



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”**

**“COMPARACIÓN DE FACTORES
CARDIOMETABÓLICOS EN NIÑAS CON Y SIN
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL”**

**PROTOCOLO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. BRENDA ARIZBETH PADILLA SORIA
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA MÉDICA
CORREO: brendapadilla1289@gmail.com

TUTOR:

DRA. JESSIE N. ZURITA CRUZ
ENDOCRINOLOGA PEDIATRA
CORREO: zuritajn@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
"DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

**"COMPARACIÓN DE FACTORES CARDIOMETABÓLICOS EN NIÑAS CON
Y SIN PUBERTAD PRECOZ CENTRAL"**

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO
PRESIDENTE

DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MARQUEZ
SECRETARIA

DRA. EULALIA PIEDAD GARRIDO MAGAÑA
VOCAL

13/9/2018

Carta Dictamen



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 13/09/2018

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **COMPORTAMIENTO DE LEPTINA, RECEPTOR SOLUBLE DE LEPTINA, ADIPONECTINA, RESISTINA Y PCR EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL, CON Y SIN OBESIDAD** y con número de registro institucional: **R-2015-3603-56** y que consiste en:

Cambio de autor responsable
Cambio de coautores

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE


DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YANEZ

PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3603

AGRADECIMIENTOS

Quisiera decir mil palabras en este escrito, pero el espacio es corto...

Nadie comprende todos los sacrificios que implican alcanzar una meta más que las personas que siempre estuvieron a tu lado, con palabras de aliento y que, sobre todo, te impulsan a no salirte del camino.

A mis padres por confiar en mí y ser mi ejemplo a seguir;

A mi esposo e hijo que con su amor y apoyo incondicional me recordaron día a día el por qué estoy aquí;

A mis maestros que con cada una de sus enseñanzas aprendí a ser mejor médico y persona, al Dr. Miguel Ángel Villasis Keever por ser la persona que me guío y me colocó en el camino adecuado, a la Dra. Jessie N. Zurita Cruz por su trabajo, paciencia y dedicación, sin ella no hubiese obtenido este título, mi agradecimiento y admiración siempre doctora;

A mis amigas por acompañarme en los buenos, malos y peores momentos, mis hermanas de la especialidad;

A Dios por darme salud, sabiduría, amor, paciencia y felicidad.

ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	6
2. INTRODUCCIÓN	7
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
5. OBJETIVOS	17
6. HIPÓTESIS	17
7. MATERIAL Y MÉTODOS	18
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
9. VARIABLES	23
10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	26
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
12. ASPECTOS ÉTICOS	27
13. RESULTADOS	28
14. DISCUSIÓN	39
15. CONCLUSIONES	45
16. ANEXOS	46
17. BIBLIOGRAFÍA	60

RESUMEN

Introducción: Existe controversia con respecto a si las niñas con pubertad precoz central (PPC) tienen mayor proporción de alteraciones cardiometabólicas en comparación a otras niñas sin esta alteración.

Objetivos: Comparar la frecuencia de factores cardiometabólicos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad. Comparar las concentraciones séricas de la glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad

Metodología Se incluyeron a pacientes femeninas mayores de 6 años de edad con diagnóstico de PPC idiopática en estadio de Tanner 3 ó 2. Se excluyeron a pacientes con peso bajo al nacer y que recibían hormona de crecimiento o esteroides y con dislipidemia familiar. Se incluyeron un grupo control de niñas sin PPC entre 9-12 años de edad. *Descripción general del estudio:* Se identificarán las pacientes con y sin PPC, se les tomo perfil de lípidos. *Análisis estadístico:* Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0 Análisis descriptivo: medidas de tendencia central y de dispersión. Análisis inferencial. Se aplicará U mann Whitney para determinar la diferencia de la concentración sérica de del perfil de lípidos, y para la diferencia de las alteraciones cardiometabolicas se utilizó prueba exacta de Fisher o Chi2 entre las pacientes con PPC obesidad y sin obesidad.

Resultados: En total se incluyeron 147 niñas en el estudio. De las niñas con PPC, se incluyeron un total de 65 pacientes; con una mediana para la edad de 7 años. De las 83 niñas incluidas sin PPC, la mediana para la edad fue de 9 años. De las niñas con PPC con estado de nutrición adecuado, 5 (11.9%) presentaron hipertensión arterial sistémica, ninguna presentó glucosa alterada en ayuno; 14 (33.3%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 7 (16.7%) hipoalfalipoproteinemia y 11 (26.2%) elevación de colesterol LDL. De las niñas con PPC con obesidad, 1 (4.3%) presentó hipertensión arterial sistémica, ninguna presentó glucosa alterada en ayuno; 7 (30.4%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 8 (34.8%) hipoalfalipoproteinemia y 6 (26.1%) elevación de colesterol LDL

Conclusiones: En las niñas sin obesidad, no se encontró diferencia en las alteraciones cardiometabólicas al compararlas con y sin PPC; sin embargo, entre las niñas con obesidad, las niñas sin PPC tuvieron mayor proporción de hipertensión arterial sistémica y glucosa en ayuno alterada en comparación a las niñas con PPC. En las niñas sin obesidad, se identifico que los niveles de triglicéridos fueron mayores en las niñas con PPC en comparación a las niñas sin PPC. Y entre las niñas con obesidad, las niñas sin PPC tuvieron menores concentraciones séricas de colesterol HDL en comparación a las niñas con PPC.

INTRODUCCION

FISIOLOGÍA DEL INICIO DE LA PUBERTAD

La pubertad se define como el proceso de maduración del eje hipotálamo- hipófisis- gónada (H-H-G) en el que se alcanza la madurez sexual completa (1).

De acuerdo a las últimas observaciones realizadas con respecto al desarrollo puberal, los investigadores concuerdan que existe una aceleración en el desarrollo puberal relacionado en forma paralela con el incremento en el sobrepeso y obesidad en población pediátrica. Hasta el momento la dirección de causalidad no está bien establecida y no se sabe el mecanismo de la asociación entre pubertad temprana y obesidad; sin embargo, se sugiere que el exceso de tejido adiposo condiciona aumento de aromatización de andrógenos a estrógenos, dando una madurez sexual prematura(2), específicamente relacionado más en el sexo femenino que en el masculino. Un estudio transversal de 1273 adolescentes de Kuwait identificó una asociación inversa a la menarca temprana y la presencia de sobrepeso y obesidad con un OR 0.84 (0.77-0.93); ($p = 0.001$) (3).

Pubertad precoz y obesidad en niñas de china

En Shanghai, China, se realizó un gran estudio transversal con muestreo aleatorio, donde el propósito fue evaluar la relación entre el momento de la maduración sexual y la masa corporal, así como el efecto de la obesidad central en la pubertad precoz. La prevalencia de obesidad y obesidad central fue relativamente alta y tuvo una influencia obvia en la pubertad precoz en ambos sexos. Un total de 25.98% de los niños con pubertad precoz y 13.86% de las niñas con pubertad precoz tenían obesidad. (4)

La obesidad infantil aumentó el riesgo de pubertad precoz y el riesgo fue obviamente mayor en niñas que en niños (niños: OR = 2.15, IC 95% = 1.31 a 3.5; niñas: OR = 9.00, IC 95% = 5.60 a 14.46). Además, el 38.58% de los niños con pubertad precoz y el 29.42% de las niñas con pubertad precoz tenían obesidad central. Se descubrió que el desarrollo puberal temprano está asociado con la obesidad y la obesidad central, lo cual es relevante para la preocupación actual de salud pública sobre los factores de riesgo asociados con el inicio temprano de la pubertad. (4)

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

La pubertad precoz central (PPC) se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los 9 años de edad en los varones y 8 años en las niñas debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (H-H-G) (5,6). A pesar que han habido cambios seculares en el inicio de la pubertad con el paso de los años, la definición no se ha modificado(7). La PPC se presenta aproximadamente en 1:5,000 a 1:10,000 niños(5); en México no existen datos poblacionales. De acuerdo con su etiología, la PPC se divide en orgánica, cuando se asocia con una lesión del sistema nervioso central (SNC), o idiopática cuando en los estudios de imagen (tomografía o resonancia) no se demuestra alguna lesión asociada. Esta última forma es la que ocurre hasta en 90% de los casos en el género femenino (8).

La historia natural de la PPC sin tratamiento ocasiona que la talla final sea menor a lo esperado debido a la fusión temprana de la placa de crecimiento epifisaria por la exposición de esteroides sexuales, específicamente los estrógenos y desarrollo

temprano de caracteres sexuales secundarios e inicio de la menstruación a edades menores que lo habitual (9,10).

Proceso diagnóstico y terapéutico de la PPC

El diagnóstico definitivo de PPC requiere de la documentación de la activación del eje H-H-G, evaluándolo en forma indirecta a través de la exploración física con la presencia y progresión de caracteres sexuales secundarios, aceleración en la velocidad de crecimiento, edad ósea adelantada y estudios hormonales(11–14). El tratamiento consiste en la administración de análogos de GnRH; en México se utiliza el leuprolide a dosis de 3.75 mg, 7.5 mg y 11.25 mg, que se aplican cada 1, 2 y 3 meses, respectivamente y la triptorelina a dosis de 3.75 mg cada mes o de 11.25 mg cada tres meses (15–17). La suspensión del tratamiento, se sugiere realizarlo cuando las niñas alcanzan una edad ósea de 12 años y en los varones con una edad ósea de 14 años.

FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños ha tenido un incremento alarmante en todo el mundo y se ha convertido en una epidemia con impacto negativo en la salud y en la economía del país (18–20). Lo que inicialmente se consideró un problema creciente en la infancia, con riesgo de permanencia y de ocasionar enfermedades cronicodegenerativas en la adultez temprana, hoy es una enfermedad en todo el mundo que se acompaña de complicaciones metabólicas en los niños. Actualmente, una proporción elevada de la población infantil de México tiene sobrepeso u obesidad.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2018 reportó, en escolares de ambos sexos de 5 a 11 años, una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad del

34.4% (19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad) para el año 2012 y del 35.6% (18.1% para sobrepeso y 17.5% para obesidad) para 2018, sin advertirse decremento en la presencia de sobrepeso y obesidad en los niños mexicanos (21,22). Estos reportes son de gran importancia, debido a que se ha sugerido que hasta el 80% de los niños con exceso de peso serán adultos obesos.

El riesgo cardiometabólico (RCM) es una condición que aumenta la probabilidad de sufrir un evento vascular, ya sea cardíaco, cerebral o vascular periférico (23,24). Entre estos factores se encuentran la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia, diabetes mellitus y la obesidad (24).

Desde que un niño desarrolla sobrepeso presenta complicaciones que se pueden clasificar en inmediatas, intermedias y tardías, de acuerdo con el lapso que transcurre entre el inicio del sobrepeso y la aparición de las manifestaciones asociadas. Las complicaciones inmediatas tienen como rasgos la resistencia a la insulina, el aumento de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, alteraciones pulmonares y menstruales, diabetes mellitus tipo 2 y trastornos psicológicos. Con las complicaciones intermedias se incrementa el riesgo de presentar, en un lapso de dos a cuatro años, hipertensión arterial (10 veces más), hipercolesterolemia (2.4 veces más), lipoproteínas de baja densidad (LDL) altas (tres veces más) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas (ocho veces más). Las complicaciones tardías conllevan incidencias y prevalencias altas de enfermedades coronarias, hipertensión vascular, enfermedad renal vascular, aterosclerosis, artritis y ciertas neoplasias que son las que elevan la morbilidad y explican la mortalidad en la vida adulta (24–26).

Existen múltiples factores que pueden condicionar tener una mayor probabilidad de desarrollar factores cardiometabólicos, en donde se incluye el antecedente familiar de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, peso bajo al nacer, un ambiente obesogénico, en donde se incluye al sedentarismo y una alimentación con alto consumo de carbohidratos simples y grasas poliinsaturadas (27).

Se han realizado múltiples estudios, siendo uno de los primeros en donde se analiza la prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en hombres de 60 a 70 años, en relación al peso al nacer y al año de vida. Y se identificó que la prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 fue mayor en los individuos de menor peso al nacer y fue disminuyendo a medida que iba aumentando dicho peso, de tal manera que la prevalencia de estos trastornos fue de 40% en los nacidos con bajo peso y 12% en los de mayor peso de nacimiento. La misma tendencia se observa en el peso al año de vida; el poco aumento de peso a esa edad también es un factor de riesgo para tener estos problemas en la vida posterior. El bajo peso de nacimiento representa la desnutrición del feto in útero y sabemos que el feto desnutrido desarrolla una serie de mecanismos de adaptación que van a facilitar su sobrevivencia frente a esta condición. Estos distintos mecanismos de adaptación tienen efectos metabólicos y fisiológicos que promueven la resistencia a la insulina: (1) el fenómeno conocido como cerebral sparing effect, o efecto de protección cerebral, disminuye el flujo arterial hacia las vísceras abdominales, lo que lleva a anomalías en el desarrollo del hígado, riñones y páncreas; (2) la regulación negativa (down-regulation) del crecimiento que afecta la hormona del crecimiento fetal, insulina e IGF-1, cuya secreción se reduce y también se reduce la sensibilidad a la acción de estas hormonas; (3) la activación temprana del eje HPA, con aumento de la secreción

de cortisol; (4) la alteración de la composición corporal, con reducción de la masa muscular del feto y, en animales, aumento de la masa grasa. Todo lo anterior tiende a alterar el metabolismo de glucosa/insulina y, según lo que plantea la hipótesis del origen fetal, estos cambios que ocurren durante la vida fetal persisten en la etapa post natal y conducen a enfermedad en el adulto (28).

Por lo tanto, los niños obesos y con adiposidad visceral tienen riesgo de seguir siendo obesos en la edad adulta y de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas (29).

La frecuencia de los factores cardiometabólicos en la población pediátrica es baja, considerando que se presenta un 1.5% hipertensión arterial sistémica, 3.1% glucosa en ayuno alterada o diabetes mellitus, 3.5% de hipertrigliceridemia y 20% de hipoalfalipoproteinemia; el cual puede incrementar hasta el doble, cuando se analizaban en pacientes pediátricos con obesidad (30).

Comorbilidad en pubertad precoz central: obesidad y factores cardiometabólicos

La relación entre la adiposidad infantil, según lo evaluado por el índice de masa corporal (IMC), y el inicio más temprano de la pubertad en las niñas se ha informado en múltiples estudios (25,31,32).

A su vez, la madurez temprana se ha asociado con incremento en la causa de cáncer y mayor mortalidad cardiovascular, así como incremento en el riesgo de obesidad, hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico(33,34) lo que puede tener consecuencias en la vida adulta. Glueck y col.(35) identificaron que las pacientes con pubertad precoz tienen mayor probabilidad de tener un familiar de primera línea con

síndrome de ovarios poliquísticos y que las pacientes tengan mayor riesgo de obesidad y disminución a la sensibilidad a la insulina. Palmert y cols.,(36) observaron que la frecuencia de sobrepeso y obesidad se incrementó en alrededor del 30% en una cohorte de 96 niñas anglosajonas con PPC después de 3 años de seguimiento donde recibieron deslorelina como tratamiento. De la misma forma, Boot y col. (37) describieron en una cohorte de 34 pacientes un incremento en el valor Z (SZ) del índice de masa corporal (IMC) de 0.96 a 1.38 a un seguimiento a 2 años, siendo el mayor incremento del IMC durante los primeros 12 meses de seguimiento. En una cohorte retrospectiva de niñas mexicanas con PPC se observó aumento de la frecuencia de obesidad después de 12 meses de haber realizado el diagnóstico, así, de un 30% el sobrepeso y se incrementó a 40%(38–40). En contraste, existen otros estudios donde no se ha encontrado relación con la incidencia de obesidad o incremento ponderal. En una cohorte de 115 pacientes, el IMC no se modificó después de un seguimiento de más de 2 años(41). Mientras que una población italiana de 101 niñas con PPC se documentó disminución en el SZ del IMC en pacientes de 3 a 8 años de edad durante 24 meses de seguimiento (42). En el año 2013, Giabicani y col.(43) reportaron una cohorte retrospectiva de 493 pacientes con PPC, que durante el seguimiento de la supresión con los análogos de GnRH, el peso se mantuvo estable.

Existen estudios donde se han evaluado otros factores de riesgo cardiometabólico. Sørensen y cols.(44) describen el seguimiento de 25 pacientes danesas con PPC durante 12 meses, en donde se observó incremento del porcentaje de grasa corporal (basal 23.8% vs 29.2%), de los niveles de insulina sérica (58pmol/L vs 85pmol/L), triglicéridos (0.79mmol/L vs 0.88 mmol/L) pero sin variaciones en colesterol LDL y HDL.

En otro estudio realizado por Emre y cols.(45) en 20 pacientes con PPC con seguimiento a 12 meses, observaron que el 45% (9 pacientes) aumentaron el IMC. Este grupo mostró incremento significativo de los niveles séricos de insulina (29.22 ± 7.08 vs 6.7 ± 3.1 mmol/L), glucosa (97.4 ± 12.20 mg/dl vs 83.7 ± 13.3 mg/dL) y HOMA (4.85 ± 0.95 vs 1.37 ± 0.76) comparado con el grupo que no incrementó su IMC. Se realizó un seguimiento a 22 niñas con PPC, en donde el 50% presentaron por lo menos el desarrollo de algún factor cardiometabólico en el primer año de supresión con análogos de GnRH.

La obesidad en etapas pediátricas se asocia con un aumento en el riesgo de complicaciones cardiometabólicas en etapas posteriores de la vida (46). En particular la resistencia a la insulina es la alteración metabólica más comúnmente relacionada con la obesidad, y representa un vínculo muy importante entre ésta y otras alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hígado graso no alcohólico, disfunción endotelial, aterosclerosis, dislipidemias, síndrome de ovario poliquístico, así como el síndrome metabólico (47). De acuerdo a lo documentado, pareciera que las pacientes con PPC tienen mayor riesgo de tener y desarrollar obesidad, así como otros factores cardiometabólicos.

JUSTIFICACIÓN

En estudios de cohorte a largo plazo se ha demostrado que las mujeres con el antecedente de menarca prematura, tienen mayor probabilidad de desarrollar factores cardiometabólicos en edad adulta, pudiendo estar relacionada esta menarca prematura a la presencia de PPC. A su vez, el inicio de la pubertad en forma más temprana se ha relacionado con la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en población escolar. Si bien, la obesidad como única condición, no es un factor suficiente para el desarrollo de factores cardiometabólicos, es el proceso proinflamatorio descrito lo que lo condiciona.

Ante esto proponemos describir mejor el fenómeno en niñas con pubertad precoz central e identificar si éste es diferente por padecer PPC a comparación de niñas que no la presentan, y así valorar si esto en un futuro pudiera justificar dar tratamiento médico farmacológico para los factores cardiometabólicos desde que se hace el diagnóstico de PPC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo documentado, pareciera que las pacientes con PPC tienen mayor riesgo de tener y desarrollar obesidad, así como otros factores cardiometabólicos. En una cohorte retrospectiva de niñas mexicanas con PPC se observó aumento de la frecuencia de obesidad después de 12 meses de haber realizado el diagnóstico, así, de un 30% el sobrepeso y se incrementó obesidad a 40%. Sin embargo, no existen estudios en nuestro país que establezcan la frecuencia de factores cardiometabólicos en niñas con pubertad precoz central, siendo éstos un punto clave para establecer medidas preventivas. Cabe mencionar que la obesidad es el principal causa y estado proinflamatorio para desencadenar alteraciones en los factores cardiometabólicos, por lo que es importante desarrollar un trabajo que nos evidencie la frecuencia de alteraciones de estos factores en niñas con pubertad precoz y a su vez, que éstos se puedan comparar con niñas sin pubertad precoz para identificar si la presencia de PPC es un factor agregado para tener mayor frecuencia de estas alteraciones cardiometabólicas.

Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

PREGUNTAS PRINCIPALES

1. ¿Existe diferencia en la frecuencia de factores cardiometabólicos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad?
2. ¿Existe diferencia en las concentraciones séricas de la glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad?

OBJETIVOS

1. Comparar la frecuencia de factores cardiometabólicos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad
2. Comparar las concentraciones séricas de la glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos entre pacientes con PPC recién diagnosticada y controles sin PPC, clasificadas en niñas con estado nutricional adecuado y niñas con sobrepeso u obesidad

HIPOTESIS

- Las niñas con PPC tendrán el doble de probabilidad de presentar algún factor cardiometabólico (30) a comparación de las niñas sin PPC.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio: Observacional, transversal, prospectivo y comparativo.

Grupo 1

Pacientes femeninas con diagnóstico reciente de PPC que asisten a la consulta externa de Endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN XXI. Que se subclasificaron en estado de nutrición adecuado y sobrepeso/obesidad

Criterios de selección (GRUPO 1.A)

Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Con diagnóstico de PPC idiopática sin tratamiento
3. Pacientes con estadio de Tanner 2 ó 3.
4. Peso adecuado (IMC <84 percentil para edad y sexo)
5. Que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Antecedente de peso bajo al nacer
2. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
3. Diagnóstico de dislipidemia familiar

Criterios de selección (GRUPO 1.B)

Criterios de inclusión

6. Pacientes de sexo femenino.
7. Con diagnóstico de PPC idiopática sin tratamiento
8. Pacientes con estadio de Tanner 2 ó 3.
9. Sobrepeso/obesidad (IMC \geq 85 percentil para edad y sexo)
10. Que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

4. Antecedente de peso bajo al nacer
5. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
6. Diagnóstico de dislipidemia familiar

Grupo 2

Pacientes femeninas sin PPC acompañantes, familiares o conocidas de pacientes que asisten a la consulta externa de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN XXI. Que se subclasificaron en estado de nutrición adecuado y sobrepeso/obesidad

Criterios de selección (GRUPO 2.A)

Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Sin dx de PPC.
3. Peso adecuado (IMC <84 percentil para edad y sexo)
4. Que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
2. Diagnóstico de dislipidemia familiar
3. En tratamiento farmacológico para obesidad o dislipidemia
4. Edad ósea adelantada por más de un año con respecto a la cronológica

Criterios de selección (GRUPO 2.B)

Criterios de inclusión

5. Pacientes de sexo femenino.
6. Sin dx de PPC.
7. Sobrepeso/obesidad (IMC \geq 85 percentil para edad y sexo)

8. Que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

5. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
6. Diagnóstico de dislipidemia familiar
7. En tratamiento farmacológico para obesidad o dislipidemia
8. Edad ósea adelantada por más de un año con respecto a la cronológica

Tamaño de muestra

Asumiendo que las pacientes con PPC tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones cardiometabólicas en comparación al resto de las niñas, consideramos que las niñas con PPC, independientemente del estado de nutrición, se comportaran como escolares y adolescentes con obesidad. Ante esto, se realizó un cálculo de tamaño de muestra en base a la prevalencia de los factores cardiometabólicos reportados en población pediátrica en México (30) y tomando en cuenta nuestra hipótesis, esperamos encontrar el doble de frecuencia de algún factor cardiometabólico en las niñas con pubertad precoz central, con un α de 0.05 ($Z_{\alpha/2} = 1.96$) y un error máximo e 0.02:

$$\frac{N Z_{\alpha/2}^2 * P(1 - P)}{(N - 1)e^2 + Z_{\alpha/2}^2 * P(1 - P)}$$

Factor cardiometabólico	Frecuencia reportada (%)	Proporción esperada (%)	Tamaño de muestra (sujetos)
HAS sistólica	1.5	3.0	49.51
HAS diastólica	1.5	3.0	49.51
Intolerancia a la glucosa	3.1	6.2	54.28
Triglicéridos > 110 mg/dl	3.5	7	54.84
HDL < 40 mg/dl	20	40	58.50

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente:

DIAGNOSTICO DE PPC

Definición operacional: desarrollo de las características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (H-H-G).

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Con y sin pubertad precoz

ESTADO DE NUTRICIÓN

Definición operacional: sobrepeso y obesidad: $IMC \geq$ percentil 85 para edad y sexo o Circunferencia de cintura con un percentil ≥ 90 . Estado de nutrición adecuado: $IMC <$ percentil 84 para edad y sexo.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: estado de nutrición adecuado y sobrepeso/obesidad

Variables dependientes

SZ DEL IMC

Definición operacional: Se registrará al momento del ingreso al estudio como el resultado de dividir el peso en kilos (el peso se determinó con la báscula) entre la estatura (la estatura se cuantificó con estadímetro marca SECA) al cuadrado del paciente y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el sz correspondiente para la edad. ANEXO 1

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: puntaje de sz

CIRCUNFERENCIA DE CINTURA

Definición operacional: La circunferencia de la cintura se midió tomando en cuenta la línea media en ambos lados del cuerpo, entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, usando una cinta métrica (SECA modelo 201, Hamburgo, Alemania) con una precisión de 1 mm.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: centímetros

GLUCOSA

Definición operacional: concentración plasmática de glucosa tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

TRIGLICERIDOS

Definición operacional: concentración plasmática de triglicéridos tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

COLESTEROL HDL

Definición operacional: Colesterol HDL tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

COLESTEROL LDL (LDLc)

Definición operacional: concentración plasmática de Colesterol LDL (muestra sérica tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas y calculado a través de la fórmula de Friedewald)

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

TENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA

Definición operacional: Presión arterial sistémica medida con el esfigmomanómetro marca Riester Modelo Minimus II de acuerdo a la técnica establecida en el ANEXO 1.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: mmHg

OBESIDAD

Definición operacional: IMC \geq percentil 95 para edad y sexo o Circunferencia de cintura con un percentil \geq 90

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

GLUCOSA ALTERADA EN AYUNO

Definición operacional: Glucosa plasmática \geq 100 mg/dl

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

HIPERTRICLICERIDEMIA

Definición operacional: Triglicéridos \geq 110 mg/dl

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

Definición operacional: HDL < 40 mg/dl

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

ELEVACION DE COLESTEROL LDL

Definición operacional: LDL \geq 100 mg/dl

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

Definición operacional: Presión arterial alterada (sistólica o diastólica) superior a la percentil 90 para la edad, sexo y estatura.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Si/No

Variables de confusión

PUBERTAD

Definición operacional: Grado de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner (48) a través de la exploración física de la paciente cuando se hace el diagnóstico de PPC por el médico tratante del servicio de Endocrinología Pediátrica.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: CON/SIN

Variables descriptivas

EDAD ÓSEA

Definición operacional: Estimación de la maduración de los huesos de un niño mediante el método de Greulich y Pyle con una radiografía de la mano no dominante del paciente que se compara con estándares de niños y niñas sanos.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

EDAD CRONOLÓGICA

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

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Del protocolo titulado “COMPORTAMIENTO DE LEPTINA, RECEPTOR SOLUBLE DE LEPTINA, ADIPONECTINA, RESISTINA Y PCR EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL, CON Y SIN OBESIDAD” con Número de registro: R-2015-3603-56, del cual se inició la recolección de datos en el año 2015 y continúan en seguimiento algunas pacientes con PPC hasta la fecha; y se han derivado la publicación de 2 artículos en revistas científicas:

- Resistin levels are not associated with obesity in central precocious puberty. *Peptides*. 2018;109:9-13. doi: 10.1016/j.peptides.2018.09.009.
 - RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEPTIN LEVELS AND WEIGHT GAIN IN GIRLS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY AT 1-YEAR FOLLOW-UP. *Endocr Pract*. 2017 May;23(5):519-525. doi: 10.4158/EP161620.OR.
1. Se analizó la base de datos al inicio de la cohorte en donde se analizaron datos clínicos, bioquímicos y somatométricos de las pacientes incluidas en el estudio.
 2. Se dividieron a las pacientes inicialmente en 2 grupos, con y sin PPC; y posteriormente se subdividieron de acuerdo con el estado de nutrición en adecuado y sobrepeso/obesidad.
 3. Se clasificaron los resultados bioquímicos y somatométricos de acuerdo a los criterios de los factores cardiometabólicos.

Análisis estadístico:

Análisis descriptivo

Se realizó medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables con escala de medición cuantitativa, se realizó la prueba de Shapiro Wilk en donde se determinó una distribución diferente a la normal.

Análisis inferencial.

Se aplicó la prueba de U de Mann Whitney para determinar la diferencia de las variables cuantitativas entre los grupos y para las variables cualitativas se aplicó Chi²

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12.0

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo es un análisis de datos secundarios de un protocolo titulado “COMPORTAMIENTO DE LEPTINA, RECEPTOR SOLUBLE DE LEPTINA, ADIPONECTINA, RESISTINA Y PCR EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL, CON Y SIN OBESIDAD” con número de registro: R-2015-3603-56, el cual se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

RESULTADOS

En la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica, en el periodo septiembre del 2015 a mayo del 2018, se identificaron un total de 79 pacientes con sospecha de PPC que cumplían con los criterios de inclusión, sin embargo 16 pacientes fueron excluidas, ya que cinco padecían hiperplasia suprarrenal congénita, dos pacientes durante su evolución se descartó la PPC, en ocho casos los padres no aceptaron participar y en un caso se identificó tumor del sistema nervioso central que secundariamente condicionaba la PPC.

Por otro lado, se incluyeron 82 niñas sin PPC, las cuales eran acompañantes, familiares o conocidas de pacientes que asisten a la consulta externa de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN XXI.

Descripción de las características generales de las pacientes incluidas

En total se incluyeron 147 niñas en el estudio, con una mediana para la edad de 8 años. Específicamente, de las niñas con PPC, se incluyeron un total de 65 pacientes; con una mediana para la edad de 7 años (mín 2 años, máx 9 años) y una edad ósea de 10 años (mín 2 años, máx 13.5 años). En el momento del diagnóstico de la PPC, 42 (64.6%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 2 y 23 (35.4%) pacientes en estadio 3 (Tabla 1).

De las 83 niñas incluidas sin PPC, la mediana para la edad fue de 9 años (min 3 años, máx 16 años) y una edad ósea de 10 años (min 3 años, máx 16 años) (Tabla 1).

De estas pacientes 35 (42.7%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 1, 11 (13.4%) pacientes en estadio 2, 17 (20.7%) pacientes en estadio 3 y 19 (23.2%) pacientes en estadio 4 (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de las 147 pacientes incluidas en el estudio				
		Todas n=147	Con PPC n=65	Sin PPC n=82
		Mediana (Mín-Máx)		
Edad cronológica (años)		8 (2 - 16)	7 (2 - 9)	9 (3 - 16)
Edad ósea (años)		10 (2 - 16)	10 (2 - 13.5)	10 (3 - 16)
Peso (Kg)		36 (12.5 - 94.5)	29.5 (12.5 - 45.6)	47.2 (15.7 - 94.5)
Talla (Cm)		133 (87 - 172)	127 (87 - 142)	142.5 (99 - 172)
IMC (Kg/m2)		20.19 (13.64 - 36.05)	18.36 (14.29 - 26.77)	23.7 (13.64 - 36.05)
Estadio puberal (Tanner)*	1	35 (23.8)	0 (0)	35 (42.7)
	2	53 (36.1)	42 (64.6)	11 (13.4)
	3	40 (27.2)	23 (35.4)	17 (20.7)
	4	19 (12.9)	0 (0)	19 (23.2)

Descripción clínica y bioquímica de las pacientes incluidas

Con respecto las características clínicas y bioquímicas de las pacientes identificadas, las niñas con PPC presentaron un score Z del IMC menor en comparación a las niñas sin

PPC (sz IMC mediana con PPC 1.21 vs sin PPC 1.78), esto probablemente a la selección del grupo control, en donde proporcionalmente se seleccionaron un mayor número de niñas con obesidad, lo cual se confirma al presentar un perímetro de cintura mayor en las niñas sin PPC (perímetro de cintura mediana con PPC 62 cm vs sin PPC 77.75 cm) (Tabla 2). La presión arterial de las niñas con y sin PPC fue semejante en los percentiles para la edad (Tabla 2).

Con respecto a las determinaciones bioquímicas, podemos observar que los niveles de glucosa (glucosa mediana con PPC 88.7 mg/dl vs sin PPC 88 mg/dl), y triglicéridos (triglicéridos mediana con PPC 92 mg/dl vs sin PPC 91 mg/dl), fueron semejantes entre los grupos de niñas con y sin PPC; mientras que los niveles de colesterol HDL fueron menores en las niñas sin PPC en comparación a las niñas con PPC (Colesterol HDL mediana con PPC 47.4 mg/dl vs sin PPC 42 mg/dl), y los niveles de colesterol LDL fueron mayores en las niñas sin PPC en comparación a las niñas con PPC (Colesterol LDL mediana con PPC 88.5 mg/dl vs sin PPC 93 mg/dl) (Tabla 2).

Tabla 2. Estadística descriptiva de variables antropométricas y bioquímicas			
	Todas n=147	Con PPC n=65	Sin PPC n=82
	Mediana (Mín-Máx)		
Percentil del IMC	94 (7 - 99)	89 (21 - 99)	96 (7 - 99)
Z-Score del IMC	2 (-1.44 - 2.85)	1.21 (-0.87 - 2.78)	1.78 (-1.44 - 2.85)
Circunferencia de cintura (cm)	70 (45 - 111)	62 (46.5 - 82)	77.75 (45 - 111)
Grasa corporal (%)	26.9 (13 - 39.9)	27.7 (13 - 39.9)	22.8 (13 - 40.1)
Percentil de circunferencia de cintura	75 (10 - 90)	75 (10 - 90)	90 (10-90)
TA sistólica (mmHg)	90 (80 - 120)	90 (80 - 103)	90 (90 - 120)
Percentil de TA sistólica	50 (5 - 99)	50 (5 - 90)	50 (5 - 99)
TA diastólica (mmHg)	60 (50 - 90)	60 (50 - 70)	70 (90 - 60)
Percentil de TA diastólica	50 (5-99)	50 (50 - 90)	50 (5 - 99)
Glucosa (mg/dl)	88 (70 - 242)	88.7 (70 - 99)	88 (74.9 - 242)
Triglicéridos (mg/dl)	92 (36 - 434)	92 (43 - 221)	91 (36 - 434)
Colesterol HDL (mg/dl)	45 (20 - 86.3)	47.4 (23.7 - 86.3)	42 (20 - 84)
Colesterol LDL (mg/dl)	91(21-181)	88.5 (21 - 165)	93 (25.6 - 181)

Descripción de los factores cardiometabólicos de las pacientes incluidas

De los factores cardiometabólicos descritos, encontramos que hay mayor frecuencia de sobrepeso en las niñas con PPC 20 (30.8%) y mayor frecuencia de obesidad en niñas sin PPC 50 (61.0%), el resto de factores cardiometabólicos son más frecuentes en las niñas sin PPC (Tabla 3).

De las niñas con PPC, 6 (9.2%) presentaron hipertensión arterial sistémica, ninguna presentó glucosa alterada en ayuno; 21 (32.3%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 15 (23.1%) hipoalfalipoproteinemia y 14 (26.1%) elevación de colesterol LDL (Tabla 3).

De las niñas sin PPC, 41 (50%) presentaron hipertensión arterial sistémica, 10 (12.2%) presentó glucosa alterada en ayuno; 31 (37.8%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 36 (43.9%) hipoalfalipoproteinemia y 31 (37.8%) elevación de colesterol LDL (Tabla 3).

Tabla 3. Factores cardiometabólicos por grupo			
	Todas n=147	Con PPC n=65	Sin PPC n=82
		n (%)	
Sobrepeso por IMC*	39 (26.5)	20 (30.8)	19 (23.2)
Obesidad por IMC*	69 (46.9)	19 (29.2)	50 (61.0)
Obesidad por CC**	65 (44.2)	17 (26.1)	48 (58.3)
Hipertensión arterial sistémica	47 (31.9)	6 (9.2)	41 (50)
Glucosa alterada en ayuno	10 (6.8)	0 (0)	10 (12.2)
Hipertrigliceridemia	52 (35.4)	21 (32.3)	31 (37.8)
Hipoalfalipoproteinemia	51 (34.7)	15 (23.1)	36 (43.9)
Elevación de colesterol LDL	48 (32.6)	17 (26.1)	31 (37.8)

Ante la situación de que dentro de la selección de las niñas sin PPC se incluyeron mayor número de niñas con obesidad, se realizó un sub-análisis dividiendo a las pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de obesidad.

Comparación de las características clínicas, bioquímicas y factores cardiometabólicos en niñas con estado de nutrición adecuado

De las 147 niñas incluidas en el estudio, 66 no presentaban obesidad, con una mediana para la edad de 7 años.

Específicamente, de las niñas con PPC con estado de nutrición adecuado, se incluyeron un total de 42 pacientes; con una mediana para la edad de 7 años (mín 2 años, máx 9 años) y una edad ósea de 10 años (mín 2 años, máx 13.5 años); de las cuales, 25 (59.5%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 2 y 17 (40.5%) pacientes en estadio 3 (Tabla 4).

De las 24 niñas sin PPC con estado de nutrición adecuado, la mediana para la edad fue de 8 años (min 4 años, máx 16 años) y una edad ósea de 8 años (min 5 años, máx 16 años) (Tabla 4).

De estas pacientes 16 (66.7%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 1, un paciente (4.1%) en estadio 2, tres pacientes (12.5%) en estadio 3 y cuatro pacientes (16.7%) en estadio 4 (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales de las pacientes sin obesidad				
	Todas n=66	Con PPC n=42	Sin PPC n=24	P
	Mediana (Mín-Máx)			
Edad cronológica (años)	7 (2 - 16)	7 (2 - 9)	8 (4 - 16)	0.06
Edad ósea (años)	10 (2 - 16)	10 (2 - 13.5)	8 (5 - 16)	0.09
Peso (Kg)	25.7 (12.5 - 71.3)	25.85 (12.5 - 39.90)	25.5 (15.7 - 71.3)	0.54
Talla (Cm)	124.25 (87 - 159)	123.75 (87 - 142)	126 (102 - 159)	0.23
IMC (Kg/m2)	16.74 (13.64 - 28.20)	16.94 (14.29 - 20.19)	16.62 (13.64 - 28.20)	0.85
Estadio puberal (Tanner)*				0.001
1	16 (24.2)	0 (0)	16 (66.7)	
2	26 (39.4)	25 (59.5)	1 (4.1)	
3	20 (30.3)	17 (40.5)	3 (12.5)	
4	4 (6.1)	0 (0)	4 (16.7)	

Con respecto las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con estado de nutrición adecuado, las niñas con PPC presentaron tendencia a un score Z del IMC menor en comparación a las niñas sin PPC, (sz IMC mediana con PPC 0.69 vs sin PPC 0.72 $p=0.88$), a pesar de haberse eliminado de este grupo de análisis a las niñas con obesidad, pero no tuvo diferencia estadísticamente significativa. El percentil de circunferencia de cintura para la edad tuvo una tendencia a ser mayor en las niñas con PPC, (percentil circunferencia de cintura mediana con PPC 75 vs sin PPC 50 $p=0.39$). La presión arterial sistólica de las niñas con y sin PPC fue semejante en los percentiles para la edad. (Tabla 5).

Tabla 5. Estadística descriptiva de variables antropométricas y bioquímicas de pacientes sin obesidad				
	Todas n=66	Con PPC n=42	Sin PPC n=24	P
	Mediana (Mín-Máx)			
Percentil de IMC	76 (7 - 94)	75.5 (21 - 94)	81 (7 - 94)	0.90
Z-Score de IMC	0.69 (-1.44 - 1.57)	0.69 (-0.87 - 1.55)	0.72 (-1.44 - 1.57)	0.88
Grasa corporal (%)	19.5 (13 - 39.9)	22.1 (13 - 39.9)	19.5 (14.2 - 21.5)	0.207
Circunferencia de cintura (cm)	59 (45 - 90)	59.50 (46.50 - 71)	60 (45 - 90)	0.39
Percentil de circunferencia de cintura	62.5 (10 - 75)	75 (10 - 75)	50 (10 - 75)	0.70
TA sistólica (mmHg)	90 (80 - 110)	90 (80 - 103)	90 (90 - 110)	0.82
Percentil TA sistólica	50 (5 - 50)	50 (5 - 50)	50 (5 - 50)	0.56
TA diastólica (mmHg)	60 (50 - 70)	60 (50 - 70)	70 (60 - 70)	0.001
Percentil TA diastólica	50 (5 - 95)	50 (50 - 90)	50 (5 - 90)	0.004
Glucosa (mg/dl)	89.25 (70 - 104)	89.5 (70 - 99)	88 (76 - 104)	0.91
Triglicéridos (mg/dl)	86 (36 - 221)	94 (48 - 221)	68.5 (36 - 176)	0.01
Colesterol HDL (mg/dl)	49.65 (23.7 - 86.3)	48 (23.7 - 86.3)	53 (32 - 84)	0.70
Colesterol LDL (mg/dl)	86.5 (21-165)	85.4 (21 - 165)	96 (56 - 153)	0.59

Con respecto a las determinaciones bioquímicas, podemos observar que los niveles de glucosa (glucosa mediana con PPC 89.5 mg/dl vs sin PPC 88 mg/dl) fueron semejantes entre los grupos de niñas con y sin PPC, los niveles de colesterol HDL fueron menores en las niñas con PPC en comparación a las niñas sin PPC (Colesterol HDL mediana con PPC 48 mg/dl vs sin PPC 53 mg/dl); mientras que los niveles de colesterol LDL fueron mayores en las niñas sin PPC en comparación a las niñas con PPC (Colesterol LDL mediana con PPC 85.4 mg/dl vs sin PPC 96 mg/dl), sin diferencia significativa. Por otro lado, se identificó que las pacientes con PPC, presentaron niveles más altos de triglicéridos, son diferencia estadísticamente significativa (mediana PPC 94mg/dl vs sin PPC 68.5mg/dl $p=0.01$) (Tabla 5).

De los factores cardiometabólicos descritos, encontramos éstos son más frecuentes en las niñas sin PPC con estado de nutrición adecuado, a excepción de la hipertrigliceridemia que es más frecuente en las niñas con PPC a comparación de las niñas sin PPC (con PPC 14 niñas [33.3%] vs sin PPC 3 niñas [12.5%]) (Tabla 6).

De las niñas con PPC con estado de nutrición adecuado, 5 (11.9%) presentaron hipertensión arterial sistémica, ninguna presentó glucosa alterada en ayuno; 14 (33.3%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 7 (16.7%) hipoalfalipoproteinemia y 11 (26.2%) elevación de colesterol LDL (Tabla 6).

De las niñas sin PPC con estado de nutrición adecuado, 16 (66.7%) presentaron hipertensión arterial sistémica, 2 (8.3%) presentó glucosa alterada en ayuno; 3 (12.5%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 7 (29.2%) hipoalfalipoproteinemia y 8 (33.3%) elevación de colesterol LDL (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de factores cardiometabólicos alterados en pacientes sin obesidad

	Todas n=66	Con PPC n=42 n (%)	Sin PPC n=24	P
Hipertensión arterial sistémica	21 (31.8)	5 (11.9)	6 (25)	0.25
Glucosa alterada en ayuno	2 (3.0)	0 (0)	2 (8.3)	0.34
Hipertrigliceridemia	17 (25.7)	14 (33.3)	3 (12.5)	0.07
Hipoalfalipoproteinemia	14 (21.2)	7 (16.7)	7 (29.2)	0.26
Elevación de colesterol LDL	19 (28.8)	11 (26.2)	8 (33.3)	0.59

*Índice de masa corporal

**Circunferencia de cintura

Comparación de las características clínicas, bioquímicas y factores cardiometabólicos en niñas con obesidad

De las 147 niñas incluidas en el estudio, 81 presentaban obesidad, con una mediana para la edad de 8 años.

Específicamente, de las niñas con PPC con obesidad, se incluyeron un total de 23 pacientes; con una mediana para la edad de 7 años (mín 5 años, máx 8 años) y una edad ósea de 10 años (mín 7 años, máx 13 años); de las cuales, 17 (73.9%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 2 y 6 (26.1%) pacientes en estadio 3 (Tabla 7).

De las 58 niñas sin PPC con obesidad, la mediana para la edad fue de 10 años (min 3 años, máx 16 años) y una edad ósea de 8 años (min 3 años, máx 16 años) (Tabla 7).

De estas pacientes 19 (32.8%) pacientes tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 1, 10 (17.2%) pacientes en estadio 2, 14 (24.1%) pacientes en estadio 3 y 15 (25.9%) pacientes en estadio 4 (Tabla 7).

Tabla 7. Características generales de las pacientes con obesidad					
		Todas	Con PPC	Sin PPC	P
		n=81	n=23	n=58	
		Mediana (Mín-Máx)			
Edad cronológica (años)		8 (3 - 16)	7 (5 - 8)	10 (3 - 16)	0.001
Edad ósea (años)		10 (3 - 16)	10 (7 - 13)	8 (3 - 16)	0.71
Peso (Kg)		42.6 (18.5 - 94.5)	36.6 (25.4 - 45.6)	54.35 (18.5 - 94.5)	0.004
Talla (Cm)		139.7 (99 - 172)	130.4 (112.1 - 141)	146.05 (99 - 172)	0.001
IMC (Kg/m2)		23.33 (17.69 - 36.05)	20.89 (18.03 - 26.77)	25.69 (17.69 - 36.05)	0.006
Z-Score de IMC		1.91 (1.05 - 2.85)	1.89 (1.48 - 2.78)	1.94 (1.05 - 2.85)	0.434
Grasa corporal (%)		29.6 (13 - 40.1)	28.9 (14.9 - 39.9)	30.4 (13 - 40.1)	0.267
Estadio puberal (Tanner)*	1	19 (23.5)	0 (0)	19 (32.8)	0.001
	2	27 (33.3)	17 (73.9)	10 (17.2)	
	3	20 (24.7)	6 (26.1)	14 (24.1)	
	4	15 (18.5)	0 (0)	15 (25.9)	

Con respecto las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con obesidad, las niñas con PPC presentaron un score Z del IMC menor en comparación a las niñas sin PPC (sz IMC mediana con PPC 1.89 vs sin PPC 1.94), esto se confirma con el percentil de circunferencia de cintura para la edad que al igual fue mayor en las niñas sin PPC (percentil circunferencia de cintura mediana con PPC 71 cm vs sin PPC 83 cm). Los percentiles de la presión arterial de las niñas con y sin PPC tuvieron medianas semejantes, pero los máximos fueron más altos en las niñas sin PPC tanto para la TA sistólica como para la TA diastólica (Tabla 8).

Tabla 8. Estadística descriptiva de variables antropométricas y bioquímicas de pacientes con obesidad

	Todas n=81	Con PPC n=23	Sin PPC n=58	P
	Mediana (Mín-Máx)			
Percentil de IMC	97 (85 - 99)	97 (93 - 99)	97 (85 - 99)	0.55
Z-Score de IMC	1.91 (1.05 - 2.85)	1.89 (1.48 - 2.78)	1.94 (1.05 - 2.85)	0.43
Circunferencia de cintura (cm)	77 (56.8 - 111)	71 (56.8 - 82)	83 (57 - 111)	0.002
Percentil de circunferencia de cintura	90 (50 - 90)	90 (50 - 90)	90 (50-90)	0.47
TA sistólica (mmHg)	90 (80 - 120)	90 (80 - 100)	90 (90 - 120)	0.19
Percentil de TA sistólica	50 (5 - 99)	50 (5 - 90)	27.5 (5 - 99)	0.76
TA diastólica (mmHg)	60 (50 - 90)	60 (50 - 60)	70 (60 - 90)	0.001
Percentil de TA diastólica	50 (50 - 99)	50 (50 - 50)	50 (50 - 99)	0.001
Glucosa (mg/dl)	88 (74.1 - 242)	87.4 (74.1 - 97.4)	89 (74.9 - 242)	0.83
Triglicéridos (mg/dl)	93 (41 - 434)	79 (43 - 196)	105 (41 - 434)	0.104
Colesterol HDL (mg/dl)	42 (20 - 73)	45.5 (31.9 - 70.4)	40.50 (20 - 73)	0.02
Colesterol LDL (mg/dl)	93 (25.6 - 181)	90.8 (56.7 - 165)	93 (25.6 - 181)	0.74

Con respecto a las determinaciones bioquímicas, podemos observar que los niveles de glucosa (glucosa mediana con PPC 87.4 mg/dl vs sin PPC 89 mg/dl) fueron semejantes entre los grupos de niñas con y sin PPC, mientras que los triglicéridos fueron mucho mayores en las niñas sin PPC a comparación de las niñas con PPC (triglicéridos mediana con PPC 79 mg/dl vs sin PPC 105 mg/dl); los niveles de colesterol HDL y LDL fueron semejantes en ambos grupos (Tabla 8).

De los factores cardiometabólicos descritos, encontramos éstos son más frecuentes en las niñas sin PPC con obesidad (Tabla 6).

De las niñas con PPC con obesidad, 1 (4.3%) presentó hipertensión arterial sistémica, ninguna presentó glucosa alterada en ayuno; 7 (30.4%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 8 (34.8%) hipoalfalipoproteinemia y 6 (26.1%) elevación de colesterol LDL (Tabla 9).

De las niñas sin PPC con obesidad, 25 (43.1%) presentaron hipertensión arterial sistémica, 8 (13.8%) presentó glucosa alterada en ayuno; 28 (48.3%) niñas presentaron hipertrigliceridemia, 29 (50.0%) hipoalfalipoproteinemia y 23 (39.6%) elevación de colesterol LDL (Tabla 9).

Tabla 9. Frecuencia de factores cardiometabólicos alterados en pacientes con obesidad

	Todas n=81	Con PPC n=23 n (%)	Sin PPC n=58	P
Hipertensión arterial sistémica	26 (32.1)	1 (4.3)	25 (43.1)	0.001
Glucosa alterada en ayuno	8 (9.9)	0 (0)	8 (13.8)	0.040
Hipertrigliceridemia	35 (43.2)	7 (30.4)	28 (48.3)	0.110
Hipoalfalipoproteinemia	37 (45.7)	8 (34.8)	29 (50.0)	0.126
Elevación de colesterol LDL	29 (35.8)	6 (26.1)	23 (39.6)	0.118

*Índice de masa corporal, **Circunferencia de cintura

DISCUSIÓN

Hallazgos principales del estudio

La estratificación de las pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de obesidad fue un factor determinante para los resultados, ya que al comparar a todas las pacientes se identificó que los niveles de colesterol HDL fueron menores en las niñas sin PPC en comparación a las niñas con PPC y los niveles de colesterol LDL fueron mayores en las niñas sin PPC en comparación a las niñas con PPC; sin embargo, cuando solo se analizaron a las pacientes sin obesidad, se identificó que las niñas con PPC presentaban un mayores niveles de triglicéridos y una tendencia a tener mayor proporción de hipertrigliceridemia, y en las niñas con obesidad, las pacientes sin PPC presentaron una mayor proporción de hipertensión arterial y glucosa en ayuno alterada, con significancia estadística.

Comparación de los resultados con los reportado por otros autores

Al comparar nuestros resultados con otros estudios en donde compararon algunos factores cardiometabólicos entre niñas con y sin PPC, en donde hubo algunas condiciones en la metodología que se deben considerar. Por ejemplo, Sorensen et al, al comparar a las pacientes con y sin PPC, las niñas con PPC tenían un mayor porcentaje de grasa, mayores niveles de insulina, triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL en comparación a las de pacientes sin PPC (44); Su et al, compararon el perfil de lípidos en niñas con y sin PPC, en donde no hubo diferencias entre los grupos (49); Colmenares et al, compararon el perfil de lípidos entre pacientes con PPC y niñas con pubertad temprana (PT), en donde los niveles de colesterol fueron mayores en las niñas con PPC en comparación a las pacientes con pubertad temprana (50). Cabe mencionar que en los dos estudios el IMC era mayor en las pacientes con PPC y no realizaron un sub-análisis

de los pacientes de acuerdo al estado de nutrición. En nuestro estudio, al clasificar a los pacientes de acuerdo al estado desnutrición se identificó que las niñas con PPC sin obesidad, y sin diferencia en el sz del IMC tuvieron niveles más bajos de presión arterial y niveles más altos de triglicéridos en comparación a las niñas sin PPC; mientras que, en las pacientes con obesidad, a pesar de no haber diferencia en el szIMC entre los grupos ($p=0.434$) la presión arterial fue menor y el colesterol HDL fue mayor en las niñas con PPC en comparación a las niñas sin PPC. Con estos datos podemos asumir que el comportamiento de las pacientes con PPC es diferente de acuerdo al estado de nutrición con el que se hace el diagnóstico.

Por otro lado, tenemos el estudio publicado por Hur JH et al, que incluyó a pacientes con y sin PPC, con un score Z del IMC semejante entre los grupos y de acuerdo a la media de esta variable, la mayoría de las pacientes sin obesidad, y al comparar el perfil metabólico entre las pacientes se observó que los niveles de insulina, glucosa y HOMA fueron mayores en las pacientes con PPC, sin diferencia en el perfil de lípidos (51).

Autor	Número de Pacientes	IMC	TGL (mg/dl)	Col (mg/dl)	Insulina mmol/L
Sorensen (44) 2010	PPC=15	% Grasa 23.8	69.99	Sin variación	5.8
	PT=8	21	77.69		8.5
	C PP=24	20			
	C P40	21.8			
Emre (45) 2011	PPC= 20	16.66	92.4 ± 6.7	Sin variación	29.22
	(11/9)	18.12	98.4± 5.1		6.7
Su (49) 2012	PPC= 249	17.6±3.5	110±65.7	Sin variación	-
	sin= 219	18.7±2.9	107.5±62.2		
Colmenares (52) 2014	PPC= 37	Sz imc 1.1±0.8	89.8 ± 46.7	158.6±31.9	-
	PT= 34	0.6±0.7	104.8±48.8	185.6±35.7	
			NS		
Hur JH (51) 2017	PPC= 164	sZ IMC 0.3 ± 1.1	Sin variación	Sin variación	mU/ml 23.5 ±22.9
	Sin = 99	0.9 ± 1.3			22.5 ±26.5
	Control= 67	0.4 ± 0.9			12 ±6.8

PPC: pubertad precoz central

PT: Pubertad temprana

C: control
PP: prepuber
P: Puber

Niñas con peso adecuado

Durante la pubertad esta descrito que existe una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), lo cual, contribuyen a la resistencia a la insulina que fisiológicamente se presenta en la pubertad (53). Esto explicaría porque las pacientes con PPC y sin obesidad tuvieron niveles más altos de triglicéridos. Una explicación puede estar asociado a que las pacientes sin obesidad y con PPC tenían un mayor porcentaje de grasa en comparación a las pacientes sin PPC. La kisspeptina, hormona hipotalámica, producida por el núcleo arqueado y periventricular anteroventral, esta descrita como aquella hormona que principalmente promueve la secreción de GnRH.(54) La leptina, producida en el tejido adiposo y directamente relacionada con la grasa corporal transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible, actúa a través de su receptor para estimular secreción kisspeptina en el núcleo arqueado, aunque no está claro si se trata de una acción directa sobre las neuronas kisspeptina-neuroquinina B-dinorfina o si la leptina actúa a través de una célula intermedia.(55) Por otro lado, las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad pero disminuyen en los varones. Estas diferencias podrían reflejar los cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad.(56) Las kisspeptinas, que estimulan la secreción de gonadotropina, son importantes en el momento de la pubertad y pueden explicar una menarquia más temprana. Sin embargo, es poco probable que las kisspeptinas sean el mediador de los efectos sobre la glucosa en ayunas, ya que los datos recientes indican que las

kisspeptinas mejoran la función de las células β (57). Es importante considerar que las pacientes con peso adecuado que desarrollan PPC podrían tener un mayor riesgo de presentar alteraciones cardiometabólicas, por tener un mayor porcentaje de grasa en forma temprana. Sin embargo, al ser un estudio transversal, no podemos afirmar que durante el seguimiento estas pacientes persistan una mayor resistencia a la insulina en comparación a las niñas sin PPC, o que posterior a la menarca, el riesgo cardiometabólico sea semejante a las niñas que no tuvieron antecedente de PPC. Ante esto es necesario realizar estudios de seguimiento en este grupo de pacientes.

Niñas con obesidad

En el grupo de las niñas con obesidad, el comportamiento de las alteraciones cardiometabólicas entre las pacientes con y sin PPC fue diferente en comparación a las pacientes con peso adecuado.

Si bien, las niñas con obesidad, al compararlas entre aquellas con y sin PPC, se demostró que el porcentaje de grasa era menor en las niñas con PPC. Considerando esta observación, la presencia de mayor adiposidad, condiciona una mayor producción de adipocitocinas y un ambiente pro-inflamatorio más adverso. Particularmente, la resistina se ha demostrado que disminuye la secreción de gonadotropinas y esteroides locales inducidos por hormonas, así como la producción de estrógenos al inhibir las enzimas 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y aromatasa citocromo P450 (58). Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la expresión y la función de la resistina están reguladas por las gonadotropinas y los factores locales producidos por los folículos ováricos (59). Además, se ha demostrado que la resistina se expresa en los folículos ováricos prepúberes, lo

que sugiere que la resistina regula la función ovárica prepuberal (60). De acuerdo con estos modelos descritos, los estudios en los que la resistina se considera un factor que inhibe el inicio de la pubertad en niñas prepúberes con obesidad deben realizarse considerando la inhibición de las gonadotropinas a los niveles del sistema hipofisario y la función ovárica local (59,60).

De acuerdo a lo que encontramos y lo reportado por otros estudios, si nosotros analizamos los factores cardiometabólicos en conjunto, podríamos decir que las niñas con sobrepeso/obesidad y PPC tienen un perfil cardiometabólico menos adverso y podrían comportarse como un grupo independiente de niñas con sobrepeso/obesidad.

En este contexto, en las niñas con obesidad se han encontrado una mayor probabilidad de iniciar la pubertad en forma precoz o temprana y por lo encontrado en nuestro grupo de pacientes, podríamos suponer que el inicio de la pubertad mejora su perfil cardiometabólico por efecto de los estrógenos. Desconocemos si esta condición cardioprotectora persiste en etapas adultas, o si el riesgo cardiovascular se iguala posteriormente con el resto de las mujeres adultas con obesidad.

Importancia en la práctica diaria del médico pediatra

Es importante señalar 2 cosas:

1. Las pacientes con PPC y sin obesidad tuvieron niveles más altos de triglicéridos.
2. Las niñas con obesidad, al compararlas entre aquellas con y sin PPC, se demostró que el porcentaje de grasa era mayor en las niñas sin PPC.

Ante esto es importante señalar que el estado nutricional es un área que actualmente se encuentra en descuido en la mayoría de los pacientes pediátricos, puesto que al encontrarnos con que las niñas con pubertad precoz sin obesidad ya presentan

alteraciones en los factores cardiometabólicos, esto implicaría que todo paciente, sin importar el estado nutricional al momento del diagnóstico de PPC, debe recibir orientación nutricional para mantener una alimentación equilibrada y así evitar que a largo plazo el paciente empeore sus condiciones cardiometabólicas, y por qué no, empezar a motivar a llevar un estilo de vida saludable desde el momento en que tiene contacto con su médico pediatra.

Por otro lado, llama la atención que al comparar a las pacientes con obesidad los factores cardiometabólicos tuvieron mayor frecuencia en las niñas sin PPC, esto relacionado con que un 70.7% las niñas sin PPC presentaron obesidad; impacta que las niñas consideradas como sanas tengan un porcentaje mayor del 50% de obesidad, lo que evidentemente refleja la mala alimentación que llevan estas niñas en su casa, es por eso que, como médicos pediatras, debemos hacer énfasis en la adecuada alimentación en cada uno de nuestros pacientes, y a su vez promover el seguimiento constante por el médico pediatra en todos los niños del país, ya que esto debe ser parte de la vida cotidiana de un menor, el médico pediatra debe intervenir de manera activa en el adecuado crecimiento y desarrollo de todos los niños y, a su vez, empezar a trabajar para erradicar ese falso concepto de que el niño sólo debe ir al pediatra cuando está enfermo.

La participación del médico pediatra es de vital importancia para lograr que nuestros niños se desarrollen de manera óptima en entorno saludable.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Si bien se determinó el porcentaje de grasa por bioimpedancia para describir la cantidad y distribución de grasa, este no es la mejor técnica para analizarlo y se debe tomar con reserva de los errores esperados por la técnica utilizada, ya que sólo se midió la grasa total y no la grasa central.

A pesar de que se subclasificaron a las niñas de acuerdo con el estado de nutrición (peso adecuado y sobrepeso/obesidad), se observó que las niñas con obesidad sin PPC presentaron una tendencia a tener mayor score z del IMC, por lo que se recomendaría en futuros estudios realizar un análisis de estas pacientes con un diseño de casos y controles, emparejadas por score z del IMC, así como estadio de Tanner.

Se desconoce si posterior al término del tratamiento con los aGnRH se normaliza el perfil cardiometabólico, por la condición transversal del estudio.

CONCLUSIONES

1. En las niñas sin obesidad, no se encontró diferencia en las alteraciones cardiometabólicas al compararlas con y sin PPC; sin embargo, entre las niñas con obesidad, las niñas sin PPC tuvieron mayor proporción de hipertensión arterial sistémica y glucosa en ayuno alterada en comparación a las niñas con PPC.
2. En las niñas sin obesidad, se identificó que los niveles de triglicéridos fueron mayores en las niñas con PPC en comparación a las niñas sin PPC. Y entre las niñas con obesidad, las niñas sin PPC tuvieron menores concentraciones séricas de colesterol HDL en comparación a las niñas con PPC.

ANEXOS

Percentilas de perímetro de cintura de acuerdo a la edad y sexo

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. *J Pediatr* 2004;145:439-44

ANEXOS. Percentilas de presión arterial sistémica de acuerdo a la edad en niñas

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean. For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

ANEXOS



COMPORTAMIENTO DE LAS CITOCITAS EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL GRUPO 1 Y 2



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Responsables del estudio:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI con registro _____, porque su hija tiene el diagnóstico pubertad precoz central idiopática. Como le ha comentado su médico tratante, esta enfermedad consiste en el crecimiento de los senos y la aparición de vello púbico (es decir, vello en el área genital) antes de la edad que normalmente ocurren estos cambios.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hija, tienen mayor frecuencia de obesidad, del aumento de la presión arterial, o bien, de la elevación del azúcar ó grasas en sangre, de leptina (una sustancia relacionada con el hambre y la grasa que está en el cuerpo) durante el tiempo que recibe tratamiento con los análogos de GnRH.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 53 niñas con pubertad precoz central.

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

Procedimientos:

El estudio se realizará en el periodo durante se aplica los análogos de GnRH, el cual será necesario que su hija acuda una vez cada seis meses. Cada una de estas evaluaciones ocurrirá, en la mayoría de las ocasiones, en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Endocrinología como parte del tratamiento que se les está otorgando.

En cada una de las tres evaluaciones, la participación de su hija consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 3 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de media cucharadita).

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre. Su hija seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

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

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con pubertad precoz central.

Participación o retiro

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en el IMSS.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hija participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como derechohabientes del IMSS.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hija (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hija.

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

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

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

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Angel Villasis Keever, Dra. Elisa Nishimura Meguro y Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz Teléfono: 56276900 ext. 22292.

Declaración de consentimiento informado

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

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

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

Nombre y Firma del Padre de la Participante

Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

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

Nombre y Firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante

ANEXOS



**“COMPORTAMIENTO DE LAS CITOCINAS EN PACIENTES
CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL”
GRUPO 1 Y 2**



CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS

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

En este estudio queremos ver si hay cambios en tu peso, alteraciones en las grasas tu sangre y de otra sustancia que se relaciona con el hambre y la grasa que tenemos en el cuerpo durante el tiempo que reciba tratamiento con análogos de GnRH.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional S XXI. En la primera cita, la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 3 mililitros de sangre (una cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una bascula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Después cada 12 meses te tomaran estudios por tu enfermedad, y en ese momento la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz también te pesara en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

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

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

Nombre: _____

ANEXOS



**COMPORTAMIENTO DE LAS CITOCITAS EN PACIENTES
CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

GRUPO 3 Y 4



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Responsables del estudio:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI con registro _____, porque su hija tiene el diagnóstico de obesidad. Como le ha comentado su médico tratante, esta enfermedad consiste en tener aumento del peso esperado para la talla y edad.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hija, se parecen a niñas con pubertad precoz central (esta enfermedad es el crecimiento de los senos y la aparición de vello púbico (es decir, vello en el área genital) antes de la edad que normalmente ocurren estos cambios) durante un periodo de 3 años.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 30 niñas con obesidad y 60 con pubertad precoz central.

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

Procedimientos:

El estudio se realizará en el periodo durante este en seguimiento por el servicio de Endocrinología pediátrica, por lo menos por 3 años. Cada una de estas evaluaciones ocurrirá, en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Endocrinología como parte del tratamiento que se les está otorgando.

En cada una de las evaluaciones anuales, la participación de su hija consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 3 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de media cucharadita).

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que esta incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hija seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

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

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con pubertad precoz central.

Participación o retiro

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en el IMSS.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hija participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como derechohabientes del IMSS.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identifica a su hija (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hija.

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

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

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

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Angel Villasis Keever, Dra. Elisa Nishimura Meguro y Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz Teléfono: 56276900 ext. 22292.

Declaración de consentimiento informado

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

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

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

Nombre y Firma del Padre de la Participante

Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

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

Nombre y Firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante

ANEXOS



**“COMPORTAMIENTO DE LAS CITOCINAS EN PACIENTES
CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL”**
GRUPO 3 Y 4



CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS

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

En este estudio queremos ver si hay cambios en tu peso, alteraciones en las grasas tu sangre y de otra sustancia que se relaciona con el hambre y la grasa que tenemos en el cuerpo durante el tiempo que estes en seguimiento por el aumento de peso que tienes.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional S XXI. En la primera cita, la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 3 mililitros de sangre (una cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una bascula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Después cada 12 meses te tomaran estudios por tu enfermedad, y en ese momento la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz también te pesara en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

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

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

Nombre: _____

ANEXOS

Técnica en la toma de talla

Material requerido: Estadímetro marca SECA.

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.
2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y cualquier objeto que se encuentre en el cabello que pueda sesgar la medición de la talla y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro; la cadera; escapula y cabeza pegadas al estadiómetro.
3. Pedirle que inhale profundamente que contenga el aire manteniendo una postura erecta y se toma la medición.
4. Mantener la cabeza en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides.
5. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente.
6. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.
7. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones

Técnica en la toma de peso

Material: Báscula marca TANITA BC- 568 analizador segmental

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento
2. Verificar que la báscula este calibrada
3. Se debe de tomar con la vejiga vacía y en ayuno
4. Con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo.
5. La medida se realiza con el paciente en bata clínica, sin zapatos

Técnica en la toma de bioimpedancia electrica

Material: Báscula marca TANITA BC- 568 analizador segmental

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento
2. Verificar que la báscula este calibrada
3. Se debe de tomar con la vejiga vacía y en ayuno
4. Con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente tomando los electrodos del equipo de bioimpedancia con cada mano.

La medida se realiza con el paciente en bata clínica, sin zapatos ni calcetines, para que los pies tengan contacto directo con 2 barras metálicas colocadas en la base del equipo

Técnica en la toma del perímetro de cintura

Material requerido: cinta métrica marca SECA

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.

2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos.
3. Se identifica la protuberancia de la cresta iliaca y de la ultima costilla en la línea media axilar, y se traza una línea imaginaria y en la parte media de dicha línea se coloca una referencia (un punto colocado con un marcador de tinta lavable) de ambos lados de la línea media axilar para tomarlo como referencia para colocar la cinta métrica.
4. Se coloca la cinta métrica en la circunferencia, verificando que no este mal colocada y atravesase los 2 puntos de referencia antes marcados
5. Pedirle al paciente que no inhale ni exhale profundamente y se toma la medición.
6. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones
7. Con una torunda con alcohol se retira la marca colocada con el plumon

Técnica en la toma de tensión arterial sistémica

Material: Esfingomanometro con manguito de acuerdo a la edad

1. Descubrir antebrazo del paciente
2. Que el paciente permanezca sentado, apoyando el antebrazo flexionado en una zona rigida a la altura del corazón y que mantenga reposo por lo menos por 5 minutos antes de la toma de la presión arterial
3. El ancho del brazalete cubrirá el 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete tendrá una longitud que cubra el 80% de la circunferencia
4. El observador se acomodara de tal forma que logre ver la columna de mercurio en forma directa y corroborando que la columna de mercurio se encuentre en 0 mmHg
5. Al colocar el brazalete debe corroborar que el manguito se localice en la arteria humeral
6. Se localiza el pulso de arteria radial y se insufla el manguito hasta no sentir la pulsación de la arterial humeral; y se identifica a que nivel de mmHg presento la ausencia de la pulsación.
7. Se vuelve a insuflar el maguito 20mmHg por arriba de la cifra identificada como la presión que condiciona ausencia de la pulsación de la arteria radial se coloca la campana del estetoscopio en región de la arterial humeral, sin ser esta obstruida por el brazalete.
8. Se desinflará el maguito a una velocidad de 2mmHg por segundo y se identificara los ruidos de Korotkoff
9. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más con un intervalo de 5 minutos entre cada una y el resultado será el promedio de las 3 mediciones
10. Marcara la sistólica al primer ruido de Korotkoff como sistólica y el último como diastólico y comparación con tablas de normalidad de la Task Force

ANEXOS

CODIGO DE SUJETO | _ _ _ _ | - | _ _ _ |

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Comportamiento de citocinas en niñas con pubertad precoz central

Fecha de elaboración _ _ _ _ _ _ _ _		
Nombre _ _ _ _ _		
Afiliación _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Telefono _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Fecha de nacimiento _ _ _ _ _ _ día mes año		
Edad Cronológica _ _		Edad osea _ _
¿Tiene alguna otra enfermedad? Si _ No _ ¿Cuál? _ _ _ _ _		
Peso al nacimiento _ _ _ _ grs		
BASAL Tanner Mamario _ _ y Pubico _ _		
Fecha: _ _ _ _ _ _ día mes año		Peso: _ _ _ _ kg
Edad: _ _ - _ _		Talla: _ _ _ _ cm
DOSIS LEUPÓLIDE _ _ _ _ mg _ _ días		IMC: _ _
Grasa total _ _ %		SZ _ _ PC _ _
Sistólica _ _ mmHg		PC: _
Diastólica _ _ mmHg		PC: _
Colesterol HDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol LDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol VLDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Triglicéridos _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Glucosa _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Insulina _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
PCR ultrasensible _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
HOMA _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Leptina _ _	_ _	
Receptor leptina _ _	_ _	
Adiponectina _ _	_ _	
(3 años) 36 MESES Tanner Mamario _ _ y Pubico _ _		
Fecha: _ _ _ _ _ _ día mes año		Peso: _ _ _ _ kg
Edad: _ _ - _ _		Talla: _ _ _ _ cm
DOSIS LEUPÓLIDE _ _ _ _ mg _ _ días		IMC: _ _
Grasa total _ _ %		SZ _ _ PC _ _
Sistólica _ _ mmHg		PC: _
Diastólica _ _ mmHg		PC: _
Colesterol HDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol LDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol VLDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Triglicéridos _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Glucosa _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Insulina _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
PCR ultrasensible _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
HOMA _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Leptina _ _	_ _	
Receptor leptina _ _	_ _	
Adiponectina _ _	_ _	
(1 año) 12 MESES Tanner Mamario _ _ y Pubico _ _		
Fecha: _ _ _ _ _ _ día mes año		Peso: _ _ _ _ kg
Edad: _ _ - _ _		Talla: _ _ _ _ cm
DOSIS LEUPÓLIDE _ _ _ _ mg _ _ días		IMC: _ _
Grasa total _ _ %		SZ _ _ PC _ _
Sistólica _ _ mmHg		PC: _
Diastólica _ _ mmHg		PC: _
Colesterol HDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol LDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol VLDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Triglicéridos _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Glucosa _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Insulina _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
PCR ultrasensible _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
HOMA _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Leptina _ _	_ _	
Receptor leptina _ _	_ _	
Adiponectina _ _	_ _	
(4 años) 48 MESES Tanner Mamario _ _ y Pubico _ _		
Fecha: _ _ _ _ _ _ día mes año		Peso: _ _ _ _ kg
Edad: _ _ - _ _		Talla: _ _ _ _ cm
DOSIS LEUPÓLIDE _ _ _ _ mg _ _ días		IMC: _ _
Grasa total _ _ %		SZ _ _ PC _ _
Sistólica _ _ mmHg		PC: _
Diastólica _ _ mmHg		PC: _
Colesterol HDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol LDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Colesterol VLDL _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Triglicéridos _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Glucosa _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Insulina _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
PCR ultrasensible _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
HOMA _ _ mg/dl	_ _ mg/dl	Si _ No _
Leptina _ _	_ _	
Receptor leptina _ _	_ _	
Adiponectina _ _	_ _	

BIBLIOGRAFIA

1. Delemarre-van de Wall HA, van Coeverden SCCM EM. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res.* 2002;57:15–8.
2. Ibañez L, Jimenez R de ZF. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006;117:117–121.
3. Al-Awadhi N, Al-Kandari N, Al-Hasan T, Almurjan D, Ali S et al. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. *BMC Public Health.* 2013;12:13–29.
4. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, Lin Q, Zhu L, Zhu Q, Wang X, Liu S JF. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open.* 2017;7(4):e014004.
5. Shankar R PO. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab.* 1995;6:55–89.
6. Kaplowitz P, Oberfield S TD and T and EC of the LWPEs. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics.* 1999;104:936–941.
7. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: Implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137–45.
8. Grumbach M SD. Puberty: ontogeneity, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P E, editor. *Williams textbook of endocrinology.* 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. Publishing; 1998. p. 1509–1625.
9. Downing J BM. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2009;(3):446.
10. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J BJ. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
11. Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:901–918.
12. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study. *Int J Pediatr Endocrinol [Internet].* 2011;2011(1):7. Available from: <http://www.ijpeonline.com/content/2011/1/7>
13. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ MB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539–44.
14. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikasıfoğlu A. GnRH stimulation Test in precocious puberty: Single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):12–7.
15. Kletter G KR. Clinical review 60: effects of gonadotrophin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:331–334.
16. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P D-NJ. Bayley-Pinneau method of height prediction

- in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*. 1995;126(6):955-8.
17. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752–62.
 18. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):1–16.
 19. Rabadán-Diehl C, Safdie M, Rodin R. Canada-United States-Mexico trilateral cooperation on childhood obesity initiative. *Pan Am J Public Heal*. 2016;40(2):80–4.
 20. Dávila-Torres J, Gonzalez-Izquierdo J de J, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Ins Mex Seguro Soc [Internet]*. 2015;53(2):1–12. Available from: http://www.siap.gob.mx/wp-content/uploads/boletinleche/b_lecheenemar2015.pdf
 21. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 1]. Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
 22. Hernández-Cordero S, Cuevas-Nasu L, Morán-Ruán MC, Méndez-Gómez Humarán I, Ávila-Arcos MA, Rivera-Dommarco JA. Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e247-9.
 23. Aldhoon-Hainerová I, Hainer V, Zamrazilová H. Impact of dietary intake, lifestyle and biochemical factors on metabolic health in obese adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):703–10.
 24. Juarez-Lopez C, Klunder-Klunder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcarate A, Mass-Diaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2010;10:318.
 25. Codoñer-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, Del Castillo-Villaescusa C, Valls-Bellés V, Alonso-Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: Influence of pubertal status. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):845–51.
 26. Arnaiz P, Marín A, Pino F, Barja S, Aglony M, Navarrete C, et al. Waist height ratio, ultrasensitive c reactive protein and metabolic syndrome in children. *Rev Med Chil*. 2010;138(11):1378–85.
 27. Pinzon E. Obesidad en pediatría. *Rev Chil pediatría [Internet]*. 2015;20(3):13. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061949000300005&Ing=en&nrm=iso&tIng=en
 28. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R LC. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med*. 2003;20(5):339–48.
 29. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and t. *Circulation*. 2003;107:1448–53.
 30. Bautista-samperio L, Cedillo S, Magdalena M. Síndrome metabólico en población de 6 a 16 años de edad en primer nivel de atención. *Rev la Fac Med la UNAM*. 2010;53(94):3–8.

31. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494–7.
32. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M, et al. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):266–73.
33. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: Results from the Kora F4 study. *PLoS One*. 2011;6(10).
34. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2003;3:3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156622/pdf/1471-2431-3-3.pdf>
35. Glueck C, Morrison J WP. Insulin resistance, hipofibrinólisis, hiperandrogenismo and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age <14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with policistic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:973–83.
36. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple P a. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4480–8.
37. Boot A, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols H, Krenning E, Drop S. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):370–3.
38. Zurita-Cruz JN, Díaz-Rodríguez I, Nishimura-Meguro E, Villasis- Keever MÁ, De Rivera-Hernández A GME. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:143–5.
39. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: Impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):190–5.
40. Aguiar A, Couto-Silva A, Vicente E, Freitas I, Cruz T AL. weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:1327–34.
41. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483–9.
42. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):533–7.
43. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One*. 2013;8(7):e70931.
44. Sørensen K, Mourintzen A, Mogensen S et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls

- with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3736–44.
45. Emre M, Bilir T, Akinci A et al. The Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Turk L Pediatr.* 2011;53:27–33.
 46. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation.* 2003;107(10):1448–53.
 47. Ten S MN. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2526–2539.
 48. Tanner JM. Issues and advances in adolescent growth and development. *J Adolesc Heal Care.* 1987;8:470–8.
 49. Su P-H, Yang S-F, Yu J-S, Chen S-J, Chen J-Y. Study of leptin levels and gene polymorphisms in patients with central precocious puberty. *Pediatr Res.* 2012;71(4):361–7.
 50. Colmenares A, Gunczler P, Lanes R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. *Int J Pediatr Endocrinol [Internet].* 2014;2014(1):5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4005618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 51. Hur JH, Park S, Jung MK, Kang SJ, Kwon A, Chae HW, et al. Insulin resistance and bone age advancement in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):176–82.
 52. Colmenares A, Gunczler P, Lanes R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;1:5.
 53. Chen L, Zhang C, Yeung E, Ye A, Mumford SL et al. Age at menarche and metabolic markers for type 2 diabetes in premenopausal women: the BioCycle Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1007–12.
 54. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner RA OH. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci.* 2010;30(8):3124–32.
 55. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK EC. Leptin’s effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest.* 2011;121(1):355–68.
 56. Rosenfield R, Lipton R DM. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009;123(1):84–8.
 57. Bowe JE, Foot VL, Amiel SA, Huang GC, Lamb M et al. GPR54 peptide agonists stimulate insulin secretion from murine, porcine and human islets. *Islets.* 2012;4:20–3.

58. Rak-Mardyla A, Duda M, Gregoraszczyk E. A role for resistin in the ovary during the estrous cycle. *Horm Metab Res.* 2014;46(7):493–8.
59. Spicer LJ , Schreibe NB , Lagaly DV , Aad PY , Douthit LB G-AJ. Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. *Anim Reprod Sci.* 2011;124:19 – 27.
60. Rak-Mardyla A, Durak M LGE. Effects of resistin on porcine ovarian follicle steroidogenesis in prepubertal animals: an in vitro study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;17(11):45.