

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN PEDIATRIA**

**INCREMENTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS
CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA EN
TRATAMIENTO**

**Área de Investigación:
Medicina Humana**

Autor:

M.C. CARLO EDUARDO RAMOS BELTRAN

Asesora:

DRA RUIZ LI ISABEL CANDACE

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7433-7341>

TRUJILLO - PERÚ

2021

PROYECTO DE TESIS

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO:

INCREMENTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS CON
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA EN TRATAMIENTO

2. LINEA DE INVESTIGACIÓN: Educación en Ciencias de la Salud

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Facultad de Medicina Humana, Segunda Especialidad en Medicina.
Departamento académico de Pediatría.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. AUTOR

Ramos Beltrán, Carlos Eduardo

Médico residente de Pediatría del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

5.2. ASESORA:

Dra Ruz Li, Isabel Candace

Médico Cirujano del Hospital Belén de Trujillo.

6. INSTITUCION DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo.

7. DURACIÓN: 6 meses

Inicio: 01 de enero del 2021

Término: 30 de junio del 2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El presente estudio de tipo observacional, retrospectivo tiene como propósito evaluar el incremento del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática en tratamiento con aGnRH, en el hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, durante el período 2015 – 2019. Se realizará la recolección de las muestras, obtenidas de las historias clínicas de las niñas con diagnóstico de Pubertad precoz central idiopática (PPCI), en tratamiento con triptorelina en dosis de 3,75 mg cada mes, durante al menos 1 año, que están siendo manejadas por el servicio de Endocrinología pediátrica. Se verá la evolución temporal del incremento del puntaje z del IMC, y ésta será evaluada empleando el análisis de regresión lineal a través del tiempo de tratamiento. La evolución temporal del estado nutricional de las niñas en tratamiento será evaluada empleando el test no paramétrico de Friedman. La significancia estadística se considera si $p < 0.05$.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El adelantamiento puberal es una realidad problemática en sociedades desarrolladas que ha trascendido el medio sanitario para extenderse a la sociedad a través de los medios de comunicación. El adelanto en la maduración sexual produce alarma social y familiar y, por lo tanto, es un motivo de consulta cuya frecuencia va en incremento. Dado esto, el tratamiento de esta patología requiere de un control y monitoreo continuo, debido que acarrea una serie de complicaciones, tanto cardiovascular como en el aspecto nutricional, que lleva a un aumento en el Índice de Masa Corporal, asociándose a Sobrepeso y Obesidad, que podría originar un gran impacto en la calidad de vida del paciente en tratamiento **(1)**.

En nuestro país, al igual que en los países desarrollados, la obesidad en la niñez y en la adolescencia está considerada como un problema de salud pública, por el aumento de la incidencia y las consecuencias sobre la salud de la población infantil. El exceso de peso aumenta el riesgo de contraer enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, además de originar un gran costo social para el estado.

El Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Essalud es el único establecimiento de la Región La Libertad que cuenta con el servicio de Endocrinología Pediátrica y con exámenes de laboratorio que nos ayudan a hacer diagnóstico y seguimiento de las diversas patologías endocrinológicas. Por lo tanto, este hospital es el centro de referencia de toda la región para este tipo de enfermedades. Una de las patologías más frecuentes en nuestro medio y que va aumentando en frecuencia es la Pubertad precoz.

¿Existe incremento del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática en tratamiento con aGnRH, en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, período 2015 - 2019?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Zurita Cruz, et al, realizaron un estudio de cohorte retrospectiva en niñas de México con diagnóstico de PPCI, con tratamiento con leuprolide, de manera ininterrumpida, en dosis mensuales de 3,75 mg durante 1 año. Mediante la prueba ANOVA de una vía, se midió la diferencia de puntaje z de índice de masa corporal (szIMC) al momento del diagnóstico, 6 y 12 meses después. Se midió la Δ szIMC al restar el szIMC a los 12 meses y al hacer el diagnóstico de PPCI. Estos valores se contrastaron con el estado nutricional basal, la presencia de uno o ambos padres con obesidad y el grado de supresión bioquímica de la PPCI (SPSS versión 17.0). Se observó un aumento significativo en el szIMC principalmente, en el grupo eutrófico o con sobrepeso. El grupo de pacientes que modificaron su condición

nutricional a sobrepeso y obesidad al año de tratamiento fue de 46,6% en el grupo con szIMC inicial < PC 85 y, en el grupo con sobrepeso, el 25% evolucionó a obesidad. Se concluyó que, la modificación de puntaje z de IMC y la frecuencia de sobrepeso u obesidad en niñas mexicanas con PPCI incrementaron significativamente **(2)**.

Corripio R, et al., realizaron un estudio observacional de niñas diagnosticadas con DPC en España entre enero de 2008 y diciembre de 2014. Evaluaron 333 niñas (22,2% adoptadas). Con datos de seguimiento a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. Durante el tratamiento, hubo un aumento en el IMC-SDS de $0,43 \pm 1,17$ (IC del 95%: 0,20-0,64). En la estatura adulta (n = 49), el IMC-SDS fue de $1,51 \pm 1,38$, que fue $0,60 \pm 1,09$ más alto que en el momento del diagnóstico (IC del 95%: 0,43-0,75). Concluyendo que Durante el tratamiento con GnRHa, las niñas experimentan un aumento significativo en el IMC-SDS que persiste después de que se detiene la terapia y se alcanza la estatura adulta **(3)**.

Arcari A, et al., estudiaron a Ciento diecisiete niñas PPCI se dividieron de acuerdo con el estado de peso antes del tratamiento en: peso normal (NW), sobrepeso (OW) y obesas (OB). Se evaluó el IMC a uno y dos años de tratamiento. Se comparó el IMC-SDS de 60 pacientes que alcanzaron la estatura adulta (AH) con el de 33 niñas no tratadas con ICPP. Encontraron que las niñas NW aumentaron significativamente su IMC-SDS inicial al año y 2 años de tratamiento. Las pacientes con sobrepeso solo tuvieron un aumento significativo a los 12 meses de tratamiento, mientras que las pacientes con obesidad no mostraron cambios en el IMC-SDS. Concluyeron que en las niñas PPCI, el aumento del IMC bajo GnRHa se relacionó inversamente con el estado de peso antes al tratamiento. En el seguimiento a largo plazo, no se observó ningún efecto perjudicial de GnRHa sobre el peso corporal **(4)**.

Jin-Na Y, et al., estudiaron el impacto de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) sobre el índice de masa corporal (IMC) en niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI). Evaluaron

134 con PPCI. 57 de ellas fueron tratadas con GnRHa durante $1,69 \pm 0,43$ años. La puntuación de desviación estándar (DS) de la talla prevista al final del tratamiento fue significativamente más alta que antes del tratamiento ($p < 0,01$) y fue similar a la DS de la altura objetivo en el grupo de tratamiento con GnRHa ($P > 0,05$). Al final del tratamiento, el IMC DS aumentó ligeramente en comparación con el nivel previo al tratamiento ($P > 0,05$). Se observó que el IMC en el grupo de tratamiento con GnRHa antes del tratamiento, al final del tratamiento y después de alcanzar una altura cercana al adulto permaneció en el rango normal (± 1 DE). Se concluyó que el tratamiento con GnRHa puede mejorar la talla final en niñas con PPCI. Las alteraciones del IMC después de la terapia con GnRHa fluctúan en un rango normal. **(5)**

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La pubertad precoz central (PPC) es una de las patologías más frecuentes en la consulta de Endocrinología Pediátrica **(6)**. La forma más frecuente dentro de este grupo de pacientes, es la Pubertad precoz central idiopática (PPCI).

En el Perú la detección de casos de PPCI también han ido en crecimiento, debido a la mayor cantidad de especialistas en este campo y la mayor complejidad de los laboratorios, permitiendo realizar estudios hormonales, que permiten la detección y tratamiento oportuno. Actualmente se brinda el tratamiento adecuado con aGnRH. Sin embargo, como cualquier fármaco, no está exento de complicaciones, dentro de ellas el sobrepeso y obesidad.

En nuestro país no hay muchos estudios que valoren las consecuencias de este tratamiento o los posibles efectos adversos que pueda presentar, principalmente en el aspecto nutricional. Dado esto, el tratamiento de esta patología requiere de un control y monitoreo continuo. Es por ello, la importancia de este estudio, ya que, en nuestro hospital, la PPCI, similar a

otros países, se ubica como tercer motivo de consulta, por debajo de Talla baja y Obesidad; los cuales vienen recibiendo tratamiento con aGnRH.

Al ser una enfermedad en crecimiento que viene siendo tratada con aGnRH, será beneficioso para estos pacientes valorar las posibles complicaciones de este tratamiento para un manejo y seguimiento oportuno.

Se espera que este estudio pueda contribuir a obtener datos significativos con respecto al incremento del índice de masa corporal (IMC) secundario al tratamiento con aGnRH, con la intención de optimizar la calidad de vida de estas niñas.

5. OBJETIVOS

General

- Establecer el incremento del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática en tratamiento con aGnRH, en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, período 2015 – 2019.

Específicos

- Determinar la evolución temporal del puntaje Z de IMC en niñas con pubertad precoz central idiopática en tratamiento con aGnRH en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, período 2015 – 2019.
- Determinar la evolución temporal del estado nutricional en niñas con pubertad precoz central idiopática en tratamiento con aGnRH en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, período 2015 – 2019.

6. MARCO TEORICO

La pubertad precoz central (PPC) se origina con la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las mujeres y antes de los 9 años en los varones **(7,8)**.

El origen del inicio de la pubertad y, consecuentemente, de la reactivación del eje HHG es el aumento de la secreción pulsátil de GnRH. La secreción de GnRH está regulada por la interacción entre las neuronas que la producen y las células gliales adyacentes, así como por el sistema nervioso central (SNC) que, a su vez, asocia los efectos de factores externos, que influirían en el momento de inicio puberal, como: ejercicio, estrés, nutrición o factores psicológicos y sociales, entre otros **(9,10,11)**.

El diagnóstico se hace según la evaluación del desarrollo puberal, maduración ósea, velocidad de crecimiento, desarrollo de funciones reproductivas y adaptación psicosocial. Ésta es una patología con consecuencias físicas y psicológicas para el paciente y toda la familia, pues debido a la secreción prematura de los esteroides sexuales, las niñas aumentan su tasa de crecimiento y la progresión de la maduración ósea, y puede acortar el periodo de crecimiento resultando en una talla menor a la talla genética **(12)**.

Esta patología es una entidad emergente a nivel mundial, y son de causa idiopática en su mayoría. Este adelanto en la maduración sexual ocasiona alarma social y familiar y, por lo tanto, es un motivo de consulta cuya incidencia va en incremento. Contrariamente de lo que ocurre en los niños, la mayoría de los casos de PPC en las niñas son de origen idiopático. El manejo de esta patología es dado con análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) **(6,13)**.

El criterio para iniciar el tratamiento con análogos de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (aGnRH) valora varios aspectos, dentro de ellos el psicológico-conductual y el auxológico. Este tratamiento inhibe el eje hipófiso-gonadal y hace más lenta la progresión de la maduración biológica (edad ósea) preservando el potencial de crecimiento, inclusive evita a las

niñas afectadas las alteraciones emocionales causada por los cambios físicos que se dan fuera de la edad habitual **(5)**.

Hay múltiples reportes con respecto a los beneficios del tratamiento con aGnRH como por ejemplo Boulgourdjian Elizabeth y cols **(14)**, cuyas conclusiones apoyan la eficacia del tratamiento para anular la progresión del desarrollo puberal y evitar así la alteración de la talla final. Otros estudios han encontrado que la eficiencia del tratamiento depende también de otros factores, como Oerter Klein y cols que encontraron una mejor talla en los pacientes con pubertad rápidamente progresiva tratados antes de los ocho años **(15)**.

Sin embargo, una preocupación frecuente se basa en los potenciales efectos secundarios ocasionados por este tratamiento, debido que acarrea una serie de complicaciones, tanto cardiovascular como en el aspecto nutricional, que lleva a un aumento en el Índice de Masa Corporal (IMC), asociándose a Sobrepeso y Obesidad, que podría originar un gran impacto en la calidad de vida del paciente en tratamiento **(16,17)**.

Estos efectos adversos en realidad son poco frecuentes, y aún no están muy estudiados; dentro de ellos, se ha registrado el aumento desproporcionado del índice de masa corporal (IMC) a expensas del tejido graso, que secundariamente ocasionan mayor riesgo cardiovascular. **(18,19)**.

Las alteraciones cardiovasculares y otras patologías relacionadas a la obesidad son la principal causa de morbimortalidad en varios países. En los niños, el aumento en la proporción de grasa corporal se ha relacionado con el adelanto de la maduración biológica e, incluso, la presencia de pubertad precoz. Esto podría reflejar la historia natural de estas niñas, ya que los factores que predisponen el sobrepeso u obesidad en estas niñas continúan presentes (carga genética, sobrealimentación, sedentarismo) **(19)**.

En Perú, el sobrepeso en niños en edad escolar y adolescentes es un problema de salud pública cada vez aumenta en frecuencia y refleja los malos hábitos alimenticios y de actividad física en una población con mayor riesgo genético **(20)**. Los aGnRH son ampliamente usados para el tratamiento de Pubertad Precoz Central, y dentro de los más empleados son los de liberación sostenida, como la Triptorelina; sin embargo, hay cierta discrepancia sobre los efectos en el Índice de Masa Corporal y su asociación con la obesidad no está claramente definida en la literatura actual. El consenso actual de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica no hace referencia sobre el rol de los aGnRH en la promoción de la ganancia de peso **(21,22)**.

7. HIPÓTESIS

El tratamiento con aGnRH ocasiona incremento del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática, en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo, período 2015 – 2019.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

8.1. Diseño del estudio: Tipo Observacional, retrospectivo y longitudinal.

8.2 Población , muestra y muestreo:

Población

Niñas con diagnóstico de Pubertad Precoz Central en tratamiento con aGnRH en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. 2015-2019. Se trabajará con toda la población con esta patología, que se atiende en el hospital.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de PíCP según los siguientes criterios: (1) inicio del desarrollo mamario antes de los 8 años de edad cronológica (CA), (2)

velocidad de talla por encima del percentil 97 para la edad y avance de la edad ósea (BA) por al menos un año después de la AC, (3) respuesta puberal de LH a GnRH (≥ 6 mUI / ml), (4) longitud uterina \geq a 35 mm.

- Pacientes con Diagnóstico de PPC, que recibe tratamiento ininterrumpido con triptorelina, controlada en el servicio de endocrinología pediátrica.

- Niñas con PPCI y los pacientes debían cumplir con todos los siguientes criterios: (1) presentar telarquia progresiva antes de los 8 años de edad; (2) tener un pico de hormona luteinizante (LH) > 7 UI/l después de una prueba de estimulación con hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) ($100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) realizada antes de los 8 años de edad; (3) tienen una edad ósea más de 1 año mayor que su edad cronológica, y (4) tienen una resonancia magnética craneal normal.

Criterios de exclusión:

- Pubertad precoz central orgánica, hiperplasia suprarrenal congénita y cualquier otra condición o medicación subyacente que pueda afectar el peso corporal.
- Pacientes con alguna enfermedad asociada que altere el estudio (síndromes genéticos).
- Pacientes que estén recibiendo medicación que puedan influir potencialmente en el incremento ponderal o de apetito (corticoesteroides, fluoxetina, sensibilizadores a insulina, hiporexigénicos o inhibidores de absorción intestinal grasa).
- Pacientes que no cuenten con historial clínico.
- Historia clínica de pacientes que no hayan registrado controles subsecuentes durante el primer año de tratamiento.
- Pacientes quienes hayan sido trasladados a otros nosocomios y en quienes no se les haya podido realizar el seguimiento correspondiente.

Muestra

El tamaño de la muestra es de 82 niñas con pubertad precoz central idiopática, lo que fue determinado empleando la fórmula **(23)**.

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha}}{d} \right)^2 \left(\frac{1 - R^2}{1 - R_{x,x^2}^2} \right) + p + 1$$

Donde:

$Z_{1-\alpha}=1.645$	Valor normal al 95% de confianza
$R^2=0.5$	Coefficiente de determinación del szIMC en la regresión lineal con el tiempo, asumido (3)
$R^2_{x,x^2}=0.6$	Coefficiente de determinación del szIMC en la regresión cuadrática con el tiempo, asumido (3) .
$d=0.2$	Precisión en la estimación de parámetros
$p=3$	Número de parámetros en la regresión

Reemplazando se tiene:

$$n = \left(\frac{1.645}{0.2} \right)^2 \left(\frac{1 - 0.5}{1 - 0.6} \right) + 3 + 1$$

$$n = 82 \text{ niñas}$$

8.3. Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	ÍNDICE
DEPENDIENTE				
Índice de masa corporal	Es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²) (24)	Cuantitativa	Razón	szIMC
Estado nutricional	El Sobrepeso se considera a un IMC con percentil (PC) de 85 a 94. y Obesidad , un IMC con PC igual a 95 o mayor (25).	Cualitativa	Ordinal	-Bajo peso -Eutrófico -Sobrepeso -Obesidad
INDEPENDIENTE				
Tiempo de tratamiento con Triptorelina	Tiempo en meses	Cuantitativa	Razón	Basal, 3, 6, 9 y 12 meses

8.4. Procedimientos y técnicas:

En este estudio, de tipo retrospectivo, se revisarán las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de PPCI, que reciben tratamiento con triptorelina, de forma ininterrumpida, en dosis mensuales de 3,75 mg durante al menos 1 año, que están siendo manejadas por el servicio de Endocrinología pediátrica (26).

Se tomarán los datos del cuadro clínico, como la edad, peso, talla, estadio puberal, edad ósea y determinaciones séricas de la hormona luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH) y estradiol, al momento del diagnóstico, 3, 6, 9 y 12 meses después. Además, información obtenida de imágenes (resonancia magnética craneal) al momento del diagnóstico **(27)**.

Las características clínicas y auxológicas serán evaluadas de la siguiente manera: estadio puberal según los criterios de Marshall y Tanner (telarquia y desarrollo del vello púbico); altura en cm medida con un estadiómetro Harpenden; peso usando una balanza calibrada; edad ósea según Greulich y Pyle **(28)**.

8.5. Plan de análisis de datos:

El índice de masa corporal (IMC) de las niñas en tratamiento con aGnRH serán transformados a puntaje z (szIMC), los que serán procesados en IBM SPSS Statistics. Versión 26, y presentados en tablas con medias y desviaciones estándar, al inicio y en los periodos de control 3, 6, 9 y 12 meses. Las niñas, serán clasificadas según su estado nutricional (normal, sobrepeso y obesidad), presentándose los estados nutricionales en los periodos de control indicados.

La evolución temporal del puntaje z será evaluada empleando el análisis de regresión lineal a través del tiempo de tratamiento, presentándose el análisis de varianza y los coeficientes de regresión, con pruebas F y t de Student, respectivamente, reportándose además el coeficiente de determinación R^2 . También se evaluará la normalidad de los errores empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lileford.

La evolución temporal del estado nutricional de las niñas en tratamiento será evaluada empleando el test no paramétrico de Friedman.

La significancia estadística se considera si $p < 0.05$.

8.6. Aspectos éticos:

Se solicitó la aprobación firmada por los comités de investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo y el Comité de Ética del

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - Trujillo para realizar la revisión de las historias clínicas del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Al ser este estudio de tipo retrospectivo, en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de las pacientes, no se requerirá de Consentimiento Informado. **(Anexo 1 y 2).**

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Nº	Actividades	Personas responsables	Fecha Inicio	Fecha Término
1	Planificación y Elaboración del proyecto	INVESTIGADOR ASESOR	01/01/2021	30/01/2021
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR	01/02/2021	30/03/2021
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR	01/04/2021	30/04/2021
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADISTICO	01/05/2021	30/05/2021
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR	01/06/2021	30/06/2021

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Financiamiento: Autofinanciado

11. BIBLIOGRAFIA

1. Latronico C, Brito V, et al. 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.
2. Zurita Cruz, Díaz Rodríguez, et al. "Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment". *Arch Argent Pediatr.* 2016 Apr;114(2):143-5. doi: 10.5546/aap.2016.eng.143. Epub
3. Corripio R, Soriano-Guillén L, et al. "Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry". *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(3): 154-160. doi: 10.1159/000448552. Epub 2016 Aug 13.
4. Arcari AJ, Gryngarten MG, et al. "Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues". *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:15. doi: 10.1186/s13633-016-0033-7. Epub 2016 Aug 5.
5. Jin-Na Y, Li Liang, et al. Impact of gonadotropin-releasing hormone analogs on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty: a long-term follow-up study. *Chin J Comtemp Pediatr*, 2011, 13 (11): 896-899.
6. Martínez-Aedo Ollero MJ, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:239-52
7. Kaplowitz P, Backeljauw P, et al. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(1):1-7. doi: 10.1159/000491103. Epub 2018 Jul 26.
8. Jin Kim Y, Kwon A, et al. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *J Pediatr.* 2019 May;208:221-228. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.022. Epub 2019 Mar 8.
9. Schneider R, Eugster E, et al. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug;32(4):343-354. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.008.

10. Eugster E. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Oct;32(5):455-459. doi: 10.1016/j.jpag.2019.05.011.
11. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon JP. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 12-36.
12. Joachim, C. Wolfgang, G. treatment of Central Precocious Puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol 16 N° 1, pp 165-189, 2002.
13. Gu Q, Luo Y, et al. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network meta-analysis. *Endocr Pract.* 2019 Jul;25(7):717-728. doi: 10.4158/EP-2019-0008.
14. Boulgoudjian, E. Martinez, A. et al. Evaluación del tratamiento de la Pubertad Precoz Central con análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas. *Archivos Argentinos de Pediatría* 100(4): 302-309. 2002
15. Oerter, K. Barnes, K. et al. Increased Final Height in Precocious Puberty after Long Term Treatment with LHRH agonist: The National Institute of Health Experience. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol 86 N° 10 oct 2001
16. Martín - Díaz, Soriano -Guillén, Muñoz -Calvo, Pozo- Román, Argente Oliver. El Tratamiento con Triptorelina en las niñas con pubertad precoz central provoca incremento del índice de masa corporal. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(5):428-433.
17. Borges M, Franciscon P, et al. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Dec;59(6):515-22. doi: 10.1590/2359-3997000000101.
18. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropinsuppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.
19. Sorensen K, Mourintzen A, Mogensen SS, Aksglaede L, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before

- and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3736-44.
20. UNICEF, OMS, Banco Mundial. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF-WHO-World Bank joint child malnutrition estimates. UNICEF, Nueva York; OMS, Ginebra; Banco Mundial, Washington, D.C.: 2015.
 21. Bertelloni S, Mucaria C, et al. Triptorelin depot for the treatment of children 2 years and older with central precocious puberty. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 julio; 11 (7): 659-667.
 22. Latronico C, Brito V, et al. 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.
 23. Ruiz Morales, Gómez Restrepo, et al. *Epidemiología Clínica: Investigación clínica aplicada*. 2ª edición Año: 2015 639 páginas EAN: 9789588443614.
 24. WHO. Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: report of the Ad hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity. World Health Organization, Geneva; 2016.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. September is National Childhood Obesity Month. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. August 13, 2020.
 26. Klein K, Yang J, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Nov 1;29(11):1241-1248. doi: 10.1515/jpem-2015-0376.
 27. Guaraldi F, Beccuti G, et al. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):R79-87. doi: 10.1530/EJE-15-0590. Epub 2015 Oct 14.
 28. Durá-Travé T, Ortega M, et al. Central precocious puberty in girls: Diagnostic study and auxological response to triptorelin treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr*. Aug-Sep 2019;66(7):410-416. doi:10.1016/j.endinu.2018.12.007.

12. ANEXOS

ANEXO 01

SOLICITA: REVISION Y APROBACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

Señor Doctor
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
Director Académico
Segunda Especialidad de Medicina-UPAO

Presente

YO CARLOS EDUARDO RAMOS BELTRAN médico residente con ID 000072689 de la especialidad de Pediatría en la sede docente del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. EsSalud, ante usted respetuosamente me presento y expongo:

Que a fin de cumplir con los requisitos estipulados para obtener el título de Segunda Especialidad Profesional en Médico Especialista, presento a usted y solicito la revisión y aprobación del Proyecto de Investigación: “INCREMENTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA EN TRATAMIENTO”

Es justicia, que espero alcanzar

Trujillo, 19 de Marzo del 2021

CARLOS EDUARDO RAMOS BELTRÁN

ANEXO 02

CONSTANCIA DE ASESOR

Yo ISABEL CANDACE RUIZ LI, médico cirujano del Hospital Belén de Trujillo, asumo la tutoría del Proyecto de Investigación: “INCREMENTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA EN TRATAMIENTO”, presentado por el médico residente M.C. Carlos Eduardo Ramos Beltrán de la especialidad de Pediatría.

Trujillo, 19 Marzo del 2021

DRA ISABEL CANDACE RUIZ LI