



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de estudios de posgrado

“Desarrollo puberal y frecuencia de alteraciones puberales en pacientes
pediátricos con Fibrosis Quística”

Tesis para obtener el título de especialista en:

Pediatría

Presenta

Víctor Jafet Reyes García.

Tutores de tesis

Dra Adriana del Carmen Luna Castañeda. Neumóloga pediatra. Adscrita del
Servicio de Neumología pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Dra. Jessie N. Zurita Cruz, Profesor titular A de tiempo completo. Unidad de
Investigación Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de
México. Correo zuritaj@hotmail.com; Tel. 56276900 ext. 22484, 22483; Tel/Fax
56276944

Cd. Mx. 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

1. Resumen.	pág 3
2. Antecedente.	pág 4
3. Justificación	pág 21
4. Planteamiento del problema.	pág 21
5. Pregunta de investigación.	pág 22
6. Hipótesis.	pág 22
7. Objetivos.	pág 22
a. Diseño de estudio.	pág 22
b. Universo de trabajo.	pág 22
c. Criterios de selección.	pág 23
d. Cálculo de la muestra.	pág 23
e. Variables.	pág 23
f. Análisis estadístico.	pág 27
g. Descripción de estudio.	pág 27
h. Consideraciones éticas.	pág 28
8. Resultados	pág 29
9. Discusiones.	pág 34
10. Limitaciones.	pág 3
11. Conclusiones	pág 36
12. Bibliografía.	pág 38
13. Anexos	pág 46

1. Resumen

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad que provoca disminución del contenido de agua en las secreciones y aumento de su viscosidad. Existen múltiples complicaciones en el paciente con FQ. Siendo el retraso puberal una de ellas, según Salcedo y colaboradores, otros autores han encontrado retraso en la maduración esquelética de hasta 24 meses y por ende retraso en el inicio de la pubertad. **Objetivos:** Describir el desarrollo puberal y la frecuencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con fibrosis quística. **Metodología** Se trata de un estudio transversal descriptivo. Donde se incluyeron pacientes con fibrosis quística, de la consulta de neumología pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se solicitó determinación de LH, FSH, TSH, EE, TT, TSH, T4t y T3t, prolactina, y edad ósea, así como exploración física para determinar el estadio de Tanner y radiografía de la mano no dominante para valorar el desarrollo puberal. **Resultados:** Fueron identificados 49 pacientes de la clínica de fibrosis quística de nuestra unidad, de los cuales 27 pacientes contaron con criterios de inclusión, 8 pacientes fueron eliminados por no contar con expediente completo, dejando 19 paciente incluidos en nuestro estudio (n=19). El 68.4% presentó desnutrición así como desarrollo puberal se encontró presente en 13 pacientes. El resto de los estudios hormonales se encontraron normales. En los varones, se identificó que un paciente presentaba niveles bajos de testosterona (0.15 ng/dl) con LH y FSH. **Conclusiones:** En varones con fibrosis quística se identificó que solo un 10% (n=1) tuvo alteración de la pubertad por la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico y en las mujeres ninguna presentó alteración de la pubertad. Hasta el 68.4% de los pacientes presentaron desnutrición de acuerdo con el IMC.

2. Antecedentes

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por una mutación en el gen de la conductancia transmembrana de Fibrosis quística (CFTR) ubicado en el cromosoma 7q31.2, que codifica para una proteína reguladora de la CFTR, la delección del aminoácido de fenilalanina en la posición F508 es la más común y afecta hasta el 70% de los pacientes (1).

Esta proteína regula el flujo de electrolitos y agua entre el espacio intra y extracelular, por lo que su disfunción provoca disminución del contenido de agua en las secreciones y aumento de su viscosidad de todas las secreciones del aparato respiratorio, digestivo, reproductivo y de glándulas sudoríparas (1).

Dependiendo del defecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden dividirse en seis clases (2):

- Clase I: ausencia total de proteína CFTR.
- Clase II: mutaciones que sintetizan proteínas que no se pliegan de manera adecuada las cuales se degradan sin alcanzar la membrana plasmática.
- Clase III: mutaciones que alteran la regulación (apertura/cierre) del canal CFTR. Afectan a la unión de ATP en el dominio regulador.
- Clase IV: mutaciones que provocan una conducción anómala del flujo de iones cloruro a través del canal CFTR.
- Clase V: producen cantidades mínimas de proteína CFTR funcional.
- Clase VI: mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura.

Las mutaciones de clase I, II, III, VI se consideran mutaciones graves y cursan con insuficiencia pancreática, mientras que las mutaciones de clase IV y V son mutaciones más leves, que suelen asociarse con una mejor función pulmonar, estado nutricional, suficiencia pancreática y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) más tardía (3).

De acuerdo con la fisiopatología podemos englobar el proceso patológico en 3 grandes fases:

- Aclaramiento mucociliar defectuoso: La ausencia de secreción de cloro mediada por AMPc con el aumento del transporte de sodio sensible a amilorida, son la causa principal de las alteraciones en el transporte iónico mediado por CFTR y los canales epiteliales de sodio y las que alteran la viscosidad del líquido superficial de la vía aérea (4).
- Inflamación de la vía aérea: Las secreciones espesas obstruyen las vías aéreas y alteran la función del aparato mucociliar, impidiendo la correcta eliminación de bacterias, permitiendo de este modo que se establezca la infección bacteriana, lo que conduce a inflamación crónica de las vías aéreas, con la liberación de quimiocinas, citoquinas, proteasas y radicales libres de oxígeno, responsables de la remodelación estructural (5).
- Colonización patogénica bronquial. Una de las manifestaciones clínicas más reconocidas de la FQ, es la infección crónica por ciertas bacterias como PA, la cual mediante diferentes mecanismos como la producción de alginatos, los pilis, y el quórum generan colonias mutadas capaces con alta resistencia bacteriana y difícil erradicación. La infección por PA marca el manejo y la evolución en los pacientes con FQ, la prevalencia de PA en pacientes con FQ incrementa con la edad, considerándose mayor al 80% en mayores de 18 años. PA puede persistir durante décadas en las vías respiratorias de los pacientes con FQ experimentando varios cambios evolutivos, la hipermutabilidad es necesaria para su adaptación, así como la producción de alginatos y el cambio a cepa mucoides que conllevarán a la resistencia antibiótica y en consecuencia a la infección crónica (6,7).

Para establecer el diagnóstico de esta enfermedad habrá que tomar en cuenta el grupo etario. En la etapa neonatal se debe sospechar el diagnóstico a través del tamiz neonatal, mediante la cuantificación de la concentración sérica de tripsina inmunorreactivo (TIR) considerado como un valor positivo por arriba del percentil 99.5, con base a los lineamientos técnicos de la secretaría de salud, se debe

realizar la primera determinación entre el 3 y 5 día de vida, valores por arriba del percentil 99.5 deberán realizarse una segunda determinación entre los 21-30 días de vida. De acuerdo a la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ) en población mexicana el percentil 99,5 corresponde a 80ng/ml de TIR. El diagnóstico confirmatorio deberá realizarse mediante cloruros en sudor (8). En pacientes en los que no se realiza el diagnóstico mediante TIR, la medición de electrolitos en sudor se encuentra como la prueba estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad. Los recientes consensos han concluido que valores por arriba de 60 mmol en dos determinaciones consecutivas son positivos para la enfermedad (9).

De manera general se ha considerado a la FQ como una enfermedad con repercusión a diferentes órganos y/o sistemas dentro de las cuales la desnutrición, crónica y neumopatía crónica, engloban la mayoría de las manifestaciones observadas en los pacientes con esta enfermedad. A nivel digestivo se alteran las 3 funciones principales de este sistema (digestión, absorción y motilidad) (10).

El síntoma respiratorio predominante en estos pacientes es la tos húmeda, asociada a secreciones respiratorias de predominio matutino. La infección por bacterias específicas es característica de esta enfermedad. La historia natural de la colonización comienza con una primo-infección, que por lo general ocurre durante la infancia donde la eliminación de este patógeno suele tener éxito. Con el tiempo, se desarrollan mecanismos de resistencia y adaptación, llevando a colonización crónica, definida por la presencia de *Pseudomonas* en más de la mitad de cultivos recogidos a lo largo de un año (11).

Tratamiento de la FQ

El manejo en la FQ es multidisciplinario y de manera práctica se ha englobado 4 pilares terapéuticos fundamentales para la detección precoz de complicaciones y prolongar el tiempo de instalación de la enfermedad:

1. Diagnóstico temprano
2. Favorecer el aclaramiento pulmonar
3. Erradicación y tratamiento de colonización pulmonar bacteriana

4. Estado nutricional óptimo

Hasta el momento ninguna de estas intervenciones cobra mayor relevancia, ya que todas interactúan de manera conjunta, y si bien durante muchos años se dio mayor peso al manejo respiratorio ya que es el causante de la morbimortalidad del paciente con FQ, hoy en día el estado nutricional cobra importancia, ya que ha demostrado que está relacionado con la función pulmonar y las complicaciones en el paciente con FQ, entre ellas el retraso en el desarrollo puberal(4).

Pubertad normal

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva durante la vida. Es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta, la cual inicia con aparición de los caracteres sexuales secundarios y un aumento de la velocidad de crecimiento secundario a la activación y maduración de múltiples sistemas neuroendocrinos donde toma mayor peso el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (H-H-G) (12).

Al comienzo de la pubertad aumentan los niveles basales de hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH), lo cual estimula la producción de esteroides sexuales gonadales (13). En las niñas, la aparición del sangrado menstrual se ha considerado como uno de los principales signos de la pubertad, sin embargo, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario continúa su proceso de maduración durante 5 años después de la menarquía (14). El ciclo menstrual es producto de la interacción de diferentes hormonas; la GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación de LH y FSH que, a su vez, actuando en forma coordinada sobre el ovario, inducen la secreción de los esteroides sexuales (15,16).

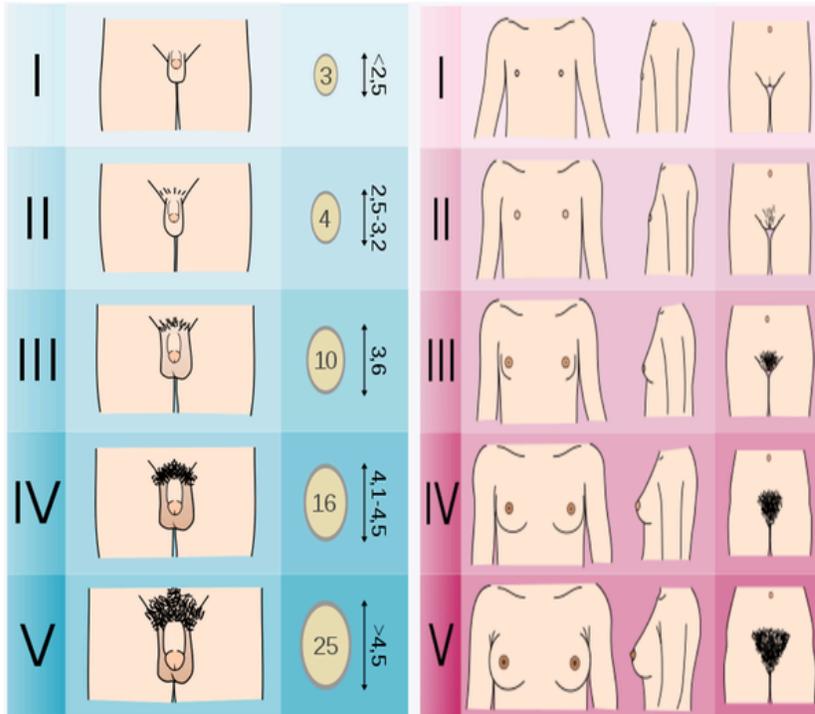
En niños la maduración puberal y la integridad del eje H-H-G es más difícil de identificar, debido a que los cambios en el tamaño del pene y el testículo son mucho menos evidentes y registrables, en comparación a la telarca, menarca y ciclos menstruales en las mujeres. Un sustituto relativamente confiable es la edad a la cual se obtiene la velocidad de altura máxima, lo cual se puede obtener

retrospectivamente y el volumen testicular, que es debido a la estimulación de las gonadotropinas, nos puede hablar del reflejo de la integridad del eje H-H-G (17).

El crecimiento mamario o telarquia en las mujeres es considerada la primera manifestación clínica de inicio puberal. Se distinguen cinco estadios del desarrollo mamario y puberal (18), conocidos como clasificación de Tanner (Tabla 1, Figura 1):

Tabla 1. Estadios de tanner en niñas		
Tanner	Desarrollo mamario	Vello púbico
I	Corresponde al estadio infantil, sin desarrollo mamario.	Sin presencia de vello en área genital
II	Inicia la telarquia, aumento el botón mamario, se puede palpar un pequeño nódulo con aumento discreto de la areola.	Aparece vello en labios mayores de aspecto, rizado poco pigmentado y disperso
III	Aumento de mama y pezón con incremento de la pigmentación periareolar	Inicio crecimiento en sínfisis de pubis, es más rizado de coloración oscura y grueso
IV	Aumento de areola y pezón que sobrepasa el reborde superficial de la piel	Aumenta su densidad y grosor
V	Corresponde al estadio de la mama de un adulto, aumento de la pigmentación con densidad de la mama.	Se extiende el vello a la cara interna de los muslos con una topografía en triángulo invertido

Figura 1. Estadios de tanner en niñas y niños



Los cambios uterinos comienzan con el incremento progresivo y lento a partir de los 9 años, hasta llegar a una longitud de 6-8 cm. Después se desarrolla el endometrio, la línea endometrial la cual se visualiza al centro del útero por ecografía. A nivel gonadal, a partir de los 9 años se produce aumento del estroma con el desarrollo de los folículos los cuales cuentan con un tamaño promedio de 5-7 mm con un volumen ovárico de 1 ml el cual se mantiene <1ml en estadios prepuberales. La menarquia inicia dos años después del inicio puberal, en el momento cuando el pico de mayor crecimiento está casi por terminado, coincidiendo con el estadio IV de Tanner (19). El ciclo menstrual normal es de 28 ± 7 días, la duración del período de sangrado de 4 a 8 días, la cantidad de fluido menstrual entre 30 ml y 80 ml por ciclo y el intervalo de tiempo entre dos menstruaciones oscilaría entre 24 y 38 días (percentiles 5 y 95) (20).

La pubertad por lo general tiene un promedio de duración de 3-4 años, manteniendo cada estadio de Tanner unos 12-15 meses. Los límites normales de inicio de pubertad se mantienen entre los 9 y 12 años y el final de ella a los 15 años (21).

En lo que respecta al desarrollo puberal en los varones, la primera manifestación de desarrollo puberal es el aumento del volumen gonadal y de la bolsa escrotal, la cual aumenta de pigmentación, aumenta de grosor y rugosidad. Estos cambios pueden ser fácilmente documentados con el orquidómetro de Prader el cual nos ayuda a reconocer los volúmenes de 1 a 3 ml, característicos del estadio prepuberal, 4 ml marcando el inicio de la pubertad y volúmenes de 10-12 ml característicos de la pubertad media. El vello del pubis suele aparecer 6 meses después del inicio de la etapa puberal. Se distinguen cinco estadios del desarrollo de genitales externos masculinos(tabla 2)(16).

Tabla 2. Estadios de Tanner en niños		
	Desarrollo genital	Pubarquia
I	Corresponde al estadio infantil, sin desarrollo gonadal, volumen <4 ml.	Sin presencia de vello en área genital
II	Volumen testicular > o = 4 ml. El escroto se hace más grueso, aumenta de tamaño y su pigmentación	Aparece vello largo y pigmentado en la base del pene y del escroto.
III	El pene aumenta de tamaño con aumento mayor en su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml.	El vello pubiano es más oscuro y rizado alcanzando la sínfisis del pubis
IV	El pene incrementa en longitud y circunferencia, volumen testicular de 12-15 ml.	Aumenta su densidad y grosor, estadio previo a la adultez
V	Volumen testicular >15 ml.	El vello pubiano ocupa toda el área pubiana extendiéndose a la cara interna de los muslos y la línea alba.

La nutrición óptima es necesaria para iniciar y mantener la función reproductiva normal, aquellos aportes de manera subóptima relacionada con las condiciones socioeconómicas, culturales y orgánicas son un factor importante en el inicio tardío de la pubertad en los países subdesarrollados) (15).

ALTERACIONES DE LA PUBERTAD

Retraso puberal y pubertad detenida

Las manifestaciones en el retraso puberal pueden presentarse de diferente manera. Dentro de las alteraciones puberales, la que tiene mayor importancia en los pacientes con enfermedades crónicas es la pubertad retrasada. Esta se define como la ausencia en el inicio del desarrollo de los caracteres sexuales, específicamente en los varones ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) después de los 14 años de edad y en las niñas ausencia de la telarca después de la edad de 13 años o ausencia de menarca después de los 15 años de edad (22).

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples, sin embargo podemos clasificarlas en 3 grandes grupos (23):

1. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (variante normal caracterizado un retraso madurativo, estatura baja durante la infancia con velocidad de crecimiento normal, pubertad retrasada con estirón puberal tardío y atenuado). Considerada como una variante del desarrollo, se caracteriza por la alteración en la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales por retraso madurativo.
2. Hipogonadismo hipogonadotropo. Abarca la alteración en la secreción permanente o transitoria, ya sea por causa congénita o adquirida de secreción de FSH y LH la cual provoca de manera secundaria una insuficiencia gonadal con déficit de esteroides sexuales. Es en este grupo donde se incluye el retraso puberal secundario a enfermedades crónicas
3. Hipogonadismo hipergonadotropo. Se caracteriza por una secreción aumentada de FSH y LH por la falla en la secreción y retroalimentación negativa por parte de su órgano diana, en este caso, la gónada.

El abordaje diagnóstico incluye la evaluación clínica completa, edad ósea, estudios generales de laboratorio (24) y ecografía pélvica para examinar la anatomía y la madurez pélvicas, y la presencia de folículos ováricos que nos

hablaría de una estimulación hipofisaria (25). Con respecto a estudios hormonales, la elevación de LH y FSH con niveles bajos de estradiol (EE) o testosterona (TT) en un paciente clínicamente pre púber, nos apoya al diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico, sin embargo, en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, los estudios hormonales nos identificarán niveles bajos de LH, FSH, TT o EE. En mujeres los puntos de cohorte que se establecen para indicar hipogonadismo son FSH $<10\text{mUI/ml}$ y FSH $>30\text{mUI/ml}$, de acuerdo a si se trata de un hipogonadismo periférico o central con un estradiol $<20\text{pg/ml}$. en los varones los niveles de testosterona total $<300\text{ng/dL}$ por lo menos en dos mediciones y los valores de FSH van de $1-7\text{UI/L}$ (26).

Un tratamiento conservador puede adaptarse a muchos pacientes con sospecha de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo o un hipogonadismo hipogonadotrófico funcional. Sin embargo, en algunos casos, el tratamiento para la pubertad retrasada se puede dar en sujetos con retraso constitucional que estén interesados en iniciar la pubertad en vez de esperar, así como aquellos casos que tienen una causa patológica evidente de hipogonadismo hipogonadotrófico o incertidumbre de diagnóstico entre retraso constitucional o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Los objetivos del tratamiento son avanzar el crecimiento de los pacientes y permitir llegar a desarrollar las características sexuales secundarias y particularmente en los pacientes con una alteración patológica que condicione el hipogonadismo, preservar el depósito de calcio al hueso y evitar alteraciones óseas a largo plazo como una osteoporosis prematura (27).

Otra variante de esta condición es la que se presenta en sujetos que ya iniciar la pubertad, pero la progresión no se presenta y se le llama pubertad detenida, que se corresponde con una situación en la que una vez iniciados los cambios puberales (tardíamente o no), transcurren más de 5 años sin que estos se hayan completado, lo que equivale a hablar de desarrollo gonadal completo en el varón o aparición de la menarquía en la mujer (28).

Disfunción gonadal en mujeres adolescentes

De manera general, las adolescentes que ya completaron su desarrollo puberal y han presentado menarca, la mejor forma de identificar la presencia de disfunción gonadal son las alteraciones menstruales (29).

En pacientes adolescentes, la frecuencia de las alteraciones menstruales es de alrededor del 20%, lo cual hasta en el 85% de los casos es debido a disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-ovario (30).

La etiología de los trastornos menstruales se puede clasificar de acuerdo con su origen en tres grupos, de origen orgánico, iatrogénico y sangrado uterino anormal; el de origen orgánico, es el que ocurre en pacientes con enfermedades sistémicas como la FQ (31-35).

Disfunción gonadal en varones adolescentes

Los marcadores clínicos que definen el inicio de la pubertad en los hombres son la escala de Tanner que para varones describe el crecimiento genital progresivo y del vello púbico que, al igual que en las mujeres, se divide en 5 estadios; el volumen testicular se mide por medio del orquidómetro de Prader y se considera que está sujeto a una menor variación entre observadores que la escala de Tanner; y otras características sexuales secundarias como el cambio de voz y la presencia de la primera eyaculación (espermarquia) que son marcadores tardíos de la pubertad que su estudio es un reto para los investigadores ya que se investiga por medio de interrogatorio directo o muestras repetitivas de espermaturia que pueden resultar falsos negativos (36).

Cuando los varones adolescentes ya iniciaron el crecimiento del volumen peneano y testicular, identificar la presencia de una disfunción gonadal se vuelve más complicado que en las mujeres. Lo esperado es una disminución en las erecciones matutinas, en la libido y en casos severos hasta disminución del volumen testicular; sin embargo, estos datos pueden ser inespecíficos en pacientes adolescentes, que habitualmente no tienen una vida sexual activa. Ante esto, el diagnóstico principalmente se realiza con la determinación de los niveles

hormonales de LH, FSH y TT, en donde se espera una disminución de los niveles de testosterona, acompañado de disminución de la LH y FSH en casos de hipogonadismo hipogonadotrófico o elevación de LH y FSH en casos de hipogonadismo hipergonadotrófico(18).

Pubertad precoz

Dentro de las alteraciones de la pubertad existe otro extremo como pubertad precoz (PP), se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica (2,5 desviaciones estándar [DE] antes de la edad de referencia). En concreto se puede establecer en tiempos antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 en niños (37). Considerando lo anterior, los criterios clínicos pueden no ser suficientes para establecer la presencia de PPC, por lo que se requieren estudios complementarios que ayuden a identificar las formas progresivas de pubertad en niñas con inicio de telarca antes de los 8 años y en niños con incremento del volumen testicular ($\geq 4 \text{ cm}^3$) antes de los 9 años (38).

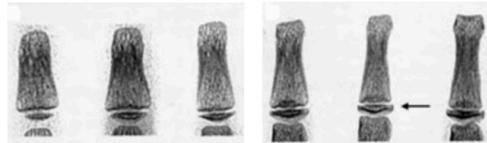
De acuerdo a la etiología podemos clasificar a esta patología de las siguientes formas:

- Pubertad precoz central (PPC) es secundaria a la activación prematura del eje hipotálamo hipófisis-gonadal (HHG), y por lo tanto dependiente de GnRH. Se caracteriza clínicamente por un desarrollo precoz de los caracteres sexuales secundarios, siempre de carácter isosexual por lo que la secuencia del desarrollo será normal (39).
- Pubertad precoz periférica (PPP) es aquella donde el incremento de los esteroides sexuales no ocurre como consecuencia de una activación prematura del eje HHG. Los caracteres sexuales secundarios que comienzan a manifestarse pueden, por lo tanto, perder su secuencia de aparición habitual, e incluso en algunos casos, ser contrarios al sexo cromosómico del paciente (contrasexuales)
- La PP incompleta: corresponde a la aparición aislada de vello pubiano, adrenarquia precoz (AP) o de mamas, telarquia precoz (TP), sin otros signos de pubertad (40).

Edad ósea

Otro determinante para el inicio de la pubertad es el grado de mineralización ósea. La edad ósea (EO) es útil para confirmar el diagnóstico de variantes normales de crecimiento, de la PP o en condiciones de hiperandrogenismo, como la hiperplasia suprarrenal congénita (edad ósea avanzada). Es necesaria para la predicción de talla adulta en niños sanos las condiciones antes mencionadas y permite

establecer la respuesta de la maduración esquelética al tratamiento con análogos de GnRH y de hidrocortisona (41)



En la etapa prepuberal y puberal los indicadores de maduración ósea se realizan con el tamaño de la epífisis con relación a la metáfisis adyacente, conforme continúa el proceso de osificación a la etapa puberal, los núcleos epifisarios aumentan en grosor como en su anchura (Figura 3) (42).

Alteraciones del desarrollo puberal en pacientes con fibrosis quística

El inicio de la pubertad es la suma de mecanismos complejos y multifactoriales resultantes de la acción de factores activadores e inhibidores, que conducen a la maduración de las gónadas y la capacidad de reproducirse. Muchos contribuyentes al desarrollo puberal están involucrados en la adquisición de masa grasa y su acción se transmite a través del hipotálamo. Por lo tanto, es fácil entender cómo las enfermedades crónicas pueden afectar el desarrollo de la pubertad y la fertilidad, aparte del impacto específico de su alteración molecular (43).

La etapa de la adolescencia es por sí sola, un proceso de cambio a diferentes niveles, los adolescentes con FQ pueden hacer casi todas las actividades que realiza un adolescente sano. Sin embargo, como adolescente en crecimiento, es necesario el control de la enfermedad ya que las alteraciones a cualquier nivel afectarán su salud por el resto de su vida (44).

Existen múltiples estudios sobre la afección en el crecimiento y desarrollo en los pacientes con fibrosis quística. Los adolescentes presentan con frecuencia retraso del crecimiento y pubertad tardía a medida que la enfermedad avanza. El momento de la pubertad afecta el crecimiento lineal, los depósitos en la densidad ósea, la imagen corporal y el bienestar psicosocial. Por lo tanto, una evaluación integral del niño con FQ debe incluir consideración del estado puberal. Los primeros informes sobre el crecimiento y el desarrollo puberal en niños y adolescentes con FQ sugirieron que la pubertad retrasada era común (40).

La prevalencia de pubertad tardía en individuos sanos es por definición del 5%. En un estudio retrospectivo de adolescentes con FQ que se presentaron a un centro académico de endocrinología pediátrica, el 53% de los sujetos tenían retraso constitucional (63% de los hombres y el 30% de las mujeres), el 19% tenía hipogonadismo funcional, el 13% tenía hipogonadismo primario, el 12% tenía diversas causas de hipogonadismo hipogonadotrópico permanente y el 3% eran indeterminados (45).

Según Leena Patel en la Universidad de Manchester, el retraso en el brote del crecimiento se refleja con un retraso en la maduración esquelética de hasta 24 meses y el retraso en el inicio de la pubertad, donde entre mayor sea el retraso puberal menor será la velocidad de la talla máxima siendo incapaces de experimentar un brote de crecimiento significativo. De este modo, la talla adulta de hombres y mujeres se descubrió que se encontraban por debajo de -1 y -0.5 respectivamente (46).

En el artículo de revisión del Dr Goldsweig B. y colaboradores se reporta en 1991, un grupo de psicólogos que investigaban el impacto de la baja estatura y el retraso de la pubertad en las personas con FQ, encontraron una prevalencia de retraso puberal en el 20% de los sujetos. En otros estudios del mismo artículo de revisión, se encontraron tasas de prevalencia del 28% y del 60%. Más recientemente, en 2008, en un estudio que midió el contenido mineral óseo en Jóvenes con FQ, se encontró que la edad media en cada etapa de Tanner era el mismo en personas con FQ y controles sanos (47).

En un estudio transversal de hombres jóvenes con FQ, aproximadamente el 25% tenía niveles bajos de testosterona los cuales se ven relacionados con el inicio del desarrollo puberal (48).

Ningún estudio ha documentado la prevalencia de la pubertad precoz en la FQ. Durante los años en que la desnutrición era común en los pacientes con FQ, las tasas eran probablemente extremadamente bajas. Con las mejoras actuales en el estado nutricional, los números pueden ser similares a los de la población general con una prevalencia del 5%(49).

Otros estudios reportados sobre alteraciones en el desarrollo puberal de Villasis y colaboradores en paciente con enfermedad renal crónica no se observó ningún aumento en el volumen testicular, y en el caso de los pacientes con estadios 2 y 3 de Tanner, los niveles de testosterona disminuyeron en comparación con los niveles séricos iniciales. En el caso de los pacientes con estadio 4 de Tanner, el nivel de testosterona fue de $< 2,64$ ng/ml, los niveles séricos de LH se $< 0,6$ μ U/ml y la FSH estuvo en límites bajos de acuerdo con el nivel de corte del estándar de laboratorio (50).

En lo que respecta a las alteraciones menstruales en las adolescentes con enfermedades respiratorias crónicas, existen reportes sobre pacientes con FQ y asma donde las pacientes afectadas por FQ experimentaron la menarquia con un retraso de 1 año. Una explicación de estos hallazgos puede ser la desnutrición e inflamación crónica. Las niñas con enfermedades crónicas son en riesgo de desnutrición debido al aumento de las necesidades calóricas, la mala absorción, la alteración de la utilización de nutrientes y las limitaciones en el suministro de nutrientes. El grado en que el desarrollo puberal se ve afectado en enfermedades crónicas depende del tipo de enfermedad y su gravedad. La desnutrición se asocia con un retraso significativo en alcanzar los niveles puberales de IGF-1, LH, FSH y hormonas esteroideas sexuales, así como con niveles bajos de leptina. Mismos resultados fueron reportados en un estudio realizado por Umlawska donde la edad de la menarquia en las niñas del grupo de estudio fue de $14,65 \pm 1,21$ años. En comparación con la población infantil sana, las niñas con fibrosis quística

experimentaron menarquia con 2 años de retraso. Se encontró que las niñas que menstrúan eran estadísticamente mayores y más altas que sus consortes que no menstrúan (51). Las relaciones con los hallazgos de la ecografía pélvica y la etapa de Tanner reflejaron un menor desarrollo puberal en las niñas con FQ el estadio puberal en pacientes con FQ que presentaron CFRD (52).

Se ha considerado que el retraso puberal se consideraba una complicación común de la FQ. Los estudios encontrados y mencionados con anterioridad, han determinado como causa principal la desnutrición y el bajo peso, sin embargo, los datos más recientes en cohortes de pacientes con FQ muestran una normalización del tiempo de la pubertad que puede ser secundaria a una mejoría en el estado nutricional. La pubertad retrasada tiene efectos importantes sobre el crecimiento, los huesos, la salud y bienestar psicológico. Estos problemas hacen que el cribado de la FQ en los adolescentes para el retraso de la pubertad sea importante incluso si el retraso de la pubertad solo ocurre con la misma prevalencia que la población general (5%)(44).

Tabla 3. Reporte de alteraciones del desarrollo puberal en pacientes con FQ		
Autor/año	País/ paciente incluidos	Frecuencia de alteraciones puberales/ menstruales
G. Sinnema , H. van der Laag , JW Stoop. 1991	Israel, 64 pacientes	La pubertad retrasada y la baja estatura se correlacionaron claramente con una menor participación en algunas actividades sociales, un menor grado de formación ideal y una actitud corporal menos positiva.
W. Umlawska , D. Sands , A. Zielińska. 2010	Polinia, 47 niñas	La edad de la menarquia en las niñas del grupo de estudio fue de 14,65+/-1,21 años. Experimentaron la menarquia con un retraso de 2 años. Se encontró una relación significativa entre el inicio de la menarquia y el tipo de mutación CFTR.
Souza Dias Lopes P, Machado SH, Lucena IRS, Marostica PJC. 2021	Brasil, 35 niñas	Los resultados de la ecografía pélvica y el estadio de Tanner reflejaron un menor desarrollo puberal en las niñas con FQ en comparación con los controles sanos. El estadio puberal de los pacientes con FQ que presentaban DRFQ ($3,17 \pm 1,16$), colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ($3,10 \pm 1,10$) o homocigotos para la mutación F508del ($1,91 \pm 1,30$) fue más tardío que en los controles ($3,41 \pm 1,41$) .

Wioleta Umławska, Charles Susanne. 2008	Polonia, pacientes	62	El tipo de mutación se correlacionó significativamente con la altura, el peso y el ancho transversal del tórax. El retraso del crecimiento fue mayor en sujetos diagnosticados antes de los 3 años que en sujetos diagnosticados más tarde.
Andrea Kelly, Joan I Schall, Virginia A Stallings, Babette S Zemel	Texas, pacientes	82	Los niños con FQ tenían menor peso, talla y densidad ósea
N Aswani, CJTaylor, J McGaw, Pickering, 2003	España, hombres, mujeres	16 14	El brote de crecimiento fue significativamente más tardío en ambos sexos en esta población con FQ en comparación con los estándares: niños 14,6 años y niñas 12,6 años. El PHV medio también fue menor en ambos sexos (niños 7,7 cm y niñas 6,4 cm. Sin embargo, las estaturas finales no difirieron significativamente.
WJ O'Connor, TA Wilson, SK Bronson, FI Chasalow, K Drosch, 1992	Nueva York, hombres	16	La autoinmunidad a los espermatozoides, detectada por anticuerpos antiespermáticos humorales, se documentó únicamente en varones pospuberales, a juzgar por criterios hormonales y clínicos. El ochenta y tres por ciento de los varones con FQ sexualmente maduros y el 6,3 % (1 de 16) de los varones diabéticos exhibieron autoanticuerpos contra los espermatozoides. Estos anticuerpos solo se detectaron cuando los niveles séricos de T eran > 8,7 nmol/L (250 ng/dL).

Por otro lado, en los pacientes pediátricos con fibrosis quística, no han descrito factores hormonales relacionados a las alteraciones puberales, sin embargo, en otras poblaciones pediátricas con enfermedades crónicas, como pacientes con enfermedad renal crónica, se identificó que la disfunción tiroidea, específicamente el hipotiroidismo (con alteración puberal 0% vs sin alteración puberal 16.6% $p=0.03$) y la hiperprolactinemia (en mujeres con RR 34.4 $p<0.001$ y en varones con RR, 21.3; $p=0.049$) aumentaban el riesgo de presentar alteraciones puberales (53).

Otros estudios sobre alteraciones puberales es aquel realizado por Villasis, et al. donde se analizaron los datos de 64 pacientes. La mediana de edad fue de 15 años y la mediana de tiempo de evolución de la ERC fue de 11 meses. No se observaron diferencias entre los grupos en las características generales y bioquímicas de los pacientes. Los parámetros hormonales, los niveles de

prolactina fueron mayores, mientras que los de leptina libre y tiroxina libre fueron menores en los pacientes con alteraciones puberales. Los niveles de receptor de leptina $>0,90$ ng/mL (riesgo relativo [RR], 8,6; $p=0,004$) y la hiperprolactinemia (RR, 21,3; $p=0,049$) fueron los factores de riesgo para alteraciones en el desarrollo puberal. Los niveles de receptor de leptina de $>0,90$ ng/mL y la hiperprolactinemia están asociados con el desarrollo de PD en adolescentes varones (54).

3. Justificación

La FQ es una enfermedad que tiene afectación a diversos niveles o sistemas. Como se mencionó, tiene impacto directo en el crecimiento y desarrollo de los niños por lo que es de suma importancia conocer su espectro clínico, diagnóstico y tratamiento. Es objetivo primordial para el especialista detectar las estrategias que nos ayudarán al óptimo desarrollo puberal en estos pacientes ya que como es conocido, se puede encontrar un alto porcentaje de desnutrición en los pacientes que padecen esta enfermedad con un impacto directo en el inicio de la pubertad.

Al tratarse de una enfermedad con afección principal al sistema pulmonar no se encuentran protocolos de estudio específicos para el abordaje y la sospecha de la afección a nivel endocrinológico, el cual tiene un impacto directo en la transición de la infancia hacia la etapa adulta.

Con este estudio se prevé abrir el panorama hacia un nuevo campo de tratamiento que no se considera como pilar en esta enfermedad, el apoyo con terapia de sustitución hormonal, apoyo psicológico para la auto percepción que sufren estos pacientes durante la adolescencia. Identificar la frecuencia y las alteraciones puberales podría en un futuro prevenir o tratar esta alteración, evitando las repercusiones psicosociales en los pacientes con FQ.

4. Planteamiento del problema

El pronóstico de vida en pacientes pediátricos con FQ ha mejorado con el paso de los años, lo que involucra mayor porcentaje de adolescentes, se debe ofrecer una adecuada calidad de vida para la transición hacia la vida adulta, lo cual implica identificar y mejorar sus condiciones desde etapas pediátricas, incluyendo el desarrollo sexual y los sistemas involucrados con las hormonas sexuales. Existencia evidencia sobre las alteraciones puberales más frecuentes en estos pacientes, sin embargo los estudios encontrados en México son pocos, por lo que se debe evaluar el desarrollo puberal en los pacientes con FQ de nuestro país

5. Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es el desarrollo puberal y la frecuencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con fibrosis quística?

6. Hipótesis

1. Se estima que las alteraciones puberales en los pacientes con fibrosis quística se presentarán en el 60%, siendo lo más frecuente la presencia de retraso puberal.

7. Objetivos

General:

1. Describir el desarrollo puberal y la frecuencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Específicos:

1. Determinar si el hipogonadismo hipogonadotrófico es la causa principal de retraso puberal en pacientes con fibrosis quística.
2. Calcular la frecuencia de alteraciones hormonales en pacientes con FQ.
3. Evaluar el peso por IMC de los pacientes con FQ.

a. Diseño de estudio

Transversal, observacional y descriptivo.

b. Universo de trabajo

Universo de estudio: Pacientes con fibrosis quística, de la clínica de fibrosis quística del departamento de neumología pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, de abril 2023 a noviembre 2023.

c. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de FQ mediante lineamientos actuales.
2. Con edad >8 y < 18 años en mujeres y > 9 y < 18 años en varones.
3. Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. No acudir a la cita para toma de laboratorios
2. No contar con radiografía de mano no dominante

d. Cálculo de tamaño de muestra

Considerando que se estima que las alteraciones puberales en los pacientes con fibrosis quística se presentarán en el 60%, se calculó un tamaño de muestra para un estudio descriptivo con un tamaño de muestra finito, con un poder estadístico del 80% y un límite de confianza de 5% un total de 27 pacientes.

Basado en estos cálculos, se consideró incluir a un total de 27 pacientes con FQ para el estudio.

e. Variables

Variables de interés: Sexo, edad cronológica, estado nutricional, edad ósea, alteraciones puberales, alteraciones hormonales (hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, disfunción ovárica).

SEXO

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.

Definición operacional: Sexo de la persona reportado al momento de la exploración física

Tipo: Universal

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: **FEMENINO/MASCULINO**

EDAD CRONOLÓGICA

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del seguimiento referida por el tutor de la paciente

Tipo Universal

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: **Años y meses**

ESTADO DE NUTRICIÓN

Definición conceptual: interpretación de la información obtenida de estudios bioquímicos antropométricos, (bioquímicos) y/o clínicos.

Definición operacional: Evaluación del peso de acuerdo al IMC. Bajo peso: <18.5kg/m². Peso normal: 18.5-24.9kg/m². Sobrepeso 25-29.9kg/m². Obesidad: >30kg/m².

Escala de medición: Cualitativa ordinal.

Unidad de medición: Bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad.

EDAD ÓSEA

Definición conceptual: Estimación de la maduración de los huesos de un niño. A medida que una persona crece desde la vida fetal hasta la adulta, los huesos del esqueleto cambian de forma y tamaño.

Definición operacional: Edad ósea (Radiografías AP de mano no dominante) evaluándose del atlas de Grelich y Pyle y comparar con la edad cronológica de nuestro paciente

Tipo Dependiente

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medición: **Concordante/Discordante**

ALTERACIONES PUBERALES

Definición operacional:

- Retraso puberal: en varones a los 14 años, Tanner 1 que equivale a ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) y en las niñas ausencia de la telarca a los 13 años de edad (8), Además de determinación de LH basal < 0.6µU/ml, estradiol <5pg/ml o testosterona <1.75 ng/mL y FSH en límites bajos de acuerdo al punto de corte del estándar del laboratorio (55).
- Hipogonadismo: pacientes con estadio de Tanner 2 o más con determinación de estradiol <10 pg/ml o testosterona <1.75 ng/mL (56).

Escala de medición: cualitativa, nominal, politómica.

Unidad de medición: Ausente, presente, no aplica.

ALTERACIONES HORMONALES

Definición operacional:

- Síndrome de eutiroides enfermo: presencia de niveles bajos de triyodotironina (T3) y niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) normal.
- Hipotiroidismo subclínico: presencia de TSH elevada (entre 6mu/ml y 9.9mu/ml) y hormonas tiroideas libres en niveles normales (57).
- Hipotiroidismo: presencia de niveles bajos o normales de hormonas tiroideas libres y TSH >10mu/ml (58).
- Disfunción ovárica: se encuentra la relación LH/FSH de 2:1 o mayor.
- Hiperprolactinemia: los niveles de prolactina son mayores a 25 ng/ml (59).

Escala de medición: cualitativa, nominal, politómica

Unidad de medición: Ausente, presente, no aplica

DESARROLLO PUBERAL

Definición conceptual: se inicia con la aparición de cambios físicos madurativos que están regulados por factores neuroendocrinos y hormonales.

Definición operacional: en varones hasta los 14 años, Tanner 2 que equivale al crecimiento testicular (volumen testicular menor de >4 ml) y en las niñas presencia de telarca hasta los 13 años de edad, además de determinación de LH basal > 0.61 μ U/ml, estradiol >5.1pg/ml o testosterona >301 ng/dL y FSH en límites normales de acuerdo al punto de corte del estándar del laboratorio.

Tipo Dependiente

Escala de medición: cualitativa nominal

Unidad de medición: **AUSENTE/PRESENTE**

F. Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva donde para las variables cualitativas, se expresaron con porcentajes y frecuencias simples. Mientras que para las variables cuantitativas se determinó la distribución de los datos y de acuerdo a la misma se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión.

Se utilizará paquete estadístico Excel Microsoft.

g. Descripción del estudio

1. Se dió inicio de la investigación previo aceptación al comité de ética e investigación del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
2. Se identificaron a los pacientes de la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que cumplieron con los criterios de selección previamente comentados.
3. A los padres de los pacientes se les solicitó su participación en el estudio. Para ser incluidos, los padres firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 12.3), mientras que a los adolescentes se les solicitó una carta de asentimiento informado (Anexo 12.4).
4. Se realizó somatometría completa y exploración física para determinar el estadio del desarrollo puberal mediante la escala de Tanner (Anexo 12.2). La evaluación del desarrollo puberal se realizó por el servicio de endocrinología pediátrica.

5. En los pacientes que contaron con los criterios de selección se les solicitó, dentro de los estudios habituales de seguimiento, determinación de LH, FSH, TSH, EE, TT, TSH T4t y T3t, prolactina y edad ósea.
6. Se dió a conocer los datos a recolectar y el manejo de los datos extraídos a cada uno de los pacientes, el propósito del estudio y el impacto en los pacientes pertenecientes de la clínica de fibrosis quística.
7. En caso de detectar alteraciones clínicas de la pubertad, se envió con el servicio indicado, de acuerdo con las alteraciones identificadas, que puede ser el servicio de ginecología pediátrica o endocrinología pediátrica.
8. Se vació toda la información en la hoja de datos de captura (ver en anexos) para su posterior relación con el desarrollo puberal.

Estrógenos/testosterona, LH, FSH, prolactina.

Las hormonas se midieron en suero en ayuno de 12 horas a través de venopunción. La hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), estradiol, prolactina se medirán por inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA). Todos los experimentos de ECLIA se determinaron usando COBAS 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianápolis, IN, EE.UU.) por duplicado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

h. Consideraciones éticas

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de la Ley General de Salud vigente, título segundo de los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos capítulo I, y de acuerdo con el artículo 17, se clasifica como de riesgo mínimo porque se trata de un estudio transversal, documental, donde se realizará toma de mediciones de niveles hormonales y exploración genital para determinar el grado de madurez en nuestros pacientes con carta de consentimiento informado hacia el paciente y el familiar acompañante.

La información obtenida de este estudio se mantendrá confidencial. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud

de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que los pacientes sean identificados y solo los investigadores principales tienen acceso a esta información. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

El proyecto de investigación respetará los principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos adoptados en la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y corrección en la 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial de Seúl (octubre 2008). Del cual podemos citar algunos principios:

- En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación.
- La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
- Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.
- Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados

8. Resultados

En nuestro estudio se identificaron 49 pacientes incluidos en la clínica de fibrosis quística de nuestra unidad, de los cuales 27 pacientes contaron con criterios para ser incluidos en nuestro estudio. Sin embargo, 8 pacientes fueron eliminados por no contar con laboratorios o radiografía, dejando 19 paciente incluidos en nuestro estudio (n=19).

De los 19 pacientes incluidos la mediana para la edad fue de 13 años, y con ligero predominio del sexo masculino en un 52.6%. Respecto a su peso basado en su IMC, hasta un 68.4% presentó peso bajo, cabe destacar que en las mujeres el 44% (n=4) lo presentó, mientras que en los niños se encontró en el 90% (n=9); ningún paciente se encontró con sobrepeso ni obesidad (Tabla 4).

El desarrollo puberal se encontró presente en 13 pacientes (68.4%). En cuanto a las niñas, 6 (66.6%) se encontraron con desarrollo puberal y el resto (n=3, 33.4%) en Tanner 1, el cual se considera como una variante normal del desarrollo por encontrarse entre 11 y 12 años de edad cronológica. Cabe mencionar, que una de las niñas (12 años) tenía retraso de la edad ósea por 2 años. Con respecto a los varones (n= 10) seis presentaron desarrollo puberal (60%) y el resto (n=4, 40%) no presentaban su brote puberal al momento del estudio, lo cual se consideró también como una variante normal del desarrollo ya que tenían una edad cronológica entre 9 y 10 años (Tabla 1).

En cuanto a la edad ósea, la mediana fue de 13 años, la cual se encontró en concordancia con la edad cronológica en el 89.5%, sin embargo 2 pacientes (n=2, 10.5%) tuvieron 2 años de retraso de la edad ósea con respecto a la cronológica (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de las características generales de pacientes púberes con fibrosis quística incluidos en el estudio

	Mediana (mínimo, máximo)
	n=19
Edad cronológica, años	13 (9, 17)
Edad ósea, años	13(8, 17)
Relación cronológica/ósea	13, (8, 17)
Sexo, n (%)	
Femenino	9 (47.4)
Masculino	10 (52.6)
Peso, kg	37.4(19.2, 43.8)
Estatura, cm	146(124, 152)
Score Z del IMC	-0.65 (-0.32, -5.17)
Estado de nutrición	
Bajo peso	13 (68.4)
Peso normal	6 (31.6)
Sobrepeso/obesidad	0 (0)
Desarrollo puberal, n (%)	
1	7 (36.8)

2	1 (5.2)
3	8 (42.2)
4	3 (15.8)

Con respecto a las 9 niñas incluidas, solo seis presentaban menstruación, con una mediana de la menarca de 11.5 años, (mínima 11 años, máxima 13 años).

En general, los estudios hormonales se encontraban en rangos de normalidad (Tabla 6). Una paciente con prolactina 64 ng/dl, (Tanner 3/3) sin que se relacionará con retraso puberal.

Tabla 5. Descripción de los estudios hormonales de las pacientes púberes con fibrosis quística incluidos en el estudio

	Mediana (mínima, máximo)
	n=9
Perfil ovárico	
Hormona luteinizante (LH), U/L	18.9 (0.85, 12,3)
Hormona folículo estimulante (FSH), U/L	2.25 (0.99, 6.88)
Estrógenos, pg/ml	34.71 (11.7, 248)
Testosterona total, ng/dl	0.16 (0.02, 5.22)
Relación LH/FSH	1.59 (0.77, 3.48)
Prolactina, ng/ml	17.2 (9.2, 64)

Perfil tiroideo

Hormona estimulante de tiroides (TSH), U/l	3.11 (0.93, 4.44)
Tiroxina total (T4t), mcg/dl	8.81 (6.52, 11.92)
Tiroxina libre (T4l), ng/dl	1.37 (0.98, 1.91)
Triyodorinonina total (T3t), ng/ml	1.39 (0.97, 1.82)
Triyodorinonina libre, (T3l) ng/dl	4.2 (1.22, 3.88)

En los varones, como anteriormente mencionamos, 4 no habían iniciado brote puberal como parte de las variantes normales del desarrollo. De los 6 pacientes restantes, un paciente tenía Tanner testicular 2 y el resto era Tanner testicular de 3.

Con respecto a los estudios hormonales, se identificó que un paciente presentaba niveles bajos de testosterona (0.15 ng/dl) con LH y FSH “inadecuadamente normales” lo cual podría sospechar la presencia de un hipogonadismo hipogonadotrofico (Tanner 3/3, edad 16 años) (Tabla 6.) Se realizó una revisión clínica del paciente para evaluar el volumen testicular 6 meses después de la primera evolución y se identificó que no presentó incremento del volumen testicular, lo cual para el estadio de Tanner se esperaba progresión del Tanner. Esta condición clínica apoyo el diagnóstico de hipogonadismo. Mismo paciente con adecuado estado de nutrición, sin alteración en el resto de las hormonas; sin embargo, se encontraba descompensado de la fibrosis quística ya que tenía colonización por *Pseudomonas* resistentes, con mal pronóstico.

Tabla 6. Descripción de los estudios hormonales de los pacientes púberes con fibrosis quística incluidos en el estudio

	Mediana (mínimo , máximo) n=10
Perfil testicular	
Hormona luteinizante (LH), U/L	1.61 (0.73, 5.35)
Hormona Foliculo estimulante (FSH), U/L	1.7 (0.82, 5.74)
Testosterona total, ng/dl	0.16 (0.02, 5.22)
Prolactina, ng/ml	14.1 (9.8, 27.8)
Perfil tiroideo	
Hormona estimulante de tiroides (TSH), U/l	1.16 (0.91, 4.93)
Tiroxina total (T4t), mcg/dl	8.64 (5.13, 10.78)
Tiroxina libre (T4l), ng/dl	4.42 (2.60, 4.62)
Triyodorinonina total (T3t), ng/ml	1.60 (0.72, 1.84)
Triyodorinonina libre, (T3l) ng/dl	4.42 (2.60, 4.62)

9. Discusión

Con los datos obtenidos en este estudio, se puede afirmar que las alteraciones puberales en los pacientes con fibrosis quística se encuentran presentes. Sin embargo, con una menor prevalencia comparada con la bibliografía a nivel mundial (45).

Es bien conocido que el desarrollo puberal se ve mermado por alteraciones en el estado nutricional. Un alto porcentaje de pacientes con FQ cursan con desnutrición en diferentes estados de gravedad (49), mismo caso se observó en nuestro estudio, donde 13 pacientes (68.4%) presentaron un peso bajo, observando por sexo que aquellos pacientes masculinos, presentaron mayor porcentaje de bajo peso, con un total de 9 pacientes (90%).

En cuanto al desarrollo puberal, 13 pacientes se encontraron con un desarrollo puberal al momento del estudio y 6 pacientes no presentaron estigmas de brote puberal. Paralelo al desarrollo puberal, se mantiene el desarrollo y proceso de osificación, el cual en los pacientes con enfermedad crónico-degenerativas como la FQ, se puede ver alterado (40). Se encontró una prevalencia de 10.8% de discordancia con edad cronológica y ósea.

Ningún estudio ha documentado la presencia de pubertad precoz en pacientes con FQ, así mismo no se reportó esta alteración en este estudio (49).

Las niñas con fibrosis quística tienen riesgo de desnutrición debido al aumento de las necesidades calóricas, malabsorción, alteración de la utilización de nutrientes y limitaciones en el suministro de nutrientes como en el estudio realizado por Umlawsak donde se encontró el 40% de las pacientes, presentaban alteraciones en el estado nutricional al momento del estudio así como años de retraso en la menstruación(51), cuatro pacientes presentaron bajo peso (44.4%) en nuestro estudio, lo cual las hace susceptibles a presentar alteraciones en el ciclo menstrual

El retraso puberal se considera una complicación común de la FQ. Sin embargo, los estudios mencionados con anterioridad, han determinado como causa principal

la desnutrición y bajo peso (44). Sin embargo, los datos más recientes en cohortes de pacientes con FQ muestran una normalización del tiempo de la pubertad que puede ser secundaria a una mejoría en el estado nutricional, encontrando como otra causa las alteraciones hormonales que puedan llegar a presentar estos pacientes (45). En este estudio ningún paciente presentó alteraciones tiroideas. Solo 1 mujer presentó hiperprolactinemia y otras niñas disfunción ovárica por laboratorio. Cabe mencionar que la misma paciente que presentó alteración en el ciclo menstrual, es la misma que presentó hiperprolactinemia.

En cuanto a la edad ósea en nuestro estudio, se encontró una concordancia entre edad cronológica y edad ósea interpretada por la radiografía de mano no dominante con 84.2%, observando una alteración en la edad ósea de 10.8% en los pacientes con fibrosis quística.

Es importante, promover que el pediatra realice el estudio integral de los pacientes pediátricos, sobre todo en aquellos con enfermedades crónicas, para evaluar el desarrollo puberal, ya que esto nos habla en forma indirecta del control de la patología; y en caso de estar presentando alteraciones en este nivel, es importante realizar intervenciones, ya que durante la pubertad se realiza el depósito de más del 80% del calcio en el hueso gracias a las hormonas sexuales y cuando esto se altera, el riesgo de osteoporosis o fracturas en etapas tempranas es muy alto.

Otra condición que podría explicar la poca frecuencia de alteraciones puberales en nuestra población puede ser por sesgo de supervivencia. Es decir, los pacientes con mejor pronóstico de la FQ logran llegar a la edad puberal, mientras que los otros fallecen en forma temprana.

10.Limitaciones

1. Tamaño de la muestra insuficiente.
2. Al no ser un estudio longitudinal no se analizó a los varones de forma a lo largo del tiempo para descartar detención en el desarrollo puberal, ya que, a diferencia de las mujeres, es un diagnóstico complejo y difícil de integrar.
3. No se cuenta con estudio genético en estos pacientes
4. No se identificó la fase del ciclo ovulatorio al momento de la toma de los laboratorios

11.Conclusiones

- Sólo un 10% (n=1) de los varones con FQ tuvieron alteración de la pubertad por la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico.
- Hasta el 68.4% de los pacientes presentaron bajo peso de acuerdo con el IMC.

12. Bibliografías

1. Guía de práctica clínica. Guía de referencia rápida. Diagnóstico de fibrosis quística en la edad pediátrica. Catálogo maestro
2. Barreiro T., Marín JL. Fibrosis quística: detección bioquímica y diagnóstico molecular. Revista del laboratorio clínico. ELSEVIER [Internet]. 2015.[Consultado 04 Agosto 2021]; 82-91. Vol. 8. Núm. 2. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-fibrosis-quistica-deteccion-bioquimica-diagnostico-S1888400815000367>
3. Asociación mexicana de fibrosis quística A.C. Clasificación De mutaciones. 2017 AMFQ. Todos los derechos reservados. Diseñado por Agenda 28. [Consultado el día 12 02 Febrero 2022]. Tomado de Causas FQ – <http://fibrosisquistica.org.mx>
4. Aparicio García F, Barranco Moreno MP, Pellitero Santos A, Rodríguez Corbatón R, Calvo Godoy MC, Fernández Cuesta AI. Fibrosis quística atípica: la importancia de un diagnóstico precoz. Med gen fam [Internet]. 2015;4(4):119–22. Disponible en: https://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/v04n04_004.pdf
5. Camus L, Briaud P, Vandenesch F, Moreau K. How Bacterial Adaptation to Cystic Fibrosis Environment Shapes Interactions Between. Front Microbiol. 2021;12:617784.
6. Camus L, Vandenesch F, Moreau K. From genotype to phenotype: adaptations of. Microb Genom. 2021;7(3).
7. R. Girón. Aspectos psicológicos del paciente con fibrosis quística: ¿qué ocurre cuando la enfermedad avanza?. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. [Internet] REV PATOL RESPIR 2006; 9(2): 53-54. Disponible en [untitled \(revistadepatologiaspiratoria.org\)](http://revistadepatologiaspiratoria.org)
8. Ibarra González I, Gutiérrez Morales G, Vela Amieva M, Castillo Mogel J, Herrera Pérez L, Caamal Parra G, et al. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. Acta Pediatr Mex. 2018;39:35S-46S. lineamiento técnico FQ https://salud.edomex.gob.mx/isem/docs/prevencion/FQ_22_enero_21.pdf

9. Ruiz de Valbuena M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral* [Internet]. 2016. [Consultado 04 Agosto 2021]; 11-127. Disponible en https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx02/05/n2-119-127_MartaRuiz.pdf?fbclid=IwAR1EaoZZoqKaUYxH5duilqJGKwJLv2R2HPqPxbpj7kN_deHTLY153UrppM
10. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2021;119(1):s17–35. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_guia-de-diagnostico-y-tratamiento-de-pacientes-con-fibrosis-quistica-actualizacion-114.pdf
11. Lopez A., Lamas A. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral* 2021; XXV (2): 91–100 [Consultado el día Febrero 03 del 2022]. Tomado de Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J BJ. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668–93.
12. Comité Nacional de Endocrinología, Escobar ME, Pipman V, Arcari A, Boulgourdjian E, Keselman A, Pasqualini T, Alonso G BM. Menstrual cycle disorders in adolescence. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):363–9.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR BL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118:2245–50.
14. MC T. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2019;11 Supl 16:s127-s14 [Consultado el día Febrero 02 de 2022] Tomado de <https://profesoradoonline.com/wp-content/uploads/2020/06/Articulo-8.pdf>.
15. Hawkins S MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1135:10–8.

16. Bordini B RR. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32(7):281–92.
17. Bonjour JP CT. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev.* 2014;35(5):820–47.
18. Muñoz M. T., Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011; XV(6): 507-518. [cited 2022 Feb 1]. Available from: https://www.adolescenciasema.org/usuario/documentos/4_-Pubertad_PI_6.pdf.
19. Martínez-Aedo J, Ollero E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad [Internet]. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:239-52. [citado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_pubertadp.pdf
20. Orío Hernández M, Cs P, Bartolomé A, Móstoles G, Madrid M, Cabezas E, et al. Pubertad retrasada. [Internet]. *Aepap.org.* [citado el 1 de febrero de 2022]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/Pubertad_retrasada.pdf
21. Temboury Molina M.C.. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2009 Oct [citado 2022 Abr 08] ; 11(Suppl 16): 127-142. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000600002&lng=es.
22. M.J. Rodríguez Jiménez*, N. Curell Aguilá. El ciclo menstrual y sus alteraciones. .U. Infanta Sofía. Servicio Ginecología y Obstetricia. San Sebastián de los Reyes. Madrid. *Pediatr Integral* 2017; XXI (5): 304–311[Internet]. Tomado de [n5-304-311_MariaRguez.pdf](#) (pediatriaintegral.es)
23. Labarta A., Ferrer M., Arriba A., Vara M. Retraso puberal. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (4): 191–207 [citado el 1 de febrero de 2022]. Disponible en:

<https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv04/02/n4-191-207JoseLabarta.pdf>

24. Villanueva C. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty?[Internet] *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(4):213-21. Citado el día 30.04.22. Tomado de <https://eurekamag.com/research/054/883/054883526.php>
25. Trotman GE. Delayed puberty in the female patient. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [citado el 2 de mayo de 2022];28(5):366–72. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/648e0f33f8264c55ff8c5bbc71bb9d48c54a7f08>
26. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev* [Internet]. 2012 [citado el 2 de mayo de 2022];22:138–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846526/>
27. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different medications for hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev* [Internet]. 2016 [citado el 2 de mayo de 2022];30:60–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683738/>
28. Rodríguez C., Rojas P. Enfrentamiento inicial de pubertad retrasada [Tesis de posgrado]. Departamento Medicina Familiar PUC. 2018. Recuperada a partir de [Articulo-Retraso-puberal-Medicina-Familiar-UC.pdf](#)
29. Gayón-Vera E, Sam-Soto S. Hemorragia genital anormal en niñas y adolescentes. Abordaje clínico y terapéutico. 2006 [citado el 2 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/c8038cbdf35de00653140f89cc3ad5d19d8899fe>
30. Serret M. , Hernández A., Mendoza O., Cárdenas R. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2012 Feb [citado 2022 Mayo 02] ; 69(1): 63-76. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000100010&lng=es.

31. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2005 [citado el 2 de mayo de 2022];152(4):501–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817904/>
32. Serret M. , Hernández A., Mendoza O., Cárdenas R. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2012 Feb [citado 2022 Mayo 02] ; 69(1): 63-76. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000100010&lng=es
33. Deneris A. PALM-COEIN nomenclature for abnormal uterine bleeding. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2016 [citado el 2 de mayo de 2022];61(3):376–9. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/627f306b465616287f2b2254c342802786afe1e1>
34. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2005 [citado el 2 de mayo de 2022];152(4):501–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817904/>
35. Jamieson MA. Disorders of menstruation in adolescent girls. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2015 [citado el 2 de mayo de 2022];62(4):943–61. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/0d7be4720faceaf4cefb302a34d88bc3bafb0afe>
36. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2012 [citado el 2 de mayo de 2022];19(3):197–203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499221/>
37. Ayala E. Pubertad temprana y tardía. Etiología y clínica. *Offarm* [Internet]. 2009 [citado el 8 de abril de 2022];28(7):100–6. Disponible en:

- <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pubertad-temprana-tardia-etiologia-clinica--X0212047X09453565>
38. Nallely Zurita-Cruz J. Pubertad precoz central [Internet]. Vol. 83, No. 4, 2016 pp 133-137. [citado el 8 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp164f.pdf>
 39. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Diagnóstico de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2020;77(Supl 1):7–14. Disponible en:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v77s1/1665-1146-bmhim-77-Supl1-7.pdf>
 40. Kelly A, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Deficits in bone mineral content in children and adolescents with cystic fibrosis are related to height deficits. J Clin Densitom 2008;11(4):581–9.
 41. J. Pozo Román, M.T. Muñoz Calvo. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 389–410.
 42. Sedlmeyer I.L. Palmert M.R. Pubertad tardía: análisis de una gran serie de casos de un centro académico. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1612-1620
 43. Marcos Salas MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105.
 44. Posadas AS, Neira Rodríguez MA, González AS, Girón Moreno R, Salcedo A. Transición de etapa infantil a etapa adulta en fibrosis quística [Internet]. Aeped.es. [citado el 16 de enero de 2022]. Disponible en:
<https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/45-5-1.pdf>
 45. Sinnema G, Van der Laag H, Stoop JW. Psychological development as related to puberty, body height and severity of illness in adolescents with cystic fibrosis. Isr J Med Sci [Internet]. 1991 [citado el 31 de marzo de

- 2022];27(4):186–91. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010270/>
46. Patel L. Crecimiento y enfermedades crónicas. *Ann Nestlé (esp)* [Internet]. 2007;65(3):131–8. Disponible en:
<https://www.karger.com/DOI/10.1159/000151264>
47. Gaudino R, Dal Ben S, Cavarzere P, Volpi S, Piona C, Boner A, Antoniazzi F, Piacentini G. Delayed age at menarche in chronic respiratory diseases. *Eur J Clin Invest*. 2021 May;51(5):e13461. doi: 10.1111/eci.13461. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33247946.
48. Umławska W, Sands D, Zielińska A. Edad de la menarquia en niñas con fibrosis quística. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010 Enero;48(2):185-90. doi: 10.2478/v10042-010-0051-x. PMID: 20675272.
49. G de Souza Dias Lopes P, Machado SH, Lucena IRS, Marostica PJC. Hallazgos ecográficos del desarrollo puberal en niñas con fibrosis quística y su asociación con los resultados clínicos y la estadificación de Tanner. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Octubre 29;65(5):632-639. doi: 10.20945/2359-3997000000404. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34591408.
50. Navarro MM, Tejedor BM, López Sigüero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2014 [citado el 16 de enero de 2022];12(6):275–83. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281814702045>
51. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2011;4(4):253-7 [Internet]. *Fapap.es*. [citado el 16 de enero de 2022]. Disponible en:
https://fapap.es/files/639-723-RUTA/FAPAP4_2011_07.pdf
52. Orío Hernández M, Cabezas Tapia ME. Pubertad retrasada. En: *Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea]* [consultado 03/1/2022]. Disponible en:
<https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/66/pubertad-retrasada>

53. Serret-Montaya J, Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Aguilar-Kitsu A, Del Carmen Zepeda-Martinez C, Cruz-Anleu I, Hernández-Hernández BC, Alonso-Flores SR, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Hernandez-Cabezza A, Romo-Vázquez JC. Hyperprolactinemia as a prognostic factor for menstrual disorders in female adolescents with advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(6):1041-1049.
54. Villasís-Keever MA, Zurita-Cruz JN, Serret-Montoya J, Zepeda-Martinez DC, Alegria-Torres G, Barradas-Vazquez AS, et al. Leptin receptor and prolactin in pubertal disorders and chronic kidney disease. *Pediatr Int* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.15183>
55. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA BM. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424–9.
56. Blanco AC, Longás AF, Mayayo Dehesa E, Labarta Aizpún JI. Valores de referencia de FSH, LH, testosterona total, testosterona libre, 17-β-estradiol y SHBG en niños sanos zaragozanos [Internet]. *Aeped.es*. [citado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/51-2-9.pdf>
57. Evron JM, Papaleontiou M. Decision making in subclinical thyroid disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 2021 [citado el 8 de mayo de 2022];105(6):1033–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688413/>
58. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [Internet]. 2020 [citado el 8 de mayo de 2022];30(12):1695–709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349628/>

59. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 [citado el 8 de mayo de 2022];96(2):273–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296991/>

13. Anexos

12.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Dr. Silvestre Frenk Freund



56276900 ext. 22362

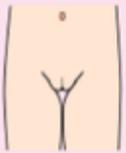
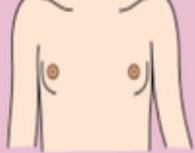
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: “Desarrollo puberal y frecuencia de alteraciones puberales en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística”

Edad Cronológica	Edad ósea
Relación EC/EO	
Edad al diagnóstico de la FQ: años	
Fecha del Diagnóstico: día mes año	
Fecha de primera vez en el hospital: día mes año	
EVALUACION GINECOLOGICA INICIAL	
Edad de Pubarca: años	
Edad de Telarca: años	
Edad de Menarca: años	
Tipo de toallas: -Nocturnas () -Regular ()	
Intervalo entre cada menstruación días	
Duración de la menstruación días	
Toallas utilizadas durante la menstruación:	
Tipo de toallas: Nocturnas -Regular	Folio

EXPLORACIÓN FISICA		
TANNER	Peso: kg	
Mamario o genital	Talla: cm	
	IMC:	
	SZ:	PC:
Pubico	PC:	
Estudios hormonales		
LH	U/l	ALTERADO Si No
FSH	mg/dl	Si No
Estradiol	mg/dl	Si No
Testosterona	mg/dl	Si No
Prolactina	mg/dl	Si No
TSH	mg/dl	Si No
T4 total	mg/dl	Si No
T3 total	mg/dl	Si No
T3 libre	mg/dl	Si No
T4 libre	mg/dl	Si No

Alteraciones puberales	Alteraciones menstruales
Retraso puberal	Amenorrea primaria
Hipogonadismo	Amenorrea secundaria
hipogonadotrófico	Oligomenorrea
Hipogonadismo	Polimenorrea
hipergonadotrófico	Menorragia
	Menometrorragia

13.2 Estadios de tanner

I		3 ↕ <2,5	I			
II		4 ↕ 2,5-3,2	II			
III		10 ↕ 3,6	III			
IV		16 ↕ 4,1-4,5	IV			
V		25 ↕ >4,5	V			

13.3. CARTA DE ASENTIMIENTO PARA MAYORES DE 8 AÑOS

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Dr. Silvestre Frenk Freund



56276900 ext. 22362

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

En este estudio queremos ver como están algunas sustancias en tu sangre que pueden cambiar el modo en el que tu cuerpo se desarrolla, como la pubertad y el desarrollo en tus huesos.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, La Dra Adriana del Carmen Luna Castañeda. Se te va a tomar con una aguja en una vena de tu brazo 5 mililitros de sangre (el aproximado de una cucharada de chocolate), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o una mancha en tu piel (moretón); también te vamos a decir cuanto pesas y te medir tu altura. Además de la exploración de genitales acompañada en todo momento de un familiar, médico y/o participantes del estudio a realizar. El orden a revisar de los genitales será primero en caso de ser niño, comparando el tamaño con unas bolitas con el que se cuenta en el servicio para determinar qué tan grande son tus testículos. En ambos sexos (niño y niña) se observará la distribución del vello en el caso de que así se presente. Al inicio de la exploración se te solicitará primero tu consentimiento, en todo momento estará tu familiar acompañándonos y tú decidirás si deseas continuar o no en todo momento con la exploración.

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

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

Nombre: _____

13.4 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Dr. Silvestre Frenk Freund



 56276900 ext. 22362

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

Responsables del estudio:

Dra Adriana del Carmen Luna Castañeda.

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dr. Víctor Jafet Reyes García

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Neumología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, con registro _____, porque en su hijo(a) cuenta con el diagnóstico de fibrosis quística

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si los pacientes a los que se les diagnostica y trata en nuestro hospital, pueden tener problemas en la forma en la que están creciendo y si presentan o no algún problema en su desarrollo sexual (en el caso de niñas: problemas en la menstruación, problemas en el desarrollo de los pechos y en caso de los niños: problemas en el crecimiento de vello, cambio de voz, aumento del tamaño de genitales)

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hijo(a) otros pacientes con la misma enfermedad, quienes ya deben haber iniciado por edad con su desarrollo puberal

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

Procedimientos:

El estudio se realizará en 1 medida en el momento que ustedes acudan a la consulta externa del servicio de Neumología pediátrica como parte del tratamiento y seguimiento que se les está otorgando.

La participación de su hijo(a) consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 5 mililitros al inicio del estudio y la exploración genital para valorar el desarrollo de los caracteres sexuales. Se solicitará toma de radiografía de mano que no utiliza para escribir(no dominante). Esto, nos ayudará a determinar si su hijo(a) presenta indicios de desarrollo de la pubertad

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que está incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hijo(a) seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias. Para medir la cantidad de minerales en su hueso, es con un aparato que es como tomar una fotografía, el cual no produce ninguna molestia. La exploración de genitales será estrictamente bajo supervisión del médico adscrito a cargo así como el investigador que analizará los datos tomados.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Por la participación en el estudio ustedes no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para ustedes. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Neumología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los cuales se podrán ver reflejados inmediatos-mediatos para los participantes, con los resultados se obtendrá información relevante para su hijo(a) como la identificación de alteraciones en el desarrollo puberal. Con ello se busca mejorar la autopercepción que tienen los pacientes con fibrosis quística, pudiendo evaluar su evolución para mejorar su atención en el futuro.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de alteraciones en la pubertad y problemas de los huesos que pueden presentar pacientes como su hijo(a).

Participación o retiro

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

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

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a). Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

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

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

Declaración de consentimiento informado

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

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello

afecte la atención médica que recibe mi hijo(a), nosotros o el resto de nuestra familia por parte del Instituto.

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

Nombre y Firma del Padre de la Participante Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

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

Nombre y Firma del Testigo 1
participante

Parentesco con

Nombre y Firma del Testigo 2
participante

Parentesco con

En caso de dudas con lo previamente comentado, puede comunicarse por correo electrónico al comité de investigación con eticainvest.hpcmnsxxi@gmail.com