

11213
16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades Centro
Médico La Raza

EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE UN AGONISTA
DE LH - RH MEDIANTE SU USO CRONICO EN EL
PACIENTE CON PUBERTAD PRECOZ
DE TIPO CENTRAL

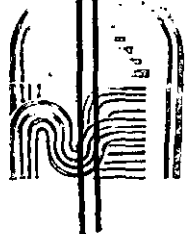
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. DE ENDOCRINOLOGIA

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la Especialidad en
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

p r e s e n t a

DR. FRANCISCO JAVIER VELAZQUEZ CHAVEZ



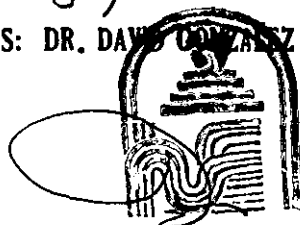
IMSS

México, D. F.

David González Barcena

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

2001



1994

hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA



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.

ABREVIATURAS

Cloruro de Sodio	NaCl
Dehidroepiandrosterona	DHEA
Sulfato de Dehidroepiandrosterona	DHEAS
Estradiol	E ₂
Hormona de Crecimiento	HC
Hormona Estimulante del Folículo	FSH
Hormona Estimulante de la Tiroides	TSH
Hormona Hipofisaria Estimuladora de Andrógenos Suprarrenales	AASH
Hormona Liberadora de Gonadotrofinas	LH-RH
Hormona Luteinizante	LH
Progesterona	P ₄
Prolactina	PRL
Sistema Nervioso Central	SNC
Testosterona	T
Tiroxina	T ₄
Triiodotironina	T ₃

INDICE

	Páginas
ABREVIATURAS	I
INDICE	III
I.- INTRODUCCION.	1
1.) PUBERTAD NORMAL.	1
A.) Vida Fetal	1
B.) Infancia	2
C.) Estado prepuberal	3
D.) Adolescencia	4
2.) EVENTOS HORMONALES DE LA PUBERTAD	5
3.) PATRON TIPICO DE DESARROLLO DURANTE LA ADOLESCENCIA	10
4.) PUBERTAD PRECOZ	14
II.- OBJETIVO	19
III.- HIPOTESIS	20
IV.- MATERIAL Y METODOS	21
1.) PACIENTES	21
2.) PROTOCOLO	21
3.) ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE	23
V.- RESULTADOS	25
VI.- CONCLUSIONES	33
VII.- ANEXOS	42
VII.- BIBLIOGRAFIA	53

I.- INTRODUCCION.

1.) PUBERTAD NORMAL.

La Pubertad (*de pubertas*), estrictamente definida, se refiere a la etapa en que las funciones endocrinas gametógenas han llegado, por vez primera, al punto de hacer posible la reproducción (69).

Por otra parte, se menciona que constituye el período en que hay una aparición cronológica de estímulos neuro-humorales, que originan, secundariamente, la secreción de gonadotrofinas adenohipofisarias, que, a través de las gónadas, promueven la maduración del individuo, especialmente en el área genital (66).

La pubertad, como parte del proceso evolutivo de todo individuo, en condiciones normales, no se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Es mas bien un proceso continuo que se inicia durante la vida fetal temprana, pero puede ser restringida severamente durante la infancia, hasta que ocurre una recrudescencia durante la adolescencia. Este complejo fenómeno puede ser dividido en cuatro estadios (53, 56, 63, 69, 78, 80):

A.) Vida Fetal:

El lóbulo anterior de la hipófisis, de origen ectodérmico, se diferencia a las 11 semanas de gestación. Para esta etapa, la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LH-RH) puede ser detectada en el hipotálamo; y la Hormona Luteini-

zante (LH) así como la Hormona Estimulante del Folículo (FSH) en el lóbulo anterior de la hipófisis. Los niveles de estas últimas hormonas se incrementan a un máximo, en paralelo con la LH-RH, a las 20 - 24 semanas, fecha en la cual, se alcanza a completar la formación del sistema portal hipotálamo-hipofisario.

Aparentemente el feto de sexo femenino libera mayores cantidades de FSH y LH, en comparación con el género masculino. Esto es probablemente debido a una maduración prematura del gonadotrofo, y/o a que la exposición neonatal a andrógenos disminuye permanentemente el desarrollo de una de las áreas que poseen mayor capacidad de liberación de LH-RH, tal como el área estríada-preóptica. En el ser humano se ha observado que este último evento puede ocurrir a la mitad de la gestación, que es un período en el cual los testículos son activamente secretores, y en que se ha completado la diferenciación fálica.

En la fase final de la gestación, la LH-RH, así como ambas gonadotrofinas, disminuyen sus niveles. Esto es aparentemente debido a que el hipotálamo recibe influencias inhibitorias provenientes del Sistema Nervioso Central (SNC), y en parte, debido al aumento de los esteroides sexuales producidos por la unidad feto-placentaria.

B.) Infancia:

Las gonadotrofinas séricas aumentan significativamente en el período neonatal, después de haber sufrido una dismi-

nución durante la etapa de gestación. Este incremento se inicia cuando las concentraciones de estrógenos caen durante el momento del parto, con la disrupción de la unidad fetoplacentaria. Este aumento en los niveles de LH es mantenido durante muchos meses, y el de la FSH durante gran parte de la infancia. Esto parece deberse a la carencia de maduración de los tractos inhibitorios del SNC, o sea, a la parcial insensibilidad del gonadostato a los niveles relativamente bajos de esteroides sexuales.

En forma posterior los niveles de LH y FSH disminuyen secundariamente a un aumento en la cantidad de receptores estrogénicos, y al incremento de la dehidrotestosterona en el hipotálamo. Otro factor parece ser la maduración de los trayectos neurales. Esto le permite al hipotálamo someterse a fuertes influencias inhibitorias del gonadostato del SNC.

C.) Estado prepuberal:

El nivel más bajo de gonadotrofinas ocurre a la edad de 6 años, en donde incluso la respuesta de LH y FSH a la LH-RH exógena es mínima, y aún, indetectable. Estos datos apoyan el concepto de que la insensibilidad del gonadostato a la retroalimentación negativa se encuentra en su punto más alto.

A pesar de que las gonadotrofinas se encuentran en su nivel más bajo, no están completamente suprimidas, habiéndose detectado una excreción promedio de 0.22 UI de LH, y de 1.1 UI de FSH por día. En forma respectiva, constituyen el 3 y 15% de la cantidad secretada por un adulto (69).

Entre los 5 y 9 años de edad, se observa un aumento en la producción de LH, lo cual corresponde a un incremento en la producción hipotalámica de LH-RH, y se piensa que ésto constituye la señal del inicio de la pubertad.

D.) Adolescencia:

En el aspecto endocrino, el hecho de que se alcance una maduración del SNC, y una determinada masa corporal, son elementos indispensables en el inicio de la pubertad.

Se cree que la maduración del gonadostato provoca una reducción en el control inhibitorio de la secreción de LH-RH por el hipotálamo. Así mismo, se considera, que el locus inhibitorio más importante se localiza en el hipotálamo posterior; mientras que el locus estimulador se encuentra en el hipotálamo anterior. Se piensa que hay una interrelación activa entre estos 2 locus, con autolimitación funcional mutua (69).

Las mujeres entran en la pubertad cuando alcanzan una cierta edad ósea, ocurriendo lo mismo en los varones. En este punto, cabe hacer notar que no se ha encontrado una interrelación significativa entre la aparición de la pubertad, y la edad cronológica. La edad ósea al inicio del desarrollo mamario es de aproximadamente 10.6 a 10.9 años, y la menarquia es de 12.7 a 13.3 años (24).

El grado de nutrición se encuentra evidentemente relacionado en forma cercana a la maduración, y a la masa corporal. Se ha encontrado que el inicio de la pubertad

correlaciona significativamente con el peso en el pico de la velocidad de crecimiento, y con la menarquia, pero no sucede así con la edad cronológica o con la altura, o con la talla.

A este respecto se ha llegado a la hipótesis de que algunos factores relacionados con el peso son los iniciadores del desarrollo puberal, tales como el incremento del índice de masa corporal, pero esto ha sido materia de controversia (24, 69).

2.) EVENTOS HORMONALES DE LA PUBERTAD

Los cambios de tipo endocrinológico más tempranos que llevan al inicio de la pubertad ocurren en el estadio puberal tardío. Los eventos básicos parecen ser debidos a una activación del gonadostato, de manera que se inicia un incremento en la secreción de LH-RH por el hipotálamo, probablemente por un aumento en la maduración del SNC (64, 69, 78, 80).

La sensibilidad de la LH y de la FSH a la retroalimentación negativa ejercida por los esteroides sexuales disminuye durante los años de la adolescencia.

La supresibilidad de la FSH parece disminuir en forma independiente del status gonadal, pero el efecto supresivo de los esteroides sexuales sobre la producción de LH puede decrecer parcialmente debido a la exposición a estos mismos esteroides sexuales.

Se ha demostrado en niñas pre-adolescentes que hay reservas de liberación de LH y FSH. Estudios en ratas han sugerido que la LH-RH hipotalámica se incrementa durante la

pubertad, con una mayor fracción de gránulos libres desde las reservas de los sinaptosomas, conforme se incrementa la edad (81).

Se ha postulado en monos Rhesus, que la pubertad se inicia cuando el hipotálamo comienza a liberar LH-RH a una mayor frecuencia, inicialmente durante la noche, y luego acelerándose a una frecuencia de adulto, a cerca de una vez por hora. Los pulsos fisiológicos de LH-RH en el humano son probablemente menores (200 pg/ml), y menos frecuentes (cada 2 hrs), que en monos (69, 84).

El hecho de que los patrones secretorios hormonales durante la pubertad comiencen durante la noche, fué demostrado por Boyar en 1972. En los niños durante la etapa temprana de la pubertad, la LH se eleva significativamente durante el sueño, y retorna a niveles pre-puberales antes de despertar (1, 30). Conforme existe una mayor maduración, la LH nocturna aumenta, y la secreción diurna empieza a elevarse (30).

Al tiempo que las niñas se acercan a la menarquía, los niveles diurnos de LH aumentan hasta que se alcanza un patrón de adulto, en el cual ya no persiste un ritmo diurno de gonadotrofinas. Posteriormente ocurre lo mismo con la FSH, aunque los cambios son menos ostensibles.

El ritmo diurno puberal de secreción de gonadotrofinas está relacionado al sueño, no a las horas del día o de la noche, y el inicio de liberación nocturna de gonadotrofinas se asocia más cercanamente al sueño no-REM (1, 30).

Se ha advertido que cuando se administran pulsos irregulares de LH-RH, el rango de FSH/LH es grande. Esta diferencia en el rango es explicada, en parte, por la diferente vida media de ambas gonadotrofinas, siendo depurada la FSH en forma más lenta.

La capacidad de respuesta de la adenohipófisis a la LH-RH se incrementa con el inicio de la pubertad. Esta sensibilidad incrementada es, hasta cierto punto, independiente de los cambios en los niveles de esteroides sexuales.

En las niñas, los ovarios se vuelven más sensibles a las gonadotrofinas, lo cual parece iniciar con la inducción provocada por la FSH en la proliferación de las células de la granulosa, y por la actividad de aromatización. El aumento en la producción de precursores del estradiol (E_2), de androstendiona, y de Testosterona (T), por estimulación de FSH sobre la teca, junto con el aumento en la actividad de aromatización de las células de la granulosa, incrementa la respuesta del E_2 a las gonadotrofinas. Conforme aumenta la secreción de E_2 , la feminización se vuelve más evidente (69).

Estos fenómenos de amplificación, delineados en el adulto, parecen acelerar en una forma "autocatalítica" el inicio de la pubertad. La acción del E_2 potencia el efecto mitogénico de la FSH sobre las células de la granulosa. Esto, a su vez, provoca un incremento en la secreción ovárica de E_2 , y en la inducción de receptores E_2 de LH en las mismas células de la granulosa. El sinergismo entre los esteroides sexuales y las gonadotrofinas, promueve la secreción de

progesterona (63). Los niveles aumentados de E_2 y progesterona (P_4) amplifican la respuesta hipofisaria de las gonadotrofinas a la LH-RH.

El pico pre-ovulatorio de gonadotrofinas ocurre cuando la interrelación de todos estos fenómenos en cascada culmina con la activación del mecanismo de retroalimentación positiva (69). Este término se refiere a la capacidad de las hormonas femeninas de estimular un pico, a la mitad del ciclo menstrual, de liberación de gonadotrofinas hipofisarias. Estos efectos esteroideos son ejercidos principalmente a nivel hipofisario.

El fenómeno de retroalimentación positiva se establece solo bajo ciertas circunstancias especiales. Primero, esto no ocurre si no hasta bien entrada la pubertad, posiblemente a causa de la disminución del efecto de retroalimentación negativa. Segundo, los niveles de E_2 plasmático se deben elevar a un nivel de 200-300 pg/ml. Tercero, estos niveles de E_2 deben ser relativamente constantes. De lo anterior, se infiere que la menarquia no necesariamente indica una maduración completa del eje neuroendócrino-ovárico.

Por otra parte, se ha observado en diversos estudios, que hay un incremento significativo en la excreción urinaria de 17-cetoesteroides, aproximadamente a los 8 años de edad. Dado que los principales precursores de los 11-deoxi-17-cetoesteroides son los andrógenos dehidroepiandrosterona (*DHEA*), y su forma sulfatada (*DHEAS*), algunos investigadores han sugerido que este incremento en los 17-cetoesteroides es

secundario a la activación de andrógenos de origen suprarrenal, y al inicio de un fenómeno denominado adrenarquia (21, 75, 82).

La activación de la secreción de andrógenos de origen suprarrenal durante la infancia fué nombrada como adrenarquia por Albright. Este evento del desarrollo ocurre aproximadamente 2 años antes de la maduración gonadal, y de la secreción de esteroides sexuales, conocida como gonadarquia (69).

Una correlación entre el cambio anatómico en la corteza suprarrenal durante la adrenarquia, y la activación de la secreción de andrógenos suprarrenales, es sugerida por el hallazgo de la diferenciación y crecimiento de la zona reticularis, y en un incremento en la producción de DHEAS durante este período (69, 75, 82).

Aunque el conocimiento del mecanismo exacto, y del papel fisiológico de la adrenarquia es reducido, hay elementos que apoyan la teoría de la existencia de una hormona hipofisaria estimuladora de andrógenos suprarrenales (AASH) (69, 75). - De acuerdo a esta hipótesis, la AASH actúa junto con la ACTH para estimular a la zona reticularis, y controlar la secreción de andrógenos suprarrenales.

Se ha sugerido que la adrenarquia y la gonadarquia son 2 eventos fisiológicos distintos e independientes, regulados por diferentes mecanismos, y por distintas hormonas hipofisarias, pero que se encuentran ligadas temporalmente. Más aún, la adrenarquia no parece jugar un papel importante en el inicio de la gonadarquia.

3.) PATRON TIPICO DE DESARROLLO DURANTE LA ADOLESCENCIA

Como se ha mencionado con anterioridad, la secreción de andrógenos suprarrenales se inicia a la edad de 8 años, mientras que el patrón francamente puberal de secreción de gonadotrofinas se observa hasta la edad de 10 a 12 años (1, 30). Estas últimas inician una elevación progresiva después de los 8 años de edad, aunque la edad cronológica a la cual ocurre este evento es muy variable. Por lo tanto, la elevación puberal de las gonadotrofinas es apreciada en forma más correcta al relacionar los niveles de gonadotrofinas con el estadio puberal de desarrollo sexual.

La medición por radioinmunoanálisis (RIA) de muestras séricas, indica que la FSH se incrementa en niñas cerca de 2.5 veces durante el curso de la pubertad, y que la LH lo hace en cerca de 4.5 veces. Se ha observado que la secreción de gonadotrofinas, particularmente la LH es en forma episódica (30).

La LH tiene un patrón de liberación de 2 a 3 veces mayor sobre el basal cada 2 a 3 hrs.

La liberación de gonadotrofinas en respuesta a la aplicación de LH-RH exógena tiene un patrón característico durante el estadio puberal, reflejando el incremento en la producción de gonadotrofinas durante este período del desarrollo, sirviendo incluso, como método diagnóstico para diferenciar entre individuos pre-puberales, y los sexualmente maduros.

También se ha observado un incremento moderado en los niveles séricos de Prolactina (PRL) en las mujeres, probable-

mente debido a la secreción de estrógenos, ya que este efecto no se observa en varones.

El primer signo de la pubertad en las niñas puede ser la telarquia, seguido de la aparición del vello púbico (pubarquia), aunque no necesariamente se considera como anormal una inversión en la aparición de estos eventos fisiológicos. Los estadios del desarrollo sexual de telarquia, y pubarquia son valorados por medio de la estadificación propuesta por Tanner (80), que clasifica a estos en cinco estadios, correspondiendo el primero de ellos a una condición francamente pre-adolescente, tanto en cambios mamarios, como públicos. El estadio numero cinco se refiere a un patrón de adulto en forma franca.

Se ha calculado en diversos estudios la correlación entre la edad cronológica, y la aparición del desarrollo sexual, acorde a la valoración propuesta por Tanner (24, 80). En el momento en que aparece la maduración mamaria (estadio II de Tanner), la niña usualmente tiene 10.8 ± 1.1 años de edad, y el vello púbico alcanza una fase III a los 12.0 ± 1.1 años en adolescentes de EUA. La menarquia ocurre a los 12.77 ± 1.0 años. Se han observado diversos patrones de inicio de edad de los cambios puberales, por lo que se ha considerado como normal a aquellos cambios que ocurren dentro de 3 desviaciones estandard del promedio. Por lo mismo, el desarrollo de telarquia se considera normal si inicia entre los 7.5 y 14 años; el vello púbico entre los 8.7 y 15.3 años, y la menarquia entre los 9.25 y los 16 años.

Otra variante normal es el intervalo de tiempo que ocurre entre la telarquia y la menarquia, calculándose de 2.3 ± 1.0 años, entre una y otra.

Se ha observado que el inicio de la pubertad correlaciona mejor con la edad ósea, que con la cronológica. En experiencia de algunos autores, la pubertad comienza cuando el esqueleto ha alcanzado una edad de 12.5 años, y se logra la menarquia en el momento en que la edad ósea es de 14 años en el 95% de los casos (53, 63, 69).

El pico de crecimiento lineal puberal corresponde más cercanamente al estadio de desarrollo mamario grado II; y la elevación de la fosfatasa alcalina, al estadio de desarrollo mamario grado III (49, 69).

A pesar de los patrones más o menos constantes de desarrollo puberal, hay algunas variantes que deben considerarse como normales.

El vello púbico puede preceder a la aparición del desarrollo mamario, que es una situación que se origina de una relación directa entre adrenaquia y gonadaquia. La menarquia puede aparecer también meses antes del desarrollo mamario, pero esto es inusual, y su ocurrencia demanda la exclusión de un estado anormal hiperestrogénico.

Una variante común, es el inicio unilateral de crecimiento mamario. Este evento puede ser palpable hasta 6 meses antes de que el seno contralateral inicie su desarrollo. Este fenómeno de asimetría puede persistir incluso durante el período post-puberal.

Dos variaciones extremas de lo normal, son las causas de aparente desarrollo sexual prematuro. Estas son la aparición aislada de vello púbico (*PUBARCA PREMATURA*), y la aparición de crecimiento mamario aislado (*TELARCA PREMATURA*) (35). Hasta hace poco, se pensaba que el origen de estas situaciones era una hipersensibilidad de los órganos blanco a niveles de hormonas relativamente bajas. En forma reciente, se ha demostrado que la pubarquia prematura es debida a una adrenarquia precoz en el 85% de los casos; es decir, que muchos niños con este síndrome sufren maduración temprana de la secreción de andrógenos suprarrenales. Típicamente tienen elevaciones moderadas de los niveles séricos de DHEAS, pero los niveles de Testosterona se encuentran marginalmente por encima de los rangos pre-puberales. A pesar de la anormalidad androgénica, se puede observar solo acné en forma mínima, no hay clitoromegalia, no hay crecimiento lineal acelerado, y no hay incremento anormal de la edad ósea, ni otros datos de maduración sexual.

La causa de la telarquia prematura no es clara, aunque parece ser que en estos casos si hay una hipersensibilidad idiopática del órgano blanco a secreciones mínimas de estrógenos por el ovario.

Hay una variación considerable entre la longitud de tiempo que le toma a una niña alcanzar un patrón menstrual de tipo adulto. Lo anterior parece ser debido al hecho de que cerca de la mitad de los ciclos menstruales son anovulatorios durante los 2 primeros años postmenárquicos.

4.) PUBERTAD PRECOZ

Cuando el desarrollo de los senos comienza antes de los 7.25 años, o las menstruaciones inician antes de los 9.25 años, la pubertad se considera como precoz, o prematura en niñas.

En términos generales, se considera que si los cambios característicos de desarrollo puberal inician en el sexo femenino antes de los 8 años, y en el sexo masculino antes de los 9 años, se puede realizar un diagnóstico de pubertad precoz, en bases clínicas.

La pubertad puede ocurrir prematuramente como una variación extrema a consecuencia de una alteración del eje hormonal normalmente involucrado en la maduración sexual, o a una causa exógena a este eje hormonal. Dependiendo de cómo las distintas partes de eje se encuentren involucradas, se pueden distinguir distintos tipos de pubertad precoz.

Es importante diferenciar entre pubertad precoz verdadera, y pseudo-pubertad precoz. En la pubertad precoz verdadera la maduración sexual es completa, con desarrollo típico de las características de cada sexo, con un modelo de crecimiento representativo de este período.

En la pseudo-pubertad precoz la maduración es incompleta, con la presencia de solo algunas características sexuales, y la ausencia de gametogénesis, lo que sugiere que este desarrollo no es mediado por la glándula hipófisis.

Se habla del concepto de pubertad precoz isosexual cuando las características del desarrollo son acordes al sexo

fenotípico del sujeto; y el término heterosexual se refiere a los cambios físicos relacionados al del sexo fenotípicamente opuesto.

Hay tres tipos de pubertad precoz, en base principalmente a la causa etiológica, y al eje hormonal involucrado: central, periférica, y mixta.

La *PUBERTAD PRECOZ CENTRAL* es iniciada por una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, a través de un mecanismo similar al de la pubertad normal. Hasta hace poco se consideraba que la mayoría de estos casos eran idiopáticos (4), reconociéndose con mayor frecuencia el papel que juegan ciertos tumores del SNC, tales como hamartomas, quistes ventriculares, astrocitomas, y gliomas (4, 14, 87).

La *PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA* no involucra a una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El desarrollo de las características sexuales es el resultado de un incremento en la secreción de esteroides sexuales, ya sea a través de la glándula suprarrenal y/o las gónadas, o bien, de otras fuentes ectópicas de producción hormonal. Ejemplos clásicos de esta variedad de pubertad precoz lo constituyen tumores tales como hepatoblastoma, hiperplasia suprarrenal congénita, el Síndrome de McCune-Albright (8), la pubertad precoz familiar, o testotoxicosis (26, 73), y los tumores productores de gonadotrofina coriónica humana (11, 15, 18, 20, 22, 52, 69, 74, 77, 83).

La *PUBERTAD PRECOZ MIXTA* implica un aumento en la secreción de esteroides sexuales en forma periférica inicial, con

una ulterior activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El ejemplo más común de esta variedad de pubertad precoz lo constituye la hiperplasia suprarrenal congénita.

El desarrollo prematuro de características sexuales constituye una experiencia impactante, tanto para el niño afectado, como para la familia y el círculo social que le rodea, pudiendo tener severas consecuencias físicas, sociales, y conductuales (12, 19, 32, 56, 66, 76, 78). A causa de su relativa rareza, de las numerosas causas que pueden desencadenar tal desarrollo prematuro, y por las consecuencias psico-sociales, esta entidad clínica constituye un verdadero reto, tanto diagnóstico, como terapéutico (44).

La pubertad precoz es de 4 a 5 veces más común en mujeres que en varones. En las niñas se considera que la pubertad precoz en el 85% de los casos es idiopática, con una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (32). En los varones, el 65% de los casos se considera que tienen una etiología tumoral (32), constituyendo principalmente una pubertad precoz de tipo periférico, o bien, mixta, por lo que el diagnóstico de la causa precisa de la enfermedad, y el tratamiento, se dificulta más en el varón.

Mientras que los efectos inmediatos de la precocidad sexual se notan en el crecimiento y la maduración sexual, las consecuencias a largo plazo más importantes son la estatura corta, y la fusión epifisaria prematura, lo cual es consecuencia de una maduración esquelética acelerada, habiéndose observado una importante disociación entre la edad ósea, y

la cronológica, en favor de la primera.

Hasta hace poco, se habían intentado diversos esquemas terapéuticos para el tratamiento de esta enfermedad, tales como el acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, y el alilestrenol. Estos suprimen en forma más o menos efectiva los signos de maduración sexual, pero no tienen un efecto apreciable sobre la fusión epifisaria, y por lo tanto, sobre la estatura final alcanzada. Aunado a lo anterior, se han reportado importantes efectos secundarios que incluyen alteraciones sobre la liberación de glucocorticoides, y alteraciones cromosómicas en testículos, por lo que su uso se ha visto limitado (31, 32, 33, 37, 65).

Con el advenimiento de los análogos agonistas de LH-RH, se ha encontrado una terapéutica efectiva en el tratamiento de las variedades central y mixta de la pubertad precoz (10), no siendo así en la variedad periférica de la misma, en donde el medicamento no tiene efecto (7, 16, 17, 54, 57).

Diversos reportes de investigación han encontrado que mediante el uso de este medicamento no se aprecian efectos secundarios indeseables, por la alta especificidad del análogo al actuar sobre la liberación de gonadotrofinas; por la mínima formación de anticuerpos, que no interfieren con la efectividad terapéutica (28, 48); por la ausencia de efectos secundarios; y lo más importante, que mejoran la estatura final esperada, al disminuir el rango de maduración esquelética, aunado al efecto que induce estabilización, y aún, regresión de las características sexuales secundarias

observadas en esta enfermedad.

Cuando el tratamiento con los análogos agonistas de LH-RH es interrumpido, se observa una reversión gradual del patrón pulsátil de gonadotrofinas a rangos puberales, seguido de un incremento en los valores plasmáticos de esteroides sexuales a niveles también puberales (47).

Acorde a lo anterior, los análogos agonistas de LH-RH constituyen, en el momento actual, el tratamiento de elección primaria en las variedades central, y mixta, de la pubertad precoz (28, 32, 41, 43, 47, 48, 56, 67, 85, 86).

II.- OBJETIVO

Demostrar la efectividad terapéutica de un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH), administrado en forma crónica, en la reversión a patrones pre-puberales de las alteraciones tanto clínicas, como bioquímicas, que caracterizan a la pubertad precoz, en pacientes con variedad central de la enfermedad.

III.- HIPOTESIS

Ho = El análogo D-Trp⁶-LH-RH, mediante su uso crónico, no revierte a patrones pre-puberales las alteraciones tanto clínicas, como bioquímicas, de la pubertad precoz de tipo central.

Hi = El análogo D-Trp⁶-LH-RH, mediante su uso crónico, revierte a patrones pre-puberales las alteraciones tanto clínicas, como bioquímicas, de la pubertad precoz de tipo central.

IV.- MATERIAL Y METODOS.

Fueron admitidos 12 pacientes (11 femeninos, y 1 masculino) con pubertad precoz de tipo central al Departamento de Endocrinología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza los cuales fueron referidos desde distintas Clínicas y Hospitales del IMSS, en la República Mexicana. En todos los casos el protocolo de estudio fué explicado a los padres de los pacientes, quienes otorgaron su consentimiento.

1.) PACIENTES

Se incluyeron al protocolo de estudio 12 pacientes, en los cuales se documentó una edad de inicio del padecimiento menor a los 8 y 9 años para el sexo femenino y masculino, respectivamente. Estos fueron enviados al Departamento de Endocrinología Clínica con el diagnóstico de Pubertad Precoz idiopática de probable origen central, habiéndose demostrado en todos los casos niveles elevados de gonadotrofinas, y de esteroides sexuales, aunado a desarrollo sexual acelerado, y aumento del crecimiento lineal para la edad, así como alteraciones conductuales propias de un desarrollo puberal.

2.) PROTOCOLO

En todas las fechas de internamiento al Hospital, a los pacientes se les realizó, por un mismo observador, medición de peso y talla de acuerdo al método internacionalmente aprobado (60), así como valoración del desarrollo sexual de

acuerdo con la clasificación de Tanner.

En el primer internamiento se determinaron en forma basal los niveles séricos de FSH, LH, E₂, T, DHEAS, Cortisol, HC, T₃, T₄, TSH, y PRL, por medio de radioinmunoanálisis. Durante dicha toma de muestras basales, se aplicó a las 8 am un miniset calibre 19, con infusión de solución salina de NaCl al 0.9%.

En los estudios de estimulación hormonal se tomaron muestras séricas a los tiempos -15, 0, 60, 120, y 180 mins, con aplicación al tiempo cero (0) de 1 µg de análogo agonista D-Trp⁶-LH-RH en forma intravenosa, en los cuales se midió la respuesta de LH, FSH, E₂ o T, en los tiempos señalados.

Posterior al primer internamiento, se aplicó una dosis standard de 100 µg del análogo agonista de LH-RH en forma diaria por vía subcutánea, realizándose posteriormente internamientos a los 7, 15, y 30 días, y en forma ulterior a los 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 12 meses. En los pacientes 1 al 5, cada 3 meses durante el segundo año, y en forma ulterior cada 6 meses.

En el segundo internamiento, y en todas las ocasiones posteriores, la dinámica de estimulación hormonal fué realizada con la aplicación subcutánea de la misma dosis diaria, es decir, con 100 µg del análogo agonista de LH-RH.

Para la exposición de resultados, se dividió a los pacientes en 3 grupos, de acuerdo con la fecha de inclusión al protocolo, constituyendo el primer grupo las 4 pacientes

que fueron admitidas en forma inicial. El segundo grupo lo forman 7 pacientes femeninas que fueron incluidas en forma posterior, y que en promedio tienen 10 meses de seguimiento. Finalmente, se expondrán los resultados del único paciente masculino, el cual conforma al tercer grupo.

3.) ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

A todos los pacientes se les realizó antes de la aplicación del análogo agonista de LH-RH, y en forma posterior cada 6 meses, los siguientes estudios: Tomografía Computarizada de Cráneo, con foco en silla turca, y áreas supra y parasellar. Ultrasonograma e las glándulas suprarrenales, y de la cavidad pélvica.

En cada paciente se realizó valoración, por un mismo observador, de la edad ósea radiológica, de acuerdo con los criterios de Greulich y Pyle (23), con vigilancia posterior cada 6 meses.

Al único paciente masculino, que en forma posterior se le agregó tratamiento a base de ketoconazol se le realizó evaluación radiológica de las glándulas suprarrenales y del cráneo a los 8 meses de haber iniciado el tratamiento, debido a un fenómeno de "escape" terapéutico. Por el uso de este medicamento, se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, que incluían determinación de los niveles séricos de bilirrubinas en sus fracciones directa e indirecta, transaminasas glutámico oxaloacética y pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, proteínas totales, albúmina, globuli-

V.- RESULTADOS

Los pacientes tuvieron un tiempo de seguimiento que osciló entre los 10 y 62 meses, con una media de 18 meses, según se ilustra en la TABLA 1. La paciente Nº 2 abandonó el tratamiento a los 26 meses.

De acuerdo con los criterios establecidos por Tanner, fué evaluado el desarrollo sexual; con un estadio púbcico promedio de 2.0, y mamario de 2.81, para las 11 pacientes femeninas. En el único paciente masculino, se advirtió un desarrollo sexual inicial de 4, según la clasificación de Tanner.

Se observó que el cuadro clínico tuvo como manifestación inicial la aparición de menarquia en las pacientes Nº 1, 3, 6, 8, y 12.

En forma radiológica, se evaluó la edad ósea, comparándose con la edad cronológica, identificándose un aumento en favor de la primera, con una media de 7.667, y de 5.125 años, respectivamente, según se ilustra en la TABLA Nº 2.

Tanto en los estudios tomográficos de silla turca y glándulas suprarrenales, iniciales y de seguimiento, así como en los ultrasonogramas de cavidad pélvica, no se encontraron alteraciones en ninguno de los casos.

En todos los pacientes se advirtieron niveles basales elevados de LH, FSH, y E₂ o T, con valores séricos basales normales de DHEAS, Cortisol, HC, T₃, T₄, TSH y PRL. En base a lo anterior, y aunado al cuadro clínico, así como a la ausencia de alteraciones en los estudios radiológicos de

tomografía computarizada de cráneo, glándulas suprarrenales, y ultrasonograma de glándulas suprarrenales, y de cavidad pélvica, fué como se demostró la presencia de pubertad precoz central de tipo idiopático.

Para la exposición de resultados, con respecto a los niveles de FSH, LH, y E, o Testosterona, se dividió a los pacientes en 3 grupos. El primero de ellos se encuentra formado por 4 pacientes, que fueron los primeros incluidos al protocolo. El segundo grupo se encuentra formado por 7 pacientes que tienen un tiempo de seguimiento menor. Finalmente, el tercer grupo se encuentra formado por el único paciente masculino que se incluyó al protocolo.

En el grupo 1, según se ilustran en el CUADRO Nº 1, observamos un valor promedio preliminar basal de LH, y de FSH, de 8 mUI/ml, con una hiper-respuesta inicial a la aplicación del análogo agonista de LH-RH durante la primera semana, con valores de 18 y 20 mUI/ml de LH y FSH, respectivamente, disminuyendo dichos títulos a niveles considerados como pre-puberales a los 4 meses de haber iniciado el tratamiento. Los niveles pre-puberales de gonadotrofinas son, para LH de 1.8 a 6 mUI/ml, y para FSH de 1 a 6 mUI/ml.

El retorno de ambas gonadotrofinas a rangos pre-puberales se ha mantenido a lo largo de todo el tratamiento, y no se ha observado algún fenómeno de "escape", en ninguno de los pacientes de este primer grupo.

Los niveles basales de estradiol fueron de 12 pg/ml como valor promedio, con una elevación de hasta 58 pg/ml durante

la primera semana de tratamiento. Se observa, así mismo, que los niveles de estradiol disminuyeron a los 2 meses a un valor promedio de 13 pg/ml, para mantenerse dentro del rango pre-puberal a partir del cuarto mes, y durante el resto del tratamiento. Los niveles pre-puberales de estradiol son de 2 a 8 pg/ml.

En el segundo grupo, compuesto de 7 pacientes femeninas, se observaron niveles basales promedio de LH y FSH en 8 y 10 mUI/ml, respectivamente, con un incremento de dichos valores a 16 y 15 mUI/ml, respectivamente, durante la primera semana de tratamiento, según se ilustra en el CUADRO Nº 2.

Se observa que los niveles promedio de FSH disminuyen al rango superior máximo pre-puberal al primer mes de tratamiento, y se mantienen dentro de este durante todo el período que abarca el protocolo.

Los títulos de LH promedio permanecen en niveles puberales al primer mes de tratamiento, con un valor de 7 mUI/ml, disminuyendo en forma posterior a rango pre-puberal a partir del segundo mes, aunque durante los meses 3 y 4 se observaron valores limítrofes superiores normales dentro del rango pre-puberal.

Los títulos de E₂ en éste segundo grupo tuvieron también un nivel basal elevado de 8 pg/ml, con una hiper-respuesta de hasta 48 pg/ml en promedio, durante la primera semana de tratamiento, disminuyendo estos títulos a 14 pg/ml al primer mes, y permaneciendo en niveles pre-puberales a partir del segundo mes de tratamiento, llegando incluso a valores por

debajo de los pre-puberales durante el séptimo mes de tratamiento.

En las 11 pacientes femeninas incluídas durante los 2 primeros grupos se observó que, en los resultados obtenidos durante todos los períodos de internamiento tenían distintos patrones de respuesta hormonal a la aplicación de 100 µg SC del análogo agonista de LH-RH, notándose que en algunas de estas pacientes, aún al sexto mes de tratamiento, tenían modelos de hiper-respuesta a la aplicación del medicamento, pero que dichos patrones paulatinamente se iban normalizando hacia el tipo pre-puberal, conforme aumentaba el tiempo de tratamiento. Este fenómeno se ilustra mejor en la respuesta del estradiol, cuyos resultados, expresados como promedio, en muchas determinaciones caían dentro del rango pre-puberal, pero en algunas pacientes incluso desde el tercer mes de tratamiento, ya tenían niveles no detectables de dicho esteroide sexual.

Finalmente, el paciente masculino, que integra el grupo 3, tuvo valores basales de LH y FSH en 7 mUI/ml, con una hiper-respuesta de los mismos durante la primera semana de tratamiento hasta los 24 y 18 mUI/ml respectivamente. Los niveles de gonadotrofinas al primer mes fueron de 10 y 8 mUI/ml para LH y FSH, permaneciendo dentro de los rangos pre-puberales hasta el séptimo mes de tratamiento, en que se obtienen valores de 7 y 6 mUI/ml de ambas gonadotrofinas. Durante el séptimo mes se aumentó la dosis del análogo de LH-RH a 200 µg SC, aplicados en forma diaria, a pesar de lo cual

no se observó una disminución en los niveles de gonadotrofinas, por lo que a partir del octavo mes se agregó ketoconazol a razón de 200 mg VO, repartidos en 2 dosis, suspendiéndose el análogo de LH-RH a los 12 meses de haberse iniciado.

Con dicha modificación al tratamiento, los niveles de gonadotrofinas retornaron a niveles pre-puberales durante el resto de la terapia. Los resultados se ilustran en el CUADRO Nº 3.

Los niveles de testosterona fueron de 12 ng/dl, con una hiper-respuesta durante la primera semana hasta de 18 ng/dl, disminuyendo a 13 ng/dl al primer mes de tratamiento, y cayendo a rangos pre-puberales en forma posterior, hasta el séptimo mes en que aumentaron hasta 12 ng/dl, y disminuyendo en forma posterior a valores normales mediante el empleo del ketoconazol a las dosis ya mencionadas. Los niveles normales pre-puberales de testosterona total son de 4 a 8 ng/dl.

En este paciente se realizó en la clínica de adscripción un ultrasonograma de glándulas suprarrenales, detectándose hipertrofia de la glándula izquierda, por lo que en nuestro Hospital fué sometido en forma posterior a una tomografía computarizada de silla turca, y de ambas glándulas suprarrenales al octavo mes de haberse iniciado el tratamiento, sin haberse demostrado patología alguna en el aspecto radiológico.

Durante este período, se volvieron a determinar valores basales de todas las hormonas que se incluían en el protocolo de estudio, las cuales se encontraron dentro de límites nor-

males, por lo que el diagnóstico de pubertad precoz central de tipo idiopático permaneció vigente.

A los 12 pacientes se les realizó inicialmente una evaluación tomográfica de la silla turca y de las glándulas suprarrenales, con resultados de normalidad. Así mismo, a las 11 pacientes femeninas se les realizó un ultrasonograma de la cavidad pélvica, encontrándose que no había patología uterina ni ovárica.

La edad ósea radiológica fué repetida a los 6, 12, y 18 meses, observándose que, con respecto a la valoración preliminar, para las pacientes del grupo 1 sólo había avanzado dicha edad ósea en 1 año, en promedio, en la evaluación realizada a los 18 meses. En las pacientes del grupo 2, la evaluación realizada a los 6 meses de tratamiento no demostró modificación alguna con respecto a la evaluación preliminar.

En forma clínica se encontró que los pacientes presentaron una disminución o estabilización del Tanner mamario y/o púbico, permaneciendo estable en los pacientes N^o 1, 3, y 8; y disminuyendo 1 estadio en las pacientes 2, 4, 7, 11, y 12; y 2 estadios en las pacientes 6, 9, y 10. En el paciente masculino, el Tanner púbico permaneció estable en estadio 4.

También se detectó una disminución en la presencia de acné facial y corporal en la paciente N^o 12, y una regresión total del mismo en el resto de las pacientes.

Las alteraciones conductuales, que habían consistido en formar grupos sociales con personas de mayor edad, pudor aumentado para la edad, agresividad, rebeldía, y alteraciones

concordantes con libido aumentada, cesaron aproximadamente a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento.

En la paciente Nº 7 se observó reaparición del sangrado menstrual en los meses 4 y 7 de terapia, por lo que fué necesario aumentar la dosis del análogo agonista de LH-RH a 150 µg SC en forma diaria por un período de 1 mes, regresando posteriormente a la dosis de 100 µg diarios, sin haber presentado nuevamente sangrado menstrual. El resto de las pacientes no presentó menstruación durante todo el período de tratamiento.

Al paciente masculino, durante el período que se le administró el ketoconazol, no se observó en ningún momento alteración de los marcadores de función hepática ya mencionados con anterioridad; y, a la dosis administrada, tampoco se observaron efectos colaterales que ameritaran la suspensión de la terapia.

Con respecto a la evaluación de la talla de las 11 pacientes femeninas, se observó que, mediante el tratamiento, 5 de ellas permanecieron dentro del mismo canal percentilar en que fueron encontradas inicialmente. Del resto, 5 pacientes descendieron 1 canal percentilar, y una paciente disminuyó en 2 canales percentilares, según se ilustra en las TABLAS 3 y 5.

Del total de 11 pacientes, solo 3 de ellas tenían una talla que correspondía a la percentila 50, y el resto de las pacientes tenían una estatura por arriba de esta percentila.

Con respecto al peso, se observó el mismo patrón de

respuesta en correspondencia a la talla, conforme se documenta en las TABLAS 4 y 6.

El paciente masculino, según se ilustra en las TABLAS 7 y 8, tenía una talla y peso muy por arriba de la percentila 97, pero mediante el uso inicial del análogo agonista de LH-RH, y posteriormente del ketoconazol, dichas evaluaciones somatométricas permanecieron estables durante todo el período de seguimiento y evaluación.

VI.- CONCLUSIONES.

Desde que por primera vez se reconoció a la pubertad precoz como una entidad clínica, ha habido diversos intentos por mejorar tanto los métodos diagnósticos, como los recursos terapéuticos para ésta enfermedad.

Hasta 1981, en que se reporta por vez primera el uso de un agonista de LH-RH para el tratamiento de la pubertad precoz, tradicionalmente se habían utilizado medicamentos tales como el alilestrenol (66), o los acetatos de ciproterona, o de medroxiprogesterona.

Aunque estos 2 últimos medicamentos provocan cese del ritmo menstrual, y regresión de algunas características sexuales, usualmente no tienen efectos de regresión sobre la maduración epifisaria acelerada, o sobre el rango de crecimiento lineal que acompañan a la pubertad precoz (37). - Aunado a lo anterior, se han observado importantes efectos colaterales, tales como la supresión suprarrenal, efectos "Cushingoides", y alteraciones cromosómicas y tubulares a nivel testicular (5, 31, 32, 33, 37, 65).

Es por lo anterior, que se han buscado otras soluciones terapéuticas, que permitan al paciente portador de pubertad precoz, disminuir el rango de crecimiento lineal, así como la fusión epifisaria prematura, y la progresión de las características sexuales; y en el caso de la variedad central, además, disminuir la secreción puberal de ambas gonadotropinas.

Es así como en 1981, Crowley, Comite, et al, publican

el primer estudio reportado en la literatura, con referencia al tratamiento de la pubertad precoz idiopática, con un agonista de LH-RH de larga acción; apareciendo distintos reportes desde entonces con la aplicación de diversos análogos de LH-RH.

Los análogos de LH-RH parecen ser efectivos sólo en aquellos niños con pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas, o sea, con la variedad central de la misma, aunque algunos autores reportan que también es útil en la variedad mixta (36).

Se han sugerido diversas formas de acción de los agonistas de LH-RH, aunque el mecanismo exacto aún permanece por definir.

Desde 1980 se han demostrado efectos directos sobre la esteroidogénesis por el Dr Labrie (referido en 43), así como la presencia de receptores de alta afinidad para el LH-RH en células intersticiales disociadas en el testículo (referido en 43), lo cual sugiere un efecto directo del LH-RH en el control fisiológico de la función testicular. Tales observaciones permitieron el uso de estos agentes en el manejo de neoplasias dependientes de andrógenos, como en el caso del adenocarcinoma prostático, aunado al efecto restrictivo que se ejerce sobre las gonadotrofinas adeno-hipofisarias como lo sugieren estudios realizados en nuestro propio Departamento de Endocrinología (resultados no publicados).

Sin embargo, estudios recientes han indicado que los efectos de los agonistas de LH-RH se restringen principalmente

a nivel de la glándula adeno-hipofisaria. Esto se encuentra en concordancia con la demostración en ratas de que, el uso crónico de este medicamento permite una depleción del contenido hipofisario de LH, así como de la FSH, y una pérdida de los receptores para LH-RH, en las preparaciones de membrana plasmática de la glándula hipófisis (32, 69), habiéndose observado, además, que conforme disminuyen los niveles de ambas gonadotrofinas, también se abaten los niveles de esteroides sexuales.

Otra explicación del mecanismo de acción de los análogos agonistas de LH-RH, aunque menos apoyada por experimentos, es que la composición de las gonadotrofinas es alterada por la exposición a los análogos, de manera que la actividad biológica de la hormona nativa disminuye. De hecho, los doctores Evans y Meldrum, han observado que la composición de las fracciones alfa y beta del LH-RH son alteradas en adultos mediante la administración de estos análogos (41).

Actualmente se considera que los análogos agonistas de LH-RH son el tratamiento de elección para pacientes con pubertad precoz de origen central (2, 9, 28, 32, 41, 43, 47, 48, 56, 67, 78, 85, 86), ya que se ha comprobado un alto grado de eficacia, combinado con la disminución en la fusión epifisaria y del crecimiento lineal, aunado a la ausencia de efectos secundarios.

La dosis varía de acuerdo con el análogo usado, habiéndose reportado para el D-Trp⁶-LH-RH una dosis de 4 a 10 µg/kg de peso corporal, aplicados subcutáneamente en forma diaria.

Debido a nuestra propia experiencia en la utilización de este análogo en pacientes adultos (y con mayor peso que los niños) tratados con una dosis promedio de 100 µg subcutáneos diarios, es que decidimos aplicar la misma dosis estandar a los pacientes con pubertad precoz.

Mediante el empleo del D-Trp⁶-LH-RH observamos en nuestro pacientes un incremento inicial en los niveles séricos tanto de gonadotrofinas, como de esteroides sexuales durante la primera semana de tratamiento, lo cual se explica por el mecanismo de acción de "agonismo", lo cual permite inicialmente liberar por parte de la glándula adeno-hipofisaria el contenido intracelular de ambas gonadotrofinas, y, en forma posterior, reducir tanto la producción, como la liberación de ambas hormonas, con el consiguiente abatimiento de los niveles de esteroides sexuales.

Así lo demuestran los resultados de nuestro estudio, en que se aprecia una reducción tanto de LH, como de FSH, y de estradiol o testosterona, a rangos pre-puberales, a partir del segundo mes de tratamiento. Al disminuir ambas gonadotrofinas, paralelamente caen los esteroides sexuales. Hemos observado que los niveles hormonales se han mantenido en rangos pre-puberales a lo largo de toda la etapa de terapia, que abarca a pacientes con un período de seguimiento mínimo de 10 meses, hasta un máximo de 62 meses, sin haberse notado la presencia de efectos colaterales.

Solo una paciente tuvo la presencia de dos ciclos menstruales a lo largo del tratamiento, por una probable falta

de desensibilización de los receptores a nivel hipofisario, con la dosis utilizada de 100 µg del análogo agonista de LH-RH, lo cual ameritó de un aumento temporal de la dosis a 150 µg SC diarios, con lo cual cedieron los ciclos menstruales. Una probable explicación pudiera ser la inadecuada aplicación, o conservación del análogo durante el período en que se observaron las menstruaciones.

Otro efecto importante que se observó durante la terapia es que los pacientes permanecieron en el mismo canal percentilar en que fueron evaluados inicialmente, y que, incluso, 5 de ellos disminuyeron la talla y el peso en un canal percentilar, habiéndose notado, por otra parte, que una paciente descendió en 2 canales percentilares para el peso y la talla. Sería de esperarse, que sin el tratamiento, o con el uso de otros medicamentos, todos los pacientes hubieran seguido avanzando progresivamente en el aumento del peso y talla, lo que, a largo plazo, hubiera afectado a la estatura final esperada.

Aunado a lo anterior, se notó en todos los pacientes, con un tiempo promedio de seguimiento de 18 meses, que había aumento de solo 1 año en la edad ósea radiológica, lo que nos permite inferir que también el análogo agonista de LH-RH tuvo una importante intervención sobre la disminución de la fusión epifisaria, aunque ésta no cesó -como era de esperarse-, lo cual influirá importantemente sobre el mejoramiento de la estatura final esperada, y esto se encuentra en acuerdo con otros reportes encontrados en la literatura (9, 43, 47, 48,

56), en que se ha comunicado que la estatura final esperada para estos pacientes ha mejorado en rangos variables, que van desde 3.3 hasta 5 cms, mediante el uso de éste medicamento.

También en éste estudio se encontró estabilización, y aún regresión, de las características sexuales, de acuerdo con los parámetros establecidos con la valoración de Tanner (80), comparados con la evaluación previa al inicio del esquema terapéutico. Se notó, además, una regresión total en la presencia de acné, así como de las alteraciones conductuales propias del desarrollo puberal, dentro de las cuales se incluían comportamientos que sugerían la presencia de libido incrementada, que en el paciente masculino se veían ilustradas por masturbación en 2 ocasiones.

Cabe mencionar que el único paciente masculino incluido en el protocolo, se le diagnosticó inicialmente una variedad central de pubertad precoz. A pesar de haberse dado una dosis inicial de 100 μg del análogo, al séptimo mes presentó una elevación de las concentraciones séricas de ambas gonadotrofinas, y de testosterona, incluyendo una progresión de las características sexuales. - Por lo anterior, hubo necesidad de incrementar la dosis a 200 μg diarios, a pesar de lo cual, permaneció por arriba de los rangos hormonales pre-puberales.

Por lo anteriormente expuesto, se pensó en una omisión diagnóstica en la búsqueda de una fuente de producción periférica de esteroides sexuales, o bien, en la conversión a una variedad mixta de pubertad precoz, lo cual no pudo ser demostrado ante la evidencia de normalidad de los estudios reali-

zados, por lo que el diagnóstico de variedad central permaneció vigente.

A la falta de respuesta ante el análogo agonista de LH-RH, se inició un esquema terapéutico a base de ketoconazol a partir del octavo mes de inclusión al protocolo, a razón de 200 mg VO cada 12 hrs, lo cual se encuentra acorde con lo reportado en otros estudios (27).

Se ha mencionado que el tratamiento a base de ketoconazol es una adecuada opción en el tratamiento de los pacientes con pubertad precoz que no responden inicialmente a los análogos agonistas de LH-RH, e incluso, se ha sugerido el uso combinado de estos 2 medicamentos en forma temporal (26, 27, 34, 42, 59), constituyendo, además, una adecuada alternativa en comparación con los medicamentos tradicionalmente utilizados para esta enfermedad, por la presencia de efectos secundarios ya antes mencionados de las progestinas y los antian-drógenos.

Una posible interpretación para la falla terapéutica en este paciente pudiera ser la inadecuada aplicación del análogo de LH-RH, o aún, el cese del mismo, así como la probabilidad de la inadecuada conservación del medicamento. Otra probable explicación, es que se ha reportado que, por razones no aclaradas aún, los pacientes de sexo masculino requieren de dosis mayores del análogo, y, que a pesar de aumentar la dosis, aún hay fallas terapéuticas (32).

Mediante el uso del ketoconazol, se observó una regresión hormonal hacia los límites pre-puberales al primer mes

de tratamiento, sin notarse la presencia de ningún efecto colateral, como los reportados en otras investigaciones (39).

Tradicionalmente se ha comentado que el ketoconazol tiene un nivel de acción periférico sobre la esteroidogénesis suprarrenal, o bien, gonadal (26, 27, 34, 42, 59), aunque otros investigadores han sugerido un mecanismo de acción a nivel hipofisario-hipotalámico, lo que se encuentra acorde con estudios realizados en nuestro propio Departamento, principalmente en la Enfermedad de Cushing, y aún, en el manejo del cáncer hormono-dependiente (datos no publicados).

En resumen, en éste estudio se observó que mediante el uso de los análogos agonistas de LH-RH, las 11 pacientes femeninas tuvieron una regresión de los esteroides sexuales, y de las gonadotrofinas adeno-hipofisarias hacia valores dentro de límites pre-puberales; disminuyó la velocidad de crecimiento a un ritmo normal para la edad; se estabilizó el rango de fusión epifisaria, documentado por el cese en la progresión de la edad ósea radiológica; se redujo la intensidad de las características clínicas de desarrollo sexual, o bien, estabilización de las mismas; las alteraciones conductuales propias de un desarrollo puberal tuvieron regresión en el 100% de los casos; y, no se observó la presencia de ningún efecto colateral con el uso del medicamento.

En base a lo anterior, se puede afirmar que se cumplió con todos los objetivos terapéuticos que se delinearon al inicio del protocolo.

Así mismo, se concluye que los análogos agonistas de LH-

RH son el medicamento de elección en la pubertad precoz de tipo central, por lo que en el presente trabajo se confirma la hipótesis alternativa, y se rechaza la hipótesis nula.

VII.- ANEXOS

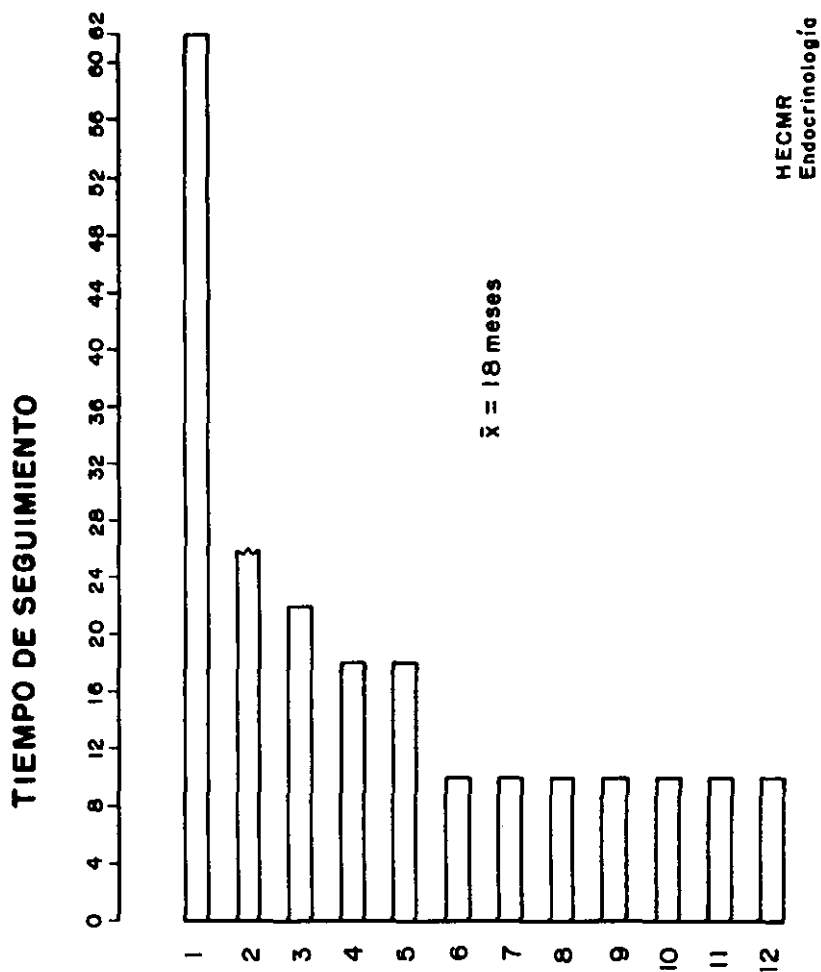
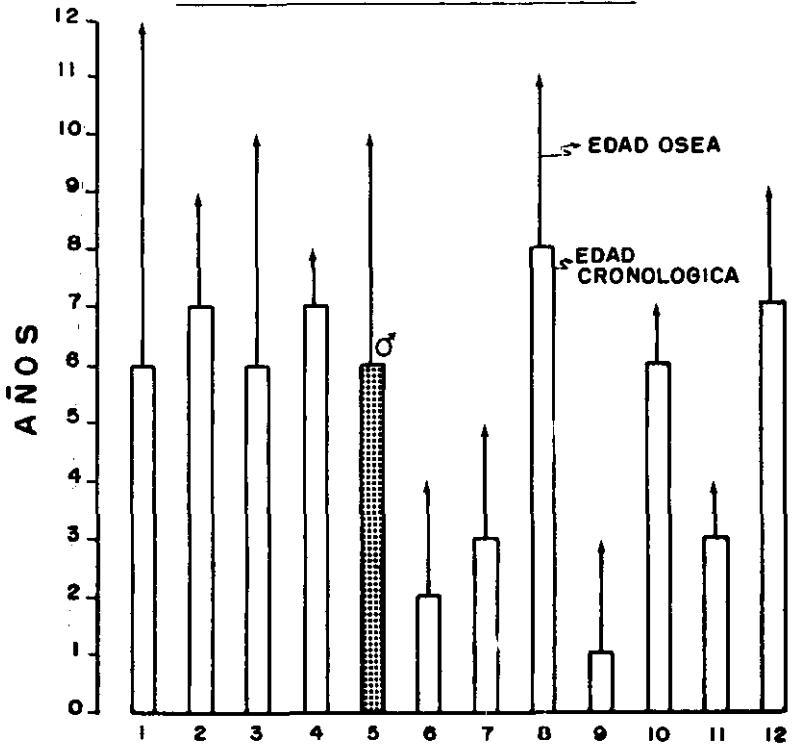


TABLA 1. Tiempo de seguimiento expresado en meses, de 12 pacientes tratados con Análogo Agonista D-Trp⁶-LH-RH a dosis de 100 µg subcutáneos diariamente.

EDAD CRONOLOGICA Y OSEA RADIOLOGICA



PACIENTES

HECMR
Endocrinología

TABLA 2. Diferencia entre las edades ósea radiológica (gráfica de barras), y la edad cronológica (señalada por flechas), expresada en años.

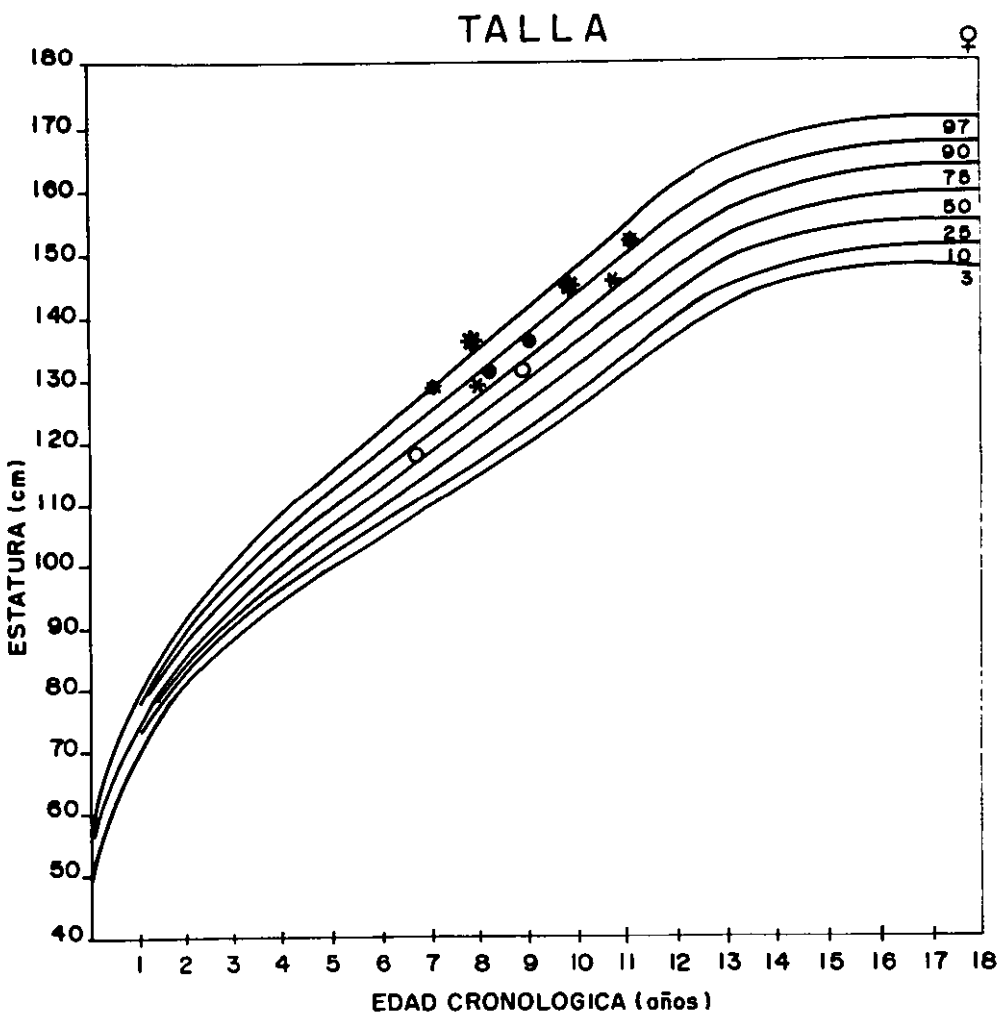


TABLA 3. Determinación gráfica percentilar de la estatura inicial en que fueron evaluados los pacientes con pubertad precoz, y la estatura final alcanzada durante el periodo de tratamiento en el grupo 1.

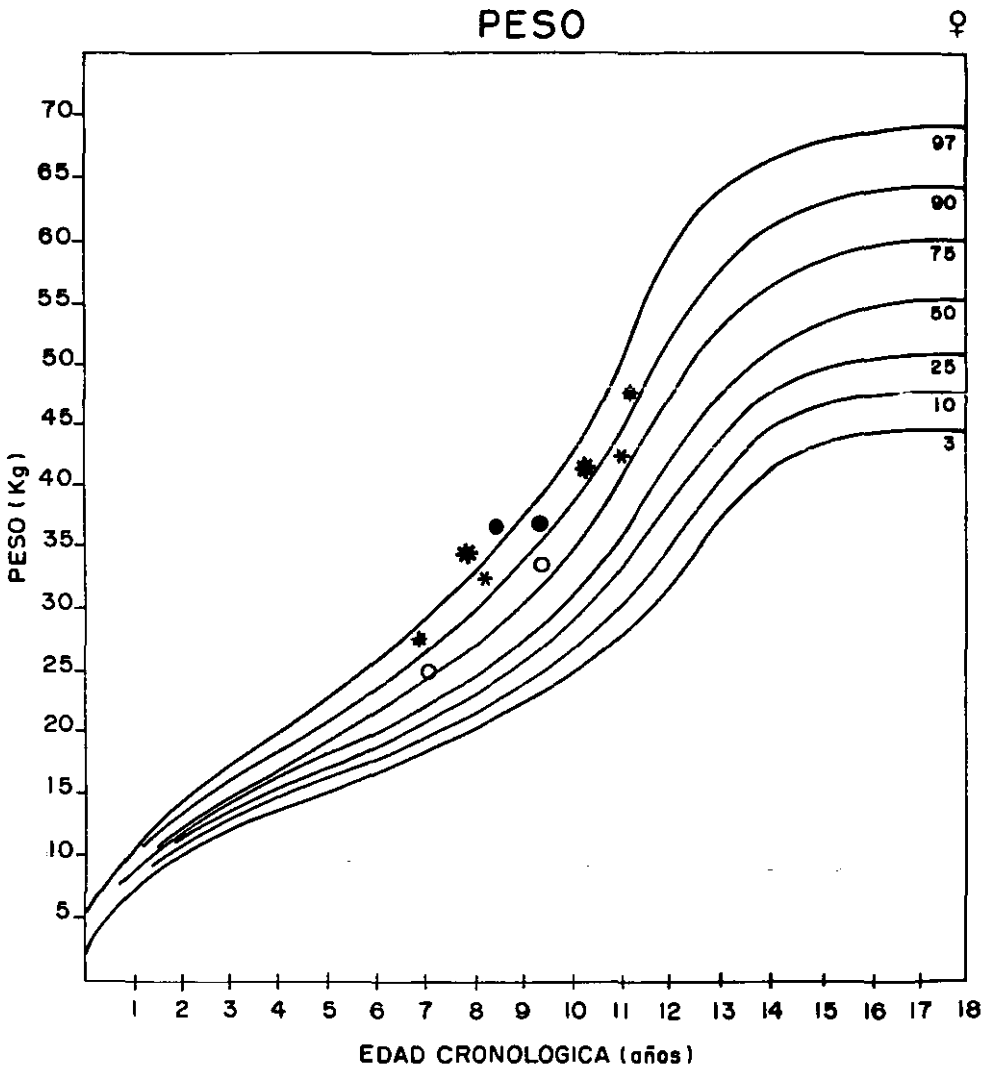


TABLA 4. Determinación gráfica percentilar del peso inicial en que fueron valorados los pacientes con pubertad precoz, y el peso final alcanzado durante el periodo de tratamiento en el grupo 1.

TALLA

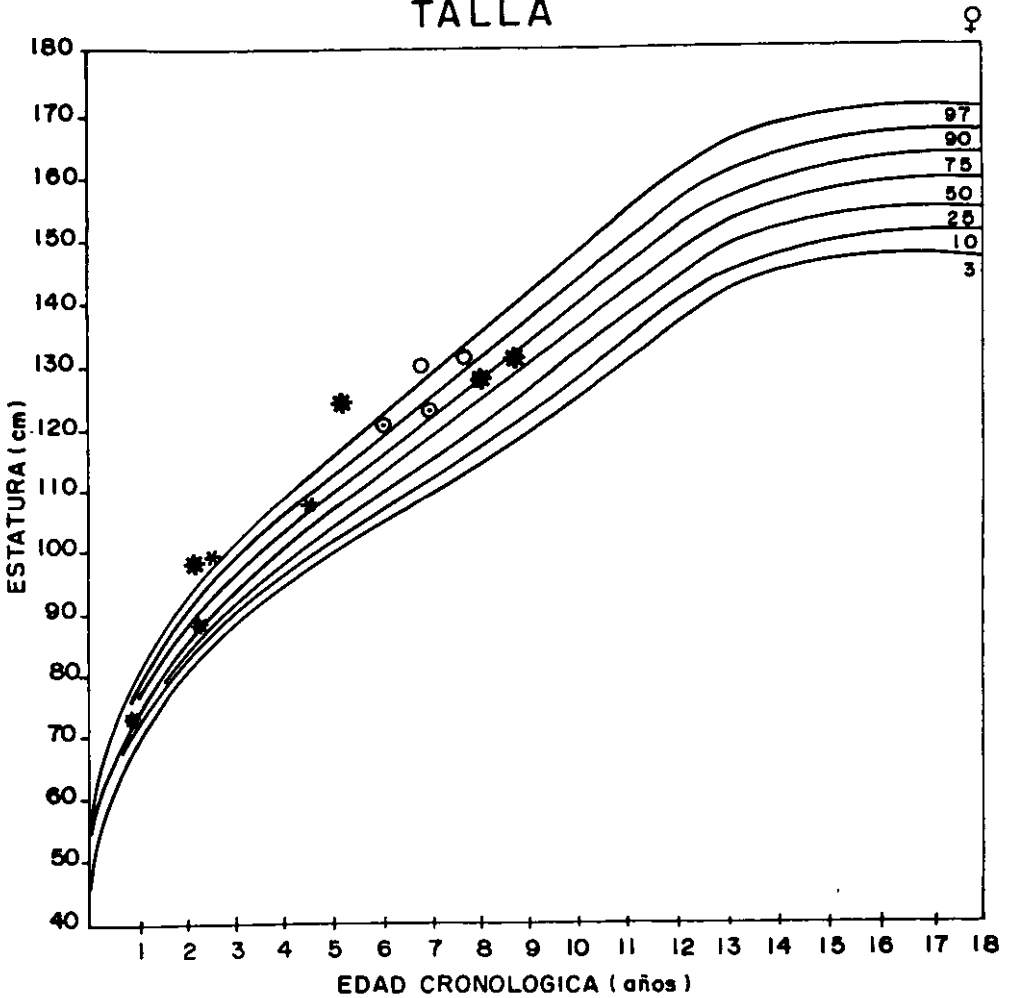


TABLA 5. Determinación gráfica percentilar de la talla inicial en que fueron valorados los pacientes con pubertad precoz, y la talla final alcanzada durante el periodo de tratamiento en el grupo 2.

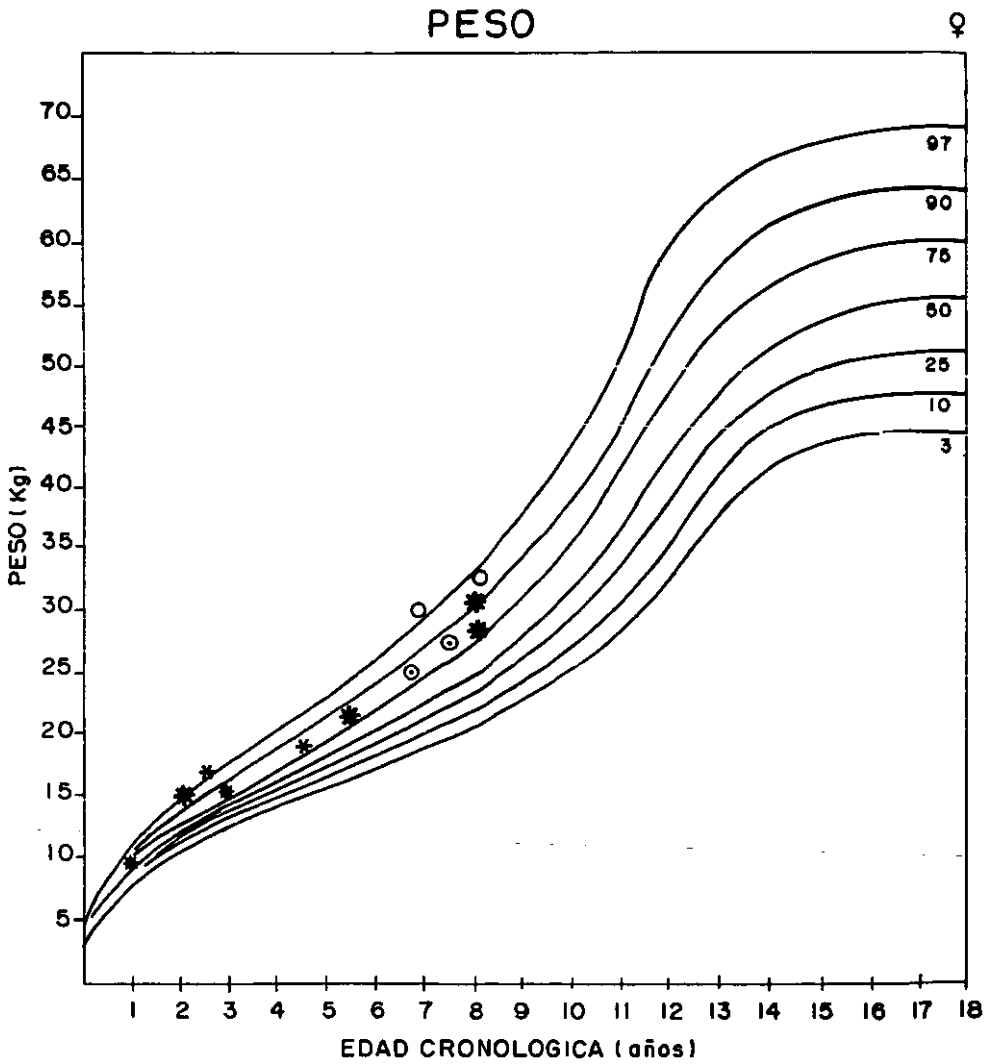


TABLA 6. Determinación gráfica del peso inicial en que fueron evaluados los pacientes con pubertad precoz, y el peso final alcanzado durante el período de tratamiento en el gpo. 2.

TALLA

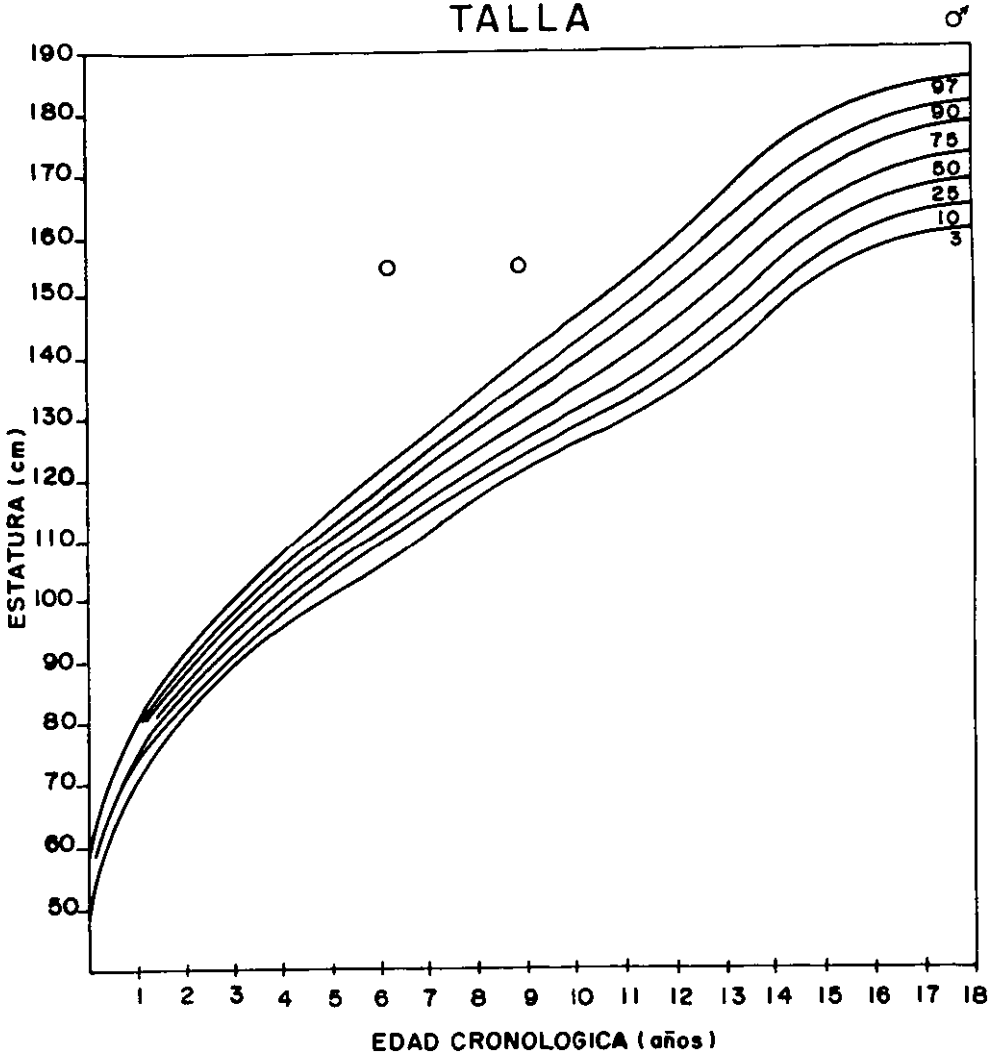


TABLA 7. Determinación gráfica percentilar de la talla inicial y final en que fué evaluado el único paciente masculino durante el período final de tratamiento.

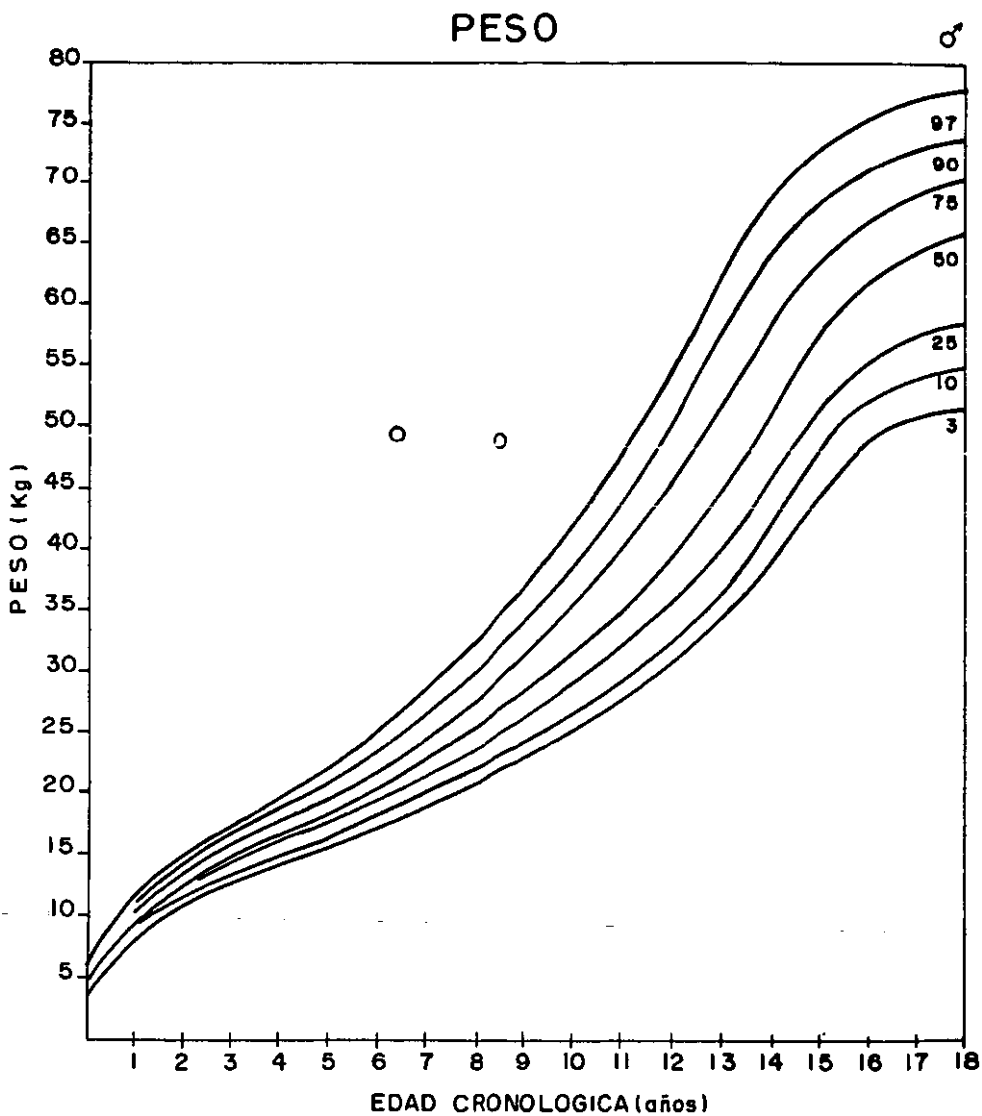
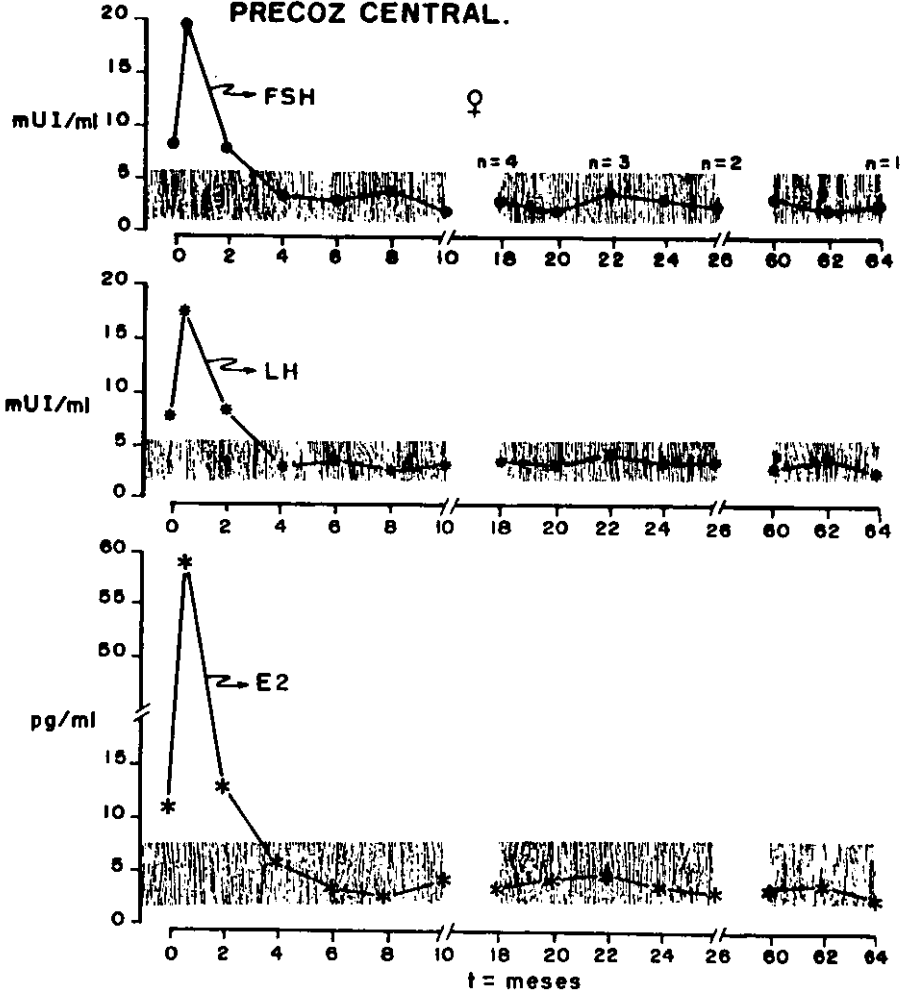


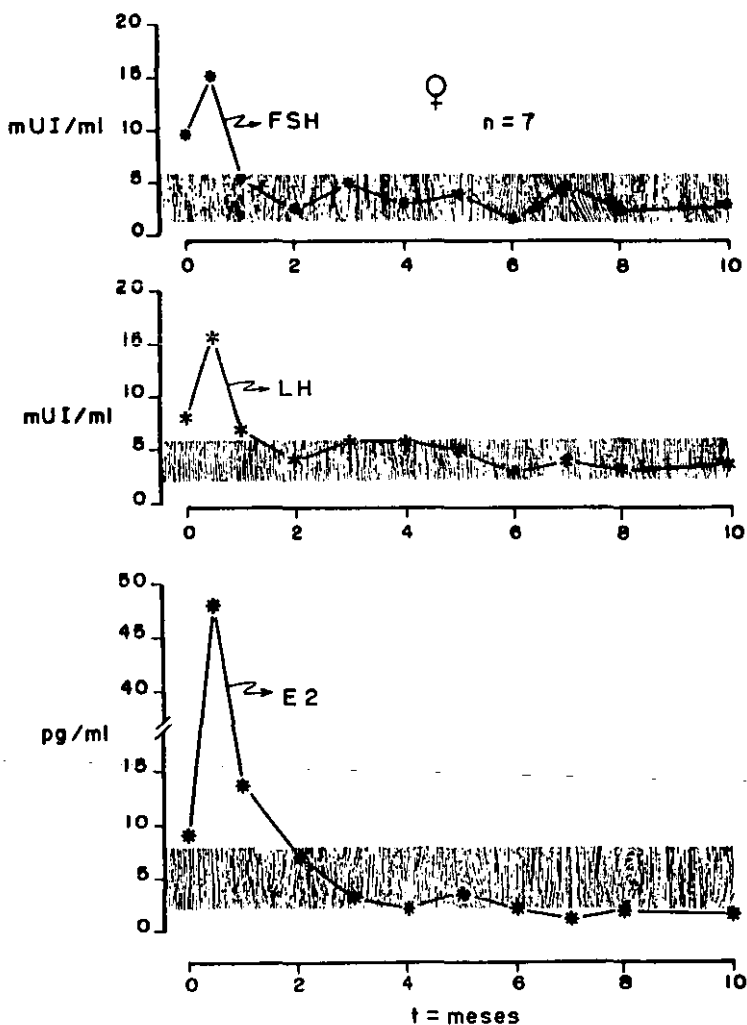
TABLA 8. Determinación gráfica percentilar del peso inicial y final en que fué evaluado el único paciente masculino durante el período total de tratamiento.

RESPUESTA HORMONAL A LA ADMINISTRACION CRONICA DE D-Trp⁶-LHRH EN PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.



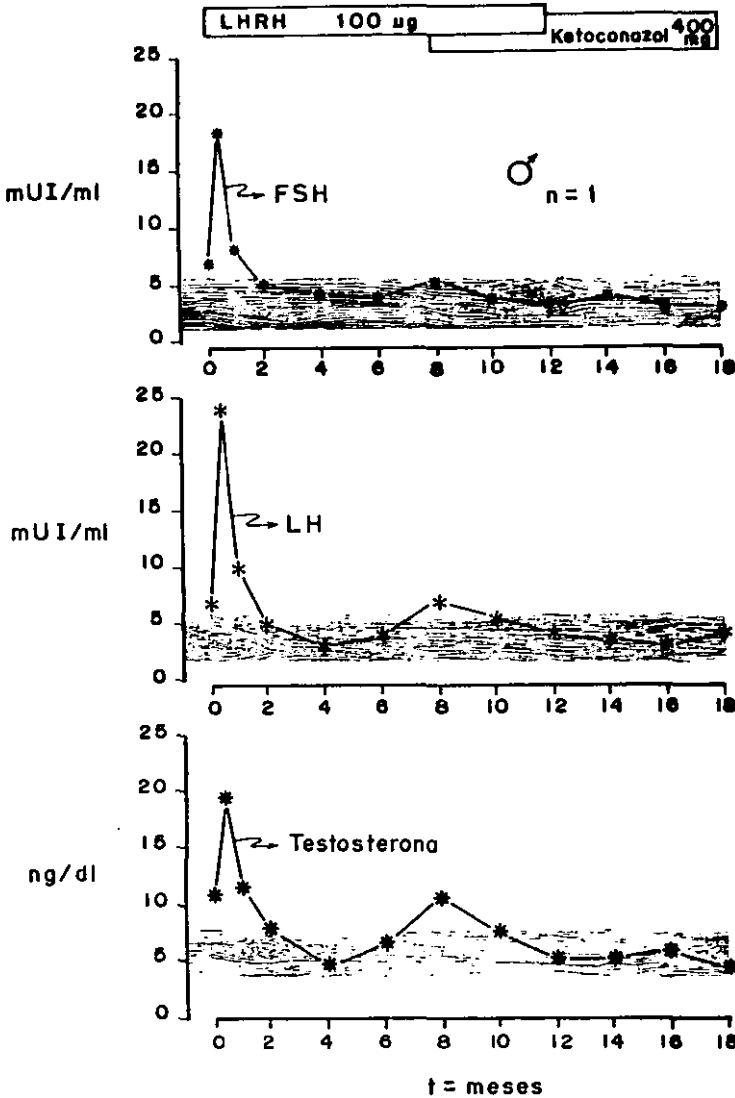
CUADRO 1. Niveles hormonales de FSH, LH y E₂ en 4 pacientes femininas (grupo I) con pubertad precoz de tipo central. El tiempo de seguimiento para (n=1) fué de 64 meses; para (n=2) de 26 meses; para (n=3) de 22 meses; para (n=4) de 18 meses. Las áreas sombreadas representan los niveles normales para cada una de las hormonas.

RESPUESTA HORMONAL A LA ADMINISTRACION DE 100 μ g SC DE D-Trp⁶-LHRH EN PUBERTAD PRECOZ CENTRAL



CUADRO 2. Niveles hormonales de FSH, LH, y E₂ en 7 pacientes femeninas (grupo 2) con pubertad precoz de tipo central. El tiempo promedio de seguimiento fué de 10 meses. Las áreas sombreadas representan los valores normales para cada una de las hormonas.

RESPUESTA HORMONAL A LA ADMINISTRACION DE D-Trp⁶-LHRH EN PUBERTAD PRECOZ CENTRAL



CUADRO 3. Niveles hormonales de FSH, LH, y Testosterona en 1 paciente masculino (grupo 3) con pubertad precoz de tipo central. El tiempo de seguimiento fué de 18 meses. Las áreas sombreadas representan los niveles normales para cada una de las hormonas.

VIII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Back W. PULSATILE SECRETION OF LH AND SLEEP-RELATED -
GONADOTROPIN RYTHMS IN GIRLS WITH PREMATURE THELARCHÉ.
Eur J Pediatr. 1984; 141 (3): 168 - 170.
- 2.- Brauner R. LONG TERM RESULTS OF GnRH (BUSERELIN). -
Acta Paed Scand. 1985; 74 (6): 945 - 949.
- 3.- Burch WM, Van Wik JJ. TRIODOTHIRONINE STIMULATES CAR-
TILAGE GROWTH AND MATURATION BY DIFFERENT MECHANISMS.
Am J Phy. 1987; 252 (15): E176 - E182.
- 4.- Cacciari E, Fréjaville E, Cicognani A, Pirazzoli P,
Frank G, Balsamo A, Tassinari D, Zappulla F, Berga
maschi R, Cristi GF. HOW MANY CASES OF TRUE PRECOCIOUS
PUBERTY IN GIRLS ARE IDIOPATHIC ? J Pediatr. 1983; -
102: 357 - 360.
- 5.- Camacho AR, Williams DL, Montalvo JM. ALTERATIONS OF -
TESTICULAR HISTOLOGY AND CHROMOSOMES IN PATIENTS WITH -
CONSTITUTIONAL SEXUAL PRECOCITY TREATED WITH MEDROXY-
PROGESTERONE ACETATE. J Clin Endocrinol Metab. 1972;
34: 279 - 286.

- 6.- CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL. -
(Case 21 - 1983). N Engl J Med. 1983; 308 (21): -
1279 - 1284.
- 7.- Comite F, Shawker TH, Pescovitz OH, Loriaux L, Cutler
Jr GB. CYCLICAL OVARIAN FUNCTION RESISTANT TO TREAT-
MENT WITH AN ANALOGUE OF LUTEINIZING HORMONE REALISING
HORMONE IN McCUNCK-ALBRIGHT SYNDROME. N Engl J Med. -
1984; 311 (16): 1032 - 1036.
- 8.- Comite F, Schiebinger RJ, Albertson BD, Cassorla FG, -
Vander Ven K, Cullen TF, Loriaux L, Cutler Jr GB. -
ISOSEXUAL PRECOCIOUS PSEUDOPUBERTY SECONDARY TO A -
FEMINIZING ADRENAL TUMOR. J Clin Endocrinol Metab. -
1984; 58 (3): 435 - 440.
- 9.- Comite F. LUTEINIZING HORMONE REALISING HORMONE ANA-
LOGUE THERAPY FOR CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: LONG -
TERM EFFECT ON SOMATIC GROWTH BONE MATURATION AND -
HEIGHT PREDICTION. JAMA. 1986; 255: 2613 - 2619.
- 10.- Comite F, Pescovitz OH, Rieth KG, Dwyer AJ, Hench K,
Loriaux L, Cutler Jr GB. LUTEINIZING HORMONE-REALI-
SING HORMONE ANALOG TREATMENT OF BOYS WITH HYPOTALAMIC
HAMARTOMA AND TRUE PRECOCIOUS PUBERTY. J Clin Endocri-
nol Metab. 1984; 59 (5): 888 - 892.

- 11.- Egli CA, Rosenthal SM, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B. **PITUITARY GONADOTROPIN-INDEPENDENT MALE LIMITED - AUTOSOMAL DOMINANT SEXUAL PRECOCITY IN NINE GENERATIONS: FAMILIAL TESTOTOXICOSIS.** J Pediatr. 1985; - 106 (1): 33 - 40.
- 12.- Ehrhardt A. **IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY IN GIRLS: - LONG TERM EFFECTS ON ADOLESCENT BEHAVIOR.** Acta Endocrinol (Copenh). 1986; 279: 247 - 253.
- 13.- Erfurth EM, Hedner P. **INCREASED PLASMA GONADOTROPIN - LEVELS IN SPONTANEOUS HYPERTHYROIDISM REPRODUCED BY - THYROXINE BUT NOT BY TRIIODOTHYRONINE ADMINISTRATION TO NORMAL SUBJECTS.** J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64 (4): 698 - 703.
- 14.- Faggiano M, Criscuolo T, Perrone L, Quarto C, Sinisi - AA. **SEXUAL PRECOCITY IN A BOY DUE TO HYPERSECRETION - OF LH AND PROLACTIN BY A PITUITARY ADENOMA.** Acta - Endocrinologica. 1983; 102: 167 - 172.
- 15.- Foster CM, Ross JL, Shawker T, Pescovitz OH, Loriaux - DL, Cutler Jr GB, Comite F. **ABSCNCE OF PUBERTAL - GONADOTROPIN SECRETION IN GIRLS WITH MCCUNE-ALBRIGHT - SYNDROME.** J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58 (6): - 1161 - 1165.

- 16.- Foster CM. **TESTOLACTONE TREATMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY IN McCUNE-ALBRIGHT SYNDROME.** Acta Endocrinol (Copenh). 1985; 109 (2): 254 - 259.
- 17.- Foster CM, Comite F, Pescovitz OH, Ross JL, Loriaux DL, Cutler Jr GB. **VARIABLE RESPONSE TO A LONG-ACTING AGONIST OF LUTEINIZING HORMONE-REALISING HORMONE IN GIRLS WITH McCUNE-ALBRIGHT SYNDROME.** J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59 (4): 801 - 805.
- 18.- Frost GJ. **PSEUDOPRECOCIOUS PUBERTY CAUSED BY BILATERAL TESTICULAR HYPERPLASIA.** Acta Paediatr Scand. 1985; - 74 (4): 623 - 628.
- 19.- Galatzer DB. **INTELLECTUAL FUNCTIONS IN GIRLS WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** Pediatrics. 1984; 74 (2): 246 - 249.
- 20.- Geffner ME, Kaplan SA, Lippe BM, Fine RN. **PRECOCIOUS PUBERTY AND CHRONIC RENAL FAILURE.** Am J Dis Child. - 1983; 137: 956 - 958.
- 21.- Granoff AB, Chasalow FI, Blethen SL. **17-HYDROXYPROGESTERONE RESPONSES TO ADRENOCORTICOTROPIN IN CHILDREN WITH PREMATURE ADRENARCHE.** J Clin Endocrinol Metab. - 1985; 60 (3): 409 - 415.

- 22.- Grant DB. **THE McCUNE-ALBRIGHT SYNDROME WITHOUT TYPICAL SKIN PIGMENTATION.** Acta Paediatr Scand. 1983; 72 (3): 477 - 478.
- 23.- Greulich WW, Pyle SI. **RADIOGRAPHIC ATLAS OF SKELETAL DEVELOPMENT OF THE HAND AND WRIST.** 1959. ed 2. Stanford, Calif. Stanford University Press, California.
- 24.- Guízar-Vazquez JJ. **CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS EN NIÑOS DE 9 A 16 AÑOS. Estudio Transversal.** Bol Med Hosp Infant Mex. 1985; 42 (7): 409 - 414.
- 25.- Hall DA, Crowley WF, Wierman ME, Simeone JF, McCarthy KA. **SONOGRAPHIC MONITORING OF LHRH ANALOGUE THERAPY - IN IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY IN YOUNG GIRLS.** J Clin Ultrasound. 1986; 14: 331 - 338.
- 26.- Holland FJ. **GONADOTROPIN-INDEPENDENT PRECOCIOUS PUBERTY ("TESTOTOXICOSIS"): INFLUENCE OF MATURATIONAL STATUS ON RESPONSE TO KETOCONAZOLE.** J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64 (2): 328 - 333.
- 27.- Holland FJ. **KETOCONAZOLE IN THE MANAGEMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY NOT RESPONSIVE TO LHRH-ANALOGUE THERAPY.** N Engl J Med. 1985; 312 (16): 1023 - 1028.

- 28.- Holland FJ, Fishman L, Costigan DC, Luna L, Leeder S. **PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF THE GONADOTROPIN - REALISING HORMONE ANALOG D-Ser. (TBU)-6EA-10 LUTEINIZING HORMONE REALISING HORMONE (BUSERELIN) AFTER SUBCUTANEOUS AND INTRANASAL ADMINISTRATION IN CHILDREN WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY.** J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63 (5): 1065 - 1070.
- 29.- Houseman CA. **MOSAIC TURNER SYNDROME WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1987; 102 (6): 892 - 894.
- 30.- Kakacki RI. **PULSATILE SECRETION OF LUTEINIZING HORMONE IN CHILDREN.** J Clin Endocrinol Metab. 1982; 55: 453 - 458.
- 31.- Kauli R, Pertzalan A, Lewin-Prager R. **CYPROTERONE ACETATE IN TREATMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY.** Arch Dis Child. 1976; 51: 202 - 208.
- 32.- Kelch RP. **MANAGEMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY.** N Engl J Med. 1985; 312 (16): 1057 - 1058.
- 33.- Knuth UA, Hano R, Nieschlag E. **EFFECT OF FLUTAMIDE OR CYPROTERONE ACETATE ON PITUITARY AND TESTICULAR HORMONES IN NORMAL MEN.** J Clin Endocrinol Metab. 59 (5): 963 - 969.

- 34.- Kraemer FB. **INHIBITION OF CHOLESTEROL SYNTHESIS BY - KETOCONAZOLE.** Am J Med. 1986; 80: 616 - 622.
- 35.- Lambertina WF, Cordero JF, Haddock L, Lebrón G, - Martínez R, Mills JL. **PREMATURE THELARCHE IN PUERTO RICO. A SEARCH FOR ENVIROMENTAL FACTORS.** Am J Dis Child. 1986; 140: 1263 - 1267.
- 36.- Lanel J. **PRECOCIOUS PUBERTY ASSOCIATED WITH NEURO- FIBROMATOSIS AND OPTIC GLIOMA.** Am J Dis Child. 1985; 139 (11): 1097 - 1100.
- 37.- Lee PA. **MEDROXYPROGESTERONE THERAPY FOR SEXUAL PRECO- CITY IN GIRLS.** Am J Dis Child. 1981; 135: 443 - 445.
- 38.- Levine JR, Pescovitz OH, Barnes K, Loriaux DL, Cutler- Jr GB. **GROWTH HORMONE SECRETORY DYNAMICS IN CHILDREN- WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1987; 110: 369 - 372.
- 39.- Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. **HEPATIC- INJURY ASSOCIATED WITH KETOCONAZOLE THERAPY: ANALYSIS- OF 33 CASES.** Gastroenterology. 1984; 86: 503 - 513.
- 40.- Lightner ES, Kelch RP. **TREATMENT OF PRECOCIOUS PSEUDO- PUBERTY ASSOCIATED WITH OVARIAN CYSTS.** Am J Dis Child. 1984; 138: 126 - 128.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 41.- Lin TH. **INTRANASAL NAFARELIN: AN LHRH ANALOGUE TREATMENT OF GONADOTROPIN-DEPENDENT PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1986; 109: 954 - 958.
- 42.- Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. - **KETOCONAZOL BLOCKS ADRENAL STEROIDOGENESIS BY INHIBITING CYTOCHROME P-450-DEPENDENT ENZYMES.** J Clin Invest 1983; 57: 732 - 736.
- 43.- Luder AS, Holland FJ, Costigan DC, Jenner MR, Weilgosz G, Fazekas ATA. **INTRANASAL AND SUBCUTANEOUS TREATMENT OF CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN BOTH SEXES WITH A LONG-ACTING ANALOG OF LUTEINIZING HORMONE-REALISING HORMONE.** J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58 (6): 966 - 972.
- 44.- Lyon AJ, Dé Bruyn R, Grant DB. **ISOSEXUAL PRECOCIOUS PUBERTY IN GIRLS.** Acta Paed Scand. 1985; 74 (6): 950 - 995.
- 45.- Lyon AJ, De Bruyn R, Grant DB. **TRANSIENT SEXUAL PRECOCITY AND OVARIAN CYSTS.** Arch Dis Child. 1985; 60: 819 - 822.
- 46.- Malacara-Hndez JM. **REGRESION POLINOMIAL DE LA SOMATOMETRIA DURANTE LA PUBERTAD EN TRES NIVELES SOCIOECONOMICOS DE LEON, GUANAJUATO.** Bol Med Hosp Infant Mex. -

1984; 41 (4): 197 - 203.

- 47.- Manasco PK, Pescovitz OH, Feuillan PP, Hench KD, -
Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler Jr GB.
**RESUMPTION OF PUBERTY AFTER LONG TERM LUTEINIZING
HORMONE-RELEASING HORMONE AGAINST TREATMENT OF CENTRAL
PRECOCIOUS PUBERTY.** J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67
(2): 368 - 372.
- 48.- Mansfield MJ, Beardsorth DE, Loughlin JS, Crawford JD,
Bode HH, Rivier J, Vale W, Kushner DC, Crigler JF,
Crowley Jr WF. **LONG-TERM TREATMENT OF CENTRAL PRECO-
CIOUS PUBERTY WITH A LONG-ACTING ANALOGUE OF LUTEINI-
ZING HORMONE-RELEASING HORMONE: EFFECTS ON SOMATIC -
GROWTH AND SKELETAL MATURATION.** N Engl J Med. 1983;
309 (21): 1286 - 1290.
- 49.- Martínez L. **BODY PROPORTIONS IN PRECOCIOUS PUBERTY.-**
Acta Paed Scand. 1984; 73 (2): 185 - 188.
- 50.- Merimee TJ, Zapf J, Hewlett B, Cavalli - Sforza LL.
INSULINE-LIKE GROWTH FACTORS IN PYGMIES. N Engl J Med.
1987; 316 (15): 906 - 911.
- 51.- Murram D, Dewhurst J, Grant DB. **PRECOCIOUS PUBERTY:
A FOLLOW UP STUDY.** Acta Med Scand. 1983; 72: 77 - 78.

- 52.- Navarro C. **PARANEOPLASIC PRECOCIOUS PUBERTY.** Cancer. 1985; 73 (2): 1725 - 1729.
- 53.- Penny R. **DISORDERS OF THE TESTES.** In: Kaplan SA, ed, Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. 1982. Philadelphia; WB Saunders.
- 54.- Pescovitz OH, Hench K, Green O, Comite F, Loriaux L, - Cutler Jr GB. **CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY COMPLICATING A VIRILIZING ADRENAL TUMOR: TREATMENT WITH A LONG-ACTING LHRH ANALOG.** J Pediatr. 1985; 106 (4): 612-614.
- 55.- Pescovitz OH, Rosenfeld RG, Hintz RL, Barnes K, Hench K, Comite F, Loriaux L, Cutler Jr GB. **SOMATOMEDIN-C IN ACCELERATED GROWTH OF CHILDREN WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1985; 107 (1): 20 - 25.
- 56.- Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, - Foster C, Kenigsberg D, Loriaux DL, Cutler Jr GB. **THE NIH EXPERIENCE WITH PRECOCIOUS PUBERTY: DIAGNOSTIC SUB-GROUPS AND RESPONSE TO SHORT-TERM LUTEINIZING HORMONE - REALISING HORMONE ANALOGUE THERAPY.** J Pediatr. 1986;- 108 (1): 47 - 54.

- 57.- Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, Hench K, McNemar A, Skerda M, Loriaux L, Cutler Jr GB. **TRUE PRECOCIOUS PUBERTY COMPLICATING CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: TREATMENT WITH A LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANALOG.** J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58 (5): 857 - 861.
- 58.- Petraglia F, Bernasconi S, Iughetti L, Loche S, Romanini F, Facchinetti F, Narcellini C, Genazzani AR. **HALOXONE - INDUCED LUTEINIZING HORMONE SECRETION IN NORMAL, PRECOCIOUS, AND DELAYED PUBERTY.** J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63 (5): 1112 - 1116.
- 59.- Pont A, Williams PL, Azher S, Reitz RE, Rochra C, Smith ER, Stevens DA. **KETOCONAZOL BLOCKS TESTOSTERONE SYNTHESIS.** Arch Intern Med. 1982; 142: 2137 - 2140.
- 60.- Ramos-Galván R. **SOMATOMETRY PEDIATRICA.** Arch Invest Med (Mex) 1975; supl 1: 179 - 184.
- 61.- Rappaport R, Prevot C, Brauner R. **SOMATOMEDIN-C AND GROWTH IN CHILDREN WITH PRECOCIOUS PUBERTY: A STUDY OF THE EFFECT OF THE LEVEL OF GROWTH HORMONE SECRETION.** J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 1112 - 1117.

- 62.- Reiter EO, Brown R, Longcope C. **FAMILIAL MALE SEXUAL PRECOCITY IN THREE GENERATIONS: A SYNDROME OF ABNORMAL INTRAGONADAL REGULATION.** *Pediatr Res.* 1983; 17: 169A.
- 63.- Reichlin S. **NEUROENDOCRINOLOGY.** In: Williams, ed. - *Endocrinology.* 1985. Philadelphia; WB Saunders.
- 64.- Reiter EO, Grumbach MM. **NEUROENDOCRINE CONTROL MECHANISMS AND THE ONSET OF PUBERTY.** *Annu Rev Physiol.* 1982; 44: 595 - 613.
- 65.- Richman RA, Underwood LE, French FS. **ADVERSE EFFECTS OF LARGE DOSES OF MEDROXYPROGESTERONE (MPA) IN IDIOPATHIC ISOSEXUAL PRECOCITY.** *J Pediatr.* 1971; 79: 963.
- 66.- Riquelme Moreno E. **CONTROL DE CINCO CASOS DE PUBERTAD PRECOZ IDIOPATICO CON ALILESTRENOL.** *Sobretiro de Ginecologia y Obstetricia de Mexico.* 1972; 32: 99 - 108.
- 67.- Roger M, Chaussain JL, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, Françoise R, Garandeau P, Lahlou N, Morel Y, Schally AV. **LONG TERM TREATMENT OF MALE AND FEMALE PRECOCIOUS PUBERTY BY PERIODIC ADMINISTRATION OF A LONG-ACTING PREPARATION OF D-Trp⁶-LUTEINIZING HORMONE-REALISING HORMONE MICROCAPSULES.** *J Clin Endocrinol - Metab.* 1986; 62 (4): 670 - 677.

- 68.- Root AW, Moshang T. **EVOLUTION OF THE HYPERANDROGENISM-POLYCYSTIC OVARY SYNDROME FROM ISOSEXUAL PRECOCIOUS PUBERTY. REPORT OF TWO CASES.** Am J Obstet Gynecol. - 1984; 149: 763 - 767.
- 69.- Rosenfield RL. **THE OVARY AND FEMALE SEXUAL MATURATION.**
In: Kaplan SA, ed. Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. 1982. Philadelphia: WB Saunders: 217 - 268.
- 70.- Ross JL. **GROWTH HORMONE SECRETORY DYNAMICS IN CHILDREN WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1987; 110 (3): 369 - 372.
- 71.- Rudman D, Moffitt SD, Fernhoff PM, McKenzie WJ, Kenny JM, Bain JM. **THE RELATION BETWEEN GROWTH VELOCITY AND SERUM SOMATOMEDIN - C CONCENTRATION.** J Clin Endocrinol Metab. 1981; 52 (4): 622 - 627.
- 72.- Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Conde de Borrego L. **AN EPIDEMIC OF PRECOCIOUS DEVELOPMENT IN PUERTO RICAN CHILDREN.** J Pediatr. 1985; 107 (3): 393 - 396.
- 73.- Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ, Seyed S, Wooten - VD, Jiménez JF, Aiman EJ, DeVane GW, Redman JF, Elders MJ. **TESTICULAR LEYDIG CELL HYPERPLASIA AS A CAUSE OF FAMILIAL SEXUAL PRECOCITY.** J Clin Endocrinol Metab. -

1981; 52 (2): 271 - 278.

- 74.- Shaul PW. **PRECOCIOUS PUBERTY FOLLOWING SEVERE HEAD - TRAUMA.** Am J Dis Child. 1985; 139 (5): 460 - 469.
- 75.- Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. **EVIDENCE FOR DISSOCIATION BETWEEN ADRENARCHE AND GONADARCHE: STUDIES IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY, GONADAL DYSGENESIS, ISOLATED GONADOTROPIN DEFICIENCY, AND CONSTITUTIONAL DELAYED GROWTH HORMONE AND ADOLESCENCE.** J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51: 548 - 556.
- 76.- Sonis WA. **BEHAVIOR PROBLEMS AND SOCIAL COMPETENCE IN GIRLS WITH TRUE PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1985; 106 (1): 156 - 160.
- 77.- Soth MM. **PRUTZ - JEGHERS SYNDROME ASSOCIATED WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** J Pediatr. 1983; 103 (11): 593 - 595.
- 78.- Styne DM, Grumbach MM. **PUBERTY IN THE MALE AND FEMALE: IT'S DISORDERS.** In: Yen SSC, Jaffe R, eds. Reproductive Endocrinology. 1978. Philadelphia; WB Saunders: 189 - 240.
- 79.- Tamaka T. **TAY-SACHS DISEASE ASSOCIATED WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** Acta Paed Scand. 1985; 74 (3): 462 - 466.

- 80.- Tanner JM. **GROWTH AT ADOLESCENCE**. Ed 2. Oxford.-
1962. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 81.- Viguier-Martínez MC, Hochereau-de Reviers MT, Perreau
C. **EFFECTS OF FLUTAMIDE OR OF SUPPLEMENTATION WITH
TESTOSTERONE IN PREPUBERTAL MALE RATS PRENATALLY
TREATED WITH BISULFAN**. Acta Endocrinologica. 1985; 109:
550 - 557.
- 82.- Wierman ME. **ADRENARCHE AND SKELETAL MATURATION DURING
LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANALOGUE SUPPRES-
SION OF GONADARCHE**. J Clin Invest. 1986; 7: 121 - 126.
- 83.- Wierman ME, Beardsworth DE, Mansfield MJ, Badger TM,
Crawford JD, Crigler JF, Bode HH, Loughlin JS, Kushner
DC, Scully RE, Hoffman WH, Crowley Jr WF. **PUBERTY -
WITHOUT GONADOTROPINS: A UNIQUE MECHANISM OF SEXUAL -
DEVELOPMENT**. N Engl J Med. 1985; 312 (2): 65 - 72.
- 84.- Wildt L. **FREQUENCY AND AMPLITUDE OF GONADOTROPIN -
REALISING HORMONE STIMULATION AND GONADOTROPIN SECRE-
TION IN RHESUS MONKEY**. Endocrinology. 1981; 109: 376 -
383.
- 85.- Wyndgaarden JB. **LHRH_a TREATMENT CAN HALT OR DELAYED -
PRECOCIOUS PUBERTY**. JAMA. 1986; 256 (9): 1097.

86.- Yen SSC. **CLINICAL APPLICATIONS OF GONADOTROPIN-REALISING HORMONE AND GONADOTROPIN-REALISING HORMONE ANALOG.**
Fertil Steril. 1983; 39: 257 - 266.

87.- Zuñiga OF, Tanner SM, Wild WO, Mosier Jr DM. **HAMARTOMA OF CNS ASSOCIATED WITH PRECOCIOUS PUBERTY.** Am J Dis - Child. 1983; 137: 127 - 133.