

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL CONTROLADOS EN
LA CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERÍODO DE
2004 AL 2014.**

REPORTE FINAL

Presentado por:

Dr. Saúl Antonio Díaz Martínez

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica

Asesor de Tema y Metodológico:

Dra. Tania Lizeth Arévalo Saade

San Salvador, Enero 2016.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	6
FUNDAMENTO TEÓRICO	7
Epidemiología.....	7
Variantes del desarrollo puberal.....	7
Clasificación.....	8
Etiología	8
Diagnóstico de laboratorio y por imagen	10
Diagnóstico diferencial.....	12
Tratamiento	12
OBJETIVOS.....	16
Objetivo general:	16
Objetivos específicos:	16
METODOLOGÍA	17
Tipo de estudio	17
Población diana.....	17
Población de estudio.....	17
Muestra.....	17
Método de muestreo.....	17
Variables	17
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión.....	18
Método de recogida de datos:.....	18
Operacionalización de las variables:	18
Formulario de recolección de datos	20

Gestión informática de datos y Estrategia de Análisis.....	20
Consideraciones éticas.....	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	35
Anexo 1: instrumento de recolección de datos.	35
Anexo 2: Cronograma de actividades.	36

RESUMEN

Introducción: Pubertad precoz central (PPC) se caracteriza por la aparición de un desarrollo mamario progresivo en las niñas antes de los 8 años con posterior aparición de vello pubiano y axilar seis meses más tarde del inicio de la telarquia. La administración de análogos de la Hormona liberadora de la Gonadotropina (aGnRH) ha sido el tratamiento de elección.

Objetivo: El propósito de este estudio es describir un perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central controlados en la consulta externa de endocrinología pediátrica del hospital Bloom en el período de 2004 al 2014.

Diseño: Estudio observacional, transversal, retrospectivo.

Metodología: *Muestra:* comprendida por 61 pacientes controlados en consulta externa de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en período de 2004 al 2014. *Método:* se realizó una descripción de las variables obtenidas a través de un instrumento, recolección de datos, utilizando como fuente de información el expediente clínico.

Resultados: El 100% de los pacientes fueron femeninos. El 95% provino de áreas urbanas. La media de edad de diagnóstico fue de 7.0 años, la edad media de inicio de síntomas 6.4 años. Todos los casos fueron idiopáticos. El síntoma inicial más frecuente fue la telarquia (n= 43, 70.4%). Recibieron tratamiento con aGnRh 29 (47.5%) pacientes, de los cuales (n=8 27.5%) lo obtuvieron por menos de un año. Talla adulta final media con tratamiento 150.5 cm, mientras que los que no recibieron 150.9.

Conclusiones: Todos los pacientes pertenecieron al sexo femenino. La mayoría (95%) son de origen urbano. La edad de diagnóstico de la enfermedad en la población estudiada concuerda con la sugerida para el manejo en guías internacionales. Todos los casos fueron idiopáticos. La talla adulta final es inferior a las obtenidas en estudios diferentes. Menos de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con aGnRh. Los pacientes tratados presentaron mayor velocidad de crecimiento.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz es un cuadro, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales. A pesar que las pruebas y los criterios diagnósticos de la pubertad precoz ha ido mejorando, el manejo de los pacientes con signos de esta enfermedad aumenta en complejidad. En este estudio se incluirán a los pacientes que cumplan con los criterios clínicos de pubertad precoz central⁽¹⁾

Se define pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, que se acepta antes de los ocho años en niñas y antes de los nueve años en niños para una población caucásica en países desarrollados. Puede ser causada por la activación prematura de la hormona liberadora de la gonadotropina, mediada por la secreción autónoma de esteroides sexuales, o una combinación de ambos. ⁽²⁾

En nuestro país no contamos con una base de datos sobre la pubertad precoz. La necesidad de crear un perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con pubertad precoz para brindar una atención adecuada y obtener los insumos adecuados para su tratamiento son los motivos que nos llevan a realizar esta investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de pubertad precoz se calcula en 1/5000 –1/10 000 sujetos, con una relación mujeres/varones de 20:1. La incidencia en niñas de 0 a 9 años oscilaba entre 0,5-8 casos por 10.000/año, mientras que en los niños de 0 a 10 años entre < 1 a 2 por 10.000/año. (1)

Se define la pubertad precoz como la aparición progresiva de caracteres sexuales antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, que se acompaña de adelanto de la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento. Esta es una definición basada en criterios estadísticos que consideran normal alcanzar el estadio puberal Tanner II a partir de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños ($\pm 2,5$ desviaciones estándar respecto a la edad media). (2)

Es una condición que requiere manejo interdisciplinario, medicamento específico para su tratamiento, educación a los cuidadores del paciente. El manejo adecuado de esta entidad puede llegar a evitar el desarrollo de las secuelas físicas y psicológicas. En nuestro país no hay datos que evidencien la evolución de los pacientes manejados como pubertad precoz central. Por lo cual nos planteamos la necesidad de realizar un perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz con la finalidad de entender más sobre la evolución de su tratamiento y poder influenciar en su futuro manejo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central controlados en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014?

FUNDAMENTO TEÓRICO

Pubertad precoz es la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, que se acepta antes de los ocho años en niñas y antes de los nueve años en niños para una población caucásica en países desarrollados. (2)

Hay que hacer constar que la edad de inicio de la pubertad se ha ido adelantando de manera significativa en los últimos años, en parte debido a contaminantes ambientales de acción estrogénica, con una tendencia secular autolimitada, según se ha comprobado en algunos países del este de Europa. Según Andrew Muir telarquia es el inicio del desarrollo mamario, adrenarquia es definida como el apareamiento de los caracteres de la pubertad dependientes de andrógenos. (6)

Una situación límite que se puede definir como “pubertad adelantada” se correspondería con el inicio del desarrollo puberal alrededor de los ocho años en niñas y los nueve en niños. Este cuadro, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales, y su manejo terapéutico es semejante a la pubertad precoz (PP) verdadera.

Epidemiología

En un estudio danés realizado por Teilman et al, basado en registros nacionales estimaron que un 0.2% de las niñas danesas y menos de 0.05% de los niños presentaron algún tipo de pubertad precoz. (7) La incidencia de PP se calcula en 1/5000 – 1/10 000 sujetos, con una relación mujeres/varones de 20:1.

Variantes del desarrollo puberal

Cuando los caracteres sexuales aparecen de forma precoz y aislada se denominan variantes “normales” del desarrollo puberal o PP incompleta. Estos cambios pueden permanecer

estables e incluso regresar, para presentar una pubertad verdadera en forma y tiempo normales o, por el contrario, progresar hacia alguna de las formas de PP verdadera

Clasificación

Podemos encontrar los siguientes tipos:

- PP central: producida por una activación prematura del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH).
- PP periférica: mediada por la secreción autónoma de esteroides sexuales.
- PP combinada: cuando la maduración del eje hipotálamohipofisario se produce tras el estímulo de cualquier causa periférica.

Etiología

Etiología de la pubertad precoz central en niñas

La PP es una entidad predominantemente femenina, y de ella el 98% de los casos corresponde a PP central.

Una activación prematura del Gn-RH puede ser inducida por tumores u otros factores del sistema nervioso central, o bien por factores no identificables o PP central idiopática (PPCI). El desarrollo de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) ha permitido realizar el diagnóstico diferencial entre PP central idiopática y neurogénica.

La incidencia de PP central idiopática varía según los autores. En un reciente estudio multicéntrico italiano se refiere un 74% de los casos como idiopática. (10)

Etiología de la pubertad precoz periférica.

En muchos casos de PP central neurogénica, las lesiones del sistema nervioso central (SNC) se deben a patología intracraneal diagnosticada previamente, como ocurre en la hidrocefalia secundaria a mielomeningocele, pero en otros casos la PP central puede ser el primer síntoma de patología del SNC congénita o tumoral, como ocurre con el hamartoma hipotalámico de evolución lenta, (masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de GnRH) cuyo hallazgo es cada día más frecuente.

La frecuencia de PP central neurogénica tiende a ser mayor en niñas menores de cuatro años, mientras que la frecuencia de PP central idiopática tiende a ser mayor en niñas entre siete y ocho años. Sin embargo, también se ha descrito PP central neurogénica en edades tardías. Los hallazgos de patología intracraneal de origen tumoral o congénito en niñas mayores de siete años hacen recomendable un estudio del SNC en estas niñas, a pesar del adelanto de la maduración normal descrita por muchos autores.

En ocasiones la PPCI se ha considerado familiar, si bien en un reciente estudio solo se encontró un 4% de menarquia materna precoz.

Etiología de pubertad precoz central en niños

A diferencia de las niñas, en la mayoría de las cuales la PP es idiopática, los varones con PP suelen tener afectación del SNC o PP neurogénica. La incidencia de PP neurogénica varía entre el 94 y el 40%, según los diferentes autores. De los tumores que causan PP central en niños, el hamartoma hipotalámico es el más común. Hamartomas son malformaciones congénitas compuestas por tejido del sistema nervioso central heterotópico que está unido al hipotálamo posterior, proyectándose en la cisterna supraselar en la región del *tuber cinereum*. Se comportan como un generador ectópico de pulsos de LH-RH independientemente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC. Se diagnostican mejor mediante RMN, en la mayoría de los casos son de crecimiento lento, incluso pueden no crecer, y pueden ser compatibles con una vida normal.

En general, la PP central causada por hamartoma hipotalámico tiende a presentarse a edades más precoces que la debida a otras etiologías. Se asocia a una hiperrespuesta de LH al test de estimulación con LH-RH, así como a una edad ósea avanzada al comienzo del cuadro.

Hay también una prevalencia de PPC en otro tipo de alteraciones: neurofibromatosis tipo 1, hidrocefalia, infecciones y otros tumores del SNC.

La irradiación intracraneal y otras lesiones orgánicas alteran los ritmos neuronales que inhiben el generador de pulsos Gn-RH y ocasionan PPC. Otras causas actúan directamente en el hipotálamo o aumentando la presión intracraneal.

Etiología de pubertad precoz periférica

Se debe a la producción de esteroides sexuales a nivel suprarrenal o gonadal. En raras ocasiones puede deberse a producción ectópica de sustancias con actividad gonadotropínica, estos tumores son muy raros y de alto grado de malignidad, solo se asocian a PP en varones. El síndrome de McCune-Albright y la PP familiar en varones o testotoxicosis son también dos formas bien caracterizadas de PP periférica.

En niñas, la PP de origen ovárico es mucho más rara, representando el 2% de los casos de PP. El tumor ovárico que con más frecuencia presenta PP es el derivado de células de la granulosa y de la teca, otros como el teratoma, luteoma o disgerminoma son mucho más raros.

De acuerdo a un estudio realizado por Prétél Géraldine et al, la variación de la presentación de las niñas con PP no depende de su edad, o del intervalo entre el inicio y la evaluación, o los factores familiares. (9)

Diagnóstico de laboratorio y por imagen

Ante signos de desarrollo puberal precoces, la determinación de la edad ósea nos servirá de guía dentro del proceso diagnóstico. En verdaderas pubertades precoces, la edad ósea está normalmente acelerada en más de dos desviaciones estándar a la cronológica. Cabe destacar dos excepciones a esta "regla": cuando la PP mediada por gonadotropinas se asocia a un

déficit de GH, pudiendo la edad ósea en ese caso ser muy variable, y cuando se asocia a un hipotiroidismo, lo cual cursa con edad ósea retrasada.

El siguiente paso es valorar el desarrollo gonadal para encuadrar el cuadro como PP central (eje hipotalamohipofisogonadal activo como origen de los esteroides sexuales) o como periférica o pseudo-PP (producción de esteroides sexuales sin una activación de dicho eje como desencadenante).

- En el caso del varón, la exploración directa de los testes revelará un desarrollo siempre simétrico de estos en el primer caso, mientras que algunas causas de PP periférica, como son un tumor testicular (secretor de testosterona o de hCG) o un resto suprarrenal hiperplásico peritesticular (en el curso de una HSC no tratada), cursan con un desarrollo testicular francamente asimétrico.
- En el caso del sexo femenino, la exploración gonadal no es directa, sino a través de la ecografía, capaz de determinar la longitud del cuerpo uterino (> 3 cm en fase puberal) y la relación cuerpo/cuello uterinos, que aumenta con la pubertad (aproximadamente de 1:1 a 2:1). Los cambios en el volumen ovárico durante la pubertad han sido objeto de diversos estudios encontrándose correlación entre volúmenes mayores de 4-4,5 cc³ y pubertad clínicamente objetivable. La existencia de microquistes (diámetro < 9 mm) ováricos no es específica del cambio puberal, encontrándose en el 53% de las niñas prepúberes normales y en el 63% de las pubertades precoces; caso aparte es el de los quistes de mayor tamaño, con asimetrías asociadas en el volumen ovárico, que son muy sugestivos de PP periférica (quistes autónomos, síndrome de McCune Albright, etc.).

En ocasiones, la telarquia en niñas obesas puede confundirse con una mera adipomastia (aumento de tejido adiposo en mama), pudiendo en estos casos la ecografía mamaria sacarnos de dudas al distinguir grasa de tejido glandular. Esta prueba también resulta muy útil en casos de franca y sostenida asimetría mamaria, para descartar tumores de mama como causa de la misma.

En ambos sexos, la medición de las gonadotrofinas tras un estímulo con GnRH puede confirmar la activación del eje hipotálamohipofisogonadal (elevación de la ratio LH/FSH por encima de 0,6 en la niña y de 3,6 en el varón).

En un estudio realizado por Giabacani E et al, sobre la presentación de la PPC en 493 niñas demostraron que la obesidad se relaciona un mayor avance de la edad ósea, y de mayor incidencia de desarrollo de vello púbico y axilar; pero no con un aumento en la secreción de LH. Sugiriendo que la obesidad acelera la maduración del eje hipotálamico-hipofisiario. (10)

Diagnóstico diferencial

De acuerdo a Debora P et al, los principales diagnósticos diferenciales son:

- Telarquia prematura, una afección común caracterizada por el desarrollo de la mama sin vello pubiano, ni aceleración de la maduración ósea y con talla normal.
- Adrenarquia prematura, implica solamente el desarrollo del vello pubiano, sin otras manifestaciones propias de la pubertad. Se define como el desarrollo del vello sexual (púbico, axilar o ambos) antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño. Su etiología es desconocida, aunque se sabe que hay una activación prematura de la secreción androgénica adrenal.

Tratamiento

El tratamiento de la PP debe estar encaminado a solucionar la causa que provoca la maduración precoz del eje hipotálamohipofisogonadal. Establecer la etiología debe ser prioritario en todos los pacientes.

La PP idiopática incluye un grupo heterogéneo de pacientes que difieren en la edad de inicio, edad, grado de avance en la talla y en la maduración ósea al diagnóstico, factores genéticos, geográficos y psicosociales. Alcanzar un consenso claro para indicar un tratamiento no es fácil ya que la forma de presentación clínica de la PPI es de una gran heterogeneidad, lo que ha determinado que los resultados en la talla final sean muy variables.

Desde el año 1981 se utilizan los análogos de la GnRH para el tratamiento de la PP idiopática. Estas moléculas han sido obtenidas mediante la modificación de la estructura natural de la GnRH por sustitución de los aminoácidos seis y diez (glicina) por otros aminoácidos diferentes y en ocasiones se añade un radical terminal. Estos cambios hacen a los análogos más resistentes a la degradación enzimática y más afines a los receptores de la GnRH. Se han utilizado diferentes tipos de análogos. Los análogos de GnRH tienen un efecto estimulador sobre la secreción de gonadotrofinas cuando se utilizan de forma aguda y un efecto inhibitor cuando se usan de forma crónica (efecto Knobil) produciéndose una desensibilización de la hipófisis al estímulo de la GnRH, por esta razón la liberación de gonadotrofinas se reduce y la maduración gonadal regresa. Los efectos adversos derivan fundamentalmente del uso indiscriminado de los análogos. La alteración de la función gonadal postratamiento se atribuye más a la causa desconocida que provoca la PPI que al uso de estos fármacos.

En la actualidad se usan exclusivamente las formas depot (intramuscular). La dosis media eficaz de triptorelina es de 100 g/kg en el 95% de las pacientes y en el resto es suficiente adelantar la administración a 21 días. Aunque se ha publicado un pubertal suppression score para valorar el grado de frenación, en la práctica clínica habitual es suficiente una cuidadosa recogida de los datos auxológicos y madurativos. (1)

El tratamiento es muy eficaz sobre los caracteres sexuales secundarios, la regla desaparece, si estaba presente, a la segunda dosis y el volumen mamario regresa casi totalmente. En cambio, se modifica poco el vello pubiano. La velocidad de crecimiento se reduce a niveles prepuberales. El ritmo de aceleración de la maduración ósea se retarda y el pronóstico de talla final mejora. La mayoría de los autores recomiendan retirar el tratamiento a los 12 años de maduración ósea. La menarquia se presenta 9 -18 meses después de retirar el tratamiento.

El momento de suspender el tratamiento está todavía en debate, ya que para ello se pueden valorar multitud de parámetros como puede ser la edad cronológica, la talla alcanzada, el tiempo de tratamiento y fundamentalmente, la edad ósea.

Los resultados más favorables sobre la talla final se han obtenido en las niñas con edad de inicio inferior a seis años, con talla media parental alta, con talla más alta al diagnóstico y menor grado de aceleración en la maduración ósea.

En niñas con PP idiopática lentamente progresiva de inicio entre los 7,5 y los 8,5 años, el tratamiento con análogos no ha modificado favorablemente su talla final. Se ha publicado que solo una tercera parte de las niñas con PPI a esa edad pueden beneficiarse de un tratamiento con análogos de GnRH sin reducir su pronóstico de talla final. Hay que recordar que la talla final real se va a situar a medio camino entre la pronosticada al inicio y la pronosticada al final del tratamiento. Según Carel Claude et al, los agonistas de GnRH restauran la talla en la edad adulta cuando es afectada por la pubertad precoz. (8)

Se ha publicado una exhaustiva recopilación de las tallas pronosticadas y las tallas conseguidas con tratamiento y sin él.

Hay otras formas de tratamiento que combinan GnRH + GH en aquellas pacientes con talla genética baja cuya velocidad de crecimiento se reduce al percentil 25 como consecuencia del uso de los análogos. El incremento en su talla pronosticada puede oscilar entre 7 y 10 cm con relación al grupo con análogos.

Actualmente, los tratamientos combinados deben considerarse en el contexto de ensayos clínicos puntuales. En el futuro dispondremos de otras formas de tratamiento, como son los fármacos con actividad antiestrogénica y análogos más selectivos.

Se requiere mención aparte en el tratamiento de la PP idiopática en niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que maduran más rápidamente que las niñas que permanecen en el país de origen, debido a múltiples factores. Hay que considerar errores en la fecha de nacimiento, potencial genético y mala nutrición previa. Posteriormente, con la familia adoptiva se produce un explosivo *catch-up* en peso y talla, adaptación emocional, alteraciones psicológicas y un posible agravio comparativo en términos de talla final con relación a la población general adoptiva. Antes de iniciar un

tratamiento con análogos hay que establecer una exhaustiva valoración clínica, incluyendo la prevención del sobrepeso.

Finalmente, es recomendable prolongar el control clínico hasta alcanzar la talla final y valorar, después de la menarquia, la función gonadal.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central controlados en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014.

Objetivos específicos:

- Determinar el perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados por pubertad precoz central en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el período de 2004 al 2014.
- Identificar las características clínicas de presentación de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central controlados en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014.
- Definir el tratamiento que han recibido los pacientes que tienen diagnóstico de pubertad precoz central en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014.
- Describir la evolución de la talla de los pacientes que tienen diagnóstico de pubertad precoz central en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo trasversal, observacional, retrospectivo, ya que solo se describirán características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con pubertad precoz en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en una recolección única de datos.

Población diana.

Es toda la población Salvadoreña menores de 12 años de edad

Población de estudio

Pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con diagnóstico de pubertad precoz central manejados en la consulta externa de endocrinología desde el año 2004 hasta el 2014.

Muestra

Pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con diagnóstico de pubertad precoz central manejados en la consulta externa de endocrinología desde el año 2004 hasta el 2014. Se incluyó a los pacientes de dicha muestra que cumplieron con todos los criterios de inclusión y que no tuvieran disponibles todos los datos de las variables a estudiar. El total de paciente registrado fue de 930.

Método de muestreo

Se obtuvo el total de 930 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz en la consulta externa de Endocrinología. Se tomó una muestra probabilística sistemática aleatoria, obteniendo como resultado 310 pacientes de los cuales solo 61 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, además presentaron datos completos de las variables.

Variables

- Variable dependiente: diagnóstico de pubertad precoz central.

- Variable independiente: edad, sexo, edad de inicio de enfermedad, edad de diagnóstico, síntoma inicial, origen, talla inicial, talla adulta final, uso de aGnRh.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con diagnóstico de pubertad precoz manejados en la consulta externa de endocrinología desde el año 2004 hasta el 2014.
- Sexo masculino y femenino que han alcanzaron la talla adulta final.
- Edad desde 1 a 10 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz periférica o pseudo pubertad precoz.
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz que no han alcanzado aún la talla adulta final.

Método de recogida de datos:

Se solicitaron los expedientes al área de archivo y se harán revisiones de los mismos, dentro de las instalaciones del hospital. Los datos se obtuvieron a partir de anotaciones de consulta externa. Se utilizará la forma de recolección de datos del paciente para la recopilar las variables a estudiar en un formulario (ver anexo 1). Posteriormente mediante la tabulación de dichos resultados, se podrá realizar la descripción de las variables.

Operacionalización de las variables:

Es un proceso que se inicia con la definición de las variables en función de factores estrictamente medibles a los que se les llama indicadores. El proceso obliga a realizar una definición conceptual de la variables para romper el concepto difuso que ella engloba y así darle sentido concreto dentro de la investigación, luego en función de ello se procede a realizar la definición operacional de la misma para identificar los indicadores que permitirán

realizar su medición de forma empírica y cuantitativa, al igual que cualitativamente llegado el caso.

<u>Variable</u>	<u>Subvariable</u>	<u>Definición</u> <u>operacional</u>	<u>Indicador</u>	<u>Valor</u>
Características Epidemiológicas	Sexo	Identificación del sexo biológico al que pertenece el individuo.	Sexo del paciente	Masculino Femenino
	Origen.	Procedencia del paciente	Lugar de origen	Rural. Urbana.
Características clínicas	Edad cuando se hizo Diagnóstico.	Edad en que se realice el diagnóstico de pubertad precoz	Edad en años y meses	De 5 año de edad hasta 10 años con.
	Edad de inicio de síntomas	Edad en la cual el paciente presentó síntomas de la enfermedad	Edad en años y meses	describir
	Síntoma inicial	Síntoma con el cual inició la pubertad precoz	Telarquia Pubarquia Olor apócrino Aumento de talla menarquia	describir
	Talla inicial	Talla medida al inicio de la enfermedad	Edad en centímetros	describir

	Talla adulta final	Talla medida al terminar pubertad	Edad en centímetros	describir
	Etiología	Mecanismo por el cual inicio enfermedad	Enfermedad desencadenante	Idiopático No idiopático
	Uso de aGnRh	Tratamiento de elección descrito	Uso de aGnRH	Describir si recibió o no tratamiento
	Duración de tratamiento con aGnRh	Duración de bloqueo puberal	Duración en meses	Describir los meses de duración

Formulario de recolección de datos

Se desarrolló un formulario para la recolección de los datos de tipo análisis de contenido. De tal forma al revisar el expediente clínico se podrán plasmar adecuadamente los resultados. Se obtuvo el sexo del paciente, origen del paciente, edad de diagnóstico de la enfermedad, etiología, talla inicial en cm, talla adulta final en cm, tratamiento con a GnRh. (Ver anexo 1).

Gestión informática de datos y Estrategia de Análisis

Un análisis descriptivo basado en medidas de variables para caracterizar la población tanto en características clínicas como epidemiológicas.

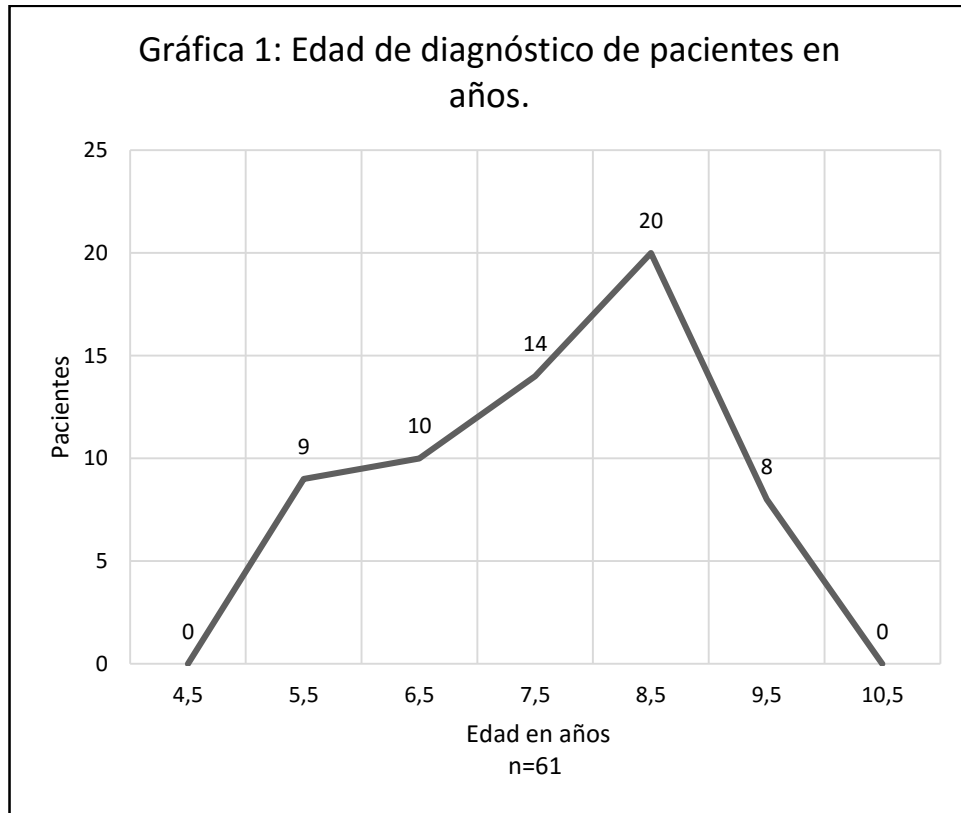
El análisis de los datos se hará mediante la utilización del programa Excel 2013 usando las tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y variabilidad. Se utilizarán polígonos de frecuencias y tablas para exponer los resultados.

Consideraciones éticas

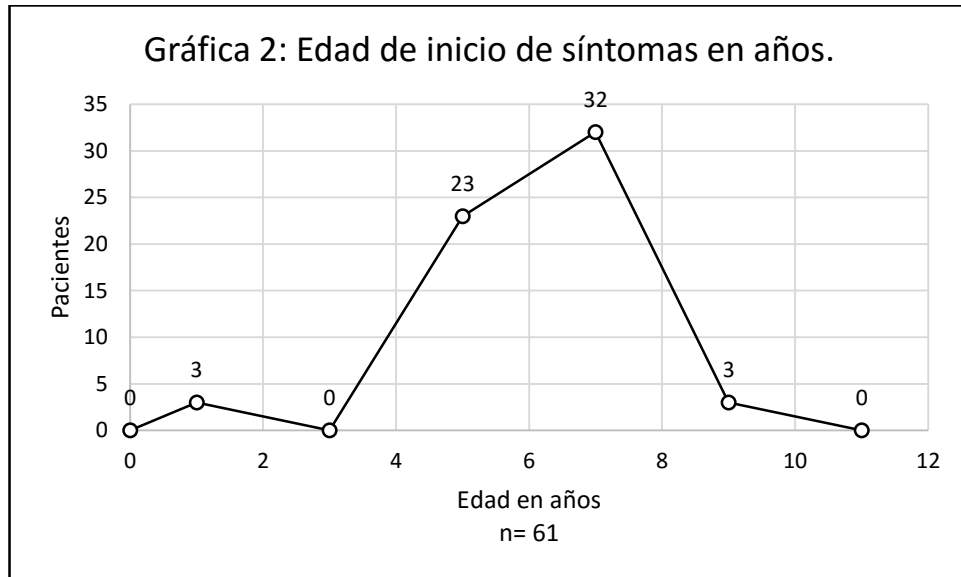
La finalidad de este estudio es brindar información acerca del perfil clínico epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, con la finalidad de brindar información para optimizar la atención a dicho grupo. Al ser de carácter observacional, los pacientes no recibirán ningún tipo de intervención física, ni de cualquier otro tipo por lo que en ningún se comprometerá su seguridad. La información de las variables será obtenida a partir de los expedientes clínicos y de los datos epidemiológicos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. La identidad del paciente se protegerá al tomar la primera letra del nombre y la primera letra del apellido y se asignará un código que solo será identificado por nosotros en nuestra base de datos. Se identificara el sexo del paciente con letra “M” para masculino, “F” para femenino, su edad en años, zona geográfica identificada como “U” para urbano o “R” para Rural. Para la recolección de datos se tomaran presentes en el expediente clínico y en una base de datos de Excel se colocará la información obtenida.

Todas las actividades realizadas en esta investigación se realizaran previa autorización del Comité de Éticas en Investigación, quienes dictarán la autorización de dicho estudio. Se guardara adecuadamente la confidencialidad de toda información obtenida durante el proceso.

RESULTADOS



En la Gráfica 1 se muestran la distribución por frecuencias por edad. Un total de 61 pacientes pediátricos fueron evaluados en la consulta externa de endocrinología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en un período de 10 años, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 7.0 años, moda de 8 años, mínima: 5 años máxima: 10 años. En la Gráfica 1 se muestran la distribución por frecuencias por edad.



Al evaluar la edad de inicio de los síntomas en pacientes del estudio se observa una media de 6.4 años, edad máxima: 10 años, mínimo 1 año. La distribución de estos datos se puede observar en la gráfica 2.

Tabla 1: Etiología de pubertad Precoz Central

DIAGNÓSTICO	PACIENTES	PORCENTAJE
Idiopático	61	100%
No idiopático	0	0%
total	61	100%

El sexo de los pacientes en el 100% de los casos fue femenino. Todos los casos fueron idiopáticos, tal como se describe en la tabla 1.

Tabla 2: Procedencia de pacientes.

ORIGEN	PACIENTES	PORCENTAJE
Rural	3	5%
Urbano	58	95%
total	61	100%

La tabla 2 demuestra la procedencia de los pacientes en el estudio. Tres pacientes (5%) son procedentes de lugares rurales, quedando 58 (95%) provinieron de regiones urbanas.

Tabla 3: Síntomas iniciales

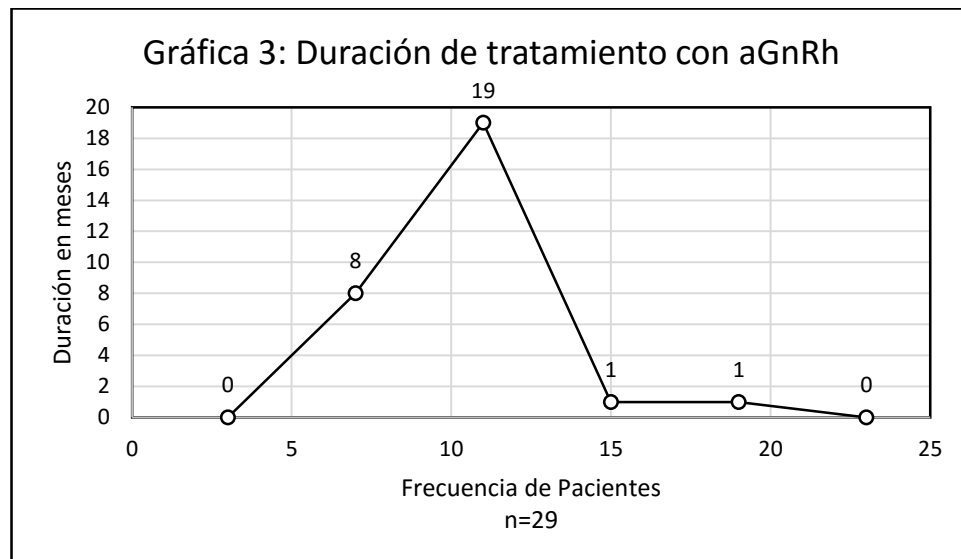
SÍNTOMAS INICIALES	FRECUENCIA DE PACIENTES	PORCENTAJE
Pubarquia	9	14.7%
Telarquia	43	70.4%
Olor apócrino	2	3.7%
Menarquia	6	9.8%
Aumento de talla	1	1.6%
Total	61	100%

En la Tabla 3 se presentan los síntomas presentes al iniciar la enfermedad junto a la frecuencia en que se encontraron. Los síntomas presentes al inicio de la enfermedad en los pacientes estudiados fueron: telarquia en 43 (70.4%) pacientes, pubarquia en 9 (14.7%), olor apócrino en 2 (3.7%), menarquia 6 (9.8%) y el incremento de talla en 1 (1.63%) paciente.

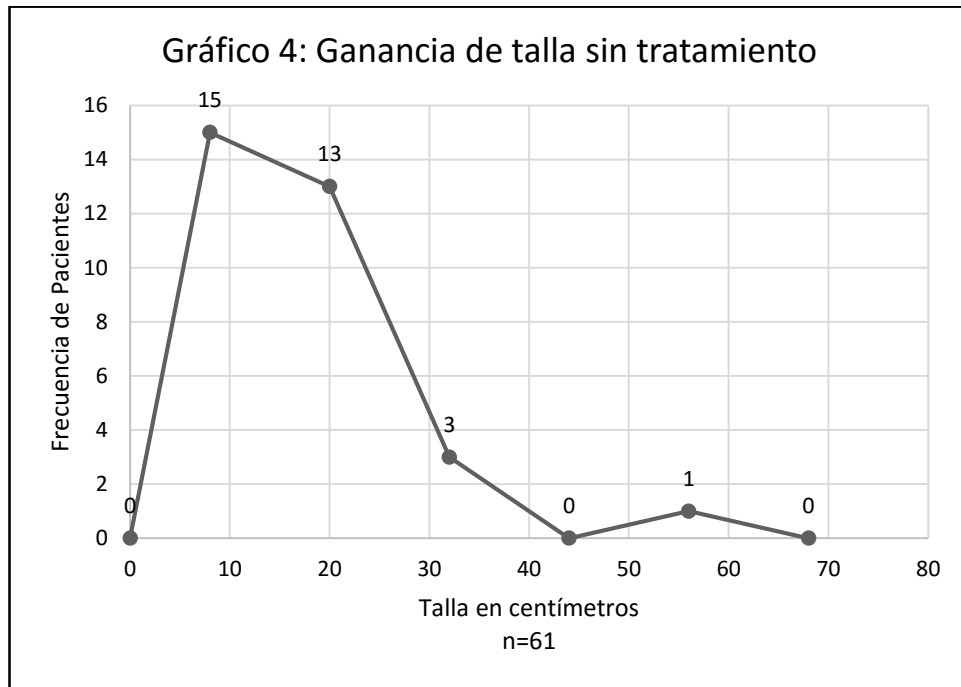
Tabla 4: Tratamiento con aGnRh.

TRATAMIENTO CON aGnRh	PACIENTES	PORCENTAJE
Si	29	47.5%
No	32	52.5%
Total	61	100%

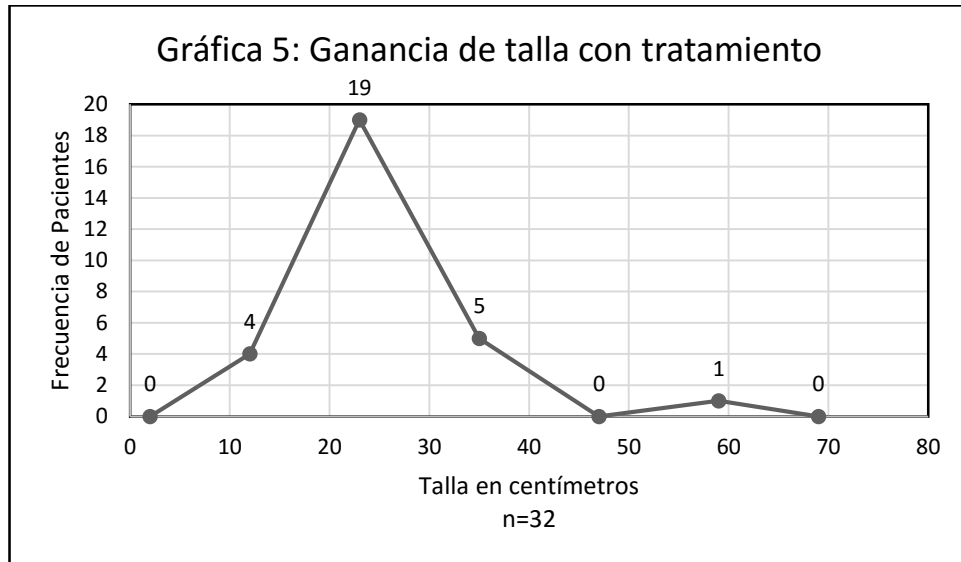
La Tabla 4 ilustra la cantidad de pacientes que recibieron el tratamiento de bloqueo puberal con aGnRh. Del total de pacientes incluidos en el estudio 32 pacientes (52.5%) no recibieron el tratamiento con aGnRh, mientras que 29 (47.5%) si lo recibió, a una razón de 1:1.1 respectivamente.



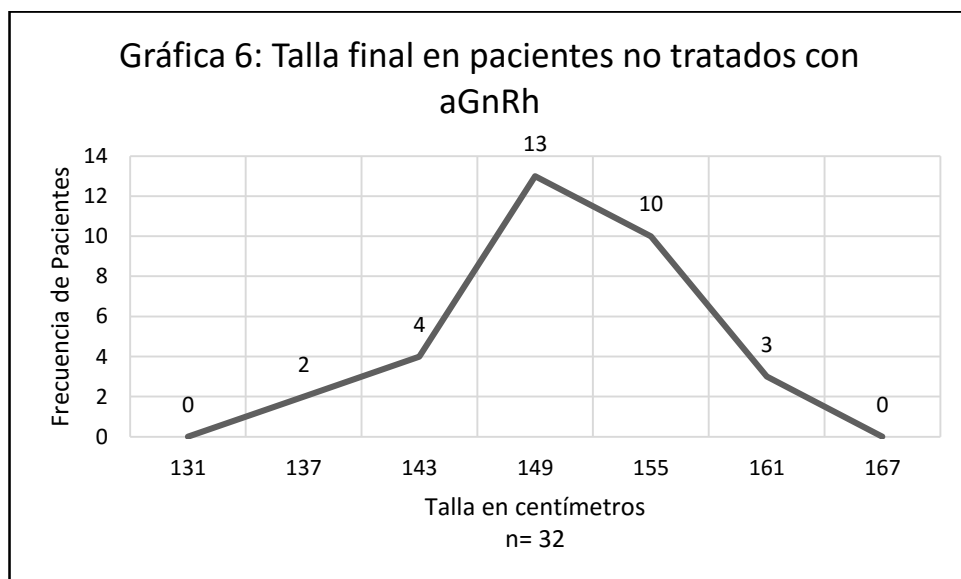
De los 29 pacientes que recibieron el tratamiento con aGnRh cuando observamos la duración en meses obtuvimos una media de 10.6 meses, moda de 12 meses, mínimo de 5 meses y máxima de 18. La distribución de estos valores se demuestra en la gráfica 3.



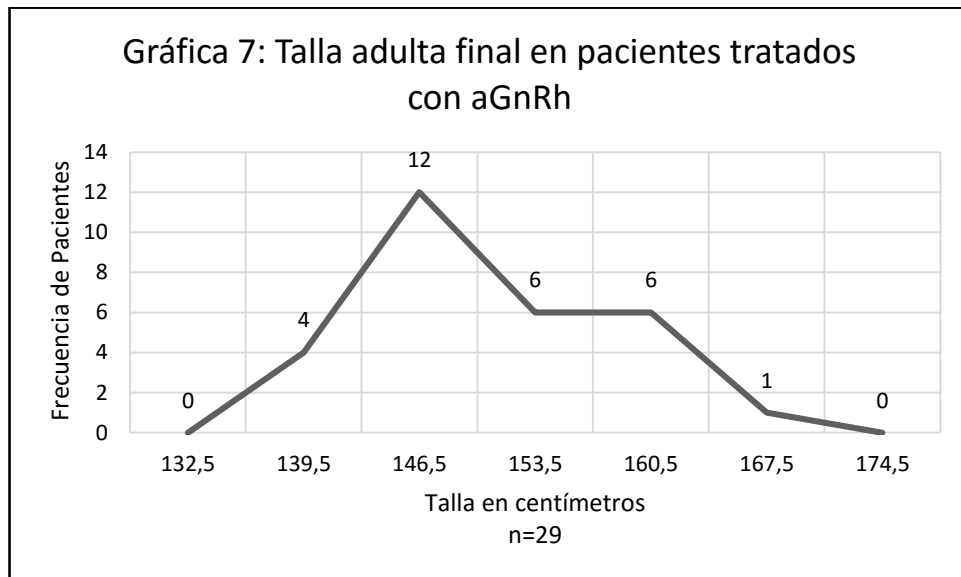
En relación a los datos de la talla adulta final en general encontramos media de 150.7 cm, moda de 147 cm, máxima: 167 cm, mínimo: 135 cm. Al evaluar los 32 pacientes que no recibieron el tratamiento específico con aGnRh, en la ganancia de talla que presentaron encontramos una media de 17.4 cm, moda de 14 cm, máxima: 59 cm, mínimo: 2 cm, con desviación estándar de 10.8 cm. La gráfica 4 demuestra a distribución de la ganancia de talla.



El resto de pacientes que si recibió el tratamiento específico con aGnRh, al evaluar la ganancia de talla que presentaron encontramos una media de 24.3 cm, moda de 18 cm, máxima: 54 cm, mínimo: 7 cm, con desviación estándar de 9 cm. La gráfica 5 presenta la ganancia de talla en pacientes que recibieron el tratamiento.



Los resultados de la talla final en los pacientes que no recibieron tratamiento con aGnRh podemos mencionar que se calculó, media de 150.9 cm, moda de 149 cm, máxima: 164 cm, mínimo: 135 cm, con desviación estándar de 5.9 cm. Los datos de la talla final en pacientes que no fueron tratados con aGnRh se presentan en la gráfica 6.



Por otra parte, en los pacientes que si recibieron tratamiento encontramos media de 150.5 cm, moda de 147 cm, máxima: 167 cm, mínimo: 136 cm, con desviación estándar de 7.57 cm. La gráfica 7 demuestra la talla adulta final en pacientes que recibieron tratamiento con aGnRh.

DISCUSIÓN

La edad media de diagnóstico de pubertad precoz obtenida en nuestro estudio fue de 7 años, la moda fue de 8 años, teniendo mayor frecuencia entre 7.5 y 9.5 años (Gráfico 1). En un estudio metacéntrico de Cisternino M, et al ⁽¹²⁾ describió 468 niñas con PPC encontraron edades de inicio de 7-8 años el cual es similar al encontrado en nuestro estudio. Al observar la edad de inicio de los síntomas encontramos una edad media de 6.4 años, con moda de 7 años (Gráfico 2). Esta edad media encontrada es muy similar a la encontrada de Prété1 Géraldine, et al ⁽⁹⁾ la cual fue descrita de 6.7 años. La edad de inicio máxima y mínimas sin embargo si presentaron variación importante, 10 y 1 años contra 8 y 0.1 años del estudio de referencia respectivamente. La finalidad de definir un criterio de inclusión con una edad de diagnóstico mayor a la contemplada fue para poder describir el comportamiento de la población estudiada.

A pesar que el estudio abarcaba ambos sexos, todos los pacientes incluidos pertenecieron al sexo femenino, lo cual nos sugiere que sigue un comportamiento similar que en otros estudios en donde se describe que esta enfermedad guarda una relación mujeres/hombres 20:1 ^{(1)(Tabla1)}

La mayoría de los pacientes (95%) provino de la región urbana, mientras que una pequeña porción de la región rural, esto podría deberse a falta de conocimiento de la enfermedad, lo que lleva a tomar ciertos eventos patológicos como comunes (Tabla 2). No se dispone de literatura sobre la procedencia de pacientes con PPC.

Los pacientes que encontramos presentaron como síntoma inicial telarquia (70.49%), pubarquia en 14.7%, olor apócrino en 3.7%, menarquia 9.8% y el incremento de talla en 1.63% paciente. (Tabla 3) Estos datos varían en relación a los encontrados por Prété1 Géraldine, et al ⁽⁹⁾ en el cual se encontró como síntoma más frecuente pubarquia con 25.2%, seguido de telarquia con 19.8%, siendo el menos frecuente incremento de la edad ósea mayor a dos años, el cual no se encontró en nuestros pacientes.

Prácticamente la mitad de los pacientes en el estudio recibieron el tratamiento con aGnRh, (Tabla 4) describir el motivo de tal fenómeno está fuera de los objetivos de nuestra investigación. Sin embargo sería un punto importante para retomar una investigación. Podemos suponer que debido a que el hospital no posee de dicho medicamento, por motivos económicos no puedan acceder a él. En los estudios revisados todos los pacientes recibieron tratamiento con aGnRh.

De los pacientes que recibieron el tratamiento con aGnRh se encontró que la moda de duración de tratamiento fue de 12 meses. Sin embargo el 27.5% de los pacientes recibió dosis inferiores a la descritas. (Gráfica 3)

La talla adulta final en general que registramos en la investigación presento una media de 150.7 cm que se posicionó inferior a las observadas en un meta análisis de Carel-Jean-Claude et al ⁽⁴⁾ que varían entre 158 a 161 cm. Cabe mencionar que en dicho estudio todos los casos se recibieron la dosis completa con aGnRh. Sin embargo al evaluar aisladamente al grupo que recibió el bloque puberal obtenemos una media de 150.5 cm, desviación estándar de 7.57cm, máxima 167cm (Gráfica 5). Los pacientes que no recibieron el tratamiento presentaron una media de 150.9 cm, máxima de 164 cm con desviación estándar de 5.9 cm (Gráfica 4). El grupo que recibió el aGnRh presenta una mayor talla máxima, sin embargo las medias son similares. Es importante mencionar que en este estudio no todos los pacientes recibieron la duración adecuada del tratamiento de bloqueo puberal. La ganancia de talla dentro de los que recibieron el tratamiento presentó una media de 24.3 cm, en contraste a los que no fueron tratados que presentaron una media de 17.4 cm. Estos datos demuestran que a pesar que las edades adultas finales fueron similares la velocidad de crecimiento fue mayor en el grupo que si recibió tratamiento con aGnRh.

CONCLUSIONES

- La edad de diagnóstico de pubertad precoz encontrada en nuestro estudio es similar a las propuestas por la guías de tratamiento. Todos los pacientes correspondieron al sexo femenino. La mayoría de los pacientes provinieron del área urbana. En todos los pacientes se presentó la forma idiopática de PPC.
- En todos los pacientes se presentó la forma idiopática de PPC. De igual manera la edad de inicio de los síntomas concuerda con la edad reportada en estudios internacionales. El síntoma más frecuente de inicio fue la telarquía, seguido de pubarquía, menarquía, aumento de talla y olor apócrino.
- El tratamiento de elección con aGnRh no está disponible en el cuadro básico de medicamentos, solo se administró a los pacientes que lo costearon por sus propios medios.
- En relación a la talla adulta final la media de la muestra obtenida fue inferior a la reportada por estudios similares. Al ser ordenados los datos de la talla final adulta entre los que recibieron tratamiento o no, no se puede demostrar variación importante entre ellos. Sin embargo, la ganancia de talla fue mayor en quienes si recibieron el tratamiento con aGnRh.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda ampliar el estudio realizando indagación sobre los puntos que no se abordaron en esta investigación tales como la variación de origen de los pacientes, el motivo de pobre alcance de tratamiento a la población y el tiempo de tratamiento de los pacientes con aGnRh.
2. Incluir la pubertad precoz en los programas de prevención de primer nivel de atención para realizar conciencia sobre el padecimiento a la población, especialmente en el área rural que es donde se observa menos afluencia de paciente. Capacitar al personal que labora en primer nivel de atención sobre la pubertad precoz central enfocándose en la detección oportuna. De igual forma hacer hincapié en la afectación del sexo masculino.
3. Realizar las gestiones necesarias para introducir los aGnRh en el cuadro básico de medicamentos, y mantener adecuada disponibilidad en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
4. Desarrollar un protocolo específico para el diagnóstico de la pubertad precoz central que incluya la toma de edad ósea a todos los pacientes y la medición específica de los trastornos hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pombo. Tratado de endocrinología Pediátrica. 4° edición. España: Editorial McGraw Hill interamericana; 2009. Páginas: 505-523.
2. Cruz Hernández M. Nuevo tratado de Pediatría. España: Editorial McGraw Hill interamericana; 2012. Páginas: 1079-1086.
3. LAZAR M. Sexual Precocity in Boys: Accelerated Versus Slowly Progressive Puberty Gonadotropin-Suppressive Therapy and Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 86(9):4127–4132.
4. Carel-Jean-Claude. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* 2009;123:e752.
5. Merke Deborah P, Cutler Gordon B Jr. Evaluation and management of precocious puberty. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:269-271.
6. Muir Andrew. Precocious Puberty. *Pediatrics in Review* 2006;27;373.
7. Grete Teilmann, Carsten B. Pedersen, Tina Kold Jensen, Niels E. Skakkebak. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Pediatrics* 2005;116;1323.
8. Carel Jean-Claude, Lahlou Najiba, Roger Marc, Chaussain Jean Louis. Precocious puberty and statural growth. *Human Reproduction Update*, 2004. Vol.10, No.2 pp. 135±147.
9. Prété1 Géraldine, Couto-Silva Ana-Claudia, Trivin Christine, Brauner Raja. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. *BMC Pediatrics* 2008, 8:27.
10. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva A-C, et al. (2013) Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS ONE* 8(7): e70931. doi:10.1371/journal.pone.0070931.

11. Robert L. Rosenfield, David W. Cooke, Sally Radovick. *Pediatric Endocrinology* (Fourth Edition), 2014, Pages 569–663.
12. Cisternino M, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000, 13:695-701

ANEXOS

Anexo 1: instrumento de recolección de datos.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Título de investigación: “**Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central controlados en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del hospital nacional de niños Benjamín Bloom en el período de 2004 al 2014**”.

1. Código de expediente clínico: _____.
2. Sexo de paciente:
 - a. Masculino: _____.
 - b. Femenino: _____.
3. Origen de paciente:
 - a. Urbana: _____.
 - b. Rural: _____.
4. Edad de diagnóstico de enfermedad: _____.
5. Edad de inicio de síntomas: _____.
6. Síntoma inicial: _____.
7. Etiología: _____.
8. Talla inicial: _____.
9. Talla adulta final: _____.
10. Tratamiento con aGnRH:
 - a. Si: _____.
 - b. No: _____.
11. Duración de tratamiento con aGnRh: _____.

Anexo 2: Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	Abril 2014	Mayo 2014	Mayo 2014	Junio 2015	Julio 2015	Agosto 2017	Sept 2015	Oct 2015	Nov 2015	Dic 2015	Ene 2016
Perfil de investigación	X										
Revisión bibliográfica		X									
Elaborar y aprobación de protocolo			X	X		X					
Evaluación ética del protocolo								X			
Implementación del protocolo, organización y recolección de datos								X			
Ordenamiento, categorización, análisis y discusión de resultados									X		
Informe Final y Artículo Original para publicar										X	
Defensa de Tesis											X