



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

**“TALLA FINAL EN PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA Y
RÁPIDAMENTE PROGRESIVA TRATADOS CON ANÁLOGO DE
HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS”.**

TESIS
QUE PRESENTA
DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:
DRA. MAYRA CRISTINA TORRES CASTAÑEDA
ENDOCRINÓLOGA PEDIATRA, ADSCRITA AL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UMAE “DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA”

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2021-3502-096



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2021



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA. MAYRA TORRES CASTAÑEDA
ASESOR DE TESIS
ENDOCRINÓLOGA PEDIATRA, ADSCRITA AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA EN UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UMAE "DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 30 de agosto de 2021

Dr. MAYRA CRISTINA TORRES CASTAÑEDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TALLA FINAL EN PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA Y RÁPIDAMENTE PROGRESIVA TRATADOS CON ANÁLOGO DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3502-096

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Cast

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR ASOCIADO DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS

Residente de Endocrinología Pediátrica de UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”
Matrícula 97160498

Email: xo.herrera.c@gmail.com

Tel: 55 5724 5900 Extensión 23499

INVESTIGADOR PRINCIPAL DRA. MAYRA CRISTINA TORRES CASTAÑEDA

Endocrinóloga Pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica en UMAE “Dr.
Gaudencio González Garza”
Matrícula 99163052

Email: mayra@yahoo.com.mx

Tel: 55 5724 5900 Extensión 23499

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
MATERIALES Y MÉTODOS	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES:.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

RESUMEN

ANTECEDENTES: La pubertad temprana y rápidamente progresiva es el comienzo de la pubertad dentro de los rango normal-bajo, entre los 8 y 10 años de edad en las niñas y los 9 y 11 años en los niños, se caracteriza por una transición rápida de los estadios de Tanner en menos de 6 meses, con una velocidad de crecimiento y maduración ósea acelerados, secundario a la exposición temprana a hormonas sexuales, presentando una talla final adulta por debajo de lo esperado, además de la progresión de características sexuales secundarias que pueden producir una mala adaptación social y trastornos emocionales.

Ante la afección al crecimiento y el bienestar psicológico, se ha sugerido el inicio de tratamiento con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) para estabilizar o retroceder la aparición de las características sexuales secundarias así como inhibir la maduración y progresión de la edad ósea; sin embargo aún no está completamente documentado su uso en pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva, por lo que se realizará una revisión de los resultados del uso de aGnRH en estos pacientes diagnosticados con pubertad temprana, en el servicio de Endocrinología pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza durante un periodo de 10 años.

Se encontró que el 54% de los pacientes alcanzaron su talla blanco familiar, y entre las asociaciones sobre el alcance de la talla blanco familiar, se encontró únicamente a la talla inicial con significancia estadística. Se encontró también un incremento del índice de masa corporal al final del tratamiento.

OBJETIVO: Conocer la talla final en pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva tratados con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, analítico y observacional.

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva tratados con análogo de GnRH en el servicio de Endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital General del CMN la Raza, en el periodo de tiempo comprendido del 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020. Los resultados obtenidos, se analizaron mediante el programa estadístico SPSS Statics versión 27, se realizó estadística descriptiva con porcentajes y medidas de tendencia central, así como asociación de las variables mediante Chi cuadrada y prueba U de Mann-Whitney.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Recursos Humanos Dra. Mayra Torres Castañeda Endocrinóloga pediatra, Dra. Xóchitl Herrera Contreras, Residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica. Espacio físico: Servicio de Endocrinología pediátrica, no se requiere financiamiento.

PALABRAS CLAVE: Pubertad temprana, talla final, análogo de GnRH.

MARCO TEÓRICO

La pubertad temprana y rápidamente progresiva ha sido definida como el comienzo de la pubertad en el rango normal-bajo, entre los 8 y 10 años de edad en las niñas, y los 9 y 11 años en los niños; y una transición rápida de los estadios de Tanner al siguiente en menos de 6 meses, acompañado de un crecimiento y maduración ósea acelerados^{1,2,3}.

La pubertad es un complicado proceso biológico de desarrollo sexual, es la fase del desarrollo en la que los individuos adquieren una madurez sexual, con cambios hormonales y físicos, el individuo adquiere la capacidad de reproducirse, asegurando la perpetuación de la especie a la que pertenece; se manifiesta también por cambios conductuales y psicológicos, que determinan la capacidad de interactuar con otros dentro de la sociedad⁴.

El inicio de la pubertad está controlado por el hipotálamo, con la activación de la liberación pulsátil de hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH), y depende de una serie de cambios madurativos que se producen de forma ordenada y progresiva; existen mecanismos que controlan este inicio de la pubertad y factores que afectan la edad de inicio, entre los que se encuentran la interacción entre factores genéticos y la influencia ambiental que actúan sobre el sistema nervioso central, como el estado nutricional, el ambiente, el grado de luminosidad, la altura, condiciones socioeconómicas^{5,6}.

Los mecanismos genéticos exactos que establecen el desarrollo de la pubertad normal aún permanecen poco elucidados, se han identificado la participación de mutaciones en genes que codifican la Kisspeptina y su receptor (KISS1 y KISS1R), que actúan como guardianes de la activación de las neuronas productoras de GnRH, ya que un aumento en su señalización contribuye a la activación del eje gonadotropo⁶. Así mismo se han identificado mutaciones con pérdida de la función de la proteína Makorin del dedo anular 3 (MKRN3) que llevan al desarrollo de pubertad precoz ya que inhibe factores que estimulan la secreción pulsátil de

GnRH⁶. El rol de estos genes en el desarrollo de la pubertad ha sido reconocido desde 2014 y se ha anilizado su participación también en la presentación clínica de pubertad temprana⁷.

Las neuronas que secretan GnRH se encuentran en el hipotálamo, desde donde estimulan a la adenohipófisis para la secreción de Hormona Luteinizante (LH) y Hormona folicoloestimulante (FSH)⁶.

La primera manifestación endocrinológica del inicio de la pubertad es el aumento en la pulsatilidad nocturna de la secreción de LH, ya que en individuos pre puberales la secreción de LH es pulsátil pero la magnitud de los pulsos es muy pequeña, al final de la niñez, la amplitud empieza a aumentar, pero se hace primero evidente este aumento durante el sueño, y a medida que la pubertad progresa, la magnitud de los pulsos de LH aumenta paulatinamente, estableciéndose una diferencia en la secreción de LH durante la noche y el día⁹.

El aumento en la secreción de GnRH produce mayor secreción de gonadotropinas hipofisarias LH y FSH, éstas actúan sobre las gónadas estimulando la secreción de esteroides, los cuales inducen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en los varones y las niñas⁶.

Con el paso del tiempo la maduración puberal de los niños en las culturas occidentales ha experimentado una tendencia secular, comenzando en edades cada vez más tempranas. A mediados del siglo XIX, el promedio de edad en que se presentaba la menarca era entre los 17 y los 18 años; varios estudios longitudinales de Europa encontraron que la maduración puberal de los niños nacidos a mediados del siglo XX era marcadamente más temprana: las niñas tenían su menarca entre los 12 y 13 años y los niños tenían su mayor velocidad de crecimiento puberal alrededor de los 14 años. La tendencia secular hacia una pubertad cada vez más temprana parece haberse estancado en el mundo occidental. Aún así, los estudios muestran una variación normal entre el inicio de pubertad, la edad de inicio medio del desarrollo puberal en las niñas, es alrededor de los 11 años, el límite de -2 DE es cercano a los 9 años y el límite de -3 DE es de alrededor de 8 años. Los niños,

en promedio, inician la pubertad un año más tarde que las niñas. Por convención, más que por motivos científicos, las niñas que inician pubertad antes de los 8 años y los niños antes de los 9 años se han considerado con pubertad precoz y requieren de evaluación clínica¹⁰.

El término pubertad precoz se refiere a un grupo heterogeno de distintos desórdenes pediátricos que tienen importantes consecuencias físicas y psicosociales, se caracterizan por la aparición de caracteres sexuales secundarios debajo del rango normal, que está definido como los 8 años para las niñas y los 9 años en los niños^{3,11}.

En algunos niños y más frecuentemente niñas, la activación prematura de los pulsos liberadores de GnRH pueden ocurrir en el rango normal bajo, a esto se le llama pubertad temprana. Puede estar relacionada a historia familiar, así como a obesidad, pero en la mayoría de los niños la causa permanece desconocida¹².

Los niños con pubertad precoz y pubertad temprana y rápidamente progresiva tienden a presentar una aceleración rápida y temporal en el crecimiento debido a una mayor producción o exposición a hormonas sexuales, lo que lleva a un cierre prematuro de la placa de crecimiento y a una talla final adulta por debajo de lo esperado; además la rápida progresión de las características sexuales secundarias en los niños también puede causar una mala adaptabilidad social, estrés psicológico y trastornos emocionales¹³.

Aún cuando puede no considerarse como una patología, la pubertad temprana puede afectar el crecimiento y el bienestar psicológico de los niños, lo que lleva al dilema de iniciar o no tratamiento con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) como es utilizado en la pubertad precoz¹².

Los aGnRH se han utilizado como fármaco de primera línea para el tratamiento de la pubertad precoz durante más de 40 años y pueden mejorar significativamente la talla final, suprimiendo la maduración ósea y el desarrollo puberal para estabilizar o retroceder las características sexuales secundarias. Los análogos de hormona liberadora de gonadotropina pueden inhibir eficazmente el eje hipotalámico-

pituitario-gonadal, ralentizar el progreso del desarrollo sexual e inhibir la maduración y progresión de la edad ósea, mejorando así la estatura adulta³.

Aunque el tratamiento con aGnRH es en general seguro, se han reportado efectos como incremento del peso corporal y el índice de masa corporal y afección en la densidad mineral ósea. La disminución de la velocidad de crecimiento podría afectar aún más la altura adulta prevista, por lo que se ha utilizado en forma conjunta el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) para compensar la reducción de velocidad de crecimiento durante el tratamiento con aGnRH. Sin embargo, la Sociedad Endocrina Pediátrica y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica sugirieron en 2009 que la adición de rhGH no debería recomendarse como un procedimiento de tratamiento de rutina debido a la falta de ensayos controlados aleatorios a gran escala para evaluar la eficacia de la terapia combinada³.

La pubertad precoz y la pubertad temprana y rápidamente progresiva pueden beneficiarse de la terapia con aGnRH, la información actual no puede sustentar una postura absoluta sobre si se debe tratar o no la pubertad temprana con análogos de GnRH¹³.

Hay algunos factores que pueden influir en la altura adulta durante el tratamiento con aGnRH. Además de la edad cronológica, el grado de avance de la edad ósea, la estatura al comienzo, el IMC, la velocidad de crecimiento durante el tratamiento y la duración del tratamiento están asociados con el aumento de estatura o la estatura adulta final^{12,13}.

Se ha reportado que niñas con pubertad temprana alcanzan espontáneamente su talla blanco familiar y las niñas tratadas con análogo de GnRH no cambia ampliamente el resultado de crecimiento. Las diferencias entre los estudios para la definición de pubertad temprana, criterios de inclusión, duración del tratamiento, y edad de discontinuación, definición de talla adulta, pueden afectar los resultados¹².

El uso de terapia con aGnRh en pacientes con pubetad temprana están menos documentados que en las niñas con pubertad precoz, sin embargo, se recomienda

el inicio de tratamiento en aquellos pacientes que presenten un patrón con incremento predominante de LH, así como en aquellos pacientes en los que los efectos sociales y psicológicos del inicio de la pubertad podrían ser importantes, así como su consideración a largo plazo, ya que existe una asociación de riesgo epidemiológico para desarrollar Síndrome metabólico, cáncer de mama y Diabetes Mellitus tipo 2 con la exposición temprana a estrógenos, por lo que deben tenerse en cuenta dichos riesgos para el inicio de tratamiento, de acuerdo a las recomendaciones de Willemsen RH, et. al¹⁴.

De acuerdo con Lazar L, et al, el tratamiento con aGnRH en pacientes con pubertad temprana afecta únicamente la fase de la pubertad, pero alcanzan una talla adulta adecuada, sin causar tampoco el desarrollo de obesidad, sugiriendo sea iniciado el tratamiento en aquellas pacientes en las que puedan presentar dificultades psicosociales secundarias el inicio de la pubertad temprana¹⁵.

Algunos estudios como el de Demirkale ZH, et al, en donde incluyeron 135 niñas entre 7 y 10 años de edad, divididas en dos grupos, las que fueron tratadas (63 pacientes) y las que no fueron tratadas (72 pacientes) con análogo de GnRH. Concluyeron que el uso de análogo de GnRH tiene un efecto de 2 a 4 cm sobre la talla final, así mismo refieren que predecir la pérdida de talla con el inicio de análogo de GnRH; por lo que recomiendan que las pacientes con pubertad temprana y rápidamente progresiva sean tratadas, ya que presentan una velocidad de crecimiento y maduración ósea más rápida que aquellas pacientes con una pubertad temprana no progresiva o lentamente progresiva. La edad en que presentaron menarca las niñas tratadas con análogo de GnRH fue similar a las de las niñas sin pubertad temprana. Encontraron también una asociación entre el peso alto para la edad gestacional y el inicio de pubertad a una edad más temprana, así como una talla final más baja¹³.

El tratamiento con aGnRh puede tener diferentes efectos sobre el índice de masa corporal (IMC), algunos estudios han reportado una asociación entre el inicio de tratamiento y un incremento de IMC, mientras que en algunos otros no se encuentra asociación e incluso disminución del IMC; sin embargo, en el grupo de Demirkale

ZH, et al, no se observaron cambios significativos en el IMC con el inicio de aGnRH. Se puede utilizar el IMC basal al inicio de tratamiento, como un predictor de cambios en el mismo durante el tratamiento¹³.

El tiempo óptimo en que el tratamiento con aGnRH debe de ser suspendido no se ha establecido formalmente, existen factores que pueden afectar la decisión de suspender el tratamiento como sincronizar la pubertad con el resto de la población de su edad. El momento óptimo para suspender el tratamiento se debe basar en una combinación de la edad cronológica con la edad ósea y los mejores resultados sobre la talla final alcanzada reportados con el tratamiento con aGnRH se han observado cuando se retira el tratamiento con una edad ósea entre los 12 y 12.5 años en las niñas y los 13 y 13.5 años en los niños. Las manifestaciones de pubertad reaparecen meses después de suspender el tratamiento, con una media de aparición de la menarca a los 16 meses de la suspensión de tratamiento con aGnRH¹⁶.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la talla final en pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva tratados con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la talla alcanzada, con la talla poblacional, familiar y proyectada.
2. Identificar la velocidad de crecimiento al inicio y durante el tratamiento.
3. Investigar el tiempo de tratamiento con análogo de GnRH
4. Conocer las dosis utilizadas de análogo de GnRH.
6. Comparar el IMC al inicio del tratamiento y al final de éste.
5. Valorar la edad ósea al inicio y al final del tratamiento.

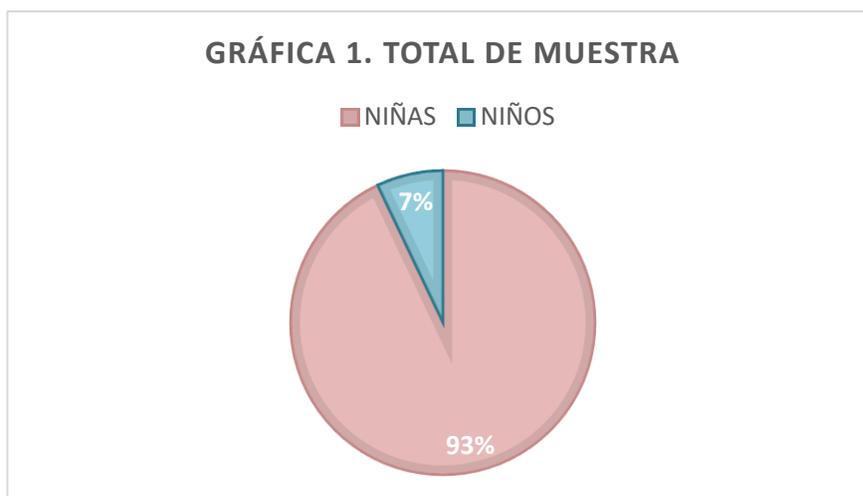
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, analítico y observacional, donde se realizó la evaluación de expedientes de pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva tratados con análogo de GnRH en el servicio de Endocrinología pediátrica del la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo de tiempo comprendido del 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020

No se calculó tamaño de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que se diagnosticaron con pubertad temprana y fueron tratados en el periodo señalado.

RESULTADOS

Se analizaron 621 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Otros trastornos de pubertad, seleccionando a los pacientes con diagnóstico certero de Pubertad Temprana y rápidamente progresiva, diagnosticados y tratados en el periodo de tiempo comprendido del 1ro de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020, 83 pacientes tuvieron el diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva, de los cuales se excluyeron 11 pacientes, por pérdida de seguimiento (8 pacientes) o por continuar aún en tratamiento (3 pacientes); cumpliendo con criterios de selección 72 pacientes (n=72) .



De los cuales 5 pacientes (7%) son hombres, y 67 mujeres (93%), con edades promedio en hombres de 10 años 3 meses de edad, así como edad promedio en las mujeres de 9 años 1 mes. (Gráfica 1, Tabla 1).

Tabla 1. Edad cronológica por sexo.

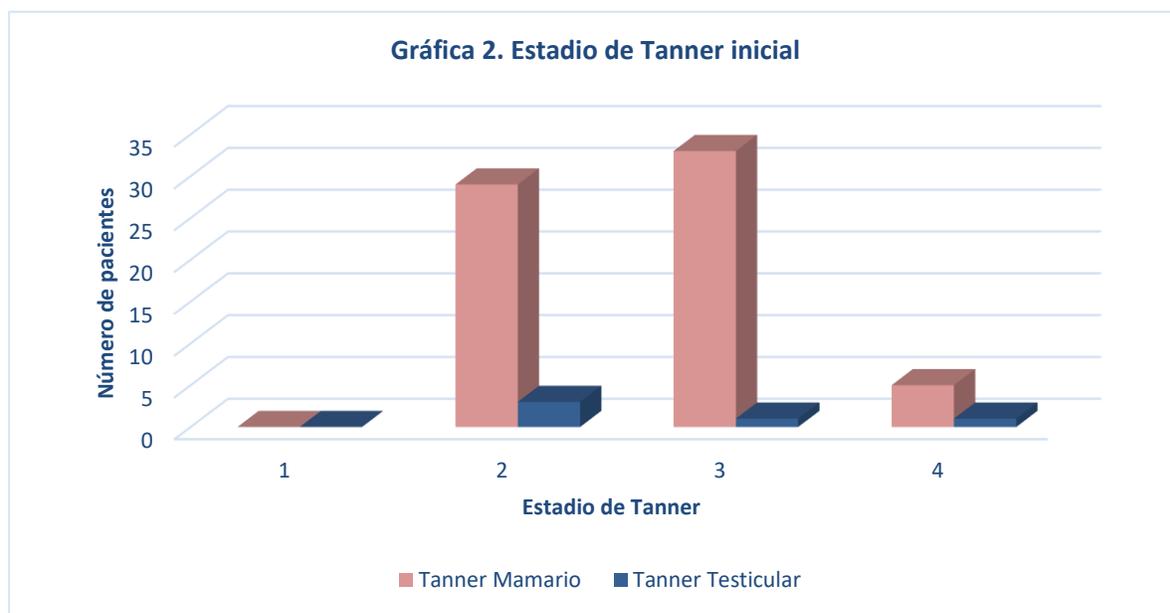
EDAD CRONOLÓGICA	MEDIA	MÍNIMA	MÁXIMA
NIÑAS	9 AÑOS	8 AÑOS 1 MES	10 AÑOS 10 MESES
NIÑOS	10 AÑOS 3 MESES	9 AÑOS 2 MESES	11 AÑOS 8 MESES

Al analizar las características de la población estudiada, al momento del diagnóstico y previo al inicio del tratamiento, se encontró lo siguiente. (Tabla 2).

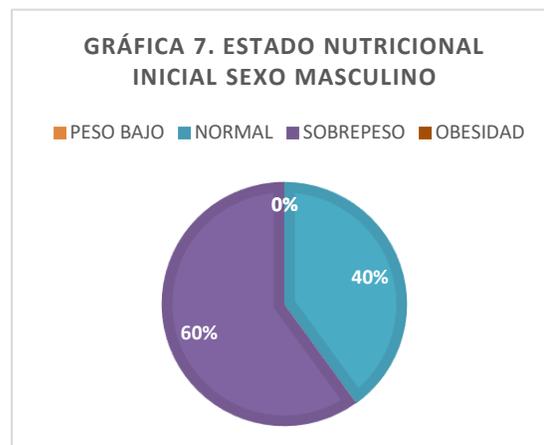
Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada al inicio del tratamiento.

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	RANGO
<i>Peso inicial (kg)</i>	32.14	31.05	21-51.6
<i>Talla inicial (cm)</i>	131.86	131.8	114.3-149.6
<i>IMC inicial (kg/m2)</i>	18.41	17.80	11.6-25.6
<i>Talla blanco familiar (cm)</i>	155.07	154.8	141.1-172
<i>Edad ósea inicial (años y meses)</i>	11 años 3 meses	11 años 6 meses	9 años -13 años 6 meses
<i>Diferencia Edad cronológica-Edad ósea (años)</i>	2 años 9 meses	2 años 1 mes	0 años - 4 años 3 meses
<i>Dosis ponderal (mcg/kg)</i>	174.87	168.5	81-321

Dentro del análisis de casos, encontramos que las niñas iniciaron tratamiento con una presentación de Tanner mamario estadio 3 en un 49% (n=33), en los niños el Tanner testicular al inicio del tratamiento fue estadio 2 en un 60% (n=3) (Gráfica 2).



En cuanto al estado nutricional determinado por índice de masa corporal, se encontró lo siguiente: En el sexo femenino, el 67% de las pacientes se encontraban con peso normal, el 16% presentaban obesidad y un 14% sobrepeso. (Gráfica 6). En el sexo masculino, el 40% de los pacientes presentaban un peso normal y el 60% sobrepeso. (Gráfica 7).



Al momento de realizarse el diagnóstico, se solicitaron gonadotrofinas basales, encontrándose en rango puberal en un 81% de pacientes (n=58), con una media de LH de 1.60 mUI/ml, con una moda de 0.3mUI/ml; en el 19% de los pacientes (n=14) se reportaron inicialmente gonadotrofinas pre puberales, aun cuando presentaban datos clínicos claros del inicio de pubertad. (Gráfica 4, Tabla 3).

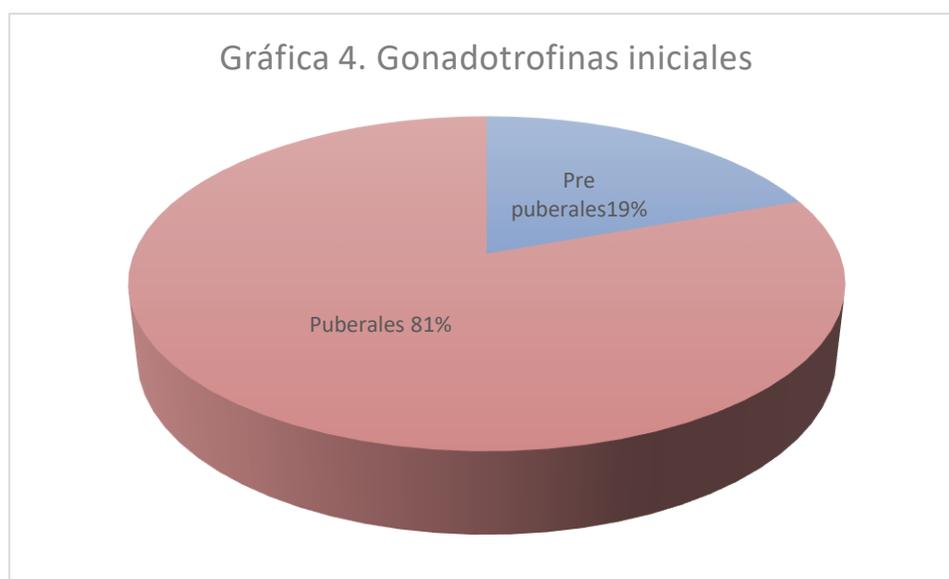


Tabla 3. Gonadotropinas basales al inicio del tratamiento en mUI/ml.

	MEDIA	MODA	RANGO
LH	1.603728814	0.3	0.05-6.82
FSH	3.215344828	1.1	0.2-14.29

Al momento del diagnóstico, se encontró una edad ósea con un rango desde 9 años a 13 años 6 meses, de acuerdo con la observación por el método de Greulich y Pyle, con una media de 11 años 3 meses, con la siguiente distribución: (Gráfica 5).

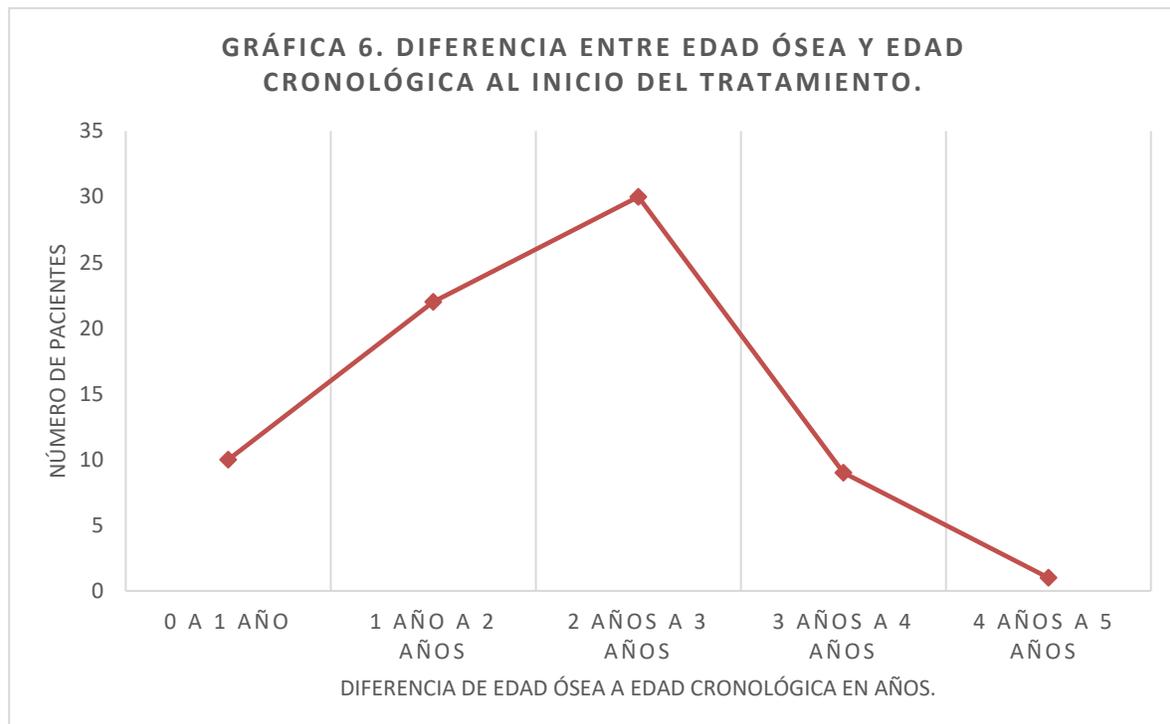


Se evaluó la maduración biológica al inicio del tratamiento, como parte de las manifestaciones clínicas de la rápida progresión de la pubertad temprana, comparando la edad cronológica y la edad ósea, encontrándose una diferencia con una media de 2 años 9 meses. El mayor porcentaje de pacientes presentó una

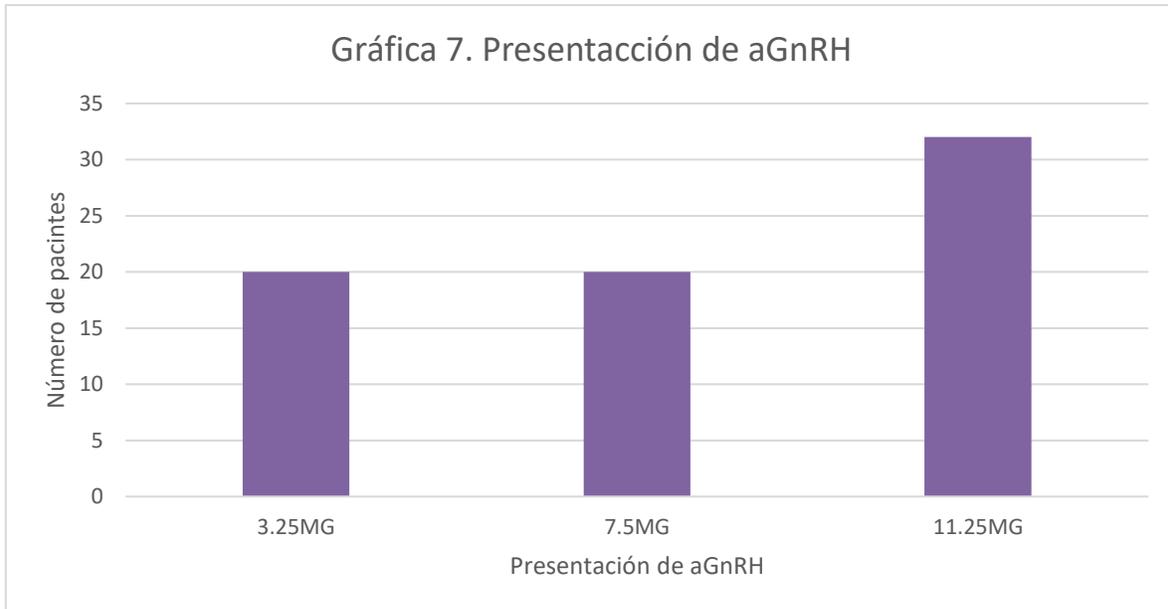
diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica de 2 años 3 meses, que corresponde al 41.5% de los pacientes (n=30). (Tabla 3 y Gráfica 6).

Tabla 3. Diferencia entre edad ósea y edad cronológica al inicio del tratamiento.

Diferencia entre edad ósea y cronológica al inicio del tratamiento.	PACIENTES	PROPORCIÓN
0 a 1 año	10	15%
>1 año a 2 años	22	30.50%
>2 años a 3 años	30	41.50%
>3 años a 4 años	9	12.50%
>4 años a 5 años	1	1.00%



Los pacientes fueron tratados con las siguientes presentaciones de análogo de GnRH: 3.75mg el 28%(n=20), 7.5mg 28%(n=20), 11.25mg 44% (n=32); (Gráfica 7).



Durante el tratamiento, ya sea por factores como desabasto de medicamentos en las unidades, así como por incremento de dosis ponderales, un 32%(n=23) de los pacientes recibió tratamiento combinado con más de 1 presentación de análogo de GnRH. (Gráfica 8). De los 23 pacientes que recibieron tratamiento con más de una presentación de análogo de GnRH, el 56.5% sí alcanzo la talla blanco familiar.

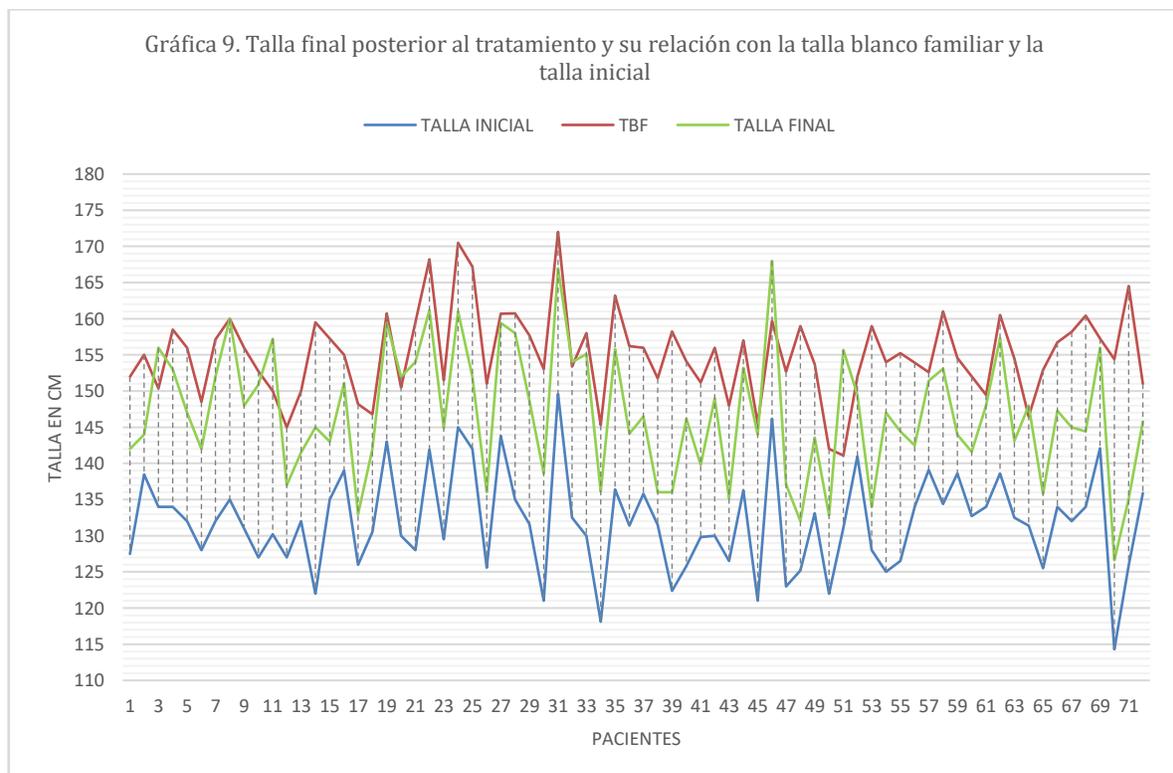


El tiempo de tratamiento promedio fue de 2 años 2 meses (Tabla 4); al momento de la suspensión de tratamiento, 59 pacientes se encontraban con gonadotrofinas puberales y 7 de estos pacientes, también presentaban progresión clínica del estadio de Tanner.

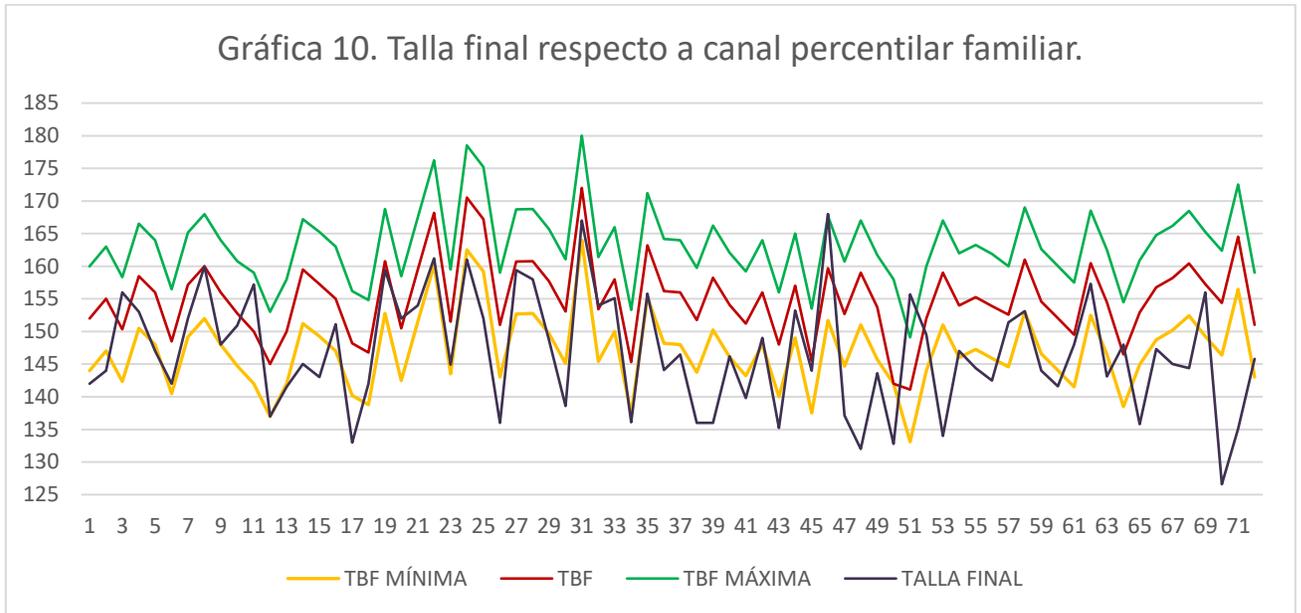
Tabla 4. Duración de tratamiento con aGnRH.

DURACIÓN DE TRATAMIENTO EN AÑOS	
MEDIA	2 AÑOS 2 MESES
MINIMO	1 AÑO
MAXIMO	4 AÑOS 5 MESES

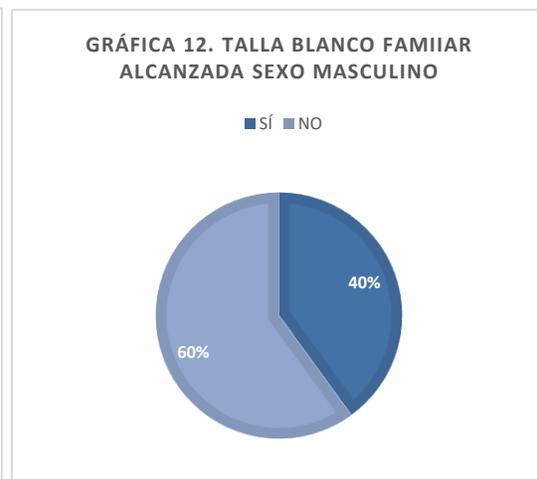
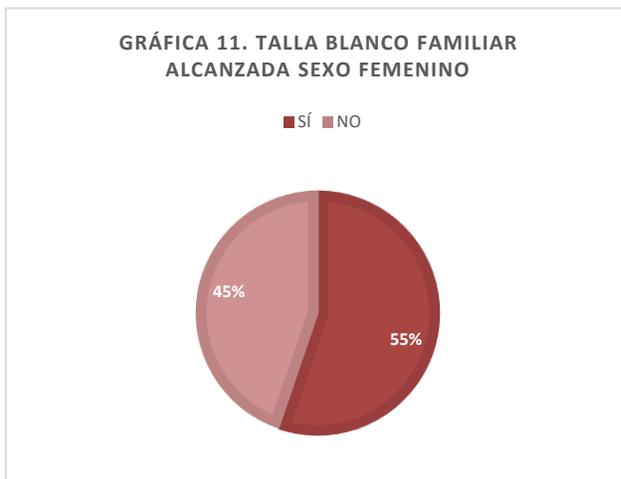
Al final del seguimiento se encontró que 54% de los pacientes (n=39) alcanzaron su talla blanco familiar. (Gráfica 9). Con una media de ganancia de talla en nuestra población (n=72) de 14.9cm durante el tratamiento, con un mínimo de 4.5cm y un máximo de 27.2cm. El 49% de los pacientes (n=35) presentó una ganancia de talla de más de 15 cm durante el tratamiento.

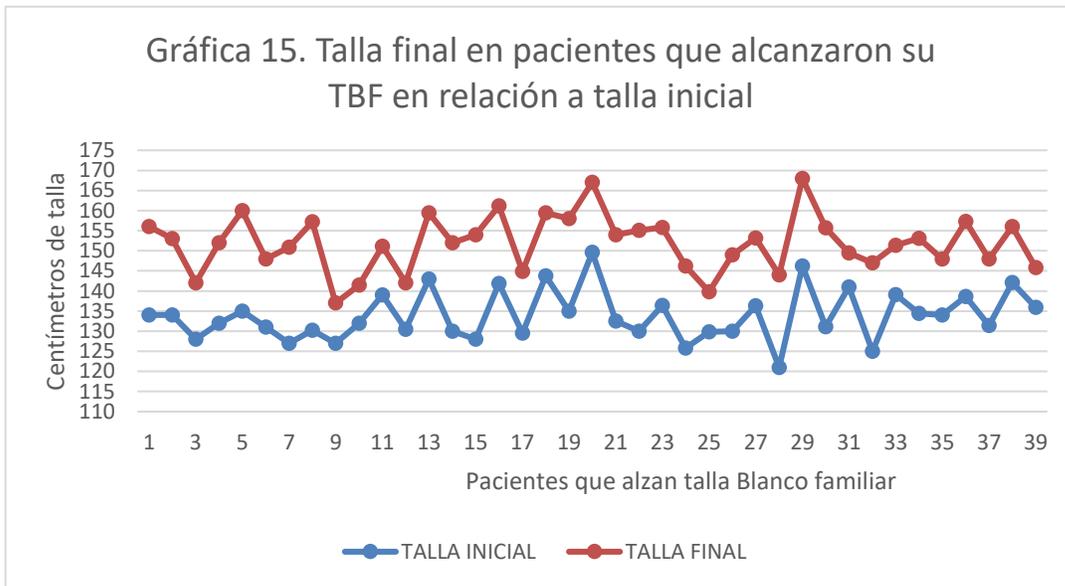


De los 39 pacientes que alcanzaron la talla blanco familiar, 8 pacientes (20.5%) alcanzaron el intervalo máximo del canal percentilar familiar, y 2 pacientes (5%) rebasaron el rango máximo del canal percentilar familiar. (gráfica 10).



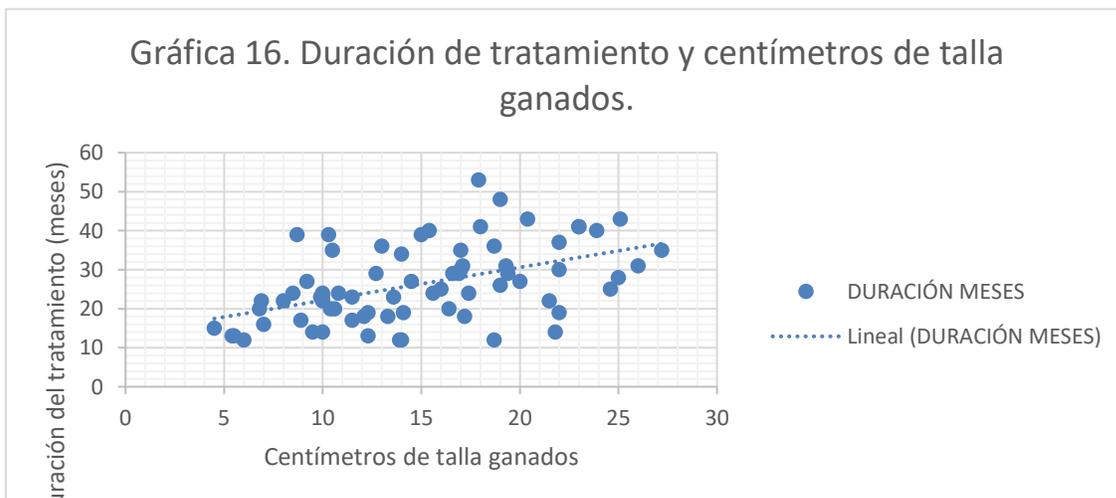
En cuanto a la distribución por sexo, 55% de las niñas (n=37) alcanzaron su talla blanco familiar (Gráfica 9). En el sexo masculino, se encontró que al final del seguimiento, el 40% de los pacientes alcanzaron su canal percentilar familiar (n=2).





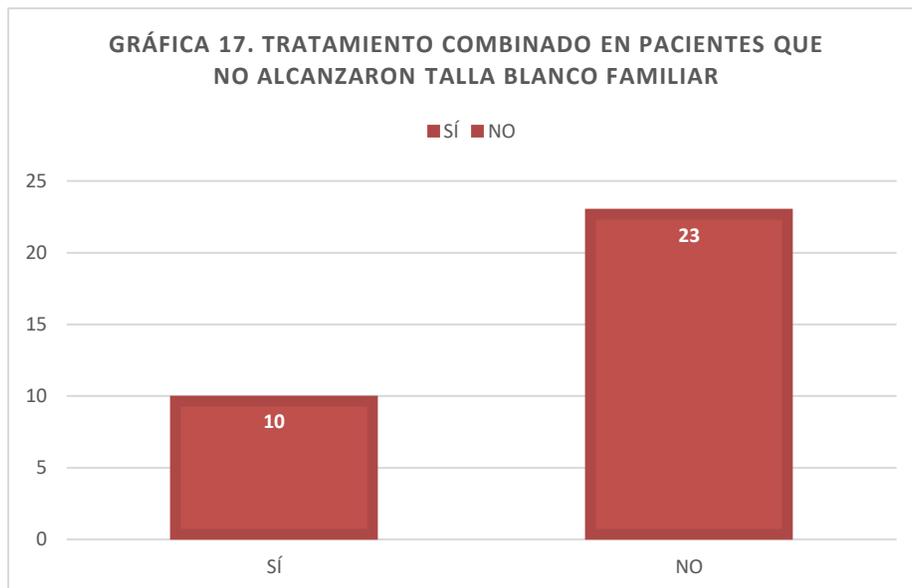
Se realizó una asociación entre los dos grupos, los que alcanzaron y los que no alcanzaron su talla blanco familiar, respecto a la talla al inicio del tratamiento, resultando estadísticamente significativa, con una p 0.013.

Al buscar una asociación entre el tiempo de tratamiento y los centímetros de talla ganados se encontró que en los 35 pacientes (49%) que presentaron una ganancia de talla de más de 15 cm, la media de utilización de análogo de GnRH fue de 31 meses. (Gráfica 16). Al evaluar los dos grupos, que alcanzaron y no alcanzaron su talla blanco familiar, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de tratamiento y la talla final, con una p 0.413.



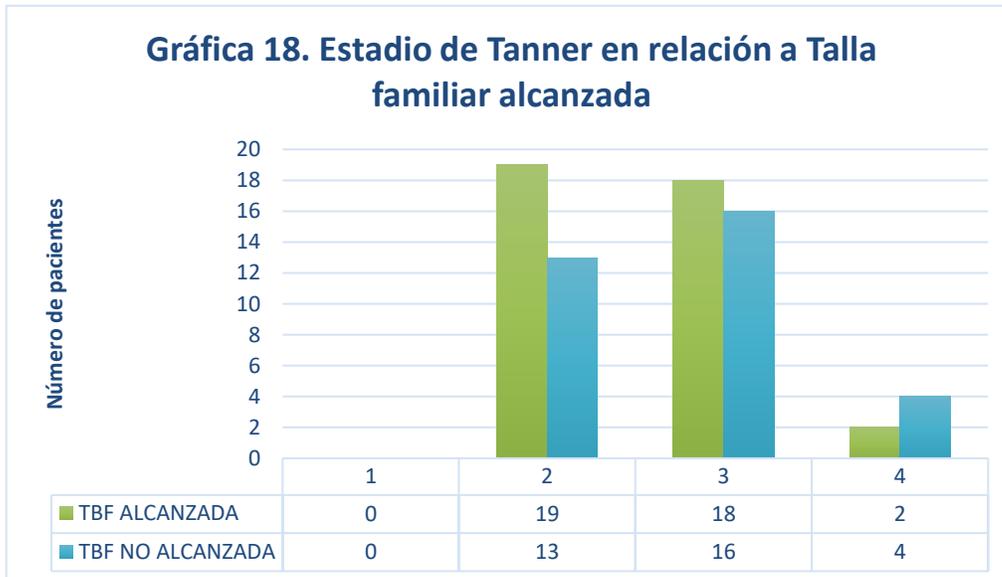
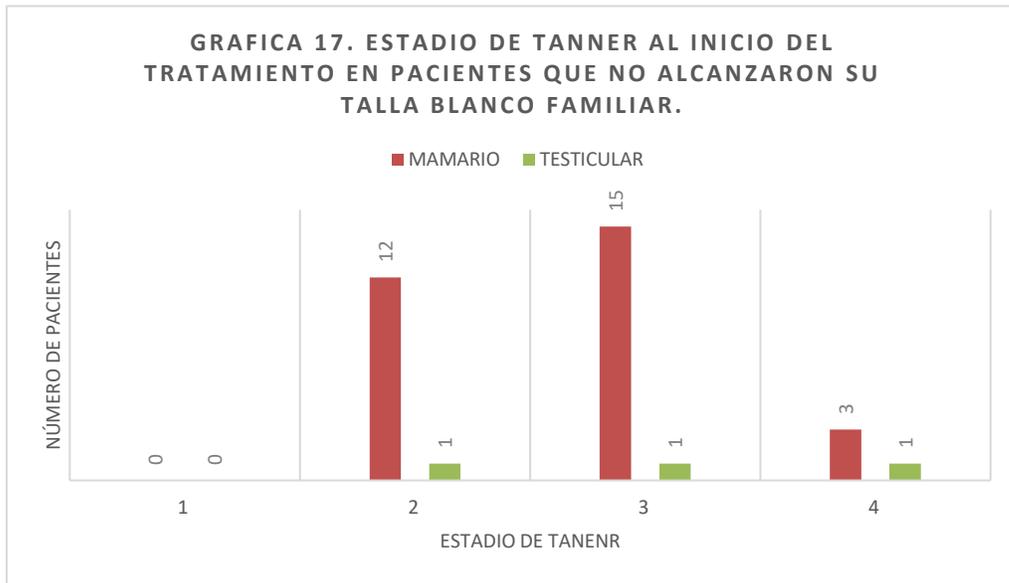
Se analizaron otros posibles factores asociados al no alcanzar la talla heredada genéticamente (Talla blanco familiar), encontrando que sólo el 30% de los pacientes que no alcanzaron talla blanco familiar recibieron tratamiento combinado con más de 1 presentación de análogo de GnRH, (Gráfica 17).

Se realizó una asociación entre el uso de más de una presentación de aGnRH y el lograr alcanzar la talla blanco familiar, donde no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento combinado y la talla final, con una p 0.076. En cuanto a la relación con el alcance de la talla blanco familiar y el uso de las 3 diferentes presentaciones de aGnRH, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las tres presentaciones, con una p de 0.428.



No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad de inicio de tratamiento con la talla final alcanzada, con una p 0.356.

En cuanto al estadio de Tanner al inicio del tratamiento, en los pacientes que no alcanzaron su talla blanco familiar, se encontró que el 49%, iniciaron tratamiento con Tanner en estadio 3 (Gráfica 18); por el contrario, los pacientes que alcanzaron su Talla blanco familiar, iniciaron en un Tanner estadio 2 en un 49% (n=19) (Gráfica 18).



Al comparar la dosis ponderal de análogo de GnRH al inicio de tratamiento en pacientes que alcanzaron talla blanco familiar y los que no, se encontró una dosis media más alta en los pacientes que no alcanzaron la talla blanco familiar.

En cuanto a la edad ósea al inicio del tratamiento, la media en los pacientes que no alcanzaron su talla blanco familiar contra los pacientes que alcanzaron su talla blanco familiar, fue de 11 años 3 meses. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad ósea al inicio del tratamiento para alcanzar la talla blanco familiar, con una p 0.609.

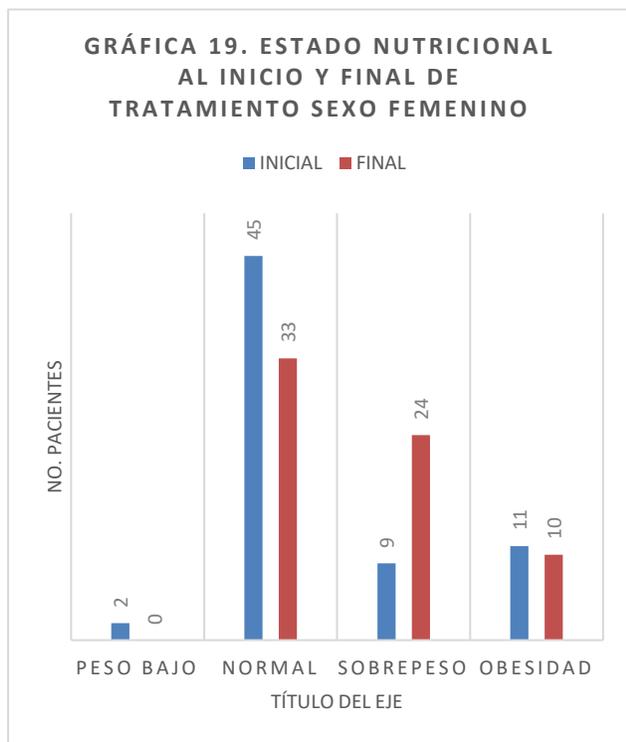
Si se compara la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica, encontramos que la media entre los pacientes que no alcanzaron la talla blanco familiar fue de 2 años, contra 2 años 1 mes en los pacientes en los que sí alcanzaron su talla blanco familiar. (Tabla 6.).

Tabla 6. Características asociadas al pronóstico de talla en pacientes que no alcanzaron la TBF.

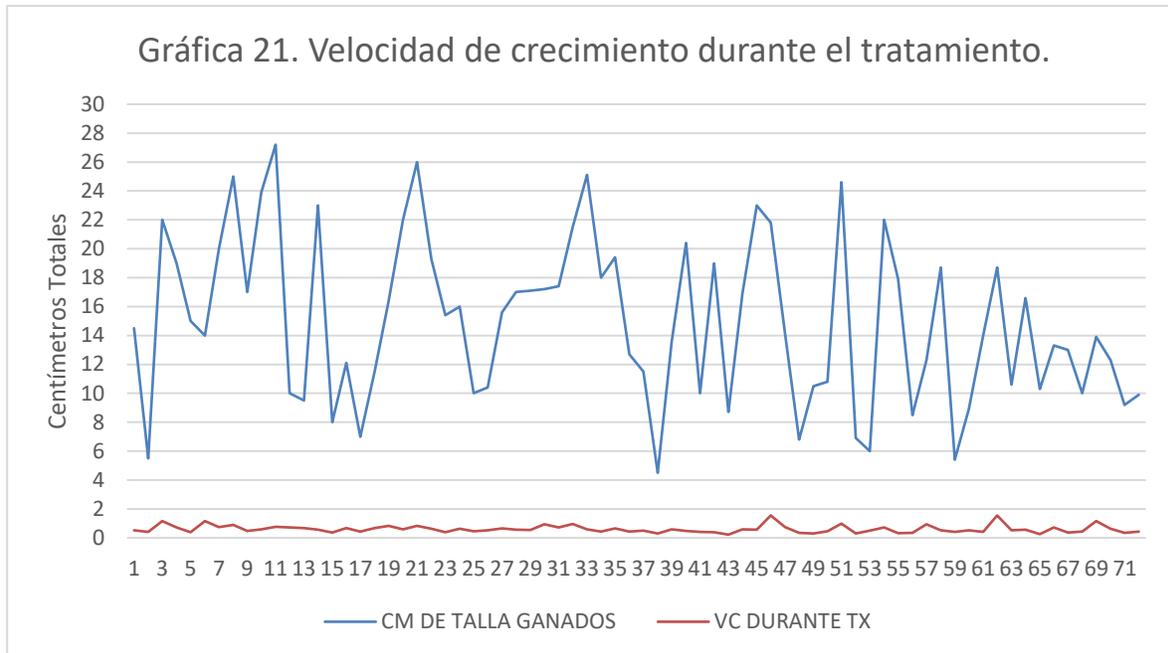
	MEDIA	MÍNIMA	MÁXIMA
<i>DOSIS PONDERAL EN PACIENTES QUE NO ALCANZARON TBF EN (mcg/kg)</i>	175.9	81	311
<i>DOSIS PONDERAL PACIENTES QUE ALCANZARON TBF (mcg/kg)</i>	169.4	81	312
<i>EDAD ÓSEA AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE NO ALCANZARON TBF (años)</i>	11 AÑOS 3 MESES	9 AÑOS 6 MESES	13 AÑOS
<i>EDAD ÓSEA AL INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE ALCANZARON TBF (años)</i>	11 AÑOS 3 MESES	108 MESES/ 9 AÑOS	13 AÑOS 6 MESES
<i>DIFERENCIA DE EDAD ÓSEA- EDAD CRONOLÓGICA EN PACIENTES QUE NO ALCANZARON TBF.</i>	2 AÑOS	SIN DIFERENCIA	3 AÑOS 7 MESES
<i>DIFERENCIA DE EDAD ÓSEA-EDAD CRONOLÓGICA EN PACIENTES QUE ALCANZARON TBF.</i>	2 AÑOS 1 MES	SIN DIFERENCIA	4 AÑOS 3 MESES

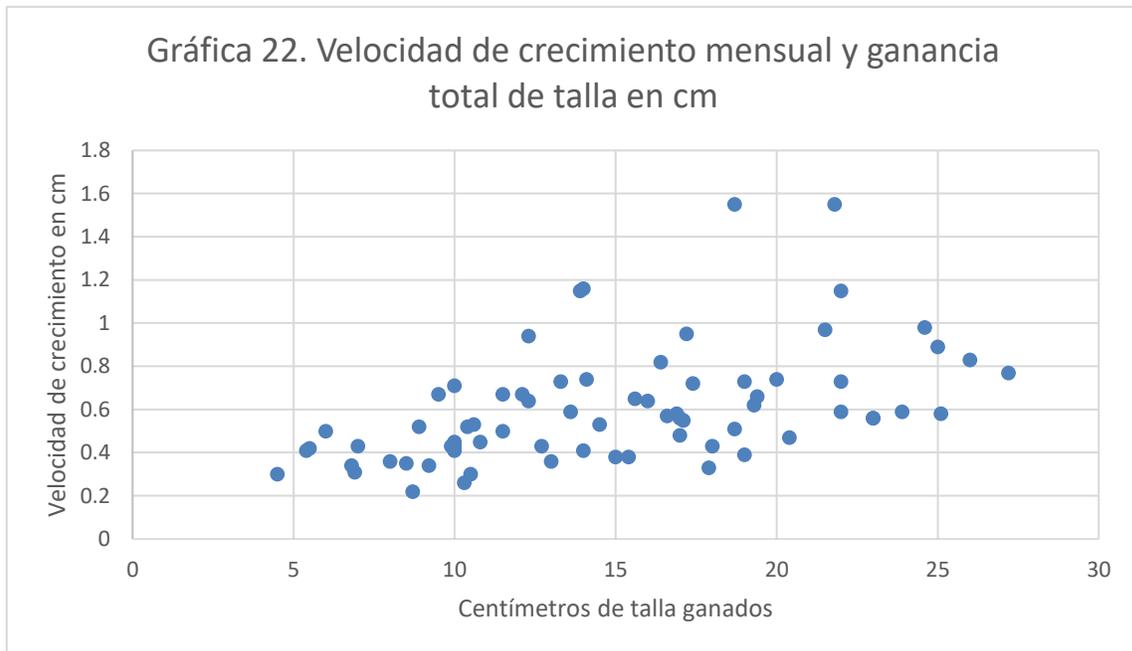
Se observó que, al suspender el tratamiento, la proporción de pacientes femeninos con sobrepeso se incrementó del 14 al 36%, mientras que la proporción de obesidad disminuyó del 16 al 14%. (Gráfica 19).

En los pacientes masculinos, se observó un incremento de índice de masa corporal a obesidad del 0 al 40% de los pacientes (n=2). (Gráfica 20). Se encontró una asociación estadísticamente significativa para la modificación del índice de masa corporal posterior al tratamiento, con una $p < 0.001$.



Durante el tiempo de tratamiento, se documentó una velocidad de crecimiento mensual media de 0.6cm/mes, con un rango de 0.22 a 1.55cm por mes. (Gráfica 21 y 22).





Posterior a la suspensión de tratamiento, de las 67 pacientes femeninas, se encontró registro en el expediente clínico de la reactivación del eje gonadal y el inicio de la menarca en 22 pacientes, estas pacientes presentaron menarca con una media de 14 meses posterior a la suspensión del tratamiento. (Tabla 5).

Tabla 5. Inicio de menarca posterior a suspensión de tratamiento con aGnRH.

INICIO DE MENARCA	MESES
MEDIA	15
MÍNIMO	4
MÁXIMO	31

DISCUSIÓN

Nuestro objetivo general con este trabajo de investigación fue conocer la talla final en pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva tratados con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas, para identificar la relación entre la talla final con la talla genéticamente heredada, ya que la pubertad temprana y rápidamente progresiva es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica de Endocrinología Pediátrica, que tiene la característica de que puede mermar la talla final de no realizarse un diagnóstico y tratamiento oportunos; por lo que se busca demostrar los beneficios en la talla final.

Dentro de nuestras limitaciones al momento de revisar los expedientes clínicos, fue el egreso del servicio posterior a la suspensión del bloqueo con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas, ya que únicamente en 22 pacientes se siguieron hasta el inicio de la menarca; por lo que tomamos como talla final, la última talla registrada durante el seguimiento.

Dentro de nuestra población, un 93% fueron pacientes femeninos y sólo un 7% pacientes de sexo masculino, con una edad media al diagnóstico de 9 años en las niñas y 10 años 3 meses en los niños, lo cual coincide con las definiciones de pubertad temprana y rápidamente progresiva descritas en la literatura.

Se encontró la presencia de gonadotrofinas pre puberales al momento del diagnóstico en el 19% de los pacientes, lo que puede corresponder con el comportamiento esperado al inicio de la pubertad, donde la primer manifestación es el incremento de pulsatilidad nocturna de la secreción de LH, que pudiera relacionarse con el hallazgo de éstos 14 pacientes con gonadotrofinas pre puberales, pero aun así con manifestaciones clínicas del inicio de la pubertad.

Entre los factores de riesgo descritos en la literatura, además de la herencia genética, la cual no se documentó en nuestra población; se encuentran también la presencia de obesidad y sobrepeso, encontrando una prevalencia al inicio de tratamiento en nuestras pacientes femeninas de sobrepeso y obesidad del 30% (14% de sobrepeso y 16% de obesidad); en el sexo masculino, se encuentra la presencia de sobrepeso hasta en el 60% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Contrario a los hallazgos de Lazar L, et al, y el grupo de Demirkale ZH, et al, quienes no encontraron modificaciones significativas en el índice de masa corporal y sugieren que el tratamiento con aGnRH en pacientes con pubertad temprana no modifica el desarrollo de obesidad y sobrepeso, en nuestra población se encontró que la proporción de pacientes femeninos con sobrepeso incrementó del 14 al 36%, y en el caso de los pacientes masculinos, se registró un aumento del índice de masa corporal con diagnóstico de obesidad el 0 al 40% de los pacientes, con una significancia estadística para el incremento de índice de masa corporal posterior al tratamiento con una $p < 0.001$.

Al final del seguimiento, se determinó que el 54% de los pacientes (n=39) alcanzaron su talla blanco familiar, ganando una media de 14.9cm durante el tratamiento, con un mínimo de 4.5cm y un máximo de 27.2cm, y en 7 pacientes (18%) incluso se rebasó la talla blanco familiar, con un rango de 1.5 hasta 14.6cm, mejorando incluso lo descrito por el estudio de Demirkale ZH, et al, donde se trataron a 63 pacientes, con una ganancia sobre la talla final de 2 a 4 cm, respecto a las pacientes no tratadas.

Se han descrito también factores que puedan influir en la talla adulta durante el tratamiento con aGnRH, como lo son el grado de avance de la edad ósea respecto a la edad cronológica, encontrando en nuestra población un rango de edad ósea con media de 11 años 3 meses y el avance respecto a la edad cronológica con una media de 2 años 9 meses.

Otro de los factores que puede influir sobre la talla final durante el tratamiento con análogo de GnRH en la pubertad temprana y rápidamente progresiva, es la talla al inicio del tratamiento. En nuestra población encontramos que dentro del grupo de 33 pacientes que no alcanzaron la talla genéticamente heredada, se encontró una talla media de inicio de tratamiento de 129.49cm, la cual se encuentra entre el percentil 10 a 25 para la edad media de inicio de tratamiento en sexo femenino y percentil 3 a 10 en el sexo masculino. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la talla al inicio del tratamiento y la talla final, con una p 0.013.

No encontramos asociación entre las diferentes presentaciones de análogo de GnRH utilizadas y la talla final durante el tratamiento, ya que del grupo de 23 pacientes donde se utilizó tratamiento con más de una presentación de análogo el 56.5% alcanzó su talla blanco familiar, y el grupo de pacientes que sólo recibieron una presentación de aGnRH, el 47%(n=23) no alcanzó su talla blanco familiar, con una p0.076, sin significancia estadística.

En cuanto a la velocidad de crecimiento durante el tratamiento, se logró analizar únicamente la velocidad de crecimiento en función de los centímetros de talla ganados al término del tratamiento, sin poder realizarse un registro de ganancia de talla en cada valoración ya que el número de valoraciones varía entre cada paciente, con una velocidad de crecimiento media de 0.6cm por mes, sin relacionarse directamente una velocidad de crecimiento mayor, con el número de centímetros ganados de forma final.

Al comparar el tiempo de tratamiento y el número de centímetros de talla ganados, el 49% de los pacientes presentaron una ganancia de talla de más de 15 cm al utilizar tratamiento con aGnRH con una duración del tratamiento media de 31 meses, sin embargo, no presentó una asociación estadísticamente significativa, con una p 0.403.

De las 67 pacientes femeninas, se realizó seguimiento hasta la reactivación del eje gonadal con el inicio de la menarca únicamente en el 33%(n=22), presentando menarca con una media de 15 meses posterior a la suspensión del tratamiento, con un mínimo de 4 meses y un máximo de 31 meses, en comparación a lo referido por

el grupo de Latronico et al, quienes encontraron una media de aparición de la menarca a los 16 meses de la suspensión de tratamiento con aGnRH.

En cuanto al tiempo de tratamiento, encontramos una media de 2 años 2 meses, con un mínimo de 1 año y máximo de 4 años 5 meses, se siguieron las sugerencias de guías internacionales para suspensión del tratamiento basando la decisión en una combinación entre la maduración ósea y la posibilidad de mejorar el resultado de talla final alcanzada, con una edad ósea al final del tratamiento media de 13 años, lo que coincide con los lineamientos de tratamiento.

Aun cuando se analizaron estos posibles factores que se relacionan con el pronóstico sobre la talla final de los pacientes, no fue posible establecer cuál condición fue lo que determinó el alcance de la talla blanco familiar.

CONCLUSIONES:

El uso de análogo de GnRH en pacientes con pubertad temprana y rápidamente progresiva brinda la oportunidad de alcanzar la talla genéticamente heredada.

La presencia de sobrepeso y obesidad se encuentran hasta en el 30% de las pacientes con diagnóstico de pubertad temprana y rápidamente progresiva, y en el 60% de los pacientes masculinos.

La proporción de pacientes con sobrepeso y obesidad incrementó con el tratamiento con análogo de GnRH, independientemente del estado nutricional inicial.

Diversos factores intervienen sobre la talla final en pacientes con tratamiento con análogo de GnRH en pubertad temprana, se encontró como factor de significancia la talla al inicio de tratamiento.

La media de ganancia en centímetros es de 14.9cm, por lo que aún cuando no se alcance la talla blanco familiar, se otorga el beneficio de mejorar el pronóstico de talla.

No se encuentra relación entre el uso de una o más presentaciones de análogo de GnRH con la talla final alcanzada.

No se encontró mayor asociación con el tiempo de tratamiento y el número de centímetros de talla ganados o la talla final.

Se documentó una reactivación del eje con una media de 15 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

Aun cuando se analizaron estos posibles factores que se relacionan con el pronóstico sobre la talla final de los pacientes, no fue posible establecer cuál condición fue lo que determinó como único factor, el alcance de la talla blanco familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;16(1):153-63. doi: 10.1053/beem.2001.0187. PMID: 11987905.
2. Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in adopted children. *Horm Res.* 2002;57(1-2):1-9. doi: 10.1159/000057939. PMID: 12006712.
- 3.- Fu J, Zhang J, Chen R, Ma X, Wang C, Chen L, Liang Y, Luo X, Yang Y, Xiong F, Su Z, Wu J, Yao H, Xu J, Wu D, Ni Y. Long-Term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz027. doi: 10.1210/clinem/dgz027. PMID: 31702013.
- 4.- Vijayakumar N, Op de Macks Z, Shirtcliff EA, Pfeifer JH. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Sep;92:417-436. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.004. Epub 2018 Jul 1. PMID: 29972766; PMCID: PMC6234123.
- 5.- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr Dev.* 2010;17:44-51. doi: 10.1159/000262527. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19955755.
- 6.- Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Aug;28(4):551-8. doi: 10.1097/MOP.0000000000000386. PMID: 27386974.
- 7.- Li D, Wu Y, Cheng J, Liu L, Li X, Chen D, Huang S, Wen Y, Ke Y, Yao Y, Su Z, Zhou L. Association of Polymorphisms in the Kisspeptin/GPR54 Pathway Genes With Risk of Early Puberty in Chinese Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):dgz229. doi: 10.1210/clinem/dgz229. PMID: 32160304.
- 8.- Chada M, Průsa R, Bronský J, Kotaska K, Sídlová K, Pechová M, Lisá L. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res.* 2003;52(1):45-51. PMID: 12625806.

9.- Addo OY, Miller BS, Lee PA, Hediger ML, Himes JH. Age at hormonal onset of puberty based on luteinizing hormone, inhibin B, and body composition in preadolescent U.S. girls. *Pediatr Res.* 2014 Dec;76(6):564-70. doi: 10.1038/pr.2014.131. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25192395.

10.- Ritzén EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:31-4. doi: 10.1159/000074497. PMID: 14671393.

11.- Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3732. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668298.

12.- Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2017 Jun;176(6):697-704. doi: 10.1007/s00431-017-2898-8. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28364286.

13.- Demirkale ZH, Abali ZY, Bas F, Poyrazoglu S, Bundak R, Darendeliler F. Comparison of the Clinical and Anthropometric Features of Treated and Untreated Girls with Borderline Early Puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Jun;32(3):264-270. doi: 10.1016/j.jpag.2019.01.003. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30633979.

14.- Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jun;10(6):352-63. doi: 10.1038/nrendo.2014.40. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24709660.

15.- Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2090-4. doi: 10.1210/jcem.87.5.8481. PMID: 11994346.

16.- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26852255.