Relación de segmentos a los 12 meses	.96	.12	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas la relación de segmentos entre los pacientes del Grupo de tratamiento acortado, cuando se comparó la relación de segmentos inicial con la relación de segmentos a los 6 ($p=.006$) y 12 ($p=.001$) meses de seguimiento (Tabla 13). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupar con Bonferroni, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación de segmentos entre el grupo de tratamiento acortado a los 6 ($p=1.0$) y 12 ($p=1.0$) meses (Tabla 14), No encontramos diferencias significativas en la relación de segmentos entre los pacientes que recibieron tratamiento convencional ni entre los que no recibieron tratamiento a los 6 y 12 meses.

Tabla 14. Comparación de la relación de segmentos entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*
Relación de segmentos 6 meses (cm) (p=1.0)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0
Relación de segmentos 12 meses (cm) (p=1.0)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0
	Grupo 1 vs Grupo 3	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $<.05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

Tabla 15. Comparación entre el pronóstico de talla final inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

Pronóstico de talla final		Mediana (cm)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Pronóstico de talla final inicial	150.7	22	$<.001$
	Pronóstico de talla final a los 6 meses	155.4	18.2	
	Pronóstico de talla final inicial	150.7	22	$<.001$
	Pronóstico de talla final a los 12 meses	156.0	18.7	
Grupo de tratamiento acortado	Pronóstico de talla final inicial	153.0	23.9	$<.001$
	Pronóstico de talla final a los 6 meses	155.4	13.2	
	Pronóstico de talla final inicial	153.0	23.9	$<.001$
	Pronóstico de talla final a los 12 meses	157.9	13.6	
Grupo sin tratamiento	Pronóstico de talla final inicial	149.0	25.2	.97
	Pronóstico de talla final a los 6 meses	148.0	14.0	
	Pronóstico de talla final inicial	149.0	25.2	.26
	Pronóstico de talla final a los 12 meses	148.8	9.3	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p <.001$) en el pronóstico de talla final tanto en los pacientes que recibieron terapia convencional y los que recibieron tratamiento acortado a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 15). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el pronóstico de talla final a los 6 y 12 meses de seguimiento ($p =.97$ y $p =.26$, respectivamente) en los pacientes que no recibieron tratamiento. Al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupala con Bonferroni, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de talla final entre grupos de tratamiento a los 6 ($p =.001$) y 12 ($p = <.001$) meses (Tabla 8). Encontrando que hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron tratamiento convencional vs los que no recibieron tratamiento tanto a los 6 meses ($p =.001$) como a los 12 meses ($p <.001$) y diferencias significativas en los que recibieron tratamiento acortado vs sin tratamiento a los 6 y 12 meses ($p =.001$, $<.001$). No hubo diferencias significativas entre el tratamiento acortado y el convencional a los 6 ($p=1.0$) y 12 ($p =.928$) meses.

Tabla 16. Comparación del Pronóstico de talla final entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*	Poder (1-β err prob)
Pronóstico de talla final 6 meses (cm) (p=.001)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.001	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	.001	1.0
Pronóstico de talla final 12 meses (cm) (p=<.001)	Grupo 1 vs Grupo 2	.928	
	Grupo 1 vs Grupo 3	<.001	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	<.001	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel <.05, según Bonferroni.

Tabla 17. Comparación entre LH sérico inicial, a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

LH sérico		Mediana (UI/L)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	LH sérico inicial	.53	5.66	.91
	LH sérico a los 6 meses	.43	4.01	
	LH sérico inicial	.53	5.66	.12
	LH sérico a los 12 meses	.26	.57	
Grupo de tratamiento acortado	LH sérico inicial	.60	5.35	.31
	LH sérico a los 6 meses	.50	3.64	
	LH sérico inicial	.60	5.35	.10
	LH sérico a los 12 meses	.48	.58	
Grupo sin tratamiento	LH sérico inicial	0.40	4.71	.25
	LH sérico a los 6 meses	.98	3.01	
	LH sérico inicial	0.40	4.71	.50
	LH sérico a los 12 meses	.59	1.38	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

No encontramos diferencias significativas ($p = 1.0$) en el valor de LH sérico para ningún grupo de tratamiento entre las mediciones de LH iniciales y las de los 6 y 12 meses de seguimiento (Tabla 17). Sin embargo, al aplicar prueba de ANOVA (Tabla 18), si encontramos diferencias significativas entre los grupos de tratamiento a los 12 meses de seguimiento ($p = .014$), identificadas solamente entre el grupo que recibió tratamiento convencional y aquellos que no recibieron tratamiento ($p = .013$), pero no hubo diferencias significativas entre el tratamiento convencional y el tratamiento acortado ni entre el tratamiento acortado y los que no recibieron tratamiento a los 12 meses de seguimiento ($p = .520$ y $p = .103$, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre las mediciones de LH inicial y los 6 ($p = .25$) y 12 ($p = .50$) meses de seguimiento en los casos que no recibieron tratamiento, tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos de tratamiento a los 6 meses de seguimiento ($p = .316$).

Tabla 18. Comparación del LH sérico entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*	Poder (1-β err prob)
LH sérico 6 meses (UI/L) (p=.316)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.510	
	Grupo 2 vs Grupo 3	.475	
LH sérico 12 meses (UI/L) (p=.014)	Grupo 1 vs Grupo 2	.520	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.013	0.99
	Grupo 2 vs Grupo 3	.103	

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel <.05, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acertado; Grupo 3: sin tratamiento

Tabla 19. Comparación entre FSH sérico inicial, a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

FSH sérico		Mediana (UI/L)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	FSH sérico inicial	2.67	10.55	.019
	FSH sérico a los 6 meses	1.00	6.31	
	FSH sérico inicial	2.67	10.55	<.001
	FSH sérico a los 12 meses	.90	1.55	
Grupo de tratamiento acertado	FSH sérico inicial	2.95	5.66	.040
	FSH sérico a los 6 meses	1.08	2.44	
	FSH sérico inicial	2.95	5.66	.009
	FSH sérico a los 12 meses	.86	1.96	
Grupo sin tratamiento	FSH sérico inicial	2.73	3.30	<.001
	FSH sérico a los 6 meses	2.95	4.72	
	FSH sérico inicial	2.73	3.30	<.001
	FSH sérico a los 12 meses	4.16	2.92	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .040$ en todos los casos) entre los valores de FSH sérico inicial y a los 6 y 12 meses de seguimiento en todos los grupos de tratamiento (Tabla 19). Al aplicar prueba de ANOVA, para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupala con Bonferroni, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de tratamiento en las mediciones de FSH a los 6 y 12 meses de seguimiento ($p = .015$ y $p < .001$, respectivamente). Estas diferencias se dan entre los que recibieron tratamiento acertado vs los que no recibieron tratamiento a los 6 y 12 meses de seguimiento ($p = .014$ y $p < .001$, respectivamente) y entre los que recibieron tratamiento convencional y los que no recibieron tratamiento a los 12 meses de seguimiento ($p < .001$). No hubo diferencias significativas en el valor de FSH sérico a los 6 y 12 meses entre las pacientes que utilizaron tratamiento convencional y tratamiento acertado ($p = 1.0$).

Tabla 20. Comparación del FSH sérico entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*	Poder (1-β err prob)
FSH sérico 6 meses (UI/L) (p=.015)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	.044	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	.014	1.0
FSH sérico 12 meses (UI/L) (p<.001)	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0	
	Grupo 1 vs Grupo 3	<.001	1.0
	Grupo 2 vs Grupo 3	<.001	1.0

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel <.05, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento.

Tabla 21. Comparación entre Estradiol sérico inicial y a los 6 y 12 meses de cada tratamiento.

<i>Estradiol sérico</i>		Mediana (pg/dl)	Rango	p*
Grupo de Tratamiento convencional	Estradiol sérico inicial	20.8	103.10	.94
	Estradiol sérico a los 6 meses	15.0	60.3	
	Estradiol sérico inicial	20.8	103.10	.18
	Estradiol sérico a los 12 meses	9.90	68	
Grupo de tratamiento acortado	Estradiol sérico inicial	32.4	92.0	.17
	Estradiol sérico a los 6 meses	19.10	20.80	
	Estradiol sérico inicial	32.4	92.0	.008
	Estradiol sérico a los 12 meses	12.35	15.0	
Grupo sin tratamiento	Estradiol sérico inicial	14.0	61.10	.83
	Estradiol sérico a los 6 meses	21.78	60.1	
	Estradiol sérico inicial	14.0	61.10	.003
	Estradiol sérico a los 12 meses	21.85	24.0	

* Prueba no paramétrica para variables relacionadas (Wilcoxon).

Encontramos diferencias significativas ($p < .040$ en todos los casos) entre los valores de estradiol sérico inicial y a los 12 meses en las pacientes que recibieron tratamiento acortado y sin tratamiento ($p = .008$ y $p = .003$, respectivamente). Los valores de Estradiol sérico en el grupo de tratamiento convencional no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21). Al aplicar prueba de ANOVA (Tabla 22), para evaluar el impacto de los grupos de tratamiento en cada medición particular con diferencia intergrupar con Bonferroni, no encontramos diferencias significativas entre ninguno de los grupos de tratamiento a los 6 ni a los 12 meses de seguimiento ($p = .25$ y $p = .69$, respectivamente).

Tabla 22. Comparación del estradiol sérico entre los grupos de tratamiento.

	Grupo de Tratamiento	p*
Estradiol sérico 6 meses (pg/dl) (p =.25)	Grupo 1 vs Grupo 2	1
	Grupo 1 vs Grupo 3	.996
	Grupo 2 vs Grupo 3	.317
Estradiol sérico 12 meses (pg/dl) (p =.69)	Grupo 1 vs Grupo 2	1
	Grupo 1 vs Grupo 3	1
	Grupo 2 vs Grupo 3	1

* ANOVA de una vía donde la diferencia de medias es estadísticamente significativa en el nivel $<.05$, según Bonferroni. Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

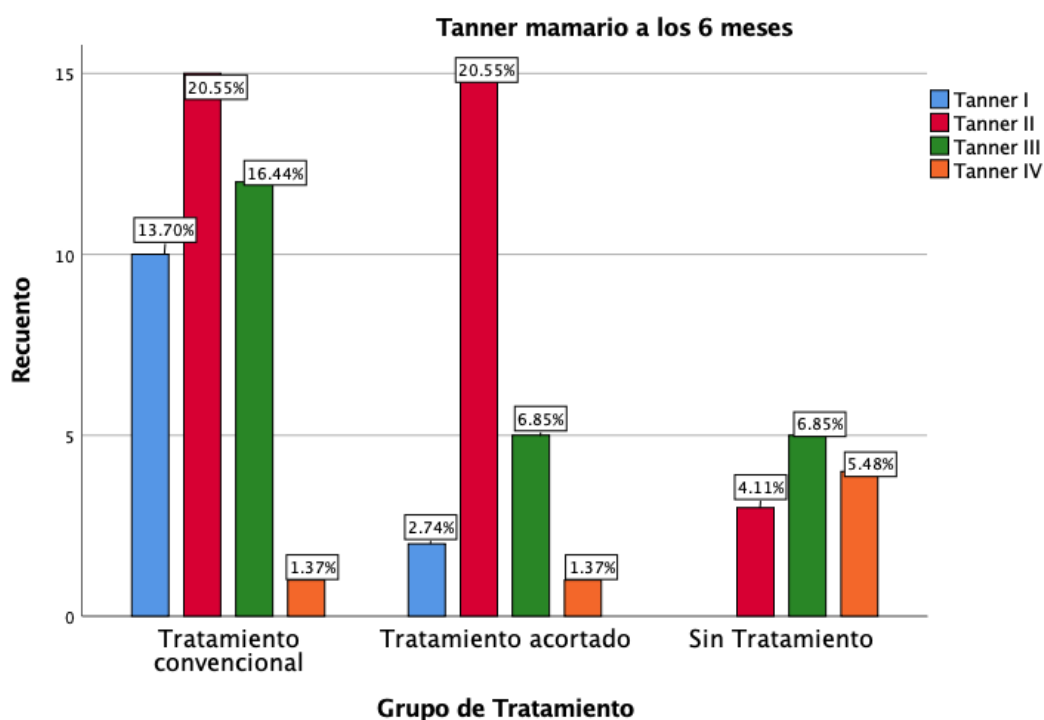
Todas las variables significativas tuvieron poder estadístico entre 0.98 y 1.0.

Estadística comparativa para variables cualitativas

Tabla 23. Estadio Tanner mamario a los 6 meses entre los grupos de tratamiento.

Tratamiento		Tanner mamario 6 meses				Total
		I	II	III	IV	
Tratamiento 1	Recuento	10	15	12	1	38
	%	26.3%	39.5%	31.6%	2.6%	
Tratamiento 2	Recuento	2	15	5	1	23
	%	8.7%	65.2%	21.7%	4.3%	
Tratamiento 3	Recuento	0	3	5	4	12
	%	0%	25.0%	41.7%	33.3%	
Total	Recuento	12	33	22	6	73
	% del total	16.4%	45.2%	30.1%	8.2%	

Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento

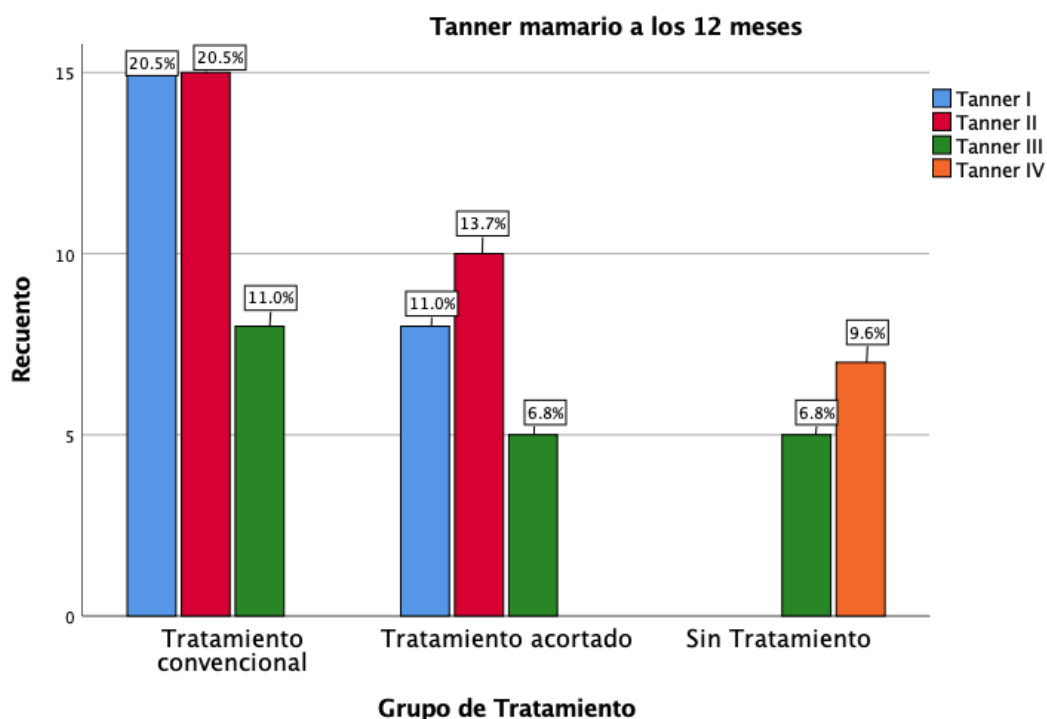


Encontramos diferencias significativas entre tratamientos con respecto al Tanner mamario a los 6 meses de seguimiento ($p = .006$), con una relevancia clínica baja ($\Lambda = .050$).

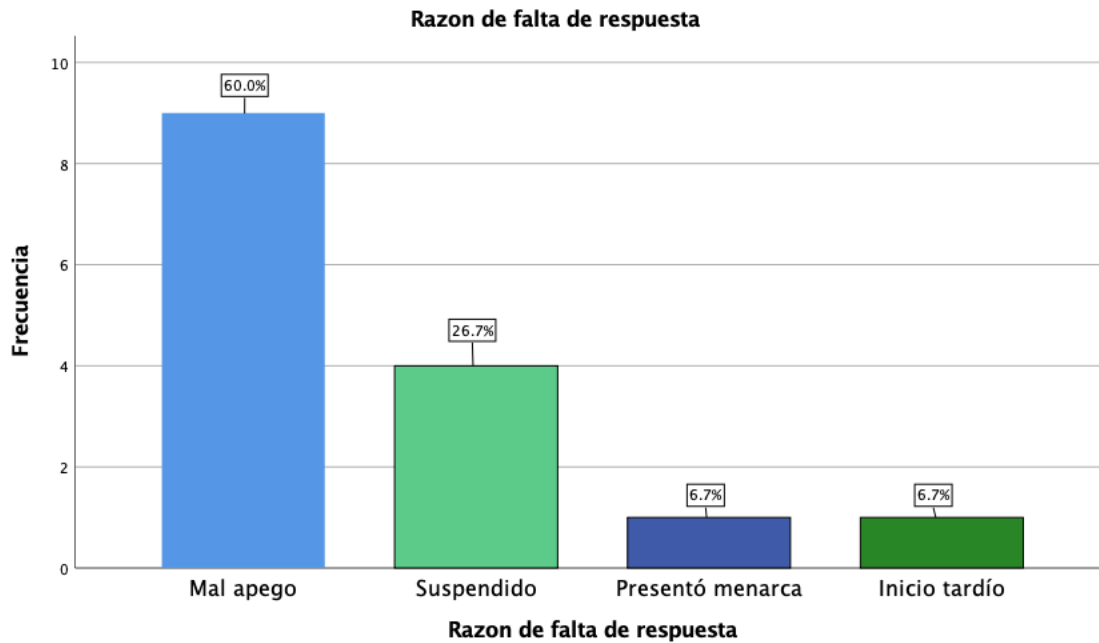
Tabla 23. Estadio Tanner mamario a los 12 meses entre los grupos de tratamiento.

Tratamiento		Tanner mamario 12 meses				Total
		I	II	III	IV	
Tratamiento 1	Recuento	15	15	8	0	38
	%	39.5%	39.5%	21.1%	0%	
Tratamiento 2	Recuento	8	10	5	0	23
	%	34.8%	43.5%	21.7%	0%	
Tratamiento 3	Recuento	0	0	5	7	12
	%	0%	0%	41.7%	58.3%	
Total	Recuento	23	25	18	7	73
	% del total	31.5%	34.2%	24.7%	9.6%	

Grupo 1: tratamiento convencional; Grupo 2: tratamiento acortado; Grupo 3: sin tratamiento



Encontramos diferencias significativas entre tratamientos con respecto al Tanner mamario a los 12 meses de seguimiento ($p < .001$), con una relevancia clínica baja ($\text{Lambda} = .146$).



El 60.6% de las pacientes, la causa de la falta de respuesta al tratamiento fue el mal apego al mismo.

El 87.5% de las pacientes que recibieron tratamiento con análoga de GnRH no presentaron ningún efecto adverso, el 1.4% refirió sangrado vaginal posterior a la aplicación de la primera dosis y 11.1% de las pacientes no tenían consignado en el expediente la presencia o ausencia de efectos adversos.

Discusión

Los cambios seculares a lo largo de la vida han ido acelerando el crecimiento y desarrollo de los niños en el mundo, la tecnología ha sido un factor importante para dichos cambios. En un estudio publicado en noviembre del 2020, por Stefano Stagi et al (54), se analizó la incidencia de pubertad precoz pre y durante confinamiento, donde se observó un aumento de la incidencia de pubertad precoz durante el confinamiento por SARS COVID-19 y esto probablemente debido a la mayor exposición a horas pantallas y aumento de IMC corporal. Dicha hipótesis fue sustentada en la tesis realizada por S. Guadarrama en el 2022, donde se observa que el aumento de la incidencia de pubertad precoz se relacionó directamente con el número de horas pantalla al día. La pubertad precoz se ha convertido en el segundo lugar de los trastornos endocrinos pediátricos y en la grave amenaza para la salud mental y afectación en el pronóstico de talla final. Durante más de 30 años, la administración de análogo de GnRH ha sido el estándar de oro utilizado para tratar la CPP. Se han realizado múltiples estudios que evalúan la eficacia y efectividad de estos análogos, sin embargo, en México no existe literatura que demuestre la seguridad y eficacia de estos medicamentos. Realizamos un seguimiento prospectivo en dos tiempos a los 6 y 12 meses de tratamiento. Encontramos que el 45.6% de las niñas con IMC mayor 1.5 DE, presentaron pubertad precoz con un IMC máximo de 26 kg/m², relacionados con la literatura que refiere una relación directamente entre el IMC y el desarrollo de la pubertad precoz (53,54). El 53.4% de nuestras pacientes se diagnosticaron en estadio 2 de Tanner mamario (2.5±.70), similar a los estudiado por Xiaoping Luo et al en un ensayo clínico abierto y multicéntrico en el que se analizaron 305 pacientes con pubertad precoz central, en el que 56.1% de sus pacientes se encontraban en estadio II de Tanner mamario (2.3±.48) (50). El 79.5% de las pacientes no utilizaban ningún tratamiento que pudieran afectar la efectividad del fármaco o que causara interacciones medicamentosas. El 83.6% de nuestras pacientes recibió tratamiento con análogo de GnRH, de este porcentaje un 31.5% de ellos recibió análogos a un intervalo de tiempo menor al establecido en la literatura, no existe ninguna literatura que avale dicha conducta, y que nos permita cotejar nuestros resultados con la literatura internacional, sin embargo detectamos que la principal razón consignada en el expediente clínico para disminuir el intervalo de tiempo fue la progresión de la velocidad de crecimiento (34.7%), sin embargo, en el 30.4% de los casos no estaba consignada el motivo.

Cuando utilizamos pruebas estadísticas para comparar la efectividad entre grupos de tratamiento no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que evalúan efectividad al tratamiento.

En un estudio realizado por Wen Jing Li et al(49), donde se evaluó la eficacia y seguridad de los análogos de GnRH, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, en donde se incluyeron un total de 236 niñas con PPC, en donde analizaron la efectividad del tratamiento a los 6 meses entre dos grupos de pacientes con dos medicamentos diferentes se encontró que 70 tuvieron regresión del Tanner mamario y el resto de sus pacientes se detuvo la progresión del mismo, similar a lo ocurrido en nuestra población donde 12 de nuestros pacientes tuvo regresión del Tanner mamario hasta estadio I, y 30 pacientes se mantuvieron en estadio 2 de Tanner y solo 2 de nuestras pacientes progreso hasta Tanner 4 a los 6 meses de tratamiento y ninguna de las pacientes que recibieron tratamiento tuvo progresión a Tanner 4 los 12 meses de seguimiento, siendo este cambios estadísticamente significativos ($p=.006$), pero con una relevancia clínica baja. Por lo que es valorable para efectividad evaluar especialmente a los 12 meses la no progresión de Tanner. En el mismo estudio Wen Jing Li y colaboradores evaluaron la edad ósea donde se observó no progresión de la misma a los 6 meses de uso de análogo y que la velocidad de crecimiento fue disminuyendo progresivamente a medida se utilizó el análogo, similar a nuestro estudio en la que se observó no progresión de la edad ósea más de 2 años en los pacientes que recibieron tratamiento con análogo (9.6 ± 8.0 vs 10.0 ± 8.6 vs 10.6 ± 7.0), sin encontrar diferencia estadísticamente significativas entre aquellos que no recibieron tratamiento con análogo ($p=.42$, $p=.514$) a los 6 meses, contrario a lo referido en la literatura que manifiesta detención de la progresión de la edad ósea desde los 6 meses de tratamiento(48), sin embargo si hubo diferencias significativas a los 12 meses entre los que recibieron tratamiento y los que no recibieron tratamiento ($p=.005$, $p=.017$), por lo que nos sugiere que la edad ósea es un determinante de efectividad a los 12 meses en tratamiento análogo. Y en cuanto a la velocidad observamos disminución de esta, tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento (8.7 ± 7.6 , 6.2 ± 6.4 , 5.6 ± 8.6 , respectivamente), con diferencia significativas entre el grupo que recibió tratamiento con intervalo de tiempo acortado vs los que no recibieron tratamiento, en el resto de grupo no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, en el estudio realizado por Lee et al. (36) en nueve centros de EE. UU., cuando comparo la edad ósea y la velocidad de crecimiento a los 12 meses, en los niños que recibieron tratamiento con análogo de GnRH mensual observo cambios que revelaron una

diferencia que se redujo a 3,0 entre la velocidad de crecimiento inicial, así como la no progresión de la edad ósea.

En cuanto a cambios en la relación de segmentos no encontramos literatura de estudios de efectividad que evalúen dicho cambio, sin embargo, en nuestro estudio únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disminución de la relación de segmentos en los pacientes que recibieron tratamiento acortado a los 6 y 12 meses, sin embargo al comparar entre grupos no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos en cuanto al cambio en la relación de segmentos.

Lázaro et al., en un estudio prospectivo de 115 niñas con diagnóstico de pubertad precoz central, donde reviso los expedientes de 20 años, encontró que el tratamiento con análogo de GnRH produce poco o ningún aumento en la talla final adulta cuando el tratamiento se inicia después de los ocho años. En un estudio de Pasquino et al. en el que 87 niñas tratadas con análogo de GnRH (edad, 6,5 años) y 32 niñas con PPC idiopática (edad, 6,8 años) no tratadas, la talla final adulta de las niñas tratadas y no tratadas fue de 159,8 y 154,4 cm, respectivamente. Heger et al. también informaron sobre 50 niñas con pubertad precoz en tratamiento con análogo de GnRH durante dos años, cuya talla final adulta promedió $160,6 \pm 8,0$ cm fue significativamente mayor que la talla final adulta inicial de $154,9 \pm 9,6$ cm. En nuestro estudio se encontró que las pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GnRH, la media de edad fue de 6.5 ± 1.63 años, para esta población la mediana de talla final adulta fue de $151.0\text{cm} \pm 5.42\text{cm}$, a los 6 meses fue de $154.6\text{cm} \pm 3.86$ y a los 12 meses la mediana fue $156.5\text{cm} \pm 18.7$, encontrando diferencias estadísticamente significativas tanto en la mejoría de la talla final a los 6 y 12 meses en los pacientes que recibieron tratamiento vs los pacientes que no recibieron tratamiento ($p < .001$).

Se ha establecido en múltiples ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, que las concentraciones de LH no estimuladas por encima del rango prepuberal no indican necesariamente una falta de supresión, por lo que, hasta la fecha, las concentraciones aleatorias de hormonas por sí solas no han demostrado ser adecuadas al evaluar el beneficio del tratamiento con análogo de GnRH, por lo que es necesario la evaluación de todos los parámetros clínicos y de laboratorio, en combinación con la tasa de maduración de edad ósea, para interpretar la respuesta y efectividad al tratamiento con análogo de GnRH ^(42,49,50). Similar a lo reportado en la literatura en nuestro estudio no se encontró cambios estadísticamente significativos en los valores de LH a los 6 meses ($.53 \pm 5.66$ vs $.43 \pm 4.01$), sin embargo, si encontramos diferencias significativas en la disminución del valor de

LH sérico a un valor prepuberal a los 12 meses ($.53 \pm 5.66$ vs $.26 \pm .57$), en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GnRH al intervalo de tiempo establecido en la literatura ($p=.013$). Al igual se encontró diferencias estadísticamente significativas en el valor de FSH sérico a los 6 y 12 meses (2.67 ± 10.55 vs 1.0 ± 6.31 , 2.67 ± 10.55 vs $.9 \pm 1.55$, respectivamente) en los pacientes que recibieron tratamiento ya sea convencional o intervalo de tiempo acortado cuando se comparó con los pacientes que no recibieron tratamiento (grupo 1 vs grupo 3 $p=.044$, grupo 2 vs grupo 3 $p=0.14$; grupo 1 y 2 vs grupo 3 $p<.001$, respectivamente). No se encontró diferencias significativas entre grupos de tratamiento en cuanto al nivel sérico de estradiol, sin embargo, si encontró diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el valor del estradiol sérico inicial con el valor estradiol sérico a los 12 meses (20.8 ± 103.1 vs 9.9 ± 68) donde se observó una clara disminución de su valor ($p=.008$), comparado con los que no recibieron tratamiento donde se observó un aumento significativo del valor sérico de estradiol a los 12 meses (14.0 ± 61.1 vs 21.85 ± 24). Concordando con la literatura que dichos valores por si solos no son útiles para valorar la efectividad del tratamiento con el análogo de GnRH.

En el ensayo clínico realizado por Xiaoping Luo et al (50), el 71,3 % de sus pacientes presentaron efectos adversos al medicamento, que se consideró que no estaban relacionados con el fármaco del estudio, y la mayoría de los EA notificados fueron leves, de los que estaban relacionados con el fármaco del estudio, los más comunes fueron la induración en el lugar de la inyección y el sangrado vaginal por privación (52). Contrario a lo encontrado en nuestros pacientes en el que el 87.5% de las pacientes no presentaron ningún efecto adverso, lo que lo convierte en un fármaco muy seguro con muy pocos efectos adversos. La literatura internacional reporta que la induración en el lugar de la inyección ocurre en alrededor del 10% al 15% de las pacientes (ocasionalmente se presentan como abscesos estériles), sin embargo, en nuestras pacientes ningún refirió dicho evento adverso.

Conclusiones

1. No encontramos diferencias significativas en el resultado de los pacientes que utilizaron tratamiento convencional con tratamiento acortado, por lo que se concluye que no tiene ningún beneficio en las variables estudiadas (edad ósea, pronóstico de talla, relación de segmentos, Tanner mamario, LH, FSH y estradiol sérico), acortar el intervalo de tiempo en que se aplica el análogo de GnRH, excepto en la velocidad de crecimiento a los 12 meses en donde si se encontró una diferencia significativa al acortar el intervalo de aplicación entre una dosis y otra.
2. En pacientes que recibieron análogo de GnRH se encontró no progresión de la edad ósea a los 12 meses tanto con el intervalo de tiempo convencional como con el tratamiento acortado, no se encuentran diferencias significativas al acortar el intervalo de tiempo del análogo.
3. Se encontró diferencias significativas en la disminución de la velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses en los pacientes que recibieron tratamiento acortado vs los que no recibieron tratamiento, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró diferencias significativas entre el tratamiento convencional y el no tratamiento en los pacientes estudiados.
4. No encontramos diferencias significativas en la no progresión de la relación de segmentos ni a los 6 ni 12 meses con tratamiento cuando se comparó el uso del análogo de GnRH al intervalo de tiempo convencional vs el tratamiento acortado y los que no recibieron tratamiento.
5. Se encontró diferencias significativas en la mejoría del pronóstico de talla final adulta en los pacientes que recibieron análogo con GnRH tanto con el análogo al intervalo de tiempo convencional como en aquellos que recibieron el análogo en un intervalo de tiempo más corto a los 6 y 12 meses de seguimiento, comparado con los que no recibieron tratamiento con los que no hubo mejoría del pronóstico de talla final. Sin embargo, no se observó diferencias significativas al comparar el tratamiento convencional al tratamiento acortado.

6. Se encontró diferencias significativas en la no progresión del Tanner mamario a los 6 y 12 meses de tratamiento en los pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GnRH vs los que no recibieron tratamiento, con una relevancia clínica baja.
7. Se encontró diferencias significativas en la no progresión de los valores de LH séricos tanto a los 12 meses en pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GnRH al intervalo de tiempo convencional vs los que no recibieron tratamiento, encontrándose valores prepuberales de LH sérico (<0.3 UI/L) en el seguimiento a 12 meses.
8. Se encontró diferencias significativas en el valor de FSH sérico en los pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GnRH tanto en el grupo que recibió tratamiento convencional como los que recibieron tratamiento acortado a los 6 y 12 meses de tratamiento vs los que no recibieron tratamiento.
9. No encontramos diferencias significativas en el valor de estradiol sérico ni a los 6 ni 12 meses cuando se comparó los pacientes que recibieron tratamiento vs los que no recibieron tratamiento, por lo que concluimos que en nuestra población dicho valor no es un parámetro adecuado de seguimiento.
10. El 60% de los pacientes tenían mal apego al uso del análogo de GnRH, sin embargo, en ninguno de los expedientes revisados se describió si la técnica de aplicación fue la adecuada.

Bibliografia

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265-274.
2. Roberts SA, Kaiser UB. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol.* 2020 oct;183(4):R107-R117.
3. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem.* 2017 Jan;54(1):20-32.
4. Lucaccioni L, McNeilly J, Mason A, Giacomozzi C, Kyriakou A, Shaikh MG, Iughetti L, Ahmed SF. The measurement of urinary gonadotropins for assessment and management of pubertal disorder. *Hormones (Athens).* 2016 jul;15(3):377-384.
5. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80.
6. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 jun;33(3):101265.
7. Le Tissier P, Fiordelisio Coll T, Mollard P. The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology.* 2018 oct 1;159(10):3524-3535.
8. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, Greenspan LC, Kushi LH, Teitelbaum SL. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018 Aug;31(4):339-345.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 feb;45(239):13-23.
10. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 Mar;14(2):123-130.
11. Teles MG, Silveira LF, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Oct 22;346(1-2):84-90.
12. Bianco SD. A potential mechanism for the sexual dimorphism in the onset of puberty and incidence of idiopathic central precocious puberty in children: sex-specific kisspeptin as an integrator of puberty signals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Dec 13; 3:149.

13. Iuliano-Burns S, Hopper J, Seeman E. The age of puberty determines sexual dimorphism in bone structure: a male/female co-twin control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1638-43.
14. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, Wasserman R, Serwint JR, Smitherman L, Reiter EO. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):e1058-68.
15. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics.* 1999 oct;104(4 Pt 1):936-41.
16. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* Enero 2016;137(1).
17. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020 Jan 13;368: 165-97.
18. Leka-Emiri S, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017 Aug;40(8):789-802.
19. Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in adopted children. *Horm Res.* 2002;57(1-2):1-9.
20. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, Rodrigues T, Kochi C, Longui CA, Beckers D, de Zegher F, Montenegro LR, Mendonca BB, Carroll RS, Hirschhorn JN, Latronico AC, Kaiser UB. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013 jun 27;368(26):2467-75.
21. Lu W, Wang J, Li C, Sun M, Hu R, Wang W. A novel mutation in 5'-UTR of Makorin ring finger 3 gene associated with the familial precocious puberty. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018 Dec 1;50(12):1291-1293.
22. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME, Arnhold IJ, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2276-80.

23. Yellapragada V, Liu X, Lund C, Käsäkoski J, Pulli K, Vuoristo S, et al. MKRN3 interacts with several proteins implicated in puberty timing but does not influence GNRH1 expression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Feb 2019; 10:48.
24. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, Montenegro LR, Andrew M, Kirby A, Weirauch MT, Labilloy G, Bessa DS, Carroll RS, Jacobs DC, Chappell PE, Mendonca BB, Haig D, Kaiser UB, Latronico AC. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1557-1567.
25. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):343-354.
26. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Familial concordance for age at menarche: Analyses from the breakthrough generations study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Mayo de 2011;25(3):306–11.
27. Grandone A, Capristo C, Cirillo G, Sasso M, Umamo GR, Mariani M, et al. Molecular Screening of MKRN3, DLK1, and KCNK9 Genes in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. El 1 de octubre de 2017;88(3–4):194–200.
28. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. Octubre 2019;91(6):357–72.
29. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. Febrero 2012;166(2):295–9.
30. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group; Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4): e752-62.
31. Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res*. Agosto 2009;72(2):114–9.

32. Heo S, Lee YS, Yu J. Basal serum luteinizing hormone value as the screening biomarker in female central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Septiembre 2019;24(3):164–71.
33. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, Cianfarani S. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 feb;99(2):433-9.
34. Freire AV, Gryngarten MG, Ballerini MG, Arcari AJ, Escobar ME, Bergadá I, et al. Assessment of estradiol response after depot triptorelin administration in girls with central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* Enero 2016;85(1):58–64.
35. McNeilly JD, Mason A, Khanna S, Galloway PJ, Ahmed SF. Urinary gonadotrophins: a useful non-invasive marker of activation of the hypothalamic pituitary-gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol.* Diciembre de 2012;2012(1).
36. Lee SY, Kim JM, Kim YM, Lim HH. Single random measurement of urinary gonadotropin concentration for screening and monitoring girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Septiembre de 2021;26(3):178–84.
37. Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Rosenberg M, Chen M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GNRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):749–58.
38. Bideci A, Çelik N, Çamurdan O, Yüce Ö, Cinaz P. Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment. *Arch Endocrinol Metab.* El 1 de marzo de 2020;64(2):121–7.
39. Singh GKS, Balzer BWR, Kelly PJ, Paxton K, Hawke CI, Handelsman DJ, et al. Urinary sex steroids and anthropometric markers of puberty - A novel approach to characterising within-person changes of puberty hormones. *PLoS One.* Noviembre 2015;10(11).
40. Li WJ, Gong CX, Guo MJ, Xing J, Li T, Song WH, et al. Efficacy and safety of domestic leuprorelin in girls with idiopathic central precocious puberty: A multicenter, randomized, parallel, controlled trial. *Chin Med J (Engl).* Mayo de 2015;128(10):1314–20.
41. Periti P, Mazzei T, Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuprorelin. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):485-504.

42. HersHKovitz E, Phillip M, Popovic J. Gonadotropin-releasing hormone analog therapies for children with central precocious puberty in the United States. *Front Pediatr.* 2022 Oct 4; 10:968485.
43. Teutonico D, Montanari S, Ponchel G. Leuprolide acetate: Pharmaceutical use and delivery potentials. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Mar;9(3):343-54.
44. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 1 de octubre de 2019;91(6):357–72.
45. Bertelloni S, Mucaria C, Baroncelli GI, Peroni D. Triptorelin depot for the treatment of children 2 years and older with central precocious puberty. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 de julio de 2018;11(7):659–67.
46. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1572-80.
47. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3153-9.
48. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(27): e260.
49. Li WJ, Gong CX, Guo MJ, Xing J, Li T, Song WH, et al. Efficacy and safety of domestic leuprorelin in girls with idiopathic central precocious puberty: A multicenter, randomized, parallel, controlled trial. *Chin Med J (Engl).* Mayo de 2015;128(10):1314–20.
50. Luo X, Hou L, Zhong Y, You C, Yang Y, Wu X, et al. An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuprorelin treatment of central precocious puberty in Chinese children. *Medicine (Baltimore).* Diciembre de 2021; 100(51): E28158.
51. Okada H. One- and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuprorelin acetate. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997 Oct 13;28(1):43-70.

52. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. Octubre de 2019;91(6):357–72.
53. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 24;14(10):1266.
54. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, Ricci F, Ciofi D, Azzari C. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020 Nov 4;46(1):165.

Cronograma de Actividades 2023

Fases	Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Explorativa	Creación de protocolo	X	X										
	Corrección de protocolo			X									
Establecimiento de los Objetivos	Presentar al grupo académico				X								
	Correcciones sugeridas por grupo académico.					X							
	Prueba o validación del instrumento.					X							
	Recolección de datos					X	X						
	Procesamiento y análisis de datos						X						
Finalización de la Investigación	Discusión de resultados							X					
	Redacción del informe final								X				
	Presentación del trabajo								X				