

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA



“Factores asociados a la respuesta adecuada sobre la talla final adulta con leuprolide en paciente pediátrico con pubertad precoz central”

TESIS DE POST-GRADO
PARA OBTENER LA SUB- ESPECIALIDAD EN:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÀTRICA

TESISTA

Jorge David López Palomera

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ana Laura López Beltrán

ASESOR METODOLÓGICO

D.C. Juan Carlos Barrera de León

México, D.F., 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

- Tesista. Dr Jorge David López Palomera.

Residente de segundo año de la Sub- especialidad de Endocrinología
Pediatria.

Tel: 333 8068029

Correo electrónico: jorge_dlp@hotmail.com

- Director de tesis. Dra. Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinólogo
Pediatra adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de
Pediatria, CMNO

Tel: 33 16052031

Correo electrónico: analau78@hotmail.com

- Asesor metodológico: Dr Juan Carlos Barrera de León, Director de
Enseñanza del Hospital de Pediatria CMNO

Tel: 33 3137 8280

Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	
Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico	7
Antecedentes	31
Planteamiento del problema	34
Justificación	35
Hipótesis	37
Objetivos	38
II. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	39
Tamaño de muestra	39
Criterios de inclusión	40
Criterios de exclusión	40
Operacionalización de las variables	41
Desarrollo del estudio	48
Consideraciones éticas	49
Análisis estadístico	50
II. RESULTADOS	51
III. DISCUSIÓN	65
IV. CONCLUSIONES	69
V. BIBLIOGRAFÍA	70
IV. ANEXOS	
Anexo 1. Atas de Greulich y Pyle para edad ósea	73
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	74
Anexo 3. Tablas de Bayley Pinneau	78

RESUMEN

La Pubertad Precoz Central (PPC) tiene una prevalencia mundial de 0.2% para niñas y menos del 0.05% para niños; en México aún no está definida. La aceleración de crecimiento, así como el adelanto en la edad ósea que condiciona la PP puede comprometer la talla adulta; el tratamiento con leuprolide se ha considerado eficaz para mejorar predicción de talla final, pero no se ha definido los factores que la determinan.

Material y métodos: Se analizó un totalidad de 31 pacientes con PPC mediante revisión de expedientes clínicos, en quienes se calculó predicción de talla final por método de Bayley Pinneau clasificando en dos grupos según mejoría o no de la predicción de talla

Resultados: Un total de 13 pacientes (42%) mostró mejoría en cálculo de índice predictivo de talla, en tanto que 18 pacientes (58%) no mostraron mejoría. Al relacionar la detención de velocidad de crecimiento sobre la no mejoría en la predicción de talla resultó estadísticamente significativa, no así la edad de inicio del tratamiento. No se demostró incremento de IMC en los pacientes estudiados.

Conclusiones: La detención sobre la velocidad de crecimiento es un factor que contribuye falta de respuesta en mejoría de talla final adulta en pacientes con PPC tratados con leuprolide. No hay evidencia de incremento de IMC con administración de leuprolide. Existe controversia en duración de tratamiento y su efecto sobre empeoramiento de pronóstico de talla

INTRODUCCIÓN

El inicio de la pubertad está influenciada por el sexo, factores genéticos, ambientales y metabólicos.

Se define a la pubertad precoz (PP) como el fenómeno que conlleva la aparición progresiva de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad en niñas y 9 años en los niños, acompañado de adelanto en la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento; estadísticamente se le considera a alcanzar estadio puberal de Tanner II a partir de la edad ya comentada en ambos sexos (+/- 2,5 desviaciones estándar respecto a edad media poblacional).

La pubertad precoz se clasifica como central, también llamada dependiente de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), a la que nos enfocaremos en este estudio, o como periférica, también denominada independiente de GnRH.

Se ha establecido una prevalencia de 0,2% para niñas y menos del 0,05% para niños. La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica actualmente lleva a cabo un registro nacional de pacientes con pubertad precoz a fin de conocer la epidemiología de esta entidad en nuestro país.

La aceleración de crecimiento, así como el adelanto en la edad ósea que condiciona la PP puede comprometer la talla adulta (1,2,3,4).

El tratamiento de elección para la PPC en la actualidad es a base de las formas de depósito de los agonistas de la GnRH, como lo es el leuprolide, y su objetivo es mejorar los síntomas clínicos del desarrollo de la PP, sus consecuencias psicológicas y los efectos sobre la talla final, factor en el que se ha demostrado el efecto terapéutico directo recae sobre la detención de velocidad de crecimiento, existiendo controversia en ello ya que hay evidencia de casos en los que no hay mejoría del pronóstico de la talla, teniendo por otra parte efectos adversos de riesgo metabólico como lo es el incremento del índice de masa corporal (IMC).

Sólo unos pocos estudios clínicos en pacientes pediátricos han evaluado la farmacocinética de las formas de depósito de leuprolide.

Mul y colaboradores (cols) y Partsch y cols informaron que los niños tratados antes de 6 años de edad tienen el mayor beneficio en talla final. Paul y cols por su parte informaron mejoría en talla predictiva y cercanía a talla diana en los niños tratados a una edad mediana menor a 5 años. Kletter y cols llegaron a la conclusión de que el tratamiento en las niñas cuya edad al momento del diagnóstico fue mayor de 6 años no tuvieron mejoría en la estatura adulta. No obstante, son varios los autores que han observado mejoría en la talla final sobre la altura predicha en las niñas con inicio de pubertad después de 6 años de edad (3,4,7,8)

Es preciso analizar el efecto de los agonistas de GnRH como en nuestra población pediátrica con PPI, así como evaluar el efecto sobre la talla final con el fin de individualizar su indicación terapéutica mediante la identificación de factores que se asocian a que los pacientes alcancen estatura final óptima.

MARCO TEÓRICO

PUBERTAD

La pubertad es un fenómeno biológico complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, la maduración sexual completa y se alcanza la talla adulta (1,2).

Desde hace varias décadas, se ha propuesto que el fenómeno final que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción y la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotalámicas productoras de la misma (1,2).

La pubertad se inicia por una secuencia de cambios madurativos regulados por factores neuroendocrinos y hormonales, que actúan bajo control genético (herencia poligénica) e influjo ambiental (luz, nutrición, altura, nivel socioeconómico) (1,5)

Fisiología de la pubertad.

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva, es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta. Comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento, más adelante el niño va experimentando cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta que al final alcanza la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad (5)

Estos cambios se producen al activarse el eje hipotalámico-hipófisis-gonadal. La hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada de manera pulsátil, induciendo incremento en la síntesis de gonadotropinas adenohipofisarias, (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal (ovario o testículo) que conducirán al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y demás cambios morfológicos y psíquicos. (1,2,5,6).

El desarrollo fisiológico en las niñas suele comenzar con la telarca, es decir con aparición del botón mamario (1,5,6).

En los niños por otro lado inicia con el incremento del volumen testicular. Posteriormente se presenta el crecimiento de vello púbico denominado pubarca, instaurándose finalmente la primera menstruación o menarca en las niñas (1,5,6)

La edad de aparición más común de los caracteres sexuales secundarios en el 95% de las niñas comprende la edad de los 8.5 a los 12 años, en tanto que en los niños se presenta entre los 10 y 14 años de edad (1,6)

Neurorregulación

La capacidad reproductiva en el ser humano comienza en la pubertad con la activación de un complejo proceso de eventos neuroendocrinos. El control hormonal de la reproducción lo lleva a cabo el eje gonadotropo, que está compuesto por tres elementos fundamentales: la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH hipotalámica); las gonadotrofinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH); y los esteroides sexuales producidos en las gónadas. Estos últimos son los mayores reguladores de la secreción de GnRH a través de circuitos de retroalimentación o *feedback* positivos y negativos bien conocidos. A su vez este eje es muy sensible a otras señales centrales y periféricas, como las provenientes del adipocito a través de la leptina, y otros neuropéptidos cerebrales y hormonas (9,10).

Lo que durante muchos años resultaba un misterio es el verdadero origen de la activación en el momento de la pubertad, pero desde el año 2001 ciertas investigaciones resultaron revolucionarias al poner a una familia de péptidos llamada kisspeptinas y su receptor GPR54 en el centro de atención (9,10).

Kisspeptinas

El gen Kiss1 fue descrito en el año 1996 como un gen supresor de metástasis por su alta expresión en células tumorales no metastáticas de melanoma y mama. Las letras “ss” indican “secuencia supresora” y “Ki” fue agregado como prefijo, dado que la molécula fue descubierta en Hershey,

Pensilvania. Este gen codifica una proteína de 154 aminoácidos perteneciente a la familia de hormonas aminopeptídicas arginina fenilalanina.

Es enzimáticamente clivada a un péptido de 54 aminoácidos conocido como kisspeptina 54 o “metastina”, así como en otros péptidos de 14, 13 y 10 aminoácidos (11,12, 13).

En el año 2001 se da a conocer su receptor GPR54 perteneciente a los ligandos de proteína G que media su acción al aumentar el calcio intracelular vía fosfatidilinositol y activación MAP-quinasa como los típicos procesos mediados por proteínas G. Este receptor se expresa en varios tejidos periféricos como placenta, páncreas, riñón, testículo e hipófisis, así como en distintas áreas del sistema nervioso central como hipotálamo, área preóptica, cerebro medio, hipocampo amígdala y médula (11,12,13).

Las kisspeptinas estimulan la secreción de gonadotrofinas por activación de su receptor en neuronas GnRH hipotalámicas.

Se sabe que la leptina influye en el eje gonadal a través de las kisspeptinas y logra interrelacionar los trastornos metabólicos, tan comunes de la práctica cotidiana, y la fertilidad.

El desarrollo puberal es regulado entonces por un mecanismo complejo de genes interrelacionados que actúan a distintos niveles:

a) Cambios transinápticos: 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

b) Cambios en células gliales: las células gliales contribuyen a la activación de la secreción de GnRH por dos mecanismos relacionados: uno a través de la liberación factores de crecimiento que actúan sobre receptores de las neuronas GnRH (factor de crecimiento transformador tipo 1 (TGF 1), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, y otro a merced de cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas de GnRH a

través de la molécula de adhesión celular tipo 1 y del receptor de la proteína tipo tirosinofosfatasa.

Cualquier anomalía en los mecanismos anteriormente descritos puede condicionar alteraciones en el desarrollo puberal (11,12,13).

El sistema kisspeptina y su receptor (GPR54), son elementos indispensables para explicar la fisiología de la pubertad y la reproducción. De esta forma, se han descrito mutaciones en este sistema causantes tanto de pubertad precoz central como de hipogonadismo.

Genética de la pubertad precoz idiopática.

Únicamente el sistema KISS1/KISS1R se ha demostrado implicado en la patogénesis de la PPC (11).

El cribado de dichos sistema ha permitido identificar la siguientes mutaciones:

- Mutación activante en heterocigosis en el gen *KISS1R*(R386P): descrita en una niña adoptada.

Estudios *in vitro* han mostrado que esta mutación permite prolongar la activación de las vías de señalización intracelular en respuesta al estímulo de kisspeptina. Este mecanismo contribuiría a provocar un aumento en la amplitud de secreción de GnRH ante el estímulo de kisspeptina.

- Mutación del gen *KISS1* (P47S) en heterocigoto, penetrancia incompleta dependiente del sexo.

- Mutación del gen *KISS1* (H90D) en homocigotos.

Pese a que existe evidencia de las mutaciones ya descritas, en el año de 2013 Leka y colaboradores reportaron evaluaron la presencia de mutaciones de GPR54 en 38 pacientes con PPI mediante técnica de amplificación de DNA con PCR, no encontrando asociación significativa, por lo que debe considerarse la presencia de diversos genes implicados en distintos grupos étnicos, para lo cual se requeriría de estudios de colaboración internacional (9).

PUBERTAD PRECOZ

El término "pubertad precoz" denota la aparición de signos físicos de la pubertad antes de la edad normal para que el género y la población. La aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de la edad de 9 años en las niñas y antes de los 8 años en varones es considerada como precoz.(1,5,6)

Se considera como normal alcanzar el estadio puberal Tanner II a partir de la edad antes comentada ($\pm 2,5$ desviaciones estándar respecto a la edad media).

En niños afroamericanos se considera un inicio precoz de la pubertad antes de los 7 años en las niñas y antes de los 8 años en los niños. Por lo tanto las definiciones de pubertad precoz son diferentes en distintas partes del mundo.

La menarca antes de los 9.5 años de edad también se considera precoz.

El inicio temprano de la pubertad puede conllevar problemas sociales en los niños afectados (1,2,5).

Se ha establecido una prevalencia de 0,2% para niñas y menos del 0,05% para niños. La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica actualmente lleva a cabo un registro nacional de pacientes con pubertad precoz a fin de conocer la epidemiología de esta entidad en nuestro país.

Patogenia.

La causa más frecuente de pubertad precoz es la activación temprana de la pulsatilidad de GnRH, es decir, la pubertad precoz central. Como ya hemos comentado, en la mayoría de ocasiones, la etiología de esta entidad es desconocida (idiopática), aunque es obligado descartar patología endocraneal, especialmente en varones (1,2,5).

A pesar del avance espectacular en la genética de la pubertad, a día de hoy, únicamente el sistema KISS1/KISS1Rse ha demostrado implicado en la patogénesis de la PPC, siendo discutida su presencia en algunos grupos étnicos. (10,13).

CLASIFICACIÓN.

La pubertad precoz se clasifica como central o periférica:

- **Pubertad Precoz Central (PPC)** o también llamada dependiente de gonadotropinas hay una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) que ocasiona los cambios físicos y hormonales de la pubertad normal, pero a una edad temprana a un ritmo más rápido.
- **Pubertad Precoz Periférica (PPP o independiente de gonadotropinas)** hay un aumento de la producción de esteroides sexuales sin necesidad de la activación del eje HHG.

Algunos autores hacen referencia como parte de la clasificación a la pubertad precoz mixta: generalmente son niños con una PPP de largo tiempo de evolución que al recibir tratamiento frenan bruscamente la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y, de esta forma, se activa el eje gonadotropo. En menor medida, puede observarse un fenómeno de up-regulation consistente en que la retroalimentación continua del eje gonadal producida por grandes cantidades de esteroides produce una activación hipotálamo-hipofisaria que conlleva un aumento en la secreción de las gonadotropinas y, por ende, una activación central de la pubertad (1,5,6).

Existen condiciones benignas que pueden imitar la pubertad precoz:

- Telarca prematura: Se refiere al desarrollo aislado de los senos antes de los 8 años de edad. Esto puede ser normal en niñas menores de 3 años de edad.

Comienza antes de los 2 años de edad y el desarrollo del pecho es aislado. Puede ser unilateral. El desarrollo somático no se acelera. La edad ósea no avanza. El desarrollo del seno puede ser cíclico en relación con los niveles de estrógeno en la sangre. La situación regresa por el tiempo. En niñas que inician después de los 2 años de edad no siempre hay regresión. El hipotiroidismo primario debe descartarse en estos casos. (1,5,6,9).

Se ha relacionado el peso bajo al nacimiento como un factor de riesgo de progresión puberal en niñas con telarca aislada (14).

El evento de referencia fisiológica en la telarca prematura es el aumento del nivel de FSH. La inhibina B secretada a partir de células de la granulosa es la causante de dicho incremento (5,6).

El útero y los ovarios y están dentro tamaños prepúberes, pero estas mediciones deben ser realizadas por un médico experimentado. Debe vigilarse velocidad de crecimiento.

- Adrenarca prematura: Es la aparición se signos de pubertad por efecto de andrógenos suprarrenales. Se puede observar en ambos sexos en los niños normales de entre 6-8 años de edad. Se produce como resultado de una mayor secreción de andrógenos de la zona reticular de la corteza suprarrenal. Existe un aumento de Dehidroepiandrosterona (DHEA) en suero y su metabolito sulfato (DHEA-s) debido a un incremento en la actividad de 17, 20 liasa y 17 alfa hidroxilasa. Un conteo en nivel sérico de DHEA-S más de 40 mg / dl es el indicador bioquímico de la adrenarca. Se puede manifestar como crecimiento de vello en región axilar, así como a aparición de olor apocrino (1,6,10,11).

- Pubarca prematura: Se refiere a la aparición aislada de vello púbico en los niños antes de la edad para inicio de pubertad. Es generalmente benigna y no progresiva(1,6,9,10).

Debe descartarse Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) o tumores adrenales, ya que en estas situaciones la producción de andrógenos se incrementa (1,2)

Tanto el crecimiento somático y el avance en edad ósea se pueden presentar en estos casos; así que la medición de DHEA-S se debe realizar, además de la testosterona y 17 hidroxiprogesterona (17OHP). Aunque las DHEA-S se incrementan en la pubarca prematura aislada, la testosterona y los niveles de 17OHP están en rangos normales (1,5)

La PPC es 5 veces más común en comparación con la PPP; y 5 veces más común en las niñas en comparación con los varones (1,5).

La posibilidad de obtener una etiología es más probable en los varones en comparación con las niñas. Las niñas superan a los niños con PPP también.

La displasia fibrosa (DF) puede ir acompañada de manifestaciones extraesqueléticas tales como manchas café con leche, el hipertiroidismo, talla alta por exceso de hormona de crecimiento (GH), pérdida renal de fosfato, y / o síndrome de Cushing . La combinación de cualquiera de estos hallazgos, con o sin DF, que se conoce como el síndrome de McCune-Albright (SMA) es una causa también de pubertad precoz. Es más común en las niñas (95%).

Otra variante a considerar es la pubertad precoz familiar masculina (PPFM) o testotoxicosis, la cual resulta de la activación de mutaciones del receptor de LH y se ve exclusivamente en niños con herencia autosómica dominante(1,5)

La PPP puede ser isosexual o heterosexual a diferencia de la PPC. El tumor más común asociado con feminización es el quiste folicular ovárico benigno seguido por tumores ováricos de células de la granulosa. El gonadoblastoma, por otro lado, es un tumor virilizante limitado a los individuos con gónadas disgenéticas con material de cromosoma Y (1,5,9).

Los tumores suprarrenales suelen producir precocidad virilizante; muy raramente feminización.

Una historia clínica detallada y una adecuada exploración física pueden orientar a una sospecha diagnóstica temprana, por lo que señalaremos el abordaje diagnóstico de la pubertad precoz tanto central como periférica, para posteriormente hacer énfasis en la PPC, motivo de nuestro estudio (1,5,9)

Historia Clínica.

Se debe registrar la cronología de aparición de los caracteres sexuales secundarios, incluir detalles de tiempo y secuencia de la pubertad de los padres y hermanos, eventos perinatales y compromiso neurológico (1,5,6,9,10)

Las niñas con parálisis cerebral suelen iniciar la pubertad antes que las sanas; pero pueden cursar con menarca retrasada.

Estudios daneses demostraron que a nivel internacional niños adoptados tienen de 10 a 20 veces más probabilidades de desarrollar pubertad precoz (1,5)

Las crisis gelásticas apuntan a hamartoma hipotalámico. El dolor de cabeza, vómitos, alteración de la visión, la proptosis y los defectos de campo visual sugieren tumor cerebral (1,5,6,9,10).

La posibilidad de abuso sexual, cuerpo extraño o infección vaginal deben considerarse en una niña con menarca aislada (1,5)

La administración de esteroides exógenos, cremas y jarabes también deben descartarse. Las epidemias de la pubertad precoz se han reportado después de consumir pollo manipulado con acción de hormonas.

La edad de inicio de la PPP depende de la enfermedad. Los pacientes con PPF o testotoxicosis pueden manifestar caracteres sexuales secundarios a edad temprana, con rápido crecimiento lineal progresivo.

La Hiperplasia suprarrenal no clásica por su parte se puede manifestar a cualquier edad con crecimiento físico, edad ósea avanzada y pubertad precoz.

El historial de hermanos afectados anteriormente apunta a condiciones tales como PPF (autosómica dominante) o HSC (autosómico recesivo).

La PPF se produce sólo en los niños con una historia de pubertad precoz en el padre y los hermanos del niño afectado

La HSC puede estar asociado con abortos anteriores y muertes neonatales.

Examen físico.

Se debe medir y pesar de manera minuciosa al paciente. Valorar la maduración sexual. Definir la velocidad de crecimiento y la talla adulta ayudan a diferenciar variantes normales lentamente progresivas que no requieren el tratamiento de las condiciones de evolución rápida (1,3,4,5,6).

La medición del índice de Masa Corporal (IMC) es importante ya que la obesidad conduce a la maduración sexual temprana, especialmente en las niñas. La rápida progresión de los cambios puberales se ven en las chicas más jóvenes (<6 años) y en la mayoría de los niños (5).

El primer signo de PPC en las niñas es el agrandamiento de los pechos, que puede ser unilateral al inicio. El vello púbico y axilar aparecen simultáneamente o poco después del crecimiento mamario (1,5,6,9,10).

La menarca es a menudo un evento tardío. El estirón puberal se produce de forma temprana en las niñas y es frecuente la presencia en la primera visita. La inspección de los genitales es importante ya que un aspecto rojo brillante de la mucosa vaginal puede indicar que no está estimulada por estrógenos, mientras que si la misma es de color rosa con moco indica estimulación estrogénica (1,5,6,7,9).

La ampliación rápida del clítoris, el crecimiento del vello púbico y axilar, así como la aparición de acné severo sugieren un exceso de andrógenos como en la HSC (1,5,9).

Los tumores virilizantes de ovario o suprarrenales tienen una duración más corta; por lo tanto las características como talla alta pueden no tener tiempo de manifestarse (1,5).

La evidencia más temprana de PPP en los niños es el agrandamiento de los testículos, en tanto que el crecimiento del escroto ocurre casi un año después del comienzo del crecimiento testicular. El volumen testicular se confirma si la longitud de los testículos a lo largo de su eje es más de 2.5 cm o bien el volumen (medido por orquidómetro de Prader) es más de 4 ml. Otros signos de la pubertad tales como enrojecimiento y adelgazamiento de crecimiento del escroto y el vello axilar pueden estar presentes. El brote de crecimiento puberal, el cambio en la voz, el acné y el vello facial se producen más tarde (1,5,6,9,10).

En la PPP el crecimiento del vello púbico no se acompaña de aumento en el volumen testicular; la longitud del pene está fuera de proporción con el tamaño testicular (1,5,6,9)

En la PPF y tumores secretores de hCG, hay un modesto aumento en el volumen de los testículos (3-4 ml).

El crecimiento unilateral de testículo denota neoplasia testicular subyacente, como un tumor de células de Leydig (1,5).

Si un niño presenta con crecimiento aislado de vello púbico sin incremento en volumen de testículos, alargamiento del pene o estirón puberal debe sospecharse una pubarca prematura (1,5,9).

Todos los niños deben ser examinados para cambios en la piel (nevus, manchas café con leche, neurofibromas, pecas axilares, acantosis e hiperpigmentación)

El hipotiroidismo y deficiencia de GH se deben sospechar en la presencia de trastornos del crecimiento. Una evaluación neurológica detallada es obligada en todo paciente con PPC. La presión arterial elevada se puede relacionar a anomalías de la esteroidogénesis. El examen abdominal puede revelar tumor de ovario. La hepatomegalia obliga descartar tumores como el hepatoblastoma (1,6).

La pubertad precoz periférica puede convertirse en PPC por inducir la maduración de eje HHG. Este tipo mixto de pubertad precoz se produce por lo general en HSC y PPF. Por lo general ocurre ante un diagnóstico tardío y prolongado, así como un tratamiento insuficiente. (1,5,6,9).

La edad habitual de manifestación es cuando la edad ósea alcanza el rango puberal (por encima de 12 años en los varones y por encima 10 y en las niñas).

Diagnóstico.

Pruebas bioquímicas hormonales

1. Determinación de Gonadotropinas:

El nivel de LH basal es la mejor prueba de detección para el diagnóstico de PPP. Un nivel de LH menor de 0,1 UI / L mediante un ensayo muy sensible indica la etapa prepuberal (1,15,16)

La medición serial de LH en muestras de sangre obtenidas durante el sueño tiene mejor exactitud que una prueba aleatoria. Sin embargo es una técnica cara, con posibilidad de falsos negativos, por lo que ha caído un tanto en desuso. Además de ello se ha comprobado que es muy difícil diferenciar niños prepuberales de los que presentan activación de la pubertad, particularmente en estadios iniciales (1,15,16).

2. Pruebas dinámicas de estimulación

El estándar de oro para el diagnóstico se considera la prueba dinámica de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas, o bien análogos de GnRH como lo es el leuprolide (1,2,5,15,16).

Se basan en la capacidad de la hipófisis de responder a la estimulación con GnRH produciendo LH y FSH, siendo mayor la respuesta de FSH; también puede utilizarse la relación FSH/LH como un indicador del estadio del desarrollo puberal; una relación menor a 1 es típica de la infancia, mientras que mayor a 1 es característico de pubertad (1,2,5,9).

- Prueba de estimulación con GnRH:

Considerada como método de elección para diagnóstico de pubertad precoz central; la hipótesis más aceptada de la activación del eje hipotalámico-hipófisis – gonadal es la disminución de la respuesta hipotalámica inhibitoria con aumento en secreción de GnRH en núcleo arqueado, por lo cual los pacientes con sospecha de pubertad precoz central presentan una respuesta a la prueba con hipergonadotropismo, a diferencia de los pacientes con pubertad precoz periférica (1,2,5,8,9).

Se puede realizar con administración de GnRH intravenosa, a razón de 2.5mcg/kg. máximo 100mcg; se realiza muestreo de FSH y LH basal y 15 minutos posteriores a la administración del medicamento, para posteriormente obtener muestras a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Los niveles de LH pospuberales incrementan de 5 a 10 veces y los de FSH de 4 a 6 veces. Una relación pico de LH/FSH mayor a 0.66 por radioinmunoanálisis (RIA) predice pubertad en el 96% de los casos sin falsos positivos, así como una relación pico LH/FSH mayor a 0.3 determinada por ensayo inmunofluorométrico.

La prueba puede realizarse también por administración subcutánea.

- Prueba con análogos de GnRH.

Existe poca disponibilidad de GnRH para realizar pruebas dinámicas en nuestro medio. Se han realizado diversos protocolos utilizando análogos de GnRH, siendo el acetato de leuprolide el medicamento más utilizado (1,5,10,16).

La prueba consiste en administrar 3.75mg por dosis o bien a razón de 20mcg/kg/peso intramuscular previa determinación basal de FSH, LH; posteriormente se toma muestra las 3 hr de la administración del fármaco, así como a las 24 hr. Se suelen utilizar los mismos valores de referencia que en prueba de GnRH. Si se aplica la relación LH/FSH con los métodos ultrasensibles, un valor superior a 0.3 (ensayo inmunoquimioluminométrico) o a 0.35 (ensayo inmunofluorométrico) en mujeres tiene una especificidad del 100% para diagnóstico de pubertad precoz central. En hombres se sugiere considerar diagnóstico si hay un aumento de LH mayor a 25 UI/ml con respecto al valor basal (1,5,6,9).

En niños menores de 2 años aún puede existir activación del eje hipotalámico-hipófisis-gonadal, por lo que se debe ser estrictos en la evaluación clínica y bioquímica (1,5,9).

En las niñas con PPC, la secreción de LH nocturna y la respuesta de la LH a la GnRH o sus análogos puede ser baja (15,16,19).

En estadio de Tanner 2 y al iniciar Tanner 3 el pico de LH es <5 UI / L, y la relación LH: FSH puede permanecer baja hasta mediados de la pubertad (1,15,16).

En esas niñas la PPC se puede confirmar mediante la detección de los niveles de estradiol puberales (> 50 pg / ml), 20-24 hr después de la estimulación con leuprolide (1,15,16).

3. Testosterona

En los niños se prefiere la medición matutina de testosterona. Los niveles de testosterona son muy altos en los tumores, lo cual obliga a descartar causas de origen adrenal (1,2,5,6,9)

Los niveles normales o altos de testosterona en la pubertad con gonadotropinas suprimidas sugieren PPF.

4. Estradiol

Es una hormona de escasa sensibilidad, ya que valores normales no descartan pubertad precoz. Sin embargo si se encuentra muy elevada, con niveles mayores de 100 pg / ml se debe sospechar un tumor o quiste ovárico, o bien un Síndrome de Mc Cune Albright donde también se encuentran francamente elevados (1,2,5,6).

5. Precursores androgénicos.

Deben determinarse en todo niño con sospecha de pubertad precoz. Una cifra de Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) por arriba de 700mcg/dL en un niño en edad prepuberal es altamente indicativo de tumor suprarrenal (1,5,6,9).

También es de utilidad determinar DHEAS y 17 hidroxiprogesterona (17-OH progesterona) en niñas que hayan presentado vello axilar y/o púbico antes de la aparición del botón mamario.

Una T4 y TSH libre se indican si hay un crecimiento pobre, o gran quiste de ovario. La prolactina en suero puede ser útil si hay detención del crecimiento y

galactorrea. Los niveles de GH e IGF-1 se indican solamente si existe asociación a una baja estatura (1,5,6,9,10).

Exámenes de gabinete.

1. Edad ósea

La evaluación de la edad ósea es un método fiable para evaluar el crecimiento puberal. En la PPC la edad ósea es adelantada por más de 2 años, excepto si existe evidencia concomitante de hipotiroidismo. Ayuda a diferenciar una variedad de progresión rápida de una variante benigna basado en el grado de maduración (2,5,9,10).

Se determina mediante una radiografía carpofalángica y se utilizan distintos métodos de valoración, siendo el de Greulich y Pyle el mas utilizado en nuestro medio (anexo 2)

Debe estimarse en el estudio inicial del paciente y se repetirá según la evolución cada 6 a 12 meses para comprobar la velocidad de progresión y la eficacia de los tratamientos indicados (2).

2. Ultrasonido pélvico.

Permite evaluar las dimensiones ováricas y uterinas, la relación de cuerpo y cuello uterino, así como el engrosamiento endometrial, además de descartar masas y quistes foliculares. Un volumen uterino mayor de 2.5 cc tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 90%, en tanto que una longitud mayor de 3.4 cm traduce 80.2% y 57.8% respectivamente (2,17,18).

3. Ultrasonido testicular

Permite detectar tumores no palpables ; útil si se palpa asimetría al valorar volumen testicular (5,6,9).

4. Ultrasonido mamario.

De utilidad en el diagnóstico diferencial entre adipomastia y una telarca verdadera, justificado en el caso de niñas obesas, en las que suele existir cierto

adelanto en la edad ósea y por palpación es muy difícil distinguir entre botón mamario y adipomastia (5).

5. Resonancia Magnética de Cráneo (RMC).

Estudio de gabinete que permite buscar lesiones del sistema nervioso central y hace parte del estudio aún en ausencia de hallazgos neurológicos. Tradicionalmente se ha indicado en niños ya que es más frecuente encontrar causa orgánica, así como en niñas menores de 6 años pues se ha establecido tan solo el 1% de las que son mayores de dicha edad tendrán patología endocraneal (2,5,6,9).

Se ha sugerido un algoritmo basado en los niveles de edad y estradiol (mayor a 40pg/mL) que puede obviar la necesidad de RMC en un tercio de las niñas.

En la actualidad esta idea no se ha generalizado, ya que aunque a mayor edad parece disminuir el número de casos de patología endocraneal asociados a PPC entre las niñas, existe evidencia de que la mayoría de los pacientes son diagnosticados por encima de los 6 años, por lo que mientras no se encuentren variables predictoras más fiables para el diagnóstico de PPC de causa orgánica, es recomendable realizar RMC a todos los casos diagnosticados de PPC (1,2,5,6)

Tratamiento.

Se considera que el tratamiento de la pubertad precoz conlleva varios objetivos (2):

- a) Suprimir la función gonadal de manera selectiva y efectiva.
- b) Detener el desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
- c) Evitar presencia de menstruación si es que ya se ha presentado.
- d) Frenar aceleración de edad ósea para evitar maduración e inhibir la fusión epifisaria a fin de mejorar talla final.
- e) Mejorar ámbito psicosocial brindando apoyo psicológico al paciente y sus padres.

El tratamiento específico está indicado para las condiciones clínicas que tienen causa subyacente, tales como el tumor cerebral, ovárico o adrenal (1,2,5,6).

Nos enfocaremos en el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC), motivo de nuestro estudio.

Para los casos de PPC secundarios a una lesión central (tumor o malformación, entre otras), el tratamiento causal no tendrá efecto alguno sobre el curso del desarrollo puberal. Además, la lesión orgánica más frecuentemente asociada a PPC, el hamartoma hipotalámico, es de muy difícil acceso y, por tanto, en la mayoría de las ocasiones, no se realiza tratamiento quirúrgico, intentando únicamente, tratar de frenar la pubertad con terapia médica (2,20,21).

Ciertas hormonas (progestágenos y anti-andrógenos) se han utilizado con éxito limitado y han sido sustituidos por los análogos de GnRHa, que se han utilizado como el tratamiento estándar de la PPC por más de 30 años (1,5,6,20,21).

Desde entonces se utilizan los análogos o agonistas de GnRH de depósito.

Las bases fisiológicas de este tratamiento provienen de los trabajos de Knobil, quien demostró que la secreción de gonadotropinas en monos Macacos se suprimía con la administración sostenida de LHRH y se estimulaba con la secreción pulsátil horaria (2,20,21).

Los análogos de gonadotropinas (GnRHa o LHRHa) tienen mayor afinidad al receptor de LHRH, mayor potencia y mayor resistencia a la degradación enzimática. La dosis varía según el fármaco 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, en inyección intramuscular que se aplica cada 28 días. Con las dosis señaladas, más de 95% de los pacientes logran una adecuada frenación. Como la respuesta al tratamiento es individual existe este amplio rango posológico (1,2,3,20,).

En nuestro país, una dosis de 3.75 mg se administra cada 28 días pudiéndose ajustar en función de la supresión hormonal.

Existen preparaciones de liberación prolongada de leuprorelina y triptorelina (11,25 mg, que se administran cada 3 meses) y goserelina (10,8 mg cada 3 meses), que han demostrado ser igualmente eficaces. Hay pautas de dosificación como los parches de histrelina (50 mg), que son efectivos por un año, sin embargo no existe evidencia de su utilización en niños (3,4,7,20).

Estos medicamentos deben administrarse de acuerdo a la dosis prescrita a intervalos de tiempo especificados. Habrá estimulación en lugar de supresión, si el intervalo de dosis no se adhiere a la dosis recomendada (20,21).

Para una terapia eficaz, la supresión del eje HHG debe ocurrir dentro de 2 semanas. En las niñas, el tamaño del pecho puede presentar regresión, la menstruación cesa y la mucosa vaginal tiene un color menos intenso (20,21,22).

Puede haber un episodio de sangrado transvaginal debido a la estimulación inicial.

La disminución del volumen ovárico y las dimensiones uterinas durante el tratamiento se pueden demostrar mediante una serie de ecografías de seguimiento. En los varones, los el volumen testicular permanecen estático o disminuye y el crecimiento genital retrocede. (21,22,23).

La progresión del tamaño de los senos o el volumen testicular indica el fracaso del tratamiento. La persistencia del sangrado vaginal sugiere la búsqueda de otro diagnóstico

El tratamiento se traduce en disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente a los niveles apropiados para la edad y la maduración ósea. Niños con edad ósea avanzada en gran medida pueden mostrar desaceleración marcada de su tasa de crecimiento y una detención completa en la tasa de la maduración ósea (1,20,21,22,23).

Se ha establecido mejora en la talla final, sin embargo hay gran variabilidad en serie de estudios reportados en distintos países, probablemente al seguimiento inadecuado de los pacientes dada la complejidad de establecer grupos de control (23,25,27).

Por lo tanto quedan preguntas con respecto al uso óptimo de análogos de GnRH. El Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica convocaron una conferencia de consenso para revisar el uso clínico de la hormona liberadora de gonadotropina y sus análogos en los niños y adolescentes (2).

Se establece que la eficacia de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en relación al incremento de la talla final adulta es indiscutible sólo en pacientes con inicio temprano (niños menores de 6 años) con PPC. No se ha establecido relación directa de evitar cambios psicosociales propios de la pubertad, sin embargo es una de las indicaciones de tratamiento (2,29,30).

- La reproducción y el riesgo metabólico.

Muchos estudios han informado de resultados en la función reproductiva a largo plazo resultados de las niñas tratadas por PPC tratadas con GnRHa (26,28).

Se han analizado la regularidad de los ciclos menstruales, las tasas de embarazo y nacimientos (7,8).

Se ha observado regularidad menstrual y capacidad reproductiva que la población general.

Otro factor a considerar es el riesgo de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), ya que se ha reportado una prevalencia de hasta el 32% en jóvenes que utilizaron análogos de GnRH. Sin embargo no se han establecido factores predictivos como peso al nacer, índice de masa corporal (IMC), y la edad de inicio de pubarca o telarca (8).

Por otra parte, se temía que la terapia con análogos de GnRH pudiera acarrear la presencia de osteoporosis al disminuir la síntesis de esteroides sexuales, factores primordiales para la adquisición del pico de masa ósea. Actualmente se ha podido comprobar que durante el tratamiento aparece una osteoporosis u osteopenia transitorias, que son reversibles, de tal forma que la adquisición final del pico de masa ósea no se ve afectada(27,28).

Agonistas de GnRH y talla final

Los agonistas de la GnRH se consideran el tratamiento de elección para los niños con PPC.

La primera controversia es si el incremento en talla final es real. La mejora sobre la predicción de la misma es una de sus principales indicaciones.

Se ha demostrado mejora en la talla final sobre la talla prevista, pero no sobre la talla diana o epigenética según lo que se ha reportado en estudios previos.

Algunos investigadores, sin embargo, no han reportado ninguna mejora en el pronóstico de la talla final, más aún en niñas cuyo inicio de la pubertad es sólo adelantada (4,7,8,30).

Una controversia relacionada es si el tratamiento es eficaz en la mejora de la talla adulta si los niños comienzan el tratamiento después de 6 años de edad. Mul y colaboradores (cols) y Partsch y cols informaron que los niños tratados antes de 6 años de edad tienen el mayor beneficio en talla final. Paul y cols por su parte informaron mejoría en talla predictiva y cercanía a talla diana en los niños tratados a una edad mediana menor a 5 años. Kletter y cols llegaron a la conclusión de que el tratamiento en las niñas cuya edad al momento del diagnóstico fue mayor de 6 años no tuvieron mejoría en la estatura adulta. No obstante, son varios los autores que han observado mejoría en la talla final sobre la altura predicha en las niñas con inicio de pubertad después de 6 años de edad (3,4,27).

El mejorar el pronóstico de la talla final es uno de los objetivos cruciales del tratamiento. La mayoría de la evidencia concierne a resultado de talla (predicha frente a talla final real) y la edad de inicio de la terapia, pero no existen ensayos aleatorizados y controlados que cuantifiquen el efecto del tratamiento.(30,32).

El método de Bayley-Pinneau se utiliza comúnmente para predecir talla final y es mejor que otros métodos de predicción; sin embargo, en algunos casos, puede sobreestimarla (30,32).

Dicho método se basa en las tablas desarrolladas por Bayley y Pinneau en 1950 y revisada en 1959 sobre la base de evaluación de la edad ósea de acuerdo con los estándares de Greulich y Pyle (anexo 3).

El mayor incremento de la altura se ha observado en pacientes con el inicio de la pubertad antes de los 6 años (ganancia promedio 9 -10cm, pero con la variación entre los estudios. Las niñas con inicio entre los 6 y 8 años comprenden un grupo heterogéneo que puede tener un beneficio moderado que van desde los 4.2 a 5.3cm (32).

Los datos sobre el impacto psicosocial de los pacientes con PPC no tratados no son concluyentes, y si el retraso la pubertad con GnRHa puede mejorar el funcionamiento social es todavía una cuestión abierta.

No se ha establecido una correlación entre la duración del tratamiento y el pronóstico de talla final adulta. Sin embargo, la mayoría de esos niños son tratados por menos de 5 años. Algunos estudios recientemente han sugerido que continuar el tratamiento en las niñas más allá de la edad de los 11 años de edad o más allá de una edad ósea de 12 a 13 años no tienen mejoría en la altura final. Sin embargo, esta conclusión está en desacuerdo con la observación de un incremento en la estatura durante el retardo puberal por efecto del tratamiento con análogos de GnRH (26,29).

Carel y colaboradores mostraron que el 66% de la variabilidad de la talla adulta en niñas tratadas con análogos estaba influida por tres factores: edad ósea antes del tratamiento, talla al final del tratamiento y ganancia de talla después de interrumpir la terapia. Estos datos indican la importancia del crecimiento residual tras suspender el tratamiento y, por ello, no habrá que mantenerlo en exceso (32).

Dado el predominio de la PPC en el sexo femenino existen pocos datos sobre predicción de talla final en pacientes masculinos.

Por otra parte pese a que la adopción es un factor de riesgo establecido para presentar PPC no se ha descrito si es un elemento que contribuye a la respuesta de los análogos de GnRH sobre la talla final (20,21).

En nuestro medio contamos con uno de los análogos de GnRH mas utilizado en la actualidad, el acetato de leuprolide

Acetato de Leuprolide

Es un análogo potente de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que, cuando se administra continuamente y en dosis terapéuticas, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas.

Fisiológicamente, la GnRH se secreta de manera pulsátil, estimulando la producción de gonadotropinas en la glándula pituitaria. Ya se ha comentado que cuando se administran de forma continua, los agonistas de la GnRH (GnRH_a) actúan como un inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Esto se traduce en un aumento transitorio de estimulación de dichas hormonas, para posteriormente presentar una disminución de la hormona luteinizante (LH) y folículo hormona estimulante (FSH), conduciendo a una reducción de niveles séricos testosterona y estradiol a niveles prepuberales, lo cual ocurre en general dentro de 2-4 semanas después del inicio del tratamiento (3,4,22).

La seguridad y eficacia de las formas de depósito del acetato de leuprolide (7.5, 11.25 y 15 mg) habían sido establecidas previamente en los niños con PPC con el inicio de las características sexuales secundarias antes de 8 años de edad en las mujeres y los 9 años de edad en los hombres (24,29).

Sólo unos pocos estudios clínicos en pacientes pediátricos han evaluado la farmacocinética de las formas de depósito de leuprolide; no hay informes anteriores de la farmacocinética del acetato de leuprolide 3-meses depot de 30 mg para tratamiento trimestral.

El Leuprolide exhibe una vida media de eliminación de 3 hr posterior a su administración. Debido a ello, se desarrollaron formulaciones de depósito de acetato de leuprolide para proporcionar la liberación continua del mismo sobre los intervalos de dosificación más largo. (23)

Después de la administración de una única inyección IM de acetato de leuprolide se ha observado que su concentración aumenta en el día 1, lo que indica una rápida liberación inicial que es característica de acetato de leuprolide de las formulaciones de depósito (3,22).

Después del incremento inicial, la concentración plasmática disminuye para llegar a niveles de estado estable y se mantiene constante durante 1 mes

La acumulación de leuprolide se ha informado de que se mínimo después de la administración IM de depósitos de 6 meses (45 mg) en adultos (22).

El muestreo farmacocinético de estudios en niños se lleva acabo generalmente de una manera escasa debido a consideraciones éticas, lo que limita la uniformidad de criterios de inicio y suspensión de tratamiento.

Se ha especulado sobre si la edad al inicio del tratamiento tiene influencia directa sobre la predicción de talla final adulta.

Estudios recientes señalan que no existe influencia directa, debido probablemente a la diversidad de la edad de inicio de la pubertad.

Se ha considerado al avance de la edad ósea como un factor predictivo positivo sobre la influencia en talla final. Esto indica que cuanto mayor es el avance de la edad ósea sobre la edad cronológica menor es el pronóstico de talla final (3,22).

Debido a que los pacientes con una edad ósea avanzada tienen un pronóstico de talla final inferior en el inicio de la terapia, parece que detener el avance de la misma durante la terapia con análogos de GnRH resulta en una mayor ganancia en talla que la altura predicha inicial (4,25,26).

En relación a la suspensión, estudios previos han demostrado que no hay ninguna asociación entre la duración de la terapia y el aumento de la altura después de la terapia, lo cual contrasta con lo establecido en los primeros años de utilización de análogos de GnRH (6,26,32).

Así pues parece razonable no continuar con el tratamiento más allá de los 11 años de edad cronológica en las niñas y 12 en los niños, pudiendo coincidir o no con la edad ósea antes referida.

Con el objetivo de mejorar la talla adulta en pacientes con PPC, se ha especulado con que la adición de otros fármacos (oxandrolona y hormona de crecimiento) mejoraría el resultado de talla final. No obstante, teniendo en cuenta el riesgo beneficio y los costos económicos derivados de la asociación de estos fármacos, a día de hoy, no existe indicación formal de tratamiento concomitante con estos fármacos en este tipo de patología, aunque existe evidencia de mejores resultados al añadir hormona de crecimiento (1,2,8,23).

ANTECEDENTES

Se define a la pubertad precoz (PP) como el fenómeno que conlleva la aparición progresiva de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad en niñas y 9 años en los niños, acompañado de adelanto en la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento (1,2)

Cuando el desarrollo de dicho fenómeno es dependiente de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se considera Pubertad Precoz Central (PPC).

Se ha establecido una prevalencia de 0,2% para niñas y menos del 0,05% para niños. La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica actualmente lleva a cabo un registro nacional de pacientes con pubertad precoz a fin de conocer la epidemiología de esta entidad en nuestro país.

El tratamiento de elección para la PPC en la actualidad es a base de las formas de depósito de los agonistas de la GnRH y su objetivo es mejorar los síntomas clínicos del desarrollo de la pubertad precoz, sus consecuencias psicológicas y los efectos sobre la talla final, factor en el que se ha demostrado a lo largo de los años el efecto terapéutico directo recae sobre la detención de velocidad de crecimiento, existiendo controversia en ello ya que hay evidencia de casos en los que no hay mejoría del pronóstico de la talla, teniendo por otra parte efectos adversos de riesgo metabólico como lo es el incremento del índice de masa corporal (IMC) (1,2).

El mejorar el pronóstico de la talla final es uno de los objetivos cruciales del tratamiento (3,5).

Se ha demostrado mejoría en la talla final sobre la talla prevista, pero no sobre la talla diana o epigenética según lo que se ha reportado en estudios previos.

Algunos investigadores, sin embargo, no han reportado ninguna mejora en el pronóstico de la talla final, más aún en niñas cuyo inicio de la pubertad es sólo adelantada.

Una controversia relacionada es si el tratamiento es eficaz en la mejora de la talla adulta si los niños comienzan el tratamiento después de 6 años de edad.

Mul y colaboradores (cols) y Partsch y cols informaron que los niños tratados antes de 6 años de edad tienen el mayor beneficio en talla final.

Paul y cols por su parte informaron mejoría en talla predictiva y cercanía a talla diana en los niños tratados a una edad mediana menor a 5 años.

Kletter y cols llegaron a la conclusión de que el tratamiento en las niñas cuya edad al momento del diagnóstico fue mayor de 6 años no tuvieron mejoría en la estatura adulta. No obstante, son varios los autores que han observado mejoría en la talla final sobre la altura predicha en las niñas con inicio de pubertad después de 6 años de edad (3,4,7,8).

El mayor incremento de la altura se ha observado en pacientes con el inicio de la pubertad antes de los 6 años (ganancia promedio 9 -10cm, pero con la variación entre los estudios. Las niñas con inicio entre los 6 y 8 años comprenden un grupo heterogéneo que puede tener un beneficio moderado que van desde los 4.2 a 5.3cm (30).

Los datos sobre el impacto psicosocial de los pacientes con PPC no tratados no son concluyentes, y si el retraso la pubertad con GnRHa puede mejorar el funcionamiento social es todavía una cuestión abierta.

No se ha establecido una correlación entre la duración del tratamiento y el pronóstico de talla final adulta. Sin embargo, la mayoría de esos niños son tratados por menos durante 5 años. Algunos estudios recientemente han sugerido que continuar el tratamiento en las niñas más allá de la edad de los 11 años de edad o más allá de una edad ósea de 12 a 13 años no tienen mejoría en la altura final. Sin embargo, esta conclusión está en desacuerdo con la observación de un

incremento en la estatura durante el retardo puberal por efecto del tratamiento con análogos de GnRH (26,29).

Carel y colaboradores mostraron que el 66% de la variabilidad de la talla adulta en niñas tratadas con análogos estaba influida por tres factores: edad ósea antes del tratamiento, talla al final del tratamiento y ganancia de talla después de interrumpir la terapia. Estos datos indican la importancia del crecimiento residual tras suspender el tratamiento y, por ello, no habrá que mantenerlo en exceso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pubertad precoz idiopática es una condición en la que hay aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en los niños y antes de los 9 años en las niñas, por efecto de activación del eje hipotalámico hipofisario gonadal sin causa orgánica identificable. Condiciona adelanto de edad ósea, con aceleración de velocidad de crecimiento y cierre epifisario que desencadena en talla baja.

Los análogos de GnRH constituyen el tratamiento de elección, considerándose desde su aparición tienen mejoría clínica sobre la progresión o regresión de los caracteres sexuales secundarios, así como sobre el pronóstico de la talla final adulta al disminuir la velocidad de crecimiento; sin embargo en la actualidad esto es controversial pues hay estudios en los que se ha visto no modifican efectos sobre la talla, incrementando además el riesgo de ganancia de peso y por ende de IMC.

Por otra parte no se cuenta con publicaciones en la República Mexicana que describan las características que se asocian a un mejor pronóstico sobre la talla final adulta en pacientes tratados con leuprolide.

Por lo anterior nos realizamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a la respuesta adecuada con leuprolide sobre la talla final adulta en pacientes pediátricos con pubertad precoz central?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

Como consecuencia de la activación temprana de eje hipotalámico hipofisiario gonadal los niños con pubertad precoz idiopática pueden tener pronóstico reservado de la talla final adulta debido a la aceleración de crecimiento, cierre epifisiario y adelanto en edad ósea. Un diagnóstico y tratamiento oportunos se considera mejoran ganancia de talla final, sin embargo esto no es uniforme. No se han establecido cuales son los factores involucrados en ello.

Trascendencia

El conocer puntual y objetivamente los factores que se asocian a la respuesta con leuprolide sobre la talla final adulta en pacientes con PPC permitirá evaluar la necesidad de tratamiento considerando riesgo y beneficio del mismo, individualizando el manejo integral del paciente con el afán de mejorar pronóstico en su condición clínica.

Factibilidad

El servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMNO cuenta con una población de pacientes con pubertad precoz central.

No se cuenta con descripciones que permitan evaluar el efecto de los análogos de GnRH sobre el pronóstico de la talla final adulta en PPC, ni los factores que se asocian a una buena respuesta.

Existen métodos de predicción de talla final, siendo el de Bayley-Pinneau el más aceptado en PPC. Para su evaluación se requiere de determinación de edad ósea, establecida mediante gráficos de Greulich y Pyle.

Asimismo, en la UMAE, Hospital de Pediatría de CMNO existen los recursos humanos y la infraestructura para la determinación de la relación de eficacia del leuprolide y la predicción de talla final adulta en niños con PPC.

Vulnerabilidad

Al ser un estudio transversal no es posible establecer los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de PPC. Asimismo no se evaluará de manera integral el riesgo metabólico puesto que no se cuenta con determinaciones basales de glucosa, insulina y perfil de lípidos previos a inicio de tratamiento con leuprolide en todos los niños con PPC.

No es posible evaluar el estudio en pacientes con edad ósea menor a 6 años de edad, dado que el método de predicción de Bayley Pinneau no lo permite.

HIPÓTESIS

Los factores que más frecuentemente se asocian a buena respuesta sobre la talla final adulta en pacientes con pubertad precoz central tratados con leuprolide son la edad de inicio de tratamiento y la detención de velocidad de crecimiento.

OBJETIVOS

General

Evaluar los factores asociados a la respuesta adecuada de leuprolide sobre la talla final adulta en pacientes pediátricos con Pubertad Precoz Central (PPC).

Específicos

1. Evaluar la respuesta del tratamiento de leuprolide sobre la velocidad de crecimiento a los 6 meses de administración en niños con PPC.
2. Identificar la respuesta del tratamiento de leuprolide sobre la velocidad de crecimiento a los 12 meses de administración en niños con PPC.
3. Evaluar la predicción de talla final mediante índice de Bayleau-Pinneau posterior a efecto 12 meses de tratamiento con leuprolide
4. Establecer la asociación entre la administración de leuprolide a los 6 y 12 meses de tratamiento con el incremento en índice de Masa Corporal (IMC)
5. Identificar los factores asociados al grado de acercamiento a la talla esperada según el método de predicción de Bayley-Pinneau.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Retrospectivo comparativo

Universo

Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central atendidos la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO tratados con leuprolide.

Temporalidad

El estudio se llevó a cabo con pacientes manejados en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014 en la consulta externa de Endocrinología pediátrica.

Cálculo de tamaño de muestra

De acuerdo a la fórmula de comparación entre dos proporciones en base a porcentaje descrito de pacientes tratados con análogos de GnRH que tienen mejoría en talla final adulta, 60% en forma global.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(k)}{(p_1 - p_2)^2}$$

p 1: Porcentaje de niños (as) que no mejoran predicción de talla final adulta (0.40);

p2: Complemento de p1 (0.60);

q1: Porcentaje de niños (as) que si mejoran predicción de talla final adulta (0.60);

q2: Complemento de p2 (0.40).

Grupo 1: Pacientes portadores de pubertad precoz central manejados con leuprolide que no mejoran predicción de la talla final adulta en base al índice de Bayley-Pinneau,

Grupo 2: Pacientes portadores de pubertad precoz manejados con leuprolide que si mejoran predicción de la talla final adulta en base al índice de Bayley-Pinneau.

Se calcula una muestra de 74 pacientes.

Sin embargo en un censo realizado en 2013 en nuestro servicio se reportaron sólo 57 pacientes con PPC por lo que consideramos a la totalidad de ellos en nuestro estudio. No obstante solo 31 pacientes cumplieron criterios de inclusión para su estudio, por lo que son los que aquí se analizan.

Criterios de selección

Inclusión

- Edad cronológica de 4 a 16 años.
- Edad ósea mínima de 6 años.
- Prueba de estimulación con análogo de GnRH tipo leuprolide positiva.
- Control en la consulta semestral mínimo por 1 año
- Abordaje diagnóstico completo con edad ósea, niveles de gonadotropinas.
- Ecosonograma pélvico en sexo femenino

No inclusión

- Pacientes con edad ósea menor a 6 años.
- Pacientes portadores de pubertad precoz periférica.
- Expedientes incompletos.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Peso al nacimiento	Cualitativa	Nominal	Peso bajo para edad gestacional/Peso o adecuado/Peso grande	Cantidad de masa al nacimiento expresado en kilogramos (kg) 1.Peso menor a 2.5 kg 2.Peso 2.5 a 3.5 gr 3.Peso mayor a 3.5 gr
Semanas de gestación al nacimiento	Cualitativa	Nominal	Pretérmino/ Término	Tiempo transcurrido desde el inicio de la gestación hasta su nacimiento expresado en semanas 1.Edad gestacional

				menor a 37 semanas 2.Edad gestacional mayor a 37 semanas
Lactancia materna	Cualitativa	Nominal	Si/No	Alimentación a seno materno 1.Si (Tiempo en meses) 2.No
Ablactación	Cuantitativa	Continua	Meses	Edad en meses de inicio de alimentación no láctea
Peso	Cuantitativo	Continua	Kg	Masa de una persona
Talla	Cuantitativo	Continua	Cm	Longitud de una persona de la cabeza a los pies
Talla Diana	Cuantitativo	Continua	Cm	Cálculo de talla adulta mediante la siguiente fórmula: Talla diana niños = $\frac{(\text{talla padre} + \text{talla madre}) + (13)}{2}$ Talla diana niñas = $\frac{(\text{talla padre} + \text{talla madre}) - (13)}{2}$

Indice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativo	Continua	m 2	Relación entre peso y talla de un individuo
Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico de la pubertad precoz
Estadio puberal de Tanner en género femenino	Cualitativa	Ordinal	I, II, III o IV	<p>1.Areola y pezón a nivel de la piel; no vello púbico,</p> <p>2.Botón mamario, pezón y areola elevados; vello púbico escaso no rizado sobre labios mayores</p> <p>3.Aumento y elevación de pezón y areola; vello rizado, basto y oscuro sobre el pubis</p> <p>4.Areola y pezón sobreelevado sobre la mama; vello púbico tipo adulto, no extendido a muslos</p>

				5.Pecho adulto, areola no sobreelevada; vello adulto hasta zona medial de muslo.
Estadio puberal de Tanner en género masculino	Cualitativa	Ordinal	I,II,III,IV o V	I.Volumen testicular menor 3 cc; ausencia de vello púbico. II.Volumen testicular de 4 a menos de 10 cc; vello púbico escaso en pubis III.Volumen testicular de 10 a 15cc; vello púbico rizado sobre pubis y escroto IV.Volumen testicular mayor de 16cc; vello rizado abundante sin extensión a muslos. V.Volumen testicular mayor a 20cc; vello púbico rizado que se extiende a muslos.
Velocidad de crecimiento	Cuantitativa	Continua	cm / mes	Talla actual-Talla cita previa /tiempo

				trascendido en meses
Edad ósea	Cuantitativa	Continua	Años	Estimación de edad en años de la masa ósea mediante gráficos de Greulich y Pyle
Glucemia	Cualitativa	Nominal	Normal Anormal	Niveles de glucosa en sangre medidos en mg/dL Normal: Menor a 100mg/dL Anormal: Mayor a 100mg/dL
Colesterol de alta densidad (HDL)	Cuantitativa	Nominal	Normal Anormal	Niveles en sangre de lipoproteínas del alta densidad expresados en mg/dL. Normal: Mayor a 40mg/dL Anormal: Menor a 40mg/dL
Colesterol de baja densidad (LDL)	Cuantitativa	Nominal	Normal Anormal	Niveles en sangre de lipoproteínas de baja densidad expresados en mg/dL Normal: Menor a 130mg/dL Anormal: Mayor a

				130mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa	Nominal	Normal Anormal	Nivel en sangre de acilgliceroles expresados en mg/dL. Normal: Menor a 130mg/dL Anormal: Mayor a 140mg/dL
Hormona folículo estimulante (FSH)	Cuantitativa	Nominal	Puberal Prepuberal	Niveles en sangre de hormona folículo estimulante expresados en mUI/ml. Prepuberal: 0.4 a 3 mUI/mL Puberal: Mayor a 3mUI/mL
Hormona Luteinizante (LH)	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Niveles séricos de hormona luteinizante (LH) expresados en Mui/ml Prepuberal: Menor a 0.5 mIU/ml Puberal: Mayor a 0.5 mIU ml
Estradiol	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Nivel sérico de hormona sexual femenina

				determinado mediante en pg/ml: Prepuberal: Menor a 16 pg/ml Puberal: Mayor a 16 pg/mL
Testosterona	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Nivel sérico de hormona sexual masculina en ng/dL Prepuberal: Menor a 30ng/dL Puberal: Mayor a 30ng/dL
Longitud uterina	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Tamaño y volumen uterino por valoración ecocardiográfica: -Mayor a 31 mm en niñas menores de 6 años -Mayor a 38 mm en niñas entre 6 y 8 años
Volumen ovàrico	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Volumen calculado en cm ³ de ambos ovarios mediante técnica de ultrasonido -Prepuberal: Menor 2 cc -Puberal: 2cc o más

Estrategia de trabajo

Los niños con Pubertad Precoz Central se registran en un censo que se actualiza de manera mensual.

El tesista determinó la inclusión de los pacientes que reúnen las características para el estudio, considerando las variables demográficas, el tiempo de evolución en años de la enfermedad, la edad ósea estimada mediante atlas de Greulich y Pyle y la predicción de talla final por método de Bayleu Pinneau.

Se revisaron expedientes registrando variables en hoja de recolección de datos.

Las determinaciones bioquímicas de hormonas Folículo-Estimulante, Luteinizante (LH), estradiol y testosterona se procesaron mediante técnica de radioinmunoanálisis (RIA).

Las radiografías para valoración de edad ósea se realizaron por técnicos radiólogos en turno matutino y vespertino.

Recursos

Humanos

- Tesista. Dr Jorge David López Palomera. Residente de segundo año de la Sub- especialidad de Endocrinología Pediatría
- Director de tesis. Dra. Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinólogo Pediatra adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMNO
- Niños con pubertad precoz idiopática atendidos en el al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMNO

Materiales

- Hojas, bolígrafos, computadora, impresora
- Rayos X....
- Software Microsoft Office, Windows XP (Word, Excel y Power Point)
- SSPS/PC versión 20

Aspectos éticos

- Se trata de un estudio de orden retrospectivo, únicamente implica la revisión y captura de datos a través de un expediente clínico de los pacientes seleccionados.
- Se considera con lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley. Según esta ley se considera un estudio sin riesgo por lo que no amerita consentimiento bajo información.
- El estudio fue elaborado bajo los lineamientos internacionales de investigación establecidos en la declaración de Helsinki en 1969 de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- Los resultados únicamente serán con fines de investigación Se respetará la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes.
- El protocolo fue sometido a revisión del Comité Local de Investigación en salud (CLIS 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Análisis estadístico

- Las variables cualitativas se analizaron a través de estudios descriptivos con frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas se analizaron de acuerdo a la curva de distribución asimétrica de los datos misma que se determinará con la prueba de Kosmovorov Smirnof.
- Se utilizan medianas y rangos en caso de curva no simétrica
- Medias y desviación estándar en caso de curva simétrica
- Estadística inferencial de variables cualitativas con chi cuadrada
- La estadística inferencial se realizó de acuerdo a la curva de distribución de datos numéricos:
- Las variables con curva no simétrica se utiliza U de mann Whitney
- La asociación de los factores relacionados se determina con razón de momios (OR)
- El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS 21.0 para Windows
- Los resultados se presentan en tablas y gráficos

RESULTADOS

Se estudiaron a 31 pacientes con Pubertad Precoz Central (PPC) tratados con leuprolide en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014 en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica, mediante la evaluación de expedientes clínicos valorando condición clínica, de laboratorio y gabinete al inicio, a los 6 meses y 12 meses posteriores a tratamiento.

Se calculó talla predictiva en centímetros por el método de Bayley Pinneau al inicio y a los 12 meses con efecto de leuprolide, con lo que se divide a los pacientes en dos grupos según la mejoría de predicción en talla final.

La Tabla 1 nos muestra la distribución de los pacientes con PPC que mostraron mejoría en predicción de talla final posterior a 12 meses de tratamiento con leuprolide, así como los que no mostraron mejoría. El 91.6% de los pacientes corresponden al sexo femenino.

Un total de 13 pacientes (42%) mostró mejoría en cálculo de índice predictivo de talla, en tanto que 18 pacientes (58%) no mostraron mejoría.

Tabla 1: Predicción de talla final en pacientes con PPC tratados con leuprolide, distribución por género.

	Predicción de Talla con Mejoría	Predicción de Talla sin Mejoría	Total	
	N = 13 (42%)	N = 18 (58%)	N= 31 (100%)	Valor p
				0.127
Sexo	Masculino	0	3	
	n (%)		(16.6%)	(9.6%)
	Femenino	13	15	28
	n (%)	(100%)	(83.4%)	(91.4%)

Se analizaron los antecedentes perinatales tales como prematuridad y peso al nacimiento. La mayoría de los pacientes fueron de término y de un peso adecuado para su edad gestacional. No se encontró relación con la predicción de talla final.

Tabla 2. Antecedentes perinatales en niños con PPC tratados con leuprolide

Antecedentes perinatales	Predicción de talla Con mejoría N=13	Predicción de talla sin mejoría N=18	Valor p
Semanas de gestación			
Menor a 37 SDG, n (%)	2 (15.3%)	5	0.293
37 a 40 SDG , n (%)	11 (84.7%)	13	0.85
Peso al nacimiento			
Menor a 2.5 kg, n (%)	2 (15.3%)	6	0.83
2.5-3.5 kg, n (%)	11 (84.7%)	12	1.00
Más 3.5 kg, n (%)	0	0	

SDG: Semanas de gestación.

Se estudiaron los antecedentes familiares en ambos padres en relación a edad, y antecedentes puberales tales como menarca en la madre y retardo de crecimiento en el padre. Se calculó Talla Blanca Familiar (TBF) por método de Tanner, registrando mediana y rango, la cual fue superior en el grupo de pacientes que no mejoraron predicción de talla.

Lo anterior se registra en la Tabla 3, donde observamos no hay relevancia en significado estadístico con valor de p mayor a .05.

Tabla 3. Antecedentes familiares y TBF en niños con PPC tratados con leuprolide.

Antecedentes Familiares	Predicción de Talla con Mejoría N=13	Predicción de Talla Sin Mejoría N=18	Valor p
MADRE			
Edad años, mediana	28	28.5	.622
(Rango)	(22-37)	(22-47)	
Menarca años, mediana (rango)	10 (8-15)	11 (9-14)	.489
Talla cm, mediana (rango)	153 (148-164)	158 (150-167.2)	.022
PADRE			
Edad años, mediana (rango)	29 (23-64)	33 (25-45)	.086
RCC			
Sí, n (%)	2 (15.3%)	8 (44.4%)	.127
No, n (%)	11 (84.7%)	10 (55.6%)	
Talla cm, mediana	168	169	.417
(rango)	(155-179)	(162-189)	
TBFcm mediana	155	158	.062
(Rango)	(146-160)	(152-177)	

RCC: Retardo Constitucional de Crecimiento
TBF: Talla Blanco Familia

La Tabla 4 establece el motivo de consulta mas común , siendo la telarca las más frecuente en ambos grupos. No se encontró significancia estadística en relación a la mejoría de predicción de talla con las distintas manifestaciones de desarrollo puberal.

Tabla 4: Motivo de consulta en niños con PPC tratados con leuprolide

Motivo de consulta	Predicción de talla	Predicción de talla sin mejoría	Valor p	Total
	Con mejoría N=13	N=18		
			0.66	
Telarca, n (%)	6 (46.2%)	10 (55.5%)		
Pubarca, n (%)	4 (30.8%)	6 (33.3%)		
Menarca, n (%)	3 (23%)	2 (11.2%)		
Total	13	18		31

Se realizó evaluación antropométrica mediante la determinación de peso, talla e índice de Masa Corporal (IMC) al inicio del tratamiento así como a los 6 y 12 meses. Se establecieron medidas de tendencia central (mediana) y rango en ambos grupos. No se encuentra significancia estadística al analizar variables antropométricas con respuesta positiva a la predicción de talla.

El IMC mostró incremento relativo en 4 pacientes del grupo con mejoría en predicción de talla, así como en 6 del grupo que no mostró mejoría. Al establecer asociación no existe significancia estadística, con un OR de 1.66 (0.07-37.72).

En la tabla 5 se registran dichas variables.

Tabla 5. Evaluación antropométrica al inicio, a los 6 y 12 meses posteriores a tratamiento con leuprolide en niños con PPC.

	Predicción de talla Con mejoría N=13	Predicción de talla sin mejoría N=18	Valor p
Basal			
Edad en años, mediana (rango)	5 (7-12)	6.4 (5-8)	.068
2 a 4 años, n (%)	6 (46.2%)	3 (16.6%)	
5 a 7 años, n (%)	7 (53.8%)	11 (61.1%)	
8 años o mas, n (%)	0	4 (30,7%)	
Talla en cm, mediana (rango)	113.6 (98-131)	124.5 (113-149)	.006
Peso en kg, mediana (rango)	20.5 (15-32)	25.3 (18.4-45)	.062
IMC basal	16.8 (13.8-21.7)	16.3 (14-24.5)	.417
Desnutrición, n (%)	1 (7.6%)	0	
Peso ideal n (%)	7 (53.8%)	13 (72.2%)	
Sobrepeso, n (%)	4 (30.7%)	3 (26.6%)	
Obesidad, n (%)	1 (7.6%)	2 (11.15)	
Valores 6 meses			
Talla en cm, mediana (rango)	116.4 (100-136)	127 (116-152)	.012
Peso en kg, mediana (rango)	23 (16-34.5)	27 (20.6-47)	.798
IMC	17.4 (14.8-20.3)	16.7 (14.2-25)	.953
Desnutrición n (%)	0	0	
Peso ideal, n (%)	8 (61.5%)	12 (66.6%)	
Sobrepeso, n (%)	4 (30.7%)	4 (22.2%)	
Obesidad, n (%)	1 (7.6%)	2 (11.1%)	

Valores 12 meses			
Talla en cm, mediana (rango)	119 (109-140)	130.4 (118.6-157)	.025
Peso en kg, mediana (rango)	28.5 (19.8-45)	28.9 (20-53)	.097
IMC	17.6 (13-20.4)	17.4 (13.5-24.1)	.567
Desnutrición n (%)	0	0	
Peso ideal, n (%)	6 (46.1%)	9 (50%)	
Sobrepeso, n (%)	5 (38.4%)	6 (33.3%)	
Obesidad, n (%)	2 (15.3%)	3 (16.6%)	

En la tabla 6 determinaciones basales de gonadotropinas al momento de diagnóstico, así como respuesta a prueba de estimulación con leuprolide y control posterior a los 6 y 12 meses de tratamiento. En ambos grupos se mostró supresión en controles a los 6 y 12 meses en la mayoría de los pacientes. Por tal motivo no se encontró asociación significativa como factor asociado a mejoría en predicción de talla final adulta.

Los niveles de estradiol se reportan en la tabla 7; de igual manera no se encontró asociación. Em la mayoría de los pacientes se reportó en nivel puberal pese a normalidad en gonadotropinas basales.

Tabla 6: Niveles de gonadotropinas basales, post estimulación y controles subsecuentes a los 6 y 12 meses en niños con PCC tratados con leuprolide.

Gonadotropinas	Predicción de talla Con mejoría N=13	Predicción de talla sin mejoría N=18	Valor p
Basal, mediana (rango)			
FSH, mediana (rango)	1.2 (0-5.7)	1.4 (0.4-5.3)	0.293
LH, mediana (rango)	0.15 (0-1.2)	0.3 (0-9.4)	0.85
Prueba de estimulación			
FSH, mediana (rango)	13.7 (2.6-45.3)	10.4 (4.7-28.2)	0.83
LH, mediana (rango)	3.6 (1.4-4.4)	3.7 (2.5-7)	1.00
6 meses			
FSH, mediana (rango)	0.66 (0.2-1.9)	0.7 (0-2.3)	0.54
LH, mediana (rango)	0.3 (0-1.3)	0.2 (0-1,24)	0.82
12 meses			
FSH, mediana (rango)	0.6 (0.13-4.6)	1.05 (0.4-2.9)	0.29
LH , mediana (rango)	0.2 (0-1.25)	0.3 (0-1.3)	0.89

Tabla 7: Niveles de estradiol basales, post estimulación y controles subsecuentes a los 6 y 12 meses en niños con PCC tratados con leuprolide.

Niveles de Estradiol (pg/mL)	Predicción de talla	Predicción de talla sin mejoría	Valor p
	Con mejoría N=13	N=15	
Basal, mediana (rango)	18.8 (9.6-47.2)	17.6 (4.3-68.4)	0.525
Prueba de estimulación	36 (25-75)	43.4 (25-68.4)	0.43
6 meses	5 (4.6-34.5)	16.3 (10.7-54)	.001
12 meses	13 (0.2-33.3)	11.8 (4-31)	0.79

Se evaluó la edad ósea de los pacientes al realizar el diagnóstico, así como en citas subsecuentes a los 6 y 12 meses. Se registró adelanto mayor a 1 hasta mayor a 3 años; se observa que el porcentaje de pacientes con edad ósea adelantada inferior a 2 años es mayor en el grupo de pacientes con mejoría en predicción de talla, sin embargo al establecer asociación estadística no hay significancia. Esto se registra en la tabla 8.

Tabla 8. Edad ósea inicial y subsecuente a los 6 y 12 meses en niños con PCC tratados con leuprolide.

Edad ósea (años)	Predicción de talla	Predicción de talla sin mejoría	Valor p
	Con mejoría N=13	N=18	
Basal, mediana (rango)	8.03 (6-12)	8.2 (7-12)	0.22
6 meses	9 (6-12)	9.3 (7-14)	0.34
12 meses	9 (6-13)	10.4 (7.5-15)	0.42
Adelanto en edad ósea			
1 año, n (%)	4 (30.7%)	2 (11.2%)	
2 años, n (%)	6 (46.1%)	9 (50%)	
3 o más, n (%)	3 (21.4%)	7 (38.8%)	

Se evaluaron características de ultrasonido pélvico reportados al inicio de tratamiento y 12 meses posteriores. Se analizaron variables de longitud uterina y volumen ovárico derecho e izquierdo, así como presencia de quistes ováricos como posibles factores asociados a mejoría en predicción de talla. Los reportes de mediana y rango fueron similares en ambos grupos, sin traducir significado estadístico en valor de p. En ambos grupos se demostró disminución relativa de las variables antes descritas en ultrasonido de control a los 12 meses.

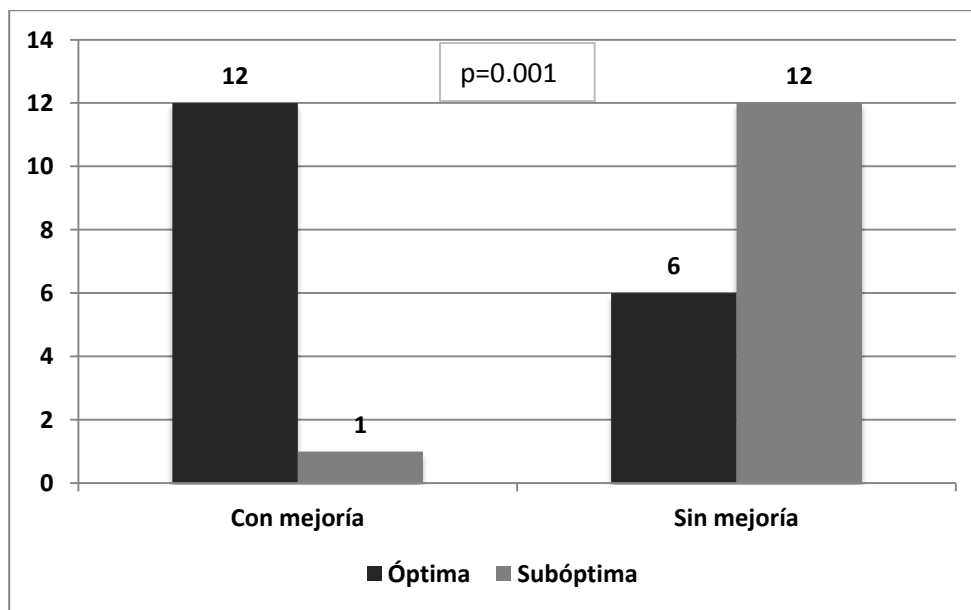
Tabla 9. Dimensiones de útero y ovarios en ultrasonido pélvico en pacientes con PPC tratados con leuprolide.

Ultrasonido Pélvico	Predicción de talla Con mejoría N=13	Predicción de talla sin mejoría N=15	Valor p
Inicial			
Longitud uterina, mediana (rango)	3.2 (2.3-3.6)	3.4 (2.8-4))	0.201
Vol ovárico der, mediana (rango)	1.8 (0.8-3.2)	1.9 (1-2.8)	0.254
Vol ovárico izq, mediana (rango)	1.4 (1-2.6)	1.7 (0.8-2.4)	0.27
Quistes ovario derecho			
Sí, n (%)	9 (69,2%)	9 (60%)	1.1
No, n (%)	4 (30.8%)	6 (40%)	
Quistes ovario izquierdo			
Sí, n (%)	6 (46.1%)	5 (33.3%)	.488
No, n(%)	7 (53.9%)	10 (66.7%9	
12 meses			
Longitud uterina, mediana (rango)	2.8 (1.8-3.4)	3.2 (2.2-6.8)	.052
Vol ovárico der, mediana (rango)	1.5 (1-2.7)	1.8 (0.6-2.6)	
Vol ovárico izq, mediana (rango)	1.3 (0.8-2.3)	1.7 (0.7-2.3)	

El estadio puberal al inicio de tratamiento, así como progresión y/o regresión 6 y 12 meses después de tratamiento con leuprolide se muestra en la tabla 10 ; inicialmente la mayor frecuencia de etapa de Tanner fue de II; la mayoría de los pacientes no progresaron a otra fase en los primeros 6 meses de farmacoterapia; ninguno progresó a desarrollo puberal completo.

La velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses se clasificó como óptima y subóptima según la centila correspondiente a cm/año para determinado grupo de edad y género. Llamó la atención que en el grupo de pacientes en los que no hubo mejoría sobre predicción de talla final adulta el 66.6% tuvo una velocidad de crecimiento subóptima más evidente en los primeros 6 meses de tratamiento. Esto con un nivel de p que traduce significancia estadística.

Gráfico 1: Velocidad de crecimiento y predicción de talla final en niños con PPC tratados con leuprolide tras 6 meses de tratamiento.



Asimismo se mostró velocidad de crecimiento subóptima a los 12 meses en pacientes que no mostraron mejoría en predicción de talla; se establece una asociación estadísticamente significativa definida por valor de p de .034.

Gráfico 1: Velocidad de crecimiento y predicción de talla final en niños con PPC tratados con leuprolide tras 12 meses de tratamiento.

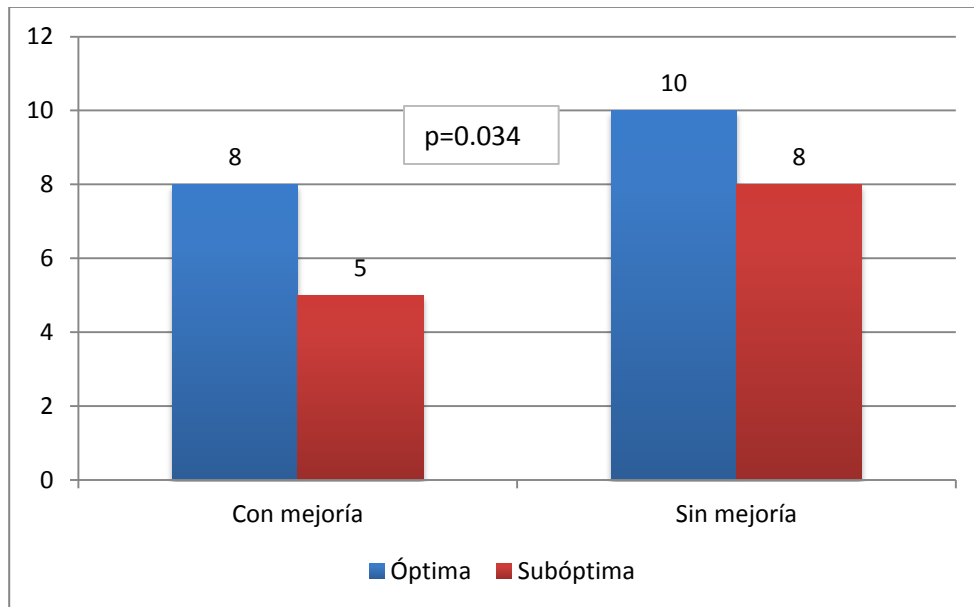


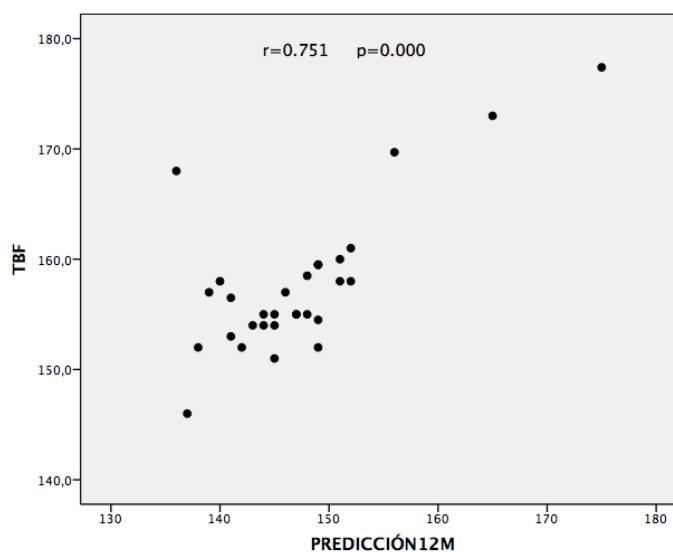
Tabla 10: Estadio puberal y velocidad de crecimiento en pacientes con PPC tratados con leuprolide

Estadio puberal (mamario-testicular)	Predicción de talla	Predicción de talla sin mejoría	Valor p
	Con mejoría N=13	N=18	
Inicial			.170
Tanner			
I, n (%)	4 (30.7%)	2 (11.1%)	
II, n (%)	9 (69.2%)	13 (72.2%)	.
III, n (%)	0	3 (16.6%)	
IV, n (%)	0	0	
6 meses			.102
I, n (%)	2 (15.3%)	3 (16.6%)	
II, n (%)	11 (84.6%)	12 (66.6%)	
III, n (%)	0	3 (16.6%)	
IV, n (%)	0	0	
12 meses			,235
I, n (%)	0	0	
II, n (%)	13 (100%)	8 (44.4%)	
III, n (%)	0	10 (55.6%)	
IV, n (%)	0	0	
Velocidad de crecimiento 6 m			.001
Óptima n (%)	12 (92.3%)	6 (33.4%)	
Subóptima n(%)	1 (6.7%)	12 (66.6%)	

Velocidad de crecimiento 12 m		.034
Óptima, n (%)	8 (61.5%)	10 (55.6%)
Subóptima, n (%)	5 (38.5%)	8 (44.4%)

Al establecer correlación entre predicción de talla final adulta a los 12 meses de tratamiento con leuprolide y la talla blanco familiar se encontró asociación estadística francamente significativa entre ambas lo que establece que la predicción de talla final adulta depende en gran medida de potencial de talla heredado de ambos padres.

Gráfico 3. Correlación entre talla blanco familiar y predicción de talla por Bayley Pineau tras 12 meses de tratamiento con leuprolide



DISCUSIÓN

Se ha especulado que la edad de inicio de tratamiento es el factor principal que repercute en mejoría de pronóstico en talla final adulta en pacientes con PPC. Sin embargo no se ha establecido de manera clara y la variabilidad en las consideraciones de diversos estudios en torno al tema es amplia.

En este estudio transversal analítico se analizaron factores que pueden asociarse a respuesta positiva sobre talla final adulta en pacientes con PPC. Para ello se recurrió al método de predicción de talla más aceptado para dicha entidad, el de Bayley Pinneau, mediante el cual se calcularon predicciones de talla al inicio y a los 12 meses de tratamiento con leuprolide.

Inicialmente se tenía calculada una muestra de 56 pacientes, sin embargo se analizaron un total de 31 con apego a criterios de inclusión y expedientes clínicos completos. Todos ellos con tratamiento a base de análogo de GnRH tipo leuprolide.

Un total de 13 pacientes (42%) mostró mejoría en predicción de la talla por cálculo de Bayley Pinneau, en tanto que un total de 18 (58%) no mostró mejoría.

Se analizaron antecedentes perinatales tales como prematuridad y peso al nacimiento, esto considerando la posibilidad de incremento en la incidencia de pubertad precoz en prematuros ante mayor prevalencia de que manifiesten minipubertad. Si bien es cierto este factor no se ha establecido en estudios previos como factor predictor de respuesta sobre talla final adulta, consideramos importante su inclusión. En nuestro estudio se observó que la mayoría de los pacientes fueron de término, con un peso adecuado para su edad gestacional, no encontrándose relación estadísticamente significativa en este sentido (2,10.19).

Por otra parte, en lo que respecta a la evaluación inicial del paciente en su abordaje diagnóstico se estudió la aparición de brote puberal en ambos grupos, no asociándose a efecto significativo sobre predicción de talla final.

Los antecedentes familiares tales como la menarca, el retardo constitucional de crecimiento y la talla blanco familiar no tuvieron diferencias a considerar en ambos grupos. En relación a ello es importante señalar se conoce que la prevalencia de PPC es más elevada en algunas razas y que se han descrito algunos casos familiares. Así, De Vries y colaboradores estudiaron los casos familiares de PPC entre todos los diagnosticados de causa idiopática observando una frecuencia del 27,5%. Se ha sugerido un patrón de herencia autosómica dominante. No obstante, se considera esto es más común en varones. En nuestro estudio solo correspondieron a un total de 3 pacientes por lo que no se establece tal relación. No hubo significancia estadística en mejoría de predicción de talla final (5,10, 18).

En lo que corresponde a la evaluación del posible incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) se analizó de manera cuantitativa mediante determinación de mediana y rango, así como cualitativa en relación a la clasificación de la OMS registrando número de pacientes en estado de desnutrición, peso ideal, sobrepeso y obesidad. Se registró un leve incremento del IMC en ambos grupos de pacientes, sin embargo al establecer asociación con el efecto de mejoría en predicción de talla final adulta resultó estadísticamente no significativa. En este sentido existen publicaciones que documentan incremento de IMC, sin embargo hay discrepancia pues se afirma los pacientes efectivamente tienen un IMC superior a la población promedio, pero se considera esto es al inicio del diagnóstico, no existiendo hasta el momento evidencia fiable de su incremento (10, 13, 22).

Al analizar los niveles de gonadotropinas se observó predominio en la elevación basal de los niveles de FSH, no así de LH en el momento del diagnóstico. La elevación de las mismas ante prueba de estimulación con

leuprolide fue similar en ambos grupos, no existiendo asociación estadísticamente significativa en predicción de pronóstico de talla final.

Tal y como lo establece la literatura los niveles de FSH y LH se mantuvieron en rangos prepuberales a los 6 y 12 meses de tratamiento; por otra parte los niveles de estradiol también mostraron supresión en la mayoría de los pacientes (17,18,21).

Aunque los niveles de gonadotropinas se relacionan con la progresión puberal no se ha demostrado que su nivel en rango prepuberal en una determinación basal signifique supresión eficaz de eje gonadotropo; la regresión o no progresión puberal se considera el principal factor a considerar. No se ha descrito su papel como factor predictor en predicción de talla final adulta; en nuestro estudio no se establece relación con significancia estadística (17,18,21).

La edad ósea fue determinada mediante método de Greulich y Pyle, en cita de diagnóstico, a los 6 y 12 meses posteriores a tratamiento con leuprolide. Su valoración es fundamental en el seguimiento de pacientes con PPC ya que constituye unos de los factores de pronóstico de talla final. Ayuda a diferenciar una variedad de progresión rápida de una variante benigna basado en el grado de maduración. Se considera que su avance en más de 2 años compromete en mayor medida la talla final. En este estudio una edad ósea adelantada en 3 o más años se presentó con mayor frecuencia en los pacientes que no mostraron mejoría en predicción de talla final. Sin embargo no se mostró una asociación significativa entre estas variables. El tamaño de muestra, así como la falta de seguimiento a largo plazo, más allá de los 24 meses pueden considerarse como factores que contribuyen a esta conclusión (4,20,23,25,30).

Por otro lado, la velocidad de crecimiento se vio comprometida en mayor medida en el grupo de pacientes que no mostraron mejoría en predicción de talla final, de manera más evidente a los 6 meses de tratamiento, con una relación estadísticamente significativa; esto concuerda con lo ya demostrado en publicaciones previas que establecen que el tratamiento se traduce en disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente a los niveles apropiados para la edad y la maduración ósea. Niños con edad ósea avanzada en gran medida

pueden mostrar desaceleración marcada de su tasa de crecimiento y una detención completa en la tasa de la maduración ósea. Sin duda el seguimiento de los pacientes hasta la suspensión del tratamiento es fundamental para establecer dicha asociación, ya que la discordancia de distintos autores en relación a la duración del tratamiento es amplia, ya que se ha discutido es innegable la mejoría en predicción de la talla, sin embargo el hecho de perpetuar el tratamiento la compromete. Por tal motivo es necesaria la realización de estudios que analicen a fondo el comportamiento clínico y bioquímico desde al inicio hasta la suspensión del tratamiento con análogos de GnRH para efectos de pronóstico en talla final , ya que no hay tal evidencia cuando se trata de comparar los efectos de los mismos en las distintas edades dependiendo de la duración de su administración (21,23,25).

CONCLUSIONES

La pubertad precoz central (PPC) puede comprometer la talla final adulta al cursar con aceleración de crecimiento y cierre temprano de cartílago epifisiario. El tratamiento con análogos de GnRH como el leuprolide se considera una opción terapéutica eficaz.

La detención de la velocidad de crecimiento tras administración de leuprolide se relaciona con empeoramiento de talla final adulta.

La edad de inicio de tratamiento con leuprolide se considera como un factor que contribuye a mejora de talla final adulta en niños con PPC, siendo controversial, no existiendo un punto de corte para considerar inicio o suspensión de tratamiento.

El índice de Masa Corporal (IMC) es relativamente más alto en pacientes con PPC, pero no se ha demostrado su incremento posterior a la administración de leuprolide.

Es fundamental la realización de estudios controlados a fin de conocer con exactitud el efecto de la respuesta de leuprolide sobre talla final adulta en niños con PPC, sin embargo la complejidad de la patología y su asociación a trastornos de entorno biopsicosocial no lo han permitido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menon N, Vijayakumar M. Precocious Puberty, perspectives on diagnosis and management. *Indian Journal of Pediatrics*; 2014 81(1):76–83
2. Carel Jean Claude, MD, Eugster E MD, et al. Consensus Statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009
3. Mostafa Nael, Hosmane B, et al. Pharmacokinetic and exposure response analyses of Leuprolide following administration of Leuprolide Acetate 3-month depot formulations to children with Central Precocious Puberty. *Clinical Drug Investigation*, 2014; 441–448
4. Chiocca Elena, Dati E et al. Central Precocious Puberty: Treatment with Triptorelin 11.25 mg. *The Scientific World Journal*, vol 56, 2012
5. Bajpai A, Menon P. Precocious puberty. In: *Pediatric Endocrine Disorders*. 2nd ed. Hyderabad: Orient Longman Ltd; 2008. pp. 217–41.
6. Carel Jean Claude, M.D., Leger, Julian M.D. Precocious Puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 22; 358
7. Oostdijk Wilma, Rikken B et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:292-297
8. Chiavaroli Valentina, Liberati M et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* . 2010; 163 55-62
9. Berberolu Merih. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *Clinical Research Pediatric Endocrinology* 2009; 164–174
10. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *Anales de Pediatría* . 2011: 336.
11. Leka Sofia, Emiri S et al. Absence of GPR54 and TACR3 Mutations in Sporadic Cases of Idiopathic Central Precocious Puberty Hormone Research in Paediatrics, 2014;81:177–181

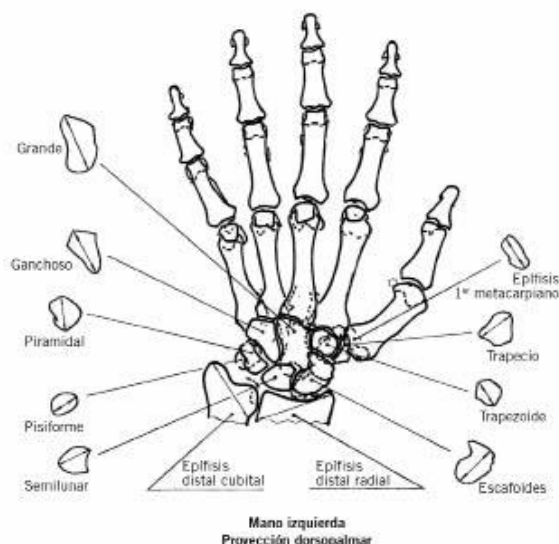
12. Abreu Ana, M.D. Dawber A MD, et al. Central Precocious Puberty caused by mutations in the imprinted Gene *MKRN3*. The New England Journal of Medicine, 2013; 368;26
13. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. En: Brook CH, Clayton P. Clinical pediatric endocrinology.. 5th ed Oxford: Blackwell Publishing; 2005, 183-211
14. Ojeda SR, Dubay et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. Molecular Cell Endocrinology 2010;324-11.
15. Silveira LG, Noel S et al. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. J Clin Endocrinology and Metabolism 2010;95:227-80.
16. Ibañez Lourdes, Ferre A et al Early Puberty: Rapid progression and reduced final Height in Girls with low birth weight. Pediatrics 2000;106; 72
17. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone levels to diagnose central precocious puberty in girls. Pediatrics. 2009;123:1059- 63
18. Bizzarri Carla, Spadoni G L, et al. The response to gonadotropin releasing hormone(GnRH) stimulation test does not predict the progression to true Precocious Puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014, 99(2):433–439
19. Hernández María I, Martínez A et al. Accelerated early pubertal progression, ovarian morphology, and ovarian function in prospectively followed low birth weight (LBW) girls. Journal Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2013; 223–230
20. Badouraki M, Christoforidis A, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32:819-27.
21. Rosenfield Robert, Bordini B et al. Comparison of detection of normal puberty in girls by a hormonal sleep test and a gonadotropin- releasing hormone agonist test. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013; 8(4):1591–1601
22. D Mul and I A Hughes. The use of GnRH agonists in precocious puberty. European Journal of Endocrinology. 2008; 159 S3-S8

23. Fuqua John S. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, June 2013, :2198–2207
24. Lee Peter A, Kirk E, et al. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty growth outcomes during a prospective, longitudinal study *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011, 2011:7
25. Jean Claude, Lahlou N et al. Precocious puberty and statural growth *Carel Human Reproduction Update*, 2004;.135-47.
26. Lemaire Pierre, Delphine J B et al. A mathematical model for predicting the adult height of girls with advanced puberty after spontaneous growth. *Biomedcentral. Pediatrics* 2014, 14:172.
27. Oerter Karen, Klein K et al. Increased final height in Precocious Puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health Experience. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011:4711–4716
28. Topor Lisa, Feldman H et al. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics* 2010;126;938-944.
29. Bertelloni S, Baroncelli G et al. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin releasing hormone analogues. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159:369-74.
30. Sherar Lauren, MSC, Mirwald R et al. Prediction of adult height using maturity based cumulative height velocity curve. (*J Pediatr* 2005;147:508-14).
31. Tanner JM, Whitehouse, W. A. Marshall. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Archives of Disease in Childhood*, 1975, 50, 14.
32. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update*. 2004;10:135-47.

ANEXO 1

TABLAS DE GREULICH Y PYLE PARA **ESTIMACIÓN DE EDAD ÓSEA**

EDAD ÓSEA, APARICIÓN CRONOLÓGICA DE HUESOS DEL CARPO



EDAD	MUJERES	HOMBRES
Al nacer	Extremo inferior del fémur	
1 año	Cabeza del fémur	
Entre 1 y 2 años	Falanges proximales de los cuatro últimos dedos de la mano	
2 años	Cuatro últimos metacarpianos, primer metatarsiano, falanges proximales de los dedos del pie, falange distal del primer dedo del pie	
3 años	Rótula, peroné, segundo y tercer metatarsianos; falange medial del segundo, tercero y cuarto dedos del pie.	Falange proximal del pulgar. Falanges medias del tercero y cuarto dedos de la mano, hueso navicular del tarso, segundo cuneiforme y cuarto metatarsiano
4 años	Cabeza del radio y fusión de la tuberosidad mayor de la cabeza del húmero	Semilunar, navicular y trocánter mayor
5 años	Epifisis distal del cúbito, semilunar.	Cabeza del radio, proximal del peroné y fusión del tubérculo mayor de la cabeza del húmero.
6 años	Epicondilo medial y distal del cúbito.	
7 años	Falange distal de meñique, fusión del isquion y el pubis	
8 años	Olécranon	Apófisis del calcáneo.
9 años	Tróclea y piciforme.	Fusión de las ramas del isquion y pubis
10 años		Tróclea y olecranon
11 años	Epicóndilo lateral.	Piciforme.
12 años		Epicóndilo lateral
13 años	Fusión del ileon, isquion y pubis	Fusión de la tróclea con el epi-cóndilo lateral
14 años	Acromion, cresta iliaca y trocánter menor; fusión del olécranon, epi-fisis superior del radio, cabeza del fémur, distal de la tibia y pe-roné.	
16 años		Fusión de la epifisis inferior del húmero, epicóndilo medial, olécranon y cabeza del radio.
17 años	Fusión de la cabeza del fémur, trocánter mayor de la tibia y distal del peroné.	Fusión del acromion, epifisis superior del húmero, distal del cúbito, proximal del peroné y distal del fémur.
18 años	Fusión de la epifisis distal del radio.	Fusión de la epifisis proximal de la tibia.
19 años		Fusión de la epifisis proximal del húmero, distal del radio y el fémur, proximal del peroné.
20 años	Fusión de la cresta iliaca	
21 años	Clavícula, fusión de la tuberosidad isquiática.	Fusión de la tuberosidad isquiática

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**FACTORES DE ASOCIACIÓN A LA RESPUESTA ADECUADA DE LEUPROLIDE
SOBRE LA TALLA FINAL ADULTA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL**

Nombre: _____ **Fecha Nac :** / /
 Apellido paterno Apellido materno Nombre

Afiliación:

Edad: ____ años ____ meses. **Escolaridad:** ____ años completos. **Sexo:** 1.Masc () 2.Fem ().

ANTECEDENTES IMPORTANCIA:

Madre: Edad ____ años. Menarca ____ años. Talla _____ cm

Padre: Edad ____ años. Estirón puberal _____ Talla _____ cm

Perinatales: Semanas de gestación: _____ Peso al nacimiento _____

Alimentación a seno materno: 1 Sí () 2. No () Ablactación _____ meses

Talla blanco familiar: _____ Percentil: _____

MOTIVO DE CONSULTA:

Telarca: ____ Pubarca: ____ Menarca: ____ Adrenarca _____

Aceleración del crecimiento: 1. Si () 2. No () Adelanto edad ósea 1. Sí () 2.No ()

EXPLORACIÓN FÍSICA INICIAL

Somatometría:

Edad: ____ años. Peso: _____ kg. Percentil: _____ Talla _____ cm. Percentil: _____

IMC: _____ kg/m². Percentila: _____

Sexo Femenino: Tanner: mamario _____ púbico _____ Diámetro de glándula mamaria _____

Sexo Masculino: Tanner: genital _____ púbico _____ Long pene _____ Vol. Testicular derecho _____ Izquierdo _____

ESTUDIOS DE GABINETE INICIAL

Edad ósea: _____ años _____ meses.

US Pélvico: Volumen ovárico derecho: _____ ml. Volumen ovario izquierdo: _____ ml.

Dimensiones uterinas: _____

Presencia de quistes ovario derecho 1. SI () 2. NO () Ovario Izquierdo 1. SI () 2. NO ()

PERFIL BIOQUÍMICO INICIAL

	Basal	Postestímulo
LH (UI/L)		
FSH (UI/L)		
Estradiol (pg/ml)		
Testosterona (ng/dl)		

Prueba de estimulo: Medicamento utilizado: _____ Dosis: _____

Resonancia magnética: 1. Si () Alteración: _____ 2. No ()

PREDICCIÓN DE TALLA FINAL POR BAYLEAU PINNEAU: _____ cm

TRATAMIENTO ACTUAL:

Acetato de leuprolide

1. Fecha de inicio de tratamiento: _____ Fecha de suspensión de tx: _____

Causa de suspensión de tratamiento: 1. indicación médica (___) 2. Mutuo propio (___) 3.

Económica: (___). 4. Otra: (___) Cuál:

CONDICION CLÍNICA A LOS 6 MESES :

Peso: _____Kg. Percentila: _____.Talla: _____cm. Percentila:_____. IMC: _____.

Percentil:___ Cintura:_____ cm. Cadera _____cm. TAS/TAD_____/_____ mm/Hg,

Sexo Femenino: Tanner: mamario_____púbico_____Diámetro de glándula mamaria_____

Sexo Masculino: Tanner: genital_____púbico_____Longitud del pene_____ Vol. Testicular derecho _____ Vol. Testicular izquierdo:_____

Velocidad de crecimiento: _____ cm/mes Carril de crecimiento:_____

ESTUDIOS DE GABINETE A LOS 6 MESES

Edad ósea: _____años _____meses.

US Pélvico: Volumen ováριο derecho:_____ml. Volumen ovario izquierdo: _____ml.

Presencia de quistes ovario derecho 1. SI (___) 2. NO (___) Ovario Izquierdo 1. SI (___) 2. NO (___)

CONDICION CLÍNICA A LOS 12 MESES :

Peso: _____Kg. Percentila: _____.Talla: _____cm. Percentila:_____. IMC: _____.

Percentil:___ Cintura:_____ cm. Cadera _____cm. TAS/TAD_____/_____ mm/Hg,

Sexo Femenino: Tanner: mamario_____púbico_____Diámetro de glándula mamaria_____

Sexo Masculino: Tanner: genital_____púbico_____Longitud del pene_____ Vol. Testicular derecho _____ Vol. Testicular izquierdo:_____

Velocidad de crecimiento:_____ cm/mes

PREDICCIÓN DE TALLA BAYLEAU PINNEAU:_____cm

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE A LOS 12 MESES

Edad ósea _____ años _____ meses

	Basal	Postestímulo
LH (UI/L)		
FSH (UI/L)		
Estradiol (pg/ml)		
Testosterona (ng/dl)		

US Pélvico: Volumen ováριο derecho:_____ml. Volumen ovario izquierdo: _____ml.

Presencia de quistes ovario derecho 1. SI (___) 2. NO (___) Ovario Izquierdo 1. SI (___) 2. NO (___)

ANEXO 3:
TABLAS DE BAYLEY-PINNEAU

TABLAS BAYLEY-PINNEAU NIÑAS

EDO	R*	R**	P***	A®
6.0	73.7	72.8	71.5	69.9
.3	74.5	73.6	72.3	
.6	75.3	74.7	73.0	71.8
.9	75.8	75.1	73.9	
7.0	77.0	76.2	74.9	73.6
.3	78.0	77.1	75.7	71.4
.6	78.9	78.1	76.5	75.3
.9	79.7	78.9	77.1	73.2
8.0	80.5	79.7	77.8	77.1
.3	81.4	80.6	78.5	75.0
.6	82.2	81.3	79.4	78.8
.9	83.0	82.2	80.3	76.6
9.0	83.8	82.9	81.2	80.5
.3	84.4	83.6	82.1	78.5
.6	85.1	84.2	82.8	82.8
.9	86.1	85.2	83.9	80.5
10.0	87.0	86.0	84.8	83.8
.3	88.0	87.0	85.9	82.8
.6	88.8	88.0	86.8	85.5
.9	89.2	88.4	87.3	84.7
11.0	89.9	89.1	87.9	87.8
.3	90.8	90.1	88.6	86.1
.6	91.7	90.7	89.5	89.5
.9	92.3	91.6	90.5	88.2
12.0	93.3	92.4	91.4	92.2
.3	94.4	93.8	92.8	90.9
.6	95.3	94.8	94.0	94.7
.9	95.9	95.6	94.9	93.4
13.0	96.3	96.1	95.5	96.7
.3	96.8	96.6	96.1	94.9
.6	97.3	97.1	96.8	98.0
.9	97.9	97.7	97.4	96.4
14.0	98.4	98.3	98.0	98.9
.3	98.7	98.5	98.2	97.6
.6	99.2	99.1	98.8	99.5
.9	99.6	99.4	99.0	98.5
15.0	99.7	99.6	99.2	99.8
.3	99.8	99.7	99.3	99.0
.6	99.8	99.7	99.4	99.9
.9	99.9	99.8	99.5	99.3
16.0	100.0	99.9	99.5	100.0
.3			99.6	
.6			99.6	
.9			99.7	
17.0			99.7	
.3			99.8	
.6			99.8	
.9			99.9	
18.0			99.9	

® Predicción de Talla Final Adulta de acuerdo a la EDO del Atlas de Greulich-Pyle.

R = retardo; P = promedio; A = adelanto. * más de 2 años de retardo de EC; ** Entre 1 y 2 años de retardo de EC; *** ±1 año de EC; ®1 año o más de adelanto de EC.

TABLAS BAYLEY PINNEAU NIÑOS

EDO	R*	R**	P***		A@
6.0		68.5			
.3	71.2	69.5			
.6	71.9	70.4			
.9	72.7	71.2			
7.0	73.5	72.2	70.0	69.0	67.0
.3	74.5	73.1	70.7		68.0
.6	75.4	74.2	71.3	70.6	68.8
.9	96.6	75.4	72.3		69.6
8.0	77.2	76.3	73.0	72.2	70.3
.3	78.0	77.1	73.7		70.9
.6	78.4	77.6	74.2	73.8	71.2
.9	79.5	78.4	75.1		72.0
9.0	80.4	79.4	76.0	75.4	72.8
.3	80.0	79.9	76.6		73.3
.6	81.4	80.3	77.2	76.9	73.7
.9	81.8	80.9	77.9		74.3
10.0	82.4	81.6	78.8	78.3	75.1
.3	82.7	81.8	79.2		75.4
.6	83.0	82.2	79.8	79.8	76.1
.9	83.2	82.4	80.3		76.6
11.0	83.5	82.7	80.8	81.3	77.1
.3	83.9	83.2	81.7		78.1
.6	84.2	83.4	82.3	82.7	78.8
.9	84.8	84.1	82.9		80.2
12.0	85.7	85.0	83.9	84.1	81.4
.3	86.1	85.4	84.5		82.0
.6	87.1	86.5	85.8	85.5	83.3
.9	88.0	87.4	86.8		84.4
13.0	88.8	88.3	87.6		85.0
.3	89.7	89.3	89.0		86.3
.6	90.8	90.3	90.2		87.5
.9	92.0	91.6	91.4		89.0
14.0	93.2	92.8	92.7		90.5
.3	94.3	93.8	93.8		91.8
.6	95.8	95.6	94.8		93.0
.9	97.0	96.7	95.8		94.3
15.0	97.7	97.5	96.8		95.8
.3	98.1	97.8	97.3		96.7
.6	98.3	98.1	97.6		97.1
.9	98.4	98.2	98.0		97.6
16.0	98.6	98.3	98.2	98.8	98.0
.3			98.5		98.3
.6			98.8	99.4	98.5
.9			99.0		98.8
17.0			99.2	99.8	99.0
.3			99.3		
.6			99.4	99.9	
.9			99.4	100.0	
18.0			99.7		
.3			99.8		
.6			100.0		
.9			100.0		
19.0			100.0		

¹ Predicción de Talla Final Adulta de acuerdo a la EDO del Atlas de Greulich-Pyle.

R = retardo; P = promedio; A = adelanto. * más de 2 años de retardo de EC; **Entre 1 y 2 años de retardo de EC; *** ±1 año de EC; @1 año o más de adelanto de EC.