



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Tesis de posgrado para obtener el título de especialidad en

## **ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Modificación del índice de masa corporal en niñas con  
pubertad precoz central idiopática bajo tratamiento con  
acetato de leuprolide**

Presenta:

**Irene Díaz Rodríguez**

Tutor de Tesis:

**Dra. Elisa Nishimura Meguro**

SINODALES

**Dra. Graciela Castañeda Muciño**

**Dra. Eulalia Garrido Magaña**

**Dra. Aleida Rivera Hernández**

**Dra. Jessie Zurita Cruz**



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Tesis de posgrado para obtener el título de especialidad en

## **ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Modificación del índice de masa corporal en niñas  
con pubertad precoz central idiopática bajo  
tratamiento con acetato de leuprolide**

Presenta:  
**Irene Díaz Rodríguez**

Tutor de Tesis:  
**Dra. Elisa Nishimura Meguro**

**Febrero 2013**



## INDICE

	Página
I.RESUMEN	4
II.ANTECEDENTES	5
III.JUSTIFICACIÓN	11
IV.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V.HIPÓTESIS	13
VI.OBJETIVOS DEL ESTUDIO	14
VII.SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	15
1. Características del lugar donde se realizó el estudio	
2. Tipo de estudio	
3. Tamaño de la muestra	
4. Descripción general del estudio	
5. Diseño	
• Grupos de estudio	
• Criterios de inclusión	
• Criterios de exclusión	
• Definiciones de las variables	
VIII.ASPECTOS ÉTICOS	18
IX.ANALISIS ESTADISTICO	19
X.RESULTADOS	20
XI.DISCUSION	23
XII.CONCLUSIONES	27
XIII.ANEXOS	28
XIV.BIBLIOGRAFÍA	29

Palabras clave:

- Pubertad Precoz Central idiopática **PPCI**
- Análogo de Hormona Liberadora de Gonadotropinas **aGnRH**
- Score z de Índice de Masa Corporal **szIMC**

## RESUMEN

### **Modificación del IMC en niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI) bajo tratamiento con acetato de leuprolide.**

La incidencia de la pubertad precoz central idiopática (PPCI) se estima de 1/5,000-10,000 y su presentación es más frecuente en niñas 3:1. En diversas poblaciones se ha reportado incremento en el IMC en las pacientes que están bajo tratamiento con análogos agonistas de GnRH, aunque los hallazgos han sido inconsistentes. No existen estudios al respecto en población pediátrica mexicana caracterizada por elevada frecuencia de sobrepeso y obesidad, tanto por factores genéticos como medioambientales.

**OBJETIVO:** Describir el comportamiento del IMC y la frecuencia de sobrepeso y obesidad en niñas mexicanas con diagnóstico de PPCI durante el primer año de tratamiento con el análogo agonista de GnRH acetato de leuprolide.

**MATERIAL y METODOS.** Se incluyeron las niñas con PPCI del Hospital de Pediatría del CM SXXI bajo tratamiento con análogos de GnRH durante 12 meses y supresión puberal clínica y bioquímica en el periodo comprendido de 2005 a 2012. En esta institución, el análogo utilizado en todos los casos fue acetato de leuprolide. Se excluyeron los casos cuyas condiciones asociadas o uso de medicamento influyeran en la ganancia ponderal o con expedientes clínicos incompletos. A partir del expediente clínico, se registró la presencia de obesidad en los padres, el IMC al inicio, 6 y 12 meses de tratamiento, así como la evolución de caracteres sexuales secundarios y niveles de LH, FSH y E2 al inicio, 6 y 12 meses de tratamiento. **Tipo de Estudio:** Cohorte Retrospectiva-comparativo. Se aplicó la prueba Anova para detectar diferencias estadísticas entre el szIMC basal, 6 y 12 meses posterior al tratamiento y con un modelo lineal multivariado, la influencia del antecedente heredofamiliar de obesidad y el grado de supresión puberal a través de los niveles de gonadotropinas.

**RESULTADOS:** Se reportan los datos de 121 mujeres manejadas en el HPCM SXXI con diagnóstico de PPCI, con edad al diagnóstico de  $6.81 \pm 1.48$  años. El 83.5% de los casos tuvo el antecedente de un padre con obesidad, el 9.9% de ambos padres con obesidad y un 6% sin antecedente de obesidad. Se encontraron diferencias significativas durante el tratamiento al comparar el szIMC basal y 12 meses de tratamiento (0.87 vs 1.32,  $\Delta$  szIMC de 0.44). Por categoría nutricional al diagnóstico, el szIMC incrementó significativamente en el grupo normal y el grupo con sobrepeso, manteniéndose sin cambios significativos en el grupo con obesidad. El estado nutricional al diagnóstico vs 12 meses de tratamiento fue de 53.71 vs 29.75% con peso adecuado, 24.78 vs 40.4 % con sobrepeso y 21.51 vs 29.85 % con obesidad. No se evidenció relación significativa entre el antecedente heredofamiliar de obesidad y la supresión bioquímica con  $\Delta$  szIMC observado.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de sobrepeso u obesidad en niñas mexicanas con PPCI fue mayor que la esperada en la población general y bajo tratamiento con acetato de leuprolide, el szIMC incrementó más que lo reportado en otras poblaciones. Las recomendaciones nutricionales y de actividad física en esta población se reflejaron en una estabilización del szIMC del grupo inicialmente obeso pero fueron insuficientes para disminuir la ganancia ponderal en el grupo inicialmente normal o con sobrepeso.

## II.-ANTECEDENTES

La pubertad es un período de transición entre la infancia y la edad adulta que se caracteriza por incremento en la velocidad de crecimiento, aparición de caracteres sexuales secundarios, adquisición de la capacidad de fertilidad y de más del 50% de la masa ósea total<sup>1</sup>. La pubertad inicia por una secuencia de cambios regulados por factores neuroendocrinos y hormonales, que actúan bajo control genético (herencia poligénica) e influjo ambiental (luz, nutrición, altura, nivel socioeconómico, disruptores endocrinos). Los mecanismos que marcan el inicio de la pubertad son cambios transinápticos y en células gliales. Los primeros incluyen el incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH (vía glutamato, kisspeptina, neurokinina, disminución de los estímulos inhibitorios, disminución del estímulo de neuronas gabaérgicas y de neuronas productoras de sustancias opioides). Los cambios en células gliales contribuyen a la activación de la secreción de GnRH hipotalámica a través de su estimulación por factores de crecimiento (factor de crecimiento transformador tipo  $\beta$  [TGF $\beta$ ], factor de crecimiento epidérmico, IGF 1) y a cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas GnRH a través de la molécula de adhesión celular tipo 1 y del receptor tipo de la proteína tirosinfosfatasa  $\beta$ .<sup>2</sup>

El área preóptica y la región basal medial del hipotálamo (particularmente el núcleo arcuato) contienen neuronas peptidérgicas que secretan hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La GnRH es un decapeptido que interactúa con receptores acoplados a las proteínas G en la membrana plasmática del gonadotropo hipofisario, que alcanzan su efecto máximo durante los primeros meses de edad para disminuir y permanecer así hasta el comienzo de la pubertad. La GnRH se secreta en pulsos y en la etapa prepuberal, su baja frecuencia favorece a la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) por la hipófisis. El inicio de la pubertad está marcado por una reactivación del eje reproductivo, con incremento en la frecuencia y amplitud de pulsos de GnRH de predominio nocturno, lo que favorece la secreción de la hormona luteinizante (LH)<sup>3</sup> con estímulo principalmente

nocturno de la secreción gonadal de los esteroides sexuales, los cuales regresan a niveles prepuberales durante el día. Al instalarse el patrón de secreción pulsátil de GnRH en el sistema porta hipofisario característico de la pubertad<sup>4</sup>, la LH y FSH liberadas actúan en las gónadas para iniciar la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

### **PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA (PPCI)**

Se define pubertad precoz central al inicio y progresión de la pubertad antes de los 8 años en las niñas y a los 9 años en los niños<sup>5</sup> por activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La incidencia de la pubertad precoz se estima de 1/5,000-10,000 y en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central la incidencia es mayor. Su presentación es más frecuente en mujeres con una relación que varía entre diferentes estudios de 3:1 a 23:1<sup>6</sup>; en las niñas el 90% de los casos son considerados idiopáticos mientras que en varones, 33 a 90% de los casos son secundarios a un proceso orgánico intracerebral.

En los casos de PPCI no es posible identificar la causa de la activación del gonadostato y la disminución del tono hipotalámico inhibitorio, que lleva a la activación prematura de la secreción de GnRH en el núcleo arcuato<sup>7</sup>. La pubertad precoz de presentación familiar se reporta hasta en el 27.5% de los casos, con transmisión autosómica dominante de la activación de la señalización kisspeptina-GPR54. Se han descrito mutaciones activadoras de GPR54, que al aumentar los efectos estimulantes de la kisspeptina en la secreción de GnRH aceleran la maduración del eje reproductor<sup>8</sup>.

El diagnóstico de PPCI se realiza clínicamente por la presentación de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad en las niñas, velocidad de crecimiento acelerada (más de 2 desviaciones estándar para la edad) y avance de la maduración ósea<sup>9</sup>. El criterio bioquímico requiere evidenciar el incremento de LH con predominio sobre FSH a niveles puberales.

Este incremento puede no ser evidente en muestras basales en estadios iniciales de la pubertad y sobreponerse con valores normales prepuberales, pero niveles detectables con ensayos convencionales en presencia de datos clínicos y estrógenos puberales apoya el diagnóstico. El estándar de oro para el diagnóstico de PPC es la medición de LH postestimulación con GnRH, con valores > 5.0 UI/L a 10 UI/L según el método utilizado. En mujeres un pico de LH mayor a 15 UI/ml (RIA) o mayor a 6,9 UI/ml (IFMA) o en varones un pico superior a 30 UI/L ó 9,6 UI/ml, respectivamente, indican que la pubertad se ha iniciado en la mayoría de los casos. Utilizando método ICMA un pico de LH superior a 5 UI/L es indicador de pubertad en ambos sexos<sup>10,11</sup>.

El desarrollo precoz de caracteres sexuales secundarios ocasiona una discordancia entre la edad aparente y la edad cronológica y mental, y la fusión temprana de las epífisis puede llevar a disminución en la talla final adulta<sup>12</sup>. Por otro lado, el efecto de un periodo más prolongado de exposición a esteroides sexuales sobre la posibilidad de neoplasias hormono dependientes y 'sexualización' más temprana de los casos afectados son argumentos adicionales para justificar el tratamiento.

El tratamiento de la PPCI, desde hace 20 años se basa en el uso de los **análogos de GnRH (aGnRH)**, que debido a modificaciones en su estructura primaria resulta en moléculas mucho más potentes y de acción más prolongada que la GnRH nativa. La exposición continua a GnRH desensibiliza los receptores de los gonadotropos hipofisarios y suprime la secreción episódica de la LH y la FSH<sup>13</sup>. Se utilizan principalmente las preparaciones intramusculares de depósito que permiten su administración cada 28 días a 3 meses; los implantes subcutáneos y preparados nasales son de acción corta<sup>14</sup>.

La dosis varía según el análogo utilizado, se sugieren dosis entre 60-140 µg/kg en el caso de la triptorelina y de 90-300 µg/kg para el acetato de leuprolide, o dosis fija de 3.75 ó 7.5 mg. En inyección intramuscular que se aplica cada 28 días con las dosis señaladas, más de 95% de los pacientes

logran una adecuada supresión del eje <sup>15</sup>. La supresión de la pubertad resulta en normalización de la velocidad de crecimiento y progresión en la maduración ósea e involución de los caracteres secundarios, tanto de las mamas, como visible también en la ecografía pélvica por disminución del tamaño de ovarios y útero. Los efectos adversos del uso de aGnRH son poco frecuentes e incluyen alteraciones locales como abscesos estériles en un 5% de los pacientes tratados, así como cefalea y náuseas en un menor porcentaje de los casos <sup>16</sup>.

Algunos estudios han reportado que el uso de aGnRH se acompaña de cambios significativos en el IMC <sup>17,18,19,20</sup>. La disregulación del eje de la leptina por la supresión puberal con aGnRH podría ser la señal que condicione un aumento en el tejido adiposo por falta de retroalimentación a nivel hipotalámico y/o disminución de la saciedad. Los estudios realizados para evaluar los cambios del IMC con el uso de aGnRH muestran datos inconsistentes. Palmert y col <sup>18</sup> observaron que la frecuencia de sobrepeso y obesidad se incrementó alrededor del 30% en una cohorte de 96 niñas anglosajonas con PPCI después de 3 años de seguimiento, con administración de deslorelina a dosis de 4 a 8mg/kg/día o histrelina a dosis de 10mg/kg/día. Boot y col <sup>17</sup> en una cohorte de 34 pacientes que recibieron acetato de leuprolide a dosis de 3.75mg cada 4 semanas, notaron incremento en el **score z del índice de masa corporal (szIMC)** de 0.96 a 1.38 a un seguimiento a 2 años (cambio relativo de 38%), siendo el incremento del IMC más marcado durante los primeros 12 meses de tratamiento. Cabe señalar que en ninguno de estos estudios se señala si los grupos estudiados recibieron alguna intervención nutricional ó medida terapéutica adicional. En otro reporte de 176 niñas brasileñas, con manejo a base de leuprolide 3.75 mg SC en 48 pacientes, goserelina 3.6 mg en 105 pacientes y goserelina 10.8 mg SC en 11 pacientes, se reportó un incremento del sz del IMC de 1.5 a 1.8, a 18 meses de tratamiento <sup>20</sup>.

Por otro lado, en una cohorte de 115 niñas israelitas, el IMC no se modificó durante el tratamiento con leuprolide a dosis de 1.5-3mcg/kg por día cada 28 días con dosis máxima de 3.75 mg, con un seguimiento durante 2

años de tratamiento y 3 años posterior a su suspensión <sup>21</sup>. Pasquino y colaboradores analizaron una población de 87 niñas, manejadas con triptorelina a dosis de 100-120 µ/kg cada 21-25 días, sin demostrar diferencias del szIMC durante un año de tratamiento <sup>19</sup>. Otro estudio italiano documentó incluso disminución del IMC medido en términos de sz en las pacientes en tratamiento con triptorelina a dosis de 60µg/kg cada 28 días, en un periodo de seguimiento de 16 meses <sup>22</sup>. En un estudio piloto no publicado de 30 pacientes de este hospital con diagnóstico de PPCI bajo tratamiento con leuprolide, se observó incremento de la frecuencia de sobrepeso–obesidad de un 15% a un año de tratamiento.

La inconsistencia en el incremento ponderal con el uso de diferentes aGnRH podría atribuirse al grado de supresión bioquímica de la pubertad, a la intervención nutricional temprana y/o a características propias del grupo estudiado.

El mecanismo por el cual la supresión puberal con aGnRH puede favorecer el sobrepeso u obesidad es incierto. La supresión puberal se acompaña de disminución en la tasa de crecimiento del tejido magro pero no del tejido graso, por lo que la ganancia de peso es principalmente grasa <sup>18</sup>. Este cambio en la composición corporal es más evidente en mujeres y podría explicarse por las acciones dependientes de estrógenos, como en el caso de la menopausia <sup>23</sup>. La composición corporal del hipogonadismo patológico o inducido por fármacos se asocia con mayores niveles de leptina, aunque en los casos específicos de PPCI bajo tratamiento con GnRHa este hallazgo ha sido inconsistente <sup>25</sup>.

La hiperleptinemia, observada en humanos obesos y modelos animales, acompaña a la resistencia a la actividad usual de esta hormona, posiblemente a diferentes niveles en el transporte y/o en la cascada de señalización<sup>24</sup>. La leptina se considera que es una de las principales señales a nivel hipotalámico de la cantidad de tejido graso y de la saciedad<sup>25</sup>.

Se ha reportado que mecanismos neurohormonales, epigenéticos y microbiológicos pueden influir en el riesgo para la obesidad mediante la interacción con factores socioambientales <sup>26</sup>. El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública en México, la Encuesta Nacional de Salud en 2012 reporta que el 32% e las niñas de 5 a 11 años presentan sobrepeso u obesidad <sup>27</sup> . En la población mexicana-americana predomina el ambiente obesogénico y se ha reportado una alta frecuencia de polimorfismo de genes del receptor adrenérgico beta 3(ADRB3) y el receptor de la leptina (LEPR) asociados con la obesidad<sup>28</sup>. Está descrito que si ambos padres son obesos el riesgo para la presencia de obesidad en los hijos será de 69 a 80 %; cuando solo uno de los dos padres es obeso será 41 a 50 % y si ninguno de los dos es obeso el riesgo será solo del 9 % <sup>29</sup>. Hasta el momento, no se ha reportado la evolución del IMC en niñas mexicanas con pubertad precoz central idiopática tratadas con aGnRH, en quienes por características genéticas y medioambientes podría esperarse una mayor tasa de sobrepeso u obesidad.

### **III.- JUSTIFICACION**

En diferentes poblaciones, se ha reportado que los casos con pubertad precoz con supresión puberal con análogos de GnRH de acción prolongada se acompañan de un incremento significativo en el szIMC. La población pediátrica mexicana por factores genéticos y medioambientales, presenta una alta frecuencia de sobrepeso y obesidad, por lo que la supresión puberal con análogos de GnRH podría dar por resultado un incremento igual o mayor que lo reportado en otras poblaciones y repercutir aún más en la aparición de factores de riesgo cardiovascular.

Este estudio nos permitió conocer el comportamiento del IMC de las niñas mexicanas bajo tratamiento y la necesidad de implementar medidas adicionales para controlar este problema, incluso desde el inicio del tratamiento.

#### **IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1. ¿Cuál es el comportamiento del szIMC de las niñas mexicanas con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática durante el primer año de tratamiento con aGnRH?
2. Existe relación entre el antecedente heredo-familiares de obesidad en los padres y las concentraciones de gonadotropinas con el szIMC durante el primer año de tratamiento?

## **V.- HIPOTESIS**

### **HIPOTESIS GENERAL**

La supresión puberal con aGnRH en niñas mexicanas con pubertad precoz central idiopática incrementa significativamente el szIMC y la frecuencia de sobrepeso-obesidad a un año de seguimiento.

### **HIPOTESIS ESPECÍFICAS**

1. Al diagnóstico, la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con pubertad precoz central es igual o mayor que la reportada para la población general
2. El szIMC se incrementará por lo menos 0.3 sz a un año de seguimiento en pacientes bajo tratamiento con aGnRH.
3. La frecuencia de sobrepeso-obesidad a un año de tratamiento será mayor que lo reportado para la población general.
4. Existe correlación entre el antecedente heredo-familiar de obesidad en los padres y el nivel de supresión puberal (concentración de LH) con el incremento del szIMC durante el primer año de tratamiento

## **VI.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la supresión puberal con el uso de aGnRH en pacientes mexicanas con pubertad precoz central idiopática incrementa el IMC a un año de tratamiento

### **OBJETIVO ESPECIFICOS**

1. Evaluar al diagnóstico, la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con pubertad precoz central.
2. Analizar el comportamiento del szIMC de niñas mexicanas con pubertad precoz central idiopática en el primer año de tratamiento con aGnRH.
3. Analizar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en niñas mexicanas con pubertad precoz central idiopática en el primer año de tratamiento con aGnRH.
4. Analizar la influencia del antecedente heredo-familiar de obesidad en los padres y la supresión de gonadotropinas en la modificación del szIMC durante el primer año de tratamiento.

## VII.- GRUPO DE ESTUDIO, MATERIAL Y MÉTODOS

### GRUPO DE ESTUDIO:

#### A) **Universo de trabajo:**

Casos con PPCI que acudieron a la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, del período comprendido de marzo del 2005 a noviembre del 2012.

#### B) **Diseño:** Cohorte retrospectiva comparativa.

#### C) **Tamaño de muestra:**

Se calculó de acuerdo al incremento reportado de cambio de categoría nutricional de un 15% en las pacientes bajo tratamiento con aGnRH, teniendo un  $\alpha$  de 0.05 con un poder estadístico del 80%, dando un total de 79 casos con diagnóstico de PPCI.

#### D) **Muestreo:**

No probabilístico a conveniencia.

### DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez aprobado el proyecto y a partir de la base de datos del servicio de Endocrinología, se recabó la información sobre las variables en estudio en forma retrospectiva a partir del expediente clínico de todos los casos que reunieron los criterios de inclusión. No se solicitó consentimiento informado por las características del estudio.

### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Sexo femenino
2. Diagnóstico de pubertad precoz central idiopática referido en expediente
3. Manejo ininterrumpido con acetato de leuprolide durante 12 meses.
4. Supresión puberal clínica y bioquímica

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Información del expediente clínico incompleta.
2. Condiciones asociadas o uso de medicamentos que potencialmente influyan en la ganancia ponderal o el apetito (enfermedad de sistema nervioso central, síndromes genéticos, uso de esteroides, fluoxetina, sensibilizadores a insulina, hiporexigénicos, inhibidores de absorción intestinal grasa).

## VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA DE SALIDA
<b>Score z del índice de masa corporal (sz IMC)</b>	Número de desviaciones estándar (score z) que se separa de la media el IMC calculado para cada paciente de acuerdo a edad y género	Dependiente	Cuantitativa	Desviaciones estándar
<b>Estado nutricional</b>	De acuerdo al IMC calculado, según CDC <sup>30</sup> Peso bajo Percentil <10 Peso normal Percentil >10 y <84 Sobrepeso: Percentil ≥85 Obesidad Percentil ≥95	Dependiente	Cualitativa ordinal	Peso bajo Peso Normal Sobrepeso Obeso
<b>Edad</b>	Edad reportada en expediente clínico de acuerdo a fecha de nacimiento referida	Universal	Cuantitativa	Años
<b>Antecedente heredofamiliar de obesidad</b>	Presencia de sobrepeso u obesidad, madre y padre biológicos, referidos en la historia clínica	Confusora	Categórica	<b>0</b> = ninguno <b>1</b> =uno de los padres con SP u OB <b>2</b> = ambos padres con SP u OB
<b>Estadio Tanner mamario</b>	Características sexuales mamarias secundarias por exploración física de acuerdo a la escala de Tanner.	Universal	Cualitativa Ordinal	Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5
<b>[LH] UI/L</b>	Concentraciones de LH circulantes medidas por quimioluminiscencia a 0, 6 y 12 meses de tratamiento	Confusora	Cuantitativa continua	UI/L
<b>Edad ósea</b>	Edad biológica por medio de la valoración de núcleos de oscificación de acuerdo a las gráficas de Greulich y Pyle, según lo reportado en la nota del expediente clínico.	Dependiente	Cualitativa	Años
<b>DOSIS DEL TRATAMIENTO CON ANALOGO DE GNRH</b>	Es la dosis  del análogo de GnRh administrada para a pacientes con PPC, según lo reportado en la nota del expediente.	Independiente	Cuantitativa	µg/kg/dosis

## **VIII.- ASPECTOS ETICOS**

- De acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se consideró como una investigación sin riesgo, ya que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, por lo que no requirió carta de consentimiento informado, solo la autorización del Comité de Investigación. Se mantuvo de manera confidencial los datos obtenidos
- Para la realización de este estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Local de Investigación Científica como de la Comisión de Ética en Investigación en Salud, del Hospital de Pediatría, UMAE CMN SXXI.
- Ya que fueron casos en seguimiento por el servicio de Endocrinología, las medidas pertinentes en relación a estudios adicionales o intervención nutricional estuvieron implementadas.

## **IX.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la estadística descriptiva se utilizaron frecuencias, medias y desviación estándar. Para el análisis inferencial (programa estadístico SPSS versión 17.0) se aplicó la prueba de de Anova para detectar diferencia estadística entre el szIMC basal, a los 6 y 12 meses. Se analizó mediante modelo lineal generalizado multivariado la relación del antecedente heredofamiliar y la supresión puberal con el szIMC.

## X.- RESULTADOS

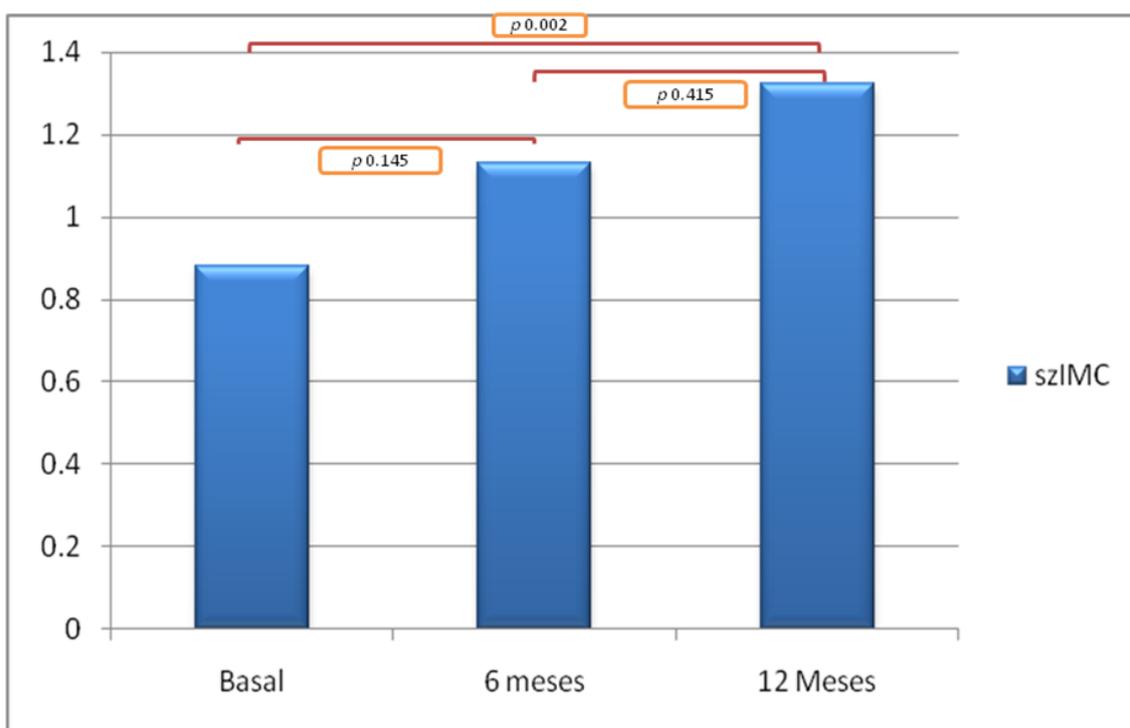
De un total de 147 casos, 121 reunieron los criterios de inclusión, la mayoría de ellos en estadios iniciales de la pubertad y con uno o ambos padres con obesidad. Respecto al estado nutricional, más del 45% de los casos presentaba sobrepeso u obesidad, lo que incrementó al 69% al año de tratamiento sobre todo a expensas de incremento en la frecuencia de sobrepeso (cuadro 1).

**Cuadro 1. Resultados de la muestra estudiada**

<b>N</b>	<b>Basal</b>	<b>6 m</b>	<b>12 m</b>
<b>121</b>	<b>121</b>	<b>121</b>	<b>121</b>
<b>Edad (años)</b>	6.8± 1.48		
<b>Tanner mamario (%)</b>			
1	6.7		10
2	91.3		89
3	2		1
<b>Antecedentes de Obesidad</b>			
Ningún padre con obesidad	6.6 %		
Un padre con obesidad	83.5%		
Ambos padres con obesidad	9.9 %		
<b>Peso (kg±DE)</b>	32.5±10.5	34.5±8.5	36.5±7.5
<b>Talla (cm±DE)</b>	129.5±12.77	131.5±13.4	135.4±14.12
<b>szIMC promedio ± DE (min-mx)</b>	0.87±0.86 (0.01-2.9)	1.13±0.59 (0.5-3.0)	1.32±0.76 (0.6-3.13)
<b>ΔszIMC</b>		0.26±0.11	0.44±0.12
<b>Estado nutricio (CDC) %</b>			
Normal			
Sobrepeso	53.7	40.5	29.7
Obesidad	24.8	33.0	40.4
	21.5	26.5	29.9
<b>ΔszIMC</b>			
Normal		0.38±0.22	0.66±0.21
Sobrepeso		0.21±0.14	0.37±0.33
Obesidad		0.02±0.09	0.006±0.1
<b>Perfil bioquímico (x±DE)</b>			
LH UI/L	4.2±5.4	0.28±0.3	0.26±0.3
FSH UI/L	6.5±8.5	0.46±0.9	0.4±0.09
Estradiol pg/ml	38.6±3.2	10.4±2.8	10.4±6.4
<b>Edad ósea (años)</b>	10.3		11.2
<b>Dosis de Leuprolide (mcg/kg/dosis)±DE</b>	125.02±5.7		132.55±8.4

Con la supresión puberal con la administración de leuprolide, el szIMC incrementó en forma significativa, sin evidenciarse un predominio de cambio en el primero o segundo semestre de tratamiento (gráfica 1)

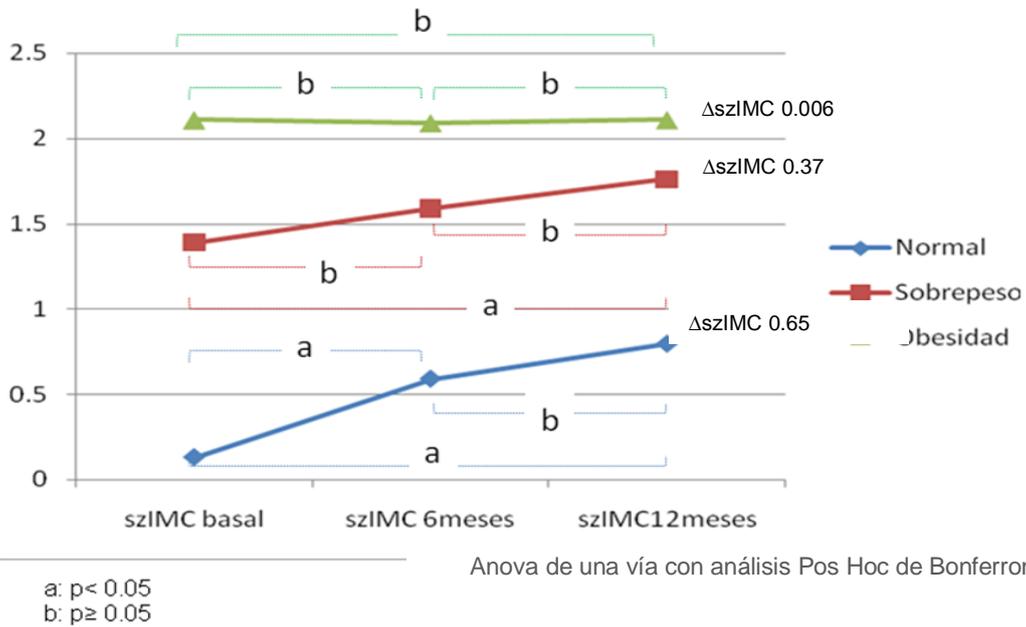
**Gráfica 1. Evolución del szIMC en niñas con PPCI bajo tratamiento con acetato de leuprolide**



Anova de una vía, con análisis Pos Hoc de Bonferroni.

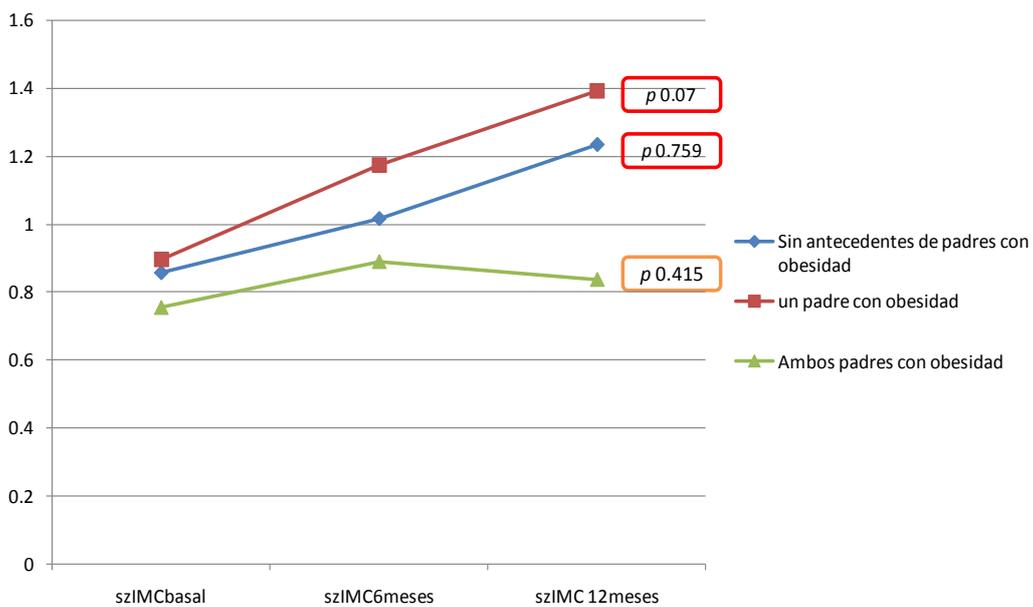
Al analizar el grupo de acuerdo a la categoría nutricional al diagnóstico, se encontró una modificación significativa a expensas de incremento en el szIMC en las categorías normales y sobrepeso (gráfica 2), lo que se reflejó en un mayor número de casos de niñas que al año de tratamiento, empeoraron su estado nutricional.

**Gráfica 2. sz IMC basal, 6 y 12 meses en relación con los estado nutricional al diagnóstico**



Al analizar el comportamiento del szIMC de acuerdo al antecedente de uno o ambos padres con obesidad y las concentraciones de LH bajo tratamiento, no se encontró relación significativas (gráfica 3).

**Gráfica 3. szIMC basal, 6 y 12 meses en relación con los antecedentes heredofamiliares de padres con obesidad**



## XI.-DISCUSIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en México en menores de diez años ha registrado un ascenso a lo largo del tiempo. Esta condición se puede acompañar desde edades tempranas de factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, hipertensión o alteración en el metabolismo de carbohidratos, además de ser predictora de obesidad en la vida adulta. El sobrepeso y la obesidad al diagnóstico tienen un componente multifactorial que en general refleja, una predisposición genética a incrementar de peso y/o sus hábitos alimenticios y estilos de vida. Las niñas con sobrepeso u obesidad tienden a iniciar la pubertad en forma más temprana, pero también existe una mayor frecuencia de este problema nutricional en niñas con pubertad precoz comparadas con niñas sin alteraciones puberales. Por otra parte los cambios inducidos por la supresión puberal y/o los análogos de GnRH de acción prolongada parecen favorecer la ganancia ponderal a expensas de tejido graso, este cambio podría condicionar a su vez la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular.

En el presente estudio se analizó el szIMC en niñas mexicanas con diagnóstico de PPCI a los 6 y 12 meses de tratamiento con acetato de leuprolide. Al igual que lo reportado por otros investigadores, en nuestro estudio encontramos un incremento en el szIMC ( $\Delta$ sz IMC de 0.45) aunque mayor que reportado en otras poblaciones, (anglosajona<sup>18</sup>, brasileña<sup>20</sup> e israelita<sup>21</sup>  $\Delta$ sz IMC de 0.2-0.3), lo que incluso se tradujo en incremento en la frecuencia de sobrepeso y obesidad. En el 2009, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Americana de Endocrinología

Pediátrica Lawson Wilkins <sup>31</sup> publicaron un consenso sobre el uso de aGnRH, en dicho documento no se refiere específicamente el seguimiento del incremento ponderal en pacientes bajo tratamiento supresivo con análogos de GnRH de acción prolongada.

En la práctica clínica, ante la identificación de un problema de ganancia ponderal inadecuada, la conducta recomendada es reforzar las indicaciones alimenticias en relación a cantidad y calidad de alimentos y promover la actividad física. A pesar de ello, se presentó un incremento en el szIMC en el grupo estudiado, principalmente a expensas de la población con peso normal y sobrepeso al diagnóstico, que cambiaron de categoría nutricional. De las niñas inicialmente con  $IMC < Pc\ 85$ , 9 casos (15%) incrementaron sz IMC de tal magnitud que pasaron a la categoría de sobrepeso e incluso hubo 5 casos (8%) que cayeron en la categoría de obesidad. Lo anterior sugiere que se debe insistir en la atención integral y no enfocarse únicamente en el aspecto puberal. No conocemos el impacto del incremento del sz IMC en relación con otros factores de riesgo cardiovascular en la mayoría de nuestras pacientes, ya que debido a que la edad cronológica en promedio fue menor de 6 años no se realizó escrutinio de riesgo metabólico, aunque hubiera sido ideal ya que la edad biológica de las pacientes fue en promedio de 10 años.

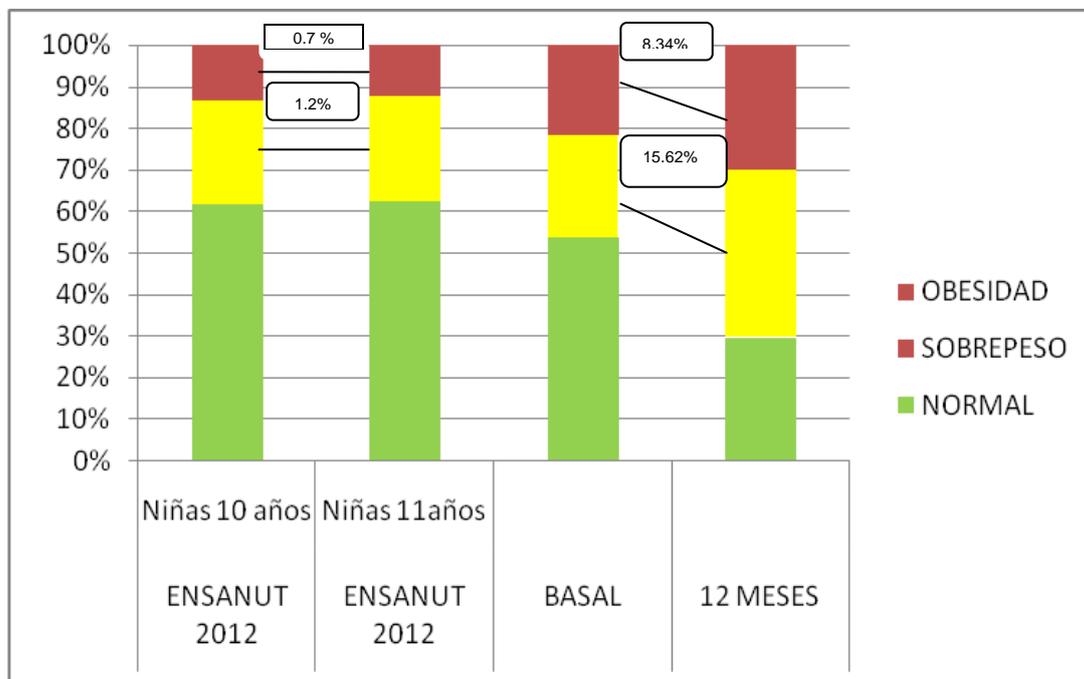
El comportamiento observado en el szIMC podría atribuirse a la historia natural de las niñas con sobrepeso u obesidad, ya que puede esperarse que un grupo como el nuestro, que ya inicia el tratamiento con alta frecuencia de sobrepeso u obesidad tenga factores genéticos y/o medioambientales que favorezcan el incremento de szIMC independientemente del tratamiento

implementado. Si bien entre los 5 –7 años de edad cronológica se presenta el rebote de adiposidad <sup>32</sup> que se caracteriza por un incremento aproximado del 16% de ganancia de grasa total en las niñas, que se refleja en el aumento del szIMC en un año de 0.2, en nuestras pacientes encontramos que de acuerdo a esa edad cronológica, el cambio fue mayor del 0.4.

Como era de esperarse por las características nutricionales del grupo estudiado al diagnóstico, la frecuencia de uno o ambos padres con obesidad fue alto, pero no se pudo demostrar relación entre el antecedente heredofamiliar de obesidad en alguno de los padres sobre la ganancia ponderal, lo cual puede en parte explicarse por la característica retrospectiva del estudio que pudo acompañarse de sesgo de captura.

Sería ideal contar con un grupo control con las mismas características nutricionales al diagnóstico y que no se haya sometido a supresión puberal, lo cual por razones éticas, no es posible. Al comparar nuestros resultados de acuerdo a la frecuencia de cada categoría nutricional con los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2012 <sup>27</sup>, el incremento observado en nuestro grupo fue mucho mayor que lo reportado para la misma edad cronológica promedio (niñas con sobrepeso y obesidad a los 6 años de 24.7% (IC sobrepeso 12.0, 18.1 / obesidad 7.6, 12.7) que incrementa a los 7 años de edad a 28.2% (IC sobrepeso 14.0, 19.9 / obesidad 9.1, 14.3). Incluso considerando las cifras reportadas en niñas de 10 años (acorde a la edad biológica de nuestro grupo de pacientes, con edad ósea promedio de 10.3 años), ENSANUT reporta 38.2 % de sobrepeso u obesidad que se mantiene casi igual a los 11 años de edad (gráfica 4).

**GRAFICA 4. Estado nutricional en niñas con PPCI bajo tratamiento con acetato de leuprolide en relación con la ENSANUT 2012**



Si bien tampoco pudimos demostrar relación del grado de supresión bioquímica a través de la concentración basal de hormona luteinizante con el szIMC, no podemos descartar que esta relación exista ya que en la mayoría de los casos estudiados no contamos con un parámetro más confiable que es la concentración estimulada de hormona luteinizante

## **XII.- CONCLUSIONES**

- La frecuencia de sobrepeso u obesidad en niñas mexicanas con PPCI fue mayor que la esperada en la población general de la misma edad (cronológica y biológica) y género.
- Durante el primer año de tratamiento con acetato de leuprolide y recomendaciones convencionales en nutrición y actividad física, el szIMC incrementó más que lo reportado en otros grupos, sobre todo a expensas de sobrepeso.
- No se encontró relación del  $\Delta$ szIMC con el AHF de obesidad o las concentraciones de gonadotropinas bajo tratamiento.
- Las recomendaciones nutricionales y de actividad física en esta población se reflejaron en una estabilización del szIMC del grupo inicialmente obeso pero fueron insuficientes para disminuir la ganancia ponderal en el grupo inicialmente normal o con sobrepeso.

### XIII.- ANEXO

**PROTOCOLO**  
**Modificación del IMC en niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI)**  
**bajo tratamiento con acetato de leuprolide**

Instituto Mexicano del Seguro Social  
 UMAE Pediatría Centro Médico Nacional XXI

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **No. Afiliación:** \_\_\_\_\_

**Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_ **Fecha del diagnóstico de PPCI** \_\_\_\_\_

**Edad del diagnóstico:** \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES

#### Antecedentes de Sobrepeso u Obesidad

**Madre** Sí\_\_ No\_\_

**Padre** Sí\_\_ No\_\_

	BASAL	6 MESES	12 MESES
<b>Tanner mamario</b>	Tanner 1__ Tanner 2__ Tanner 3__ Tanner 4__	Tanner 1__ Tanner 2__ Tanner 3__ Tanner 4__	Tanner 1__ Tanner 2__ Tanner 3__ Tanner 4__
<b>Edad ósea</b>	_____ años	Supresión sí__ no__ _____ años	Supresión sí__ no__ _____ años
<b>Estado nutricional</b>	Peso_____ Talla_____ IMC_____ SzIMC_____ Peso bajo _____ Peso Normal _____ Sobrepeso _____ Obeso _____	Peso_____ Talla_____ IMC_____ SzIMC_____ Peso bajo _____ Peso Normal _____ Sobrepeso _____ Obeso _____	Peso_____ Talla_____ IMC_____ SzIMC_____ Peso bajo _____ Peso Normal _____ Sobrepeso _____ Obeso _____
<b>Niveles de Gonadotropinas</b>	LH_____ Estradiol__	LH_____ Estradiol__ Supresión sí__ no__	LH_____ Estradiol__ Supresión sí__ no__
<b>Dosis de leuprolide</b>	_____ μ/kg/dosis	_____ μ/kg/dosis	_____ μ/kg/dosis

## XIV.- BIBLIOGRAFIA

- 1 Yturriaga R, Gaztelu L, Lara E. En: Pubertad. Diéguez C, Yturriaga R (ed). 2ª ed. Madrid, McGraw- Hill Interamericana, 2006; 53-71.
- 2 Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324:3-11.
- 3 Wheler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 91: 1-14
- 4 Velduis JD, King JC, Urban RJ, et al. Mode of secretion of bioactive luteinizing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 993-1000
- 5 Shankar R, Pescovitz O. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6: 55-89
- 6 Cutler G. Precocious puberty. *Medicine for the practicing physician* 1988: 526-530 .
- 7 Brandon M, Nathan MD, Palmert M. Regulation and disorder of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34; 617-641.
- 8 Gurgel TM, Bianco Ph, Nahime V, Trarbach E, et al. A GPR54-Activating Mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358; 709-715
- 9 Lee P. Central precocious puberty an overview of diagnosis, treatment and outcome. *Endocrinol and Metab Clinics* 1999; 28; 901-917
- 10 Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 369-76.
- 11 Soriano L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr* 2011; 74: 336.e1-e13.
- 12 Kletter GB, Kelch R. Clinical review 60: effects of gonadotrophin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331–334
- 13 Crowley WF, Comite F, Vale W, et al. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 52: 370-372

- 
- <sup>14</sup> Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 50-2.
- <sup>15</sup> Tanaka T, Hibi I, Kato S, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144 SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144-SR CPP Study Group. *Endocrinol Jpn* 1991; 38: 369-76
- <sup>16</sup> Manasco PK, Pescowitz OH, Blizzard RM. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty (letter). *J Pediatr* 1993; 123: 334-5.
- <sup>17</sup> Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, et al. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious puberty and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:370–373.
- <sup>18</sup> Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4480–4488.
- <sup>19</sup> Pasquino A, Pucarelli I, Accardo F, et al. Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:190–195.
- <sup>20</sup> Aguiar A, Couto-Silva A, Vicente E, et al. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1327-34.
- <sup>21</sup> Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; 3483-3489.
- <sup>22</sup> Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *European J of Endocrinol* 2004; 150: 533-537.
- <sup>23</sup> Baker E. Body weight and the initiation of puberty. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28:573-579.

- 
- <sup>24</sup> Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrere B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130: 3127S- 3131S.
- <sup>25</sup> Verrotti A, Basciani F, Trotta D, et al. Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Diabetes Nutr Metab*. 2003; 16: 125-129.
- <sup>26</sup> Johnson Rachel, Welk Greg, Saint-Maurice Pedro, Ihmels. Parenting styles and home obesogenic environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2012; 9: 1411-1426
- <sup>27</sup> Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. 149-152
- <sup>28</sup> Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325-351
- <sup>29</sup> Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 635-43.
- <sup>30</sup> Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002; 246:1–190.
- <sup>31</sup> Carel Jean Claude, MD, Eugster Erica MD, Rogol Alan MD, Ghizzoni MD. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123(4): 752-762
- <sup>32</sup> Williams S, Davie G, Lam F. Predicting BMI in young adults from childhood data using two approaches to modelling adiposity rebound. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 348-354



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 07/12/2012

**M.C. ELISA NISHIMURA MEGURO**

**PRESENTE**

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

**MODIFICACION DEL IMC EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA BAJO TRATAMIENTO CON ACETATO DE LEUPROLIDE**

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

Núm. de Registro
R-2012-3603-75

ATENTAMENTE

  
**DR. HERMILO DE LA CRUZ YANEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

