



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

157

MADURACION SEXUAL PRECOZ: RESPUESTA AL
TRATAMIENTO. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS
EN LA CLINICA DE MADURACION SEXUAL
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A :
DRA. YADIRA EUGENIA PASTRANA FERNANDEZ

299920

TUTORA: DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO
COTUTOR: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

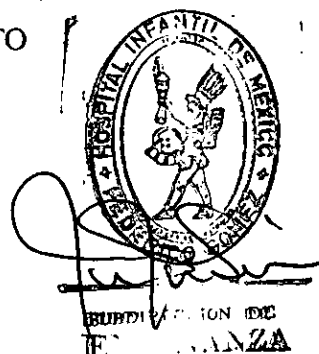
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOJA DE FIRMAS



DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO
ENDOCRINOLOGA PEDIATRA
CLINICA DE MADURACION SEXUAL
DIRECTORA DE TESIS



2001

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ÁLVAREZ
ENDOCRINOLOGO PEDIATRA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS,

POR ESTAR A MI LADO EN CADA MOMENTO BUENO Y MALO, POR NO DEJARME DESFALLECER, POR AYUDARME A SOLUCIONAR TODOS MIS PROBLEMAS POR DARMER SALUD, UN BUEN HOGAR Y UNA FAMILIA MARAVILLOSA, GRACIAS

A MIS PADRES,

GRACIAS POR AGUANTAR MIS CAMBIOS DE HUMOR Y ESTAR SIEMPRE PARA APOYARME, POR BRINDARME SU COMPRENSIÓN Y SOPORTE EN MOMENTOS DIFÍCILES. POR DARMER LA OPORTUNIDAD DE SER LA PROFESIONISTA QUE SOY, LOS QUIERO MUCHO

A MIS HERMANOS (JORGE , SANDRA Y CARLOS),

AUNQUE NO NOS VEMOS TODO EL TIEMPO ESTAN EN MI MENTE Y MI CORAZÓN, POR SU APOYO Y AYUDA, GRACIAS PEQUEÑOS

A MIS AMIGAS (IVONNE, ROSARIO, CLAUDIA Y MARISOL)

POR ESTAR AHÍ CUANDO LAS NECESITO. POR COMPARTIR MOMENTOS BUENOS Y MALOS, POR SU APOYO INCONDICIONAL, GRACIAS

A NAYELI,

GRACIAS POR TU AYUDA SINCERA Y DESINTERESADA. POR SER UNA EXCELENTE TUTORA , TE ADMIRO MUCHO

A MARCELA

POR SU GENEROSIDAD, APOYO Y COMPAÑERISMO GRACIAS

A TODOS Y CADA UNO DE LOS CHIQUILLOS Y CHIQUILLAS, CON LOS QUE HE CONVIVIDO Y CON LOS CUALES HE APRENDIDO, Y POR LOS CUALES VALE LA PENA EL ESFUERZO Y SACRIFICIO DE EJERCER LA PEDIATRÍA, DIOS LOS BENDIGA.

INDICE

	No. Página
I.DEFINICIÓN.....	6
II.EPIDEMIOLOGÍA.....	7
III.FISIOPATOLOGÍA.....	7
IV. EVALUCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	10
-EXAMEN FISICO.....	12
V. DIAGNÓSTICO.....	14
-EVALUACIÓN HORMONAL.....	14
VI.TRATAMIENTO.....	16
-QUIRURGICO.....	16
-MEDICO.....	16
A)ANÁLOGOS DE GNRH.....	16
B)ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA..	18
C)ACETATO DE CIPROTERONA.....	18
D)KETACONAZOL.....	19
E)TESTOLACTONA.....	19
VII.TIPO DE ESTUDIO.....	19
VIII.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
IX.JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	20

X.OBJETIVO.....	20
XI.MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
XII.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
XIII.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
XIV.DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	21
XV.RESULTADOS.....	23
XVI.DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	26
XVII. CONCLUSIONES.....	28
XVIII. BIBLIOGRAFÍA.....	29

PUBERTAD PRECOZ

I. DEFINICIÓN

Pubertad precoz es el desarrollo de características sexuales secundarias antes de la edad de 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños. La pubertad precoz en niñas puede dividirse en dos categorías: Precocidad isosexual, en la cual las pacientes tienen un desarrollo sexual normal y precocidad contrasexual, en la en la cual las pacientes tienen evidencia de androgenización o de virilización verdadera con o sin las características de una pubertad normal.(1)

La pubertad precoz isosexual puede dividirse en dos categorías: Pubertad precoz verdadera isosexual(Central) y pseudoprecocidad isosexual (periférica).

En la pubertad precoz central, el estímulo para el desarrollo es la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) secretada en pulsos por el hipotálamo, que en estos casos se activa de manera prematura. La hipófisis responde a dichos pulsos con producción y liberación con hormona foliculo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) la cual estimula a los folículos ováricos para la producción de estrógenos y progesterona con esto el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, incremento en la talla y aceleración en la maduración esquelética, desarrollo mamario e inicio de la menstruación.

La pubertad precoz periférica resulta de la producción de esteroides sexuales intra y extragonadales pero independientes del eje hipotálamo hipofisiario, pudiendo ser isosexual o contrasexual.(2)

Se debe diferenciar de formas parciales o incompletas de pubertad precoz tales como:adrenarca prematura, telarca prematura y menarca prematura.

La adrenarca prematura se define como la aparición aislada de vello púbico y ocasionalmente axilar antes de los 8 años de edad, con actividad apócrina, sin evidencia de estrogenización o virilización, y se debe fundamentalmente a un incremento en la secreción adrenal de andrógenos (dehidroepiandostenediona, dehidroepiandrostenediona-sulfato , androstenediona,etc).

La telarca prematura se define como el desarrollo mamario sin otros signos de pubertad, siendo más común en niñas de menos de cuatro años, producida por secreción transitoria de estrógenos ováricos bajo control de eje hipotálamo hipofisiario y mediado por FSH.

La menarca prematura, se manifiesta en niñas prepúberes con presencia de sangrado uterino , que dura de uno a cinco días, uno o varios ciclos, sin evidencia de otro efecto estrogénico, también producto de una producción de estrógenos de manera transitoria por el ovario.(3)

II. EPIDEMIOLOGÍA

La presencia de pubertad precoz es más frecuente en mujeres que en hombres aproximadamente con una frecuencia de 23: 1. La incidencia de pubertad precoz con estos datos se estima entre 1:5,000 y 1:10,000.(4) La edad para definirla se basa en el 95% de la población o bien dos desviaciones estándar por debajo de la edad promedio de aparición de pubertad en niñas normales, sin embargo hasta 2.5% de niñas normales presentan pubertad antes de los 8 años. Herman-Giddens *et. al.* , realizaron un estudio en 17,077 niñas y reportaron que la edad de aparición de la pubertad se presentaba antes que lo previamente pensado, en su población la edad promedio de aparición de telarca en niñas afro-americanas es de 8.87+/- 1.93 años y en niñas caucásicas fue de 9.96+/- 1.82 años.(5) Posteriormente se realizó una revisión por el Comité de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, estableciendo nuevas guías para establecer el diagnóstico de pubertad precoz, en niñas blancas por debajo de 7 años y en niñas afro-americanas por debajo de 6 años. No se realizaron cambios para evaluación de niños. No existe un consenso mundial para tomar estas edades como punto de cohorte.(6)

III. FISIOPATOLOGÍA

La maduración esquelética de los núcleos del crecimiento y el incremento de la mineralización es paralelo a la progresión de la edad cronológica bajo la influencia de la hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, estrógenos y andrógenos. Los estrógenos son los responsables de la fusión de las epífisis y de alcanzar la densidad ósea adulta.

El eje hipotálamo- hipófisis - gonada es un complejo sistema regulado por factores estimuladores e inhibidores. La secreción de GnRH es mediada por ciertos neurotransmisores. El ácido gamaaminobutírico (GABA), prolactina y las beta endorfinas son los factores inhibidores más importantes, contrariamente el neuropéptido Y (NPY), la serotonina y la hormona alfa-estimuladora de los melanocitos (alfa-MSH) estimulan la liberación de GnRH.

La maduración neuroendócrina causa liberación pulsátil de GnRH. Esta hormona se libera en el sistema porta del eje hipotálamo hipófisis alcanza la hipófisis anterior e induce la secreción de gonadotropinas (LH y FSH). La secreción de gonadotropinas estimula la producción de hormonas gonadales esteroideas (estrógenos , progestágenos y testosterona) y la secreción de inhibina. La LH y FSH producen una retroalimentación negativa de la producción de GnRH e inhiben su propia liberación de manera parácrina a través de una asa corta, mientras que los esteroides sexuales regulan la liberación de gonadotropinas (principalmente la LH) , a través de una retroalimentación negativa con una asa larga.

II. EPIDEMIOLOGÍA

La presencia de pubertad precoz es más frecuente en mujeres que en hombres aproximadamente con una frecuencia de 23: 1. La incidencia de pubertad precoz con estos datos se estima entre 1:5,000 y 1:10,000.(4) La edad para definirla se basa en el 95% de la población o bien dos desviaciones estándar por debajo de la edad promedio de aparición de pubertad en niñas normales, sin embargo hasta 2.5% de niñas normales presentan pubertad antes de los 8 años. Herman-Giddens *et. al.* , realizaron un estudio en 17,077 niñas y reportaron que la edad de aparición de la pubertad se presentaba antes que lo previamente pensado, en su población la edad promedio de aparición de telarca en niñas afro-americanas es de 8.87+/- 1.93 años y en niñas caucásicas fue de 9.96+/- 1.82 años.(5) Posteriormente se realizó una revisión por el Comité de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, estableciendo nuevas guías para establecer el diagnóstico de pubertad precoz, en niñas blancas por debajo de 7 años y en niñas afro-americanas por debajo de 6 años. No se realizaron cambios para evaluación de niños. No existe un consenso mundial para tomar estas edades como punto de cohorte.(6)

III. FISIOPATOLOGÍA

La maduración esquelética de los núcleos del crecimiento y el incremento de la mineralización es paralelo a la progresión de la edad cronológica bajo la influencia de la hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, estrógenos y andrógenos. Los estrógenos son los responsables de la fusión de las epífisis y de alcanzar la densidad ósea adulta.

El eje hipotálamo- hipófisis - gonada es un complejo sistema regulado por factores estimuladores e inhibidores. La secreción de GnRH es mediada por ciertos neurotransmisores. El ácido gamaaminobutírico (GABA), prolactina y las beta endorfinas son los factores inhibidores más importantes, contrariamente el neuropéptido Y (NPY), la serotonina y la hormona alfa-estimuladora de los melanocitos (alfa-MSH) estimulan la liberación de GnRH.

La maduración neuroendócrina causa liberación pulsátil de GnRH. Esta hormona se libera en el sistema porta del eje hipotálamo hipófisis alcanza la hipófisis anterior e induce la secreción de gonadotropinas (LH y FSH). La secreción de gonadotropinas estimula la producción de hormonas gonadales esteroideas (estrógenos , progestágenos y testosterona) y la secreción de inhibina. La LH y FSH producen una retroalimentación negativa de la producción de GnRH e inhiben su propia liberación de manera parácrina a través de una asa corta, mientras que los esteroides sexuales regulan la liberación de gonadotropinas (principalmente la LH) , a través de una retroalimentación negativa con una asa larga.

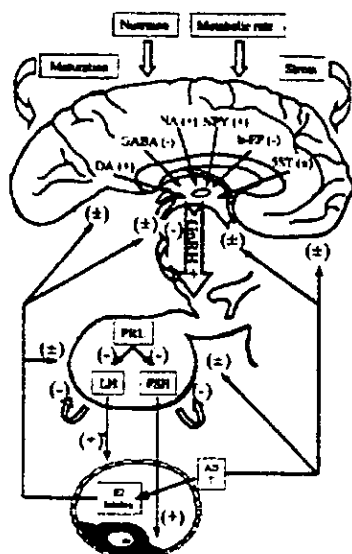


Fig. 1: Schematic representation of the mechanism controlling the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. NA = norepinephrine, 5HT = serotonin, GABA = γ -aminobutyric acid, DA = dopamine, SST = somatostatin, GnRH = gonadotropin-releasing hormone, PRL = prolactin, LH = luteinizing hormone, FSH = follicle stimulating hormone, E2 = estradiol, AD = androstenedione, T = testosterone.

En la pubertad temprana, la secreción en pulsos de GnRH incrementa y estimula, las consecuentes liberaciones pulsátiles de LH y de menor manera de FSH. La secreción puberal de LH se caracteriza por un incremento marcado en el pico de amplitud, comenzando por la noche. La progresión de la pubertad es seguida de una extensión del pico durante el día, hasta que no hay variaciones diurnas. Estos cambios en la secreción de gonadotropinas se reflejan en el aumento de hormonas sexuales, que son bajas en sujetos prepuberales e incrementan progresivamente durante la pubertad.(7)

La gonadarca se manifiesta por un incremento en la secreción de estradiol en niñas y testosterona en niños, y la adrenarca por un incremento peripuberal de andrógenos adrenales, dehidroepiandrosterona(DHEA) y su sulfato(DHEAS), usualmente apareciendo entre los 6 y 8 años en ambos sexos. La adrenarca y la gonadarca se puede dissociar en varios trastornos de la pubertad, incluyendo la pubertad precoz.

La pubertad precoz central resulta de la activación temprana de el eje hipotálamo hipofisiario, se puede clasificar por pubertad idiopática, neurogénica y originada por hipotiroidismo. En la idiopática no se identifica causa de la pubertad precoz, se reporta que el 90% de las niñas y el 10% de los niños la presentan. En la neurogénica se reporta que cerca de dos terceras partes de niños con pubertad precoz la padecen, y sólo el 25% de las niñas. Dentro de las causas neurológicas se encuentran tumores del Sistema Nervioso Central, malformaciones, neurofibromatosis, hidrocefalia, anomalías del tubo neural, quistes aracnoideos, trauma, infecciones, radiaciones, trastornos convulsivos, microcefalia. El hipotiroidismo ocasiona también pubertad precoz central, por el incremento de la secreción de factores hipotalámicos como factor liberador de tirotropina y de GnRH.(8)

La pubertad precoz periférica es la aparición de caracteres sexuales secundarios debido a una secreción autónoma de hormonas sexuales, como resultado de trastornos primarios de glándulas adrenales o de las gónadas sin evidencia de gametogénesis o niveles puberales de gonadotropinas. Dentro de las causas se incluyen la hiperplasia congénita adrenal, tumores secretores de hormona gonadotropina corionica, o tumores de glándulas adrenales o de ovarios. También se ha descrito en pacientes con maduración temprana de la esteroidogénesis y gametogénesis, sin concentraciones puberales de gonadotropinas, siendo descrito en niños con Pubertad Precoz Familiar o Esporádica Limitada a Hombres y en niñas el Síndrome de McCune-Albright.(9)

CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ

I.-PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

- A. Constitucional
- B. Pubertad Precoz Verdadera Idiopática
- C. Tumores de SNC
 - 1. Hematomas del tuber cinereum
 - 2. Otros tumores hipotalámicos
 - a. Gliomas(asociados con neurofibromatosis)
 - b. Astrocitomas
 - c. Ependimomas
- D. Otros desordenes de SNC
 - 1. Meningitis
 - 2. Encefalitis
 - 3. Granulomas
 - 4. Abscesos cerebrales
 - 5. Quistes supraciliares
 - 6. Hidrocefalia
 - 7. Trauma craneano
- E. Hipotiroidismo severo
- F. Insuficiencia adrenal crónica
- G. Exposición a andrógenos

CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ

II. PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA O PSEUDOPUBERTAD PRECOZ

- A. Síndrome de McCune Albright (Displasia Poliostótica Fibrosa)
- B. Hombres
 - 1. Tumores secretores de HGC
 - a. Tumores del SNC (germinoma, corioepitelioma, teratoma)
 - b. Hepatoma o Hepatoblastoma
 - 2. Excesiva producción de andrógenos
 - a. Hiperplasia suprarrenal congénita (Def 2-10H, Def 11-OH)
 - b. Neoplasia adrenal virilizante
 - c. Tumor de Células de Leydig
- C. Mujeres
 - 1. Quiste folicular
 - 2. Tumor ovárico
 - a. Tumor de cels. de granulosa
 - b. Tumores lipoidicos
 - c. Cistadenomas
 - d. Carcinomas ováricos
 - e. Gonadoblastomas
 - 3. Tumores adrenales
 - 4. Estrógenos exógenos

III. VARIACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL

- A. Telarca prematura
- B. Adrenarca prematura
- C. Menarca prematura
- D. Ginecomastia del adolescente

IV. DESARROLLO CONTRASEXUAL

- A. Feminización en hombres
 - 1. Neoplasia adrenal
 - 2. Aumento en la conversión extraglandular de esteroides circulantes a estrógenos
- B. Virilización en hombres
 - 1. Hiperplasia adrenal congénita (Def 21-OH, Def 11-OH, Def 3B-OH)
 - 2. Neoplasia adrenal virilizante
 - 3. Neoplasia ovárica virilizante

IV. EVALUACIÓN DE LA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En niñas la telarca o crecimiento del botón mamario es usualmente el primer dato de puberad, la pubarca o crecimiento de vello púbico es el dato inicial de pubertad en 15% de niñas, la menarca ocurre en un promedio de dos años posteriores a la aparición de la telarca, con un rango de 1 a 5 años, y el pico de la velocidad e crecimiento se alcanza a los 12 años en niñas, inmediatamente posterior a la aparición de la menarca. El ultrasonido pélvico demuestra un incremento progresivo en el largo uterino y en el volumen de los ovarios durante la maduración sexual, correlacionando con el crecimiento mamario y con las concentraciones

CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ

II. PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA O PSEUDOPUBERTAD PRECOZ

- A. Síndrome de McCune Albright (Displasia Poliostótica Fibrosa)
- B. Hombres
 - 1. Tumores secretores de HGC
 - a. Tumores del SNC (germinoma, corioepitelioma, teratoma)
 - b. Hepatoma o Hepatoblastoma
 - 2. Excesiva producción de andrógenos
 - a. Hiperplasia suprarrenal congénita (Def 2-10H, Def 11-OH)
 - b. Neoplasia adrenal virilizante
 - c. Tumor de Células de Leydig
- C. Mujeres
 - 1. Quiste folicular
 - 2. Tumor ovárico
 - a. Tumor de cels. de granulosa
 - b. Tumores lipoidicos
 - c. Cistadenomas
 - d. Carcinomas ováricos
 - e. Gonadoblastomas
 - 3. Tumores adrenales
 - 4. Estrógenos exógenos

III. VARIACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL

- A. Telarca prematura
- B. Adrenarca prematura
- C. Menarca prematura
- D. Ginecomastia del adolescente

IV. DESARROLLO CONTRASEXUAL

- A. Feminización en hombres
 - 1. Neoplasia adrenal
 - 2. Aumento en la conversión extraglandular de esteroides circulantes a estrógenos
- B. Virilización en hombres
 - 1. Hiperplasia adrenal congénita (Def 21-OH, Def 11-OH, Def 3 β -OH)
 - 2. Neoplasia adrenal virilizante
 - 3. Neoplasia ovárica virilizante

IV. EVALUACIÓN DE LA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En niñas la telarca o crecimiento del botón mamario es usualmente el primer dato de puberad, la pubarca o crecimiento de vello púbico es el dato inicial de pubertad en 15% de niñas, la menarca ocurre en un promedio de dos años posteriores a la aparición de la telarca, con un rango de 1 a 5 años, y el pico de la velocidad e crecimiento se alcanza a los 12 años en niñas, inmediatamente posterior a la aparición de la menarca. El ultrasonido pélvico demuestra un incremento progresivo en el largo uterino y en el volumen de los ovarios durante la maduración sexual, correlacionando con el crecimiento mamario y con las concentraciones

séricas de estradiol. En niños, el dato físico más temprano de pubertad es el crecimiento testicular (con un diámetro longitudinal mayor de 2.5 cm y un volumen mayor de 4 ml). El pico de la velocidad de crecimiento se alcanza aproximadamente a la edad de 14 años. (10)

EVALUACION DEL NINO CON PUBERTAD PRECOZ	
HISTORIA	
*Paciente:	Signo(s) puberales, edad de aparición, velocidad de progresión, patrón de crecimiento
*Familia:	Patrones de maduración sexual en familiares de primer y de segundo grado, pubertad isosexual o heterosexual en otros miembros de la familia.
*Antecedentes médicos	Enfermedades del SNC, exposición ambiental a hormonas sexuales, enfermedades serias.
EXAMEN FÍSICO	
*Signos vitales:	Talla, peso, perímetro cefálico, tensión arterial
*General:	Signos de enfermedades específicas-manchas café con leche, cara mixedematosa, tiromegalia, anormalidad de campos visuales, anormalidades neurológicas.
*Maduración:	Estadificación de desarrollo sexual(Tanner), en hombres(tamaño, consistencia, simetría testicular, en relación a tamaño del pene), en mujeres(maduración de genitales externos)

Los primeros pasos para una adecuada evaluación del niño con pubertad precoz, consisten en realizar una historia clínica muy completa con un adecuado examen físico.(8)

Es importante una historia clínica completa haciendo hincapié en el crecimiento y desarrollo previo del niño, así como la edad precisa de aparición de la pubertad temprana, con el pico de crecimiento acelerado, la secuencia de manifestaciones físicas presentadas, así como los cambios de comportamiento de tipo puberal, ya que los hamatomas hipotalámicos y la testotoxicosis familiar se presentan a muy temprana edad. La progresión puberal muy acelerada se observa en tumores productores de andrógenos, también en tumores ováricos y en algunos tumores del Sistema Nervioso Central, como los hamatomas hipotalámicos.

Una historia ya sea de tratamiento médico, con exposición a drogas o medicamentos, o bien quirúrgico, puede orientarnos hacia la causa probable. Una historia detallada de la dieta, antecedentes familiares de pubertad precoz, así como evidencia de enfermedades genéticas debe interrogarse de manera dirigida. Es importante buscar de manera intencionada datos de hipotiroidismo.(9*)

Dentro de la historia clínica se deben de buscar datos de daño a nivel de Sistema Nervioso Central, asfixia neonatal, encefalitis, meningitis, radiaciones a nivel central, convulsiones, cefaleas, y alteraciones visuales. Dolor abdominal, síntomas urinarios, o

alteraciones gastrointestinales se pueden presentar en pacientes con masas tumorales a nivel abdominal.(1)

El sangrado vaginal puede ser el primer signo de pubertad temprana en pacientes con pubertad precoz central o periférica, siendo más comunes en tumores de ovarios o en hamatomas hipofisarios.

EXAMEN FÍSICO:

El examen físico debe incluir medición de talla y peso, perímetro cefálico (incremento en el perímetro cefálico puede deberse a hidrocefalia); tensión arterial, si se encuentra elevada puede sugerir hiperplasia adrenal congénita.; evaluación neurológica completa, que incluya visualización del fondo de ojo, buscando papiledema, y evaluación de campos visuales. Se debe de explorar la piel para búsqueda de manchas café con leche, por que puede tratarse de un síndrome de McCune Albright, neurofibromatosis o esclerosis tuberosa. Se deben evaluar también la presencia de efectos androgénicos como acné, hirsutismo, incremento de la masa muscular, actividad apócrina, vello púbico y axilar, clitoromegalia, así como efectos estrogénicos como desarrollo de glándulas mamarias y cambios en la mucosa vaginal, valoración de mucosa vaginal y labios menores, en niñas prepuberales se encuentra roja y poco lubricada, y los labios menores pequeños, mientras que en las puberales se encuentra pálida la mucosa vaginal, lubricada y con labios menores alargados. En niñas que presentan solo sangrado vaginal, es necesario excluir causas locales, como cuerpo extraño, vaginitis y neoplasia. Se debe estadificar la etapa puberal, Tanner mamario y púbico.

DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS	
DESARROLLO DE MAMAS	DESARROLLO DE VELLO SEXUAL
1)Infantil	1)Vello púbico ausente
2)Elevación de la mama y el pezón con agrandamiento de la areola	2)Vellocidad esparcida, pelo lacio o ligeramente rizado en los labios mayores
3)Agrandamiento de la mama y areola sin separación del contorno	3)Engrosamiento, pigmentación y rizamiento del vello que se extiende al pubis
4)Agrandamiento de la mama, proyección de la areola y pezón para formar un montículo secundario sobre el nivel de la mama	4)Vello grueso de tipo adulto, limitado al monte de venus.Acne.Puede tener lugar la menarca
5)Mama de contorno adulto con proyección del pezón solamente	5)Vello púbico tipo adulto distribuido en forma de triángulo invertido, con extensión hasta la parte superior de los muslos

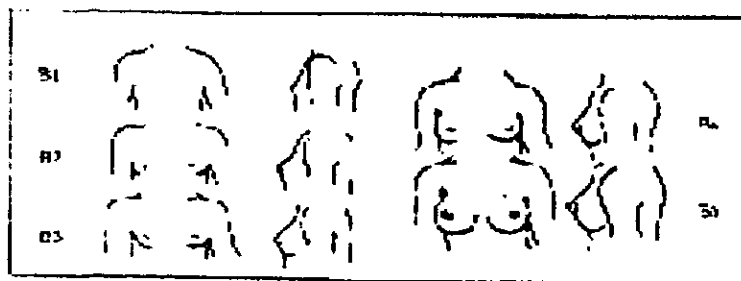


Figura 1. Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de Tanner.

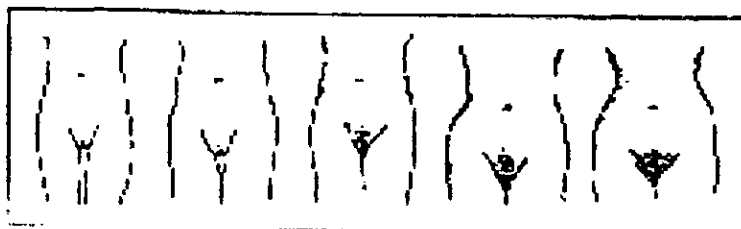


Figura 2. Desarrollo de la línea de Tanner en las diferentes etapas de la pubertad.

Se debe de palpar la tiroides y se deben de buscar datos clínicos sugestivos de hipotiroidismo severo. Realizar un examen abdominal y rectal para valorar tamaño uterino, masas ováricas y tumores adrenales. Evaluar el tamaño testicular (volumen de más de 3cm indica pubertad precoz), masas escrotales sugieren tumores testiculares y restos adrenales.(1)

V. DIAGNÓSTICO

Dependiendo de la evaluación clínica dependerá la orientación diagnóstica, si al examen clínico se observa un claro efecto estrogénico a nivel de la mucosa vaginal y en las tablas de crecimiento se observa una aceleración lineal, deben realizarse mayor número de exámenes, pero si pensamos en una telarca prematura se debe realizar una edad ósea para valorar la maduración esquelética y un urocitograma vaginal para valorar el efecto estrogénico. La edad ósea es mayor que la edad cronológica, y la talla de los pacientes también es mayor que la esperada en aquellos con pubertad precoz verdadera, excepto en el hipotiroidismo. Una citología vaginal con estrogenización, confirma la impresión clínica y la terapéutica a seguir. De existir evidencia de activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se requiere búsqueda de tumoraciones a nivel de Sistema Nervioso Central, debiendo realizarse, rayos X de cráneo (Para valoración de la silla turca y la presencia de calcificaciones intracraneales). Tomografía de cráneo o Resonancia magnética en sospecha de Pubertad central secundaria a microadenomas hipofisarios u otros tumores cerebrales.

Realizar ultrasonido pélvico y abdominal, para evaluación del tamaño y la morfología del útero ovarios y glándulas adrenales, para descartar quistes o tumores de ovarios, o de suprarrenales. Ultrasonido testicular, en sospecha de tumor testicular.

Debe hacerse una valoración esquelética completa en casos de sospecha de Síndrome de McCune Albright.(11)

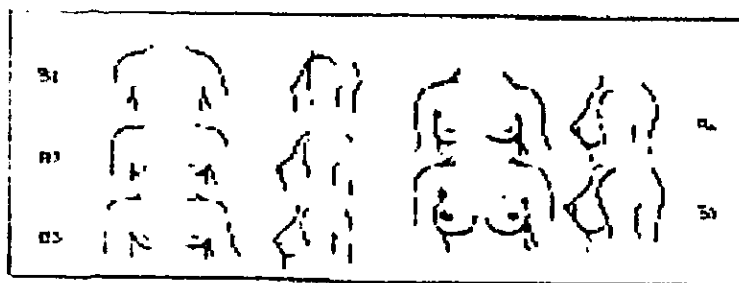


Figura 1. Esquema mostrando los diferentes estadios de Tanner.

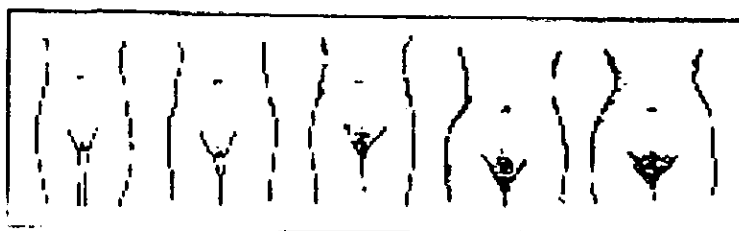


Figura 2. Diagrama de la evolución de la vulva y clítoris en los diferentes estadios de Tanner.

Se debe de palpar la tiroides y se deben de buscar datos clínicos sugestivos de hipotiroidismo severo. Realizar un examen abdominal y rectal para valorar tamaño uterino, masas ováricas y tumores adrenales. Evaluar el tamaño testicular (volumen de más de 3cm indica pubertad precoz), masas escrotales sugieren tumores testiculares y restos adrenales.(1)

V. DIAGNÓSTICO

Dependiendo de la evaluación clínica dependerá la orientación diagnóstica, si al examen clínico se observa un claro efecto estrogénico a nivel de la mucosa vaginal y en las tablas de crecimiento se observa una aceleración lineal, deben realizarse mayor número de exámenes, pero si pensamos en una telarca prematura se debe realizar una edad ósea para valorar la maduración esquelética y un urocitograma vaginal para valorar el efecto estrogénico. La edad ósea es mayor que la edad cronológica, y la talla de los pacientes también es mayor que la esperada en aquellos con pubertad precoz verdadera, excepto en el hipotiroidismo. Una citología vaginal con estrogenización, confirma la impresión clínica y la terapéutica a seguir. De existir evidencia de activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se requiere búsqueda de tumoraciones a nivel de Sistema Nervioso Central, debiendo realizarse, rayos X de cráneo (Para valoración de la silla turca y la presencia de calcificaciones intracraneales). Tomografía de cráneo o Resonancia magnética en sospecha de Pubertad central secundaria a microadenomas hipofisarios u otros tumores cerebrales.

Realizar ultrasonido pélvico y abdominal, para evaluación del tamaño y la morfología del útero ovarios y glándulas adrenales, para descartar quistes o tumores de ovarios, o de suprarrenales. Ultrasonido testicular, en sospecha de tumor testicular.

Debe hacerse una valoración esquelética completa en casos de sospecha de Síndrome de McCune Albright.(11)

EVALUACION HORMONAL

*Secreción integrada de LH y FSH

La concentración de LH y FSH se realiza de diferentes métodos, ya sea utilizando niveles basales o bien colectando múltiples muestras después de la estimulación con GnRH.

Utilizando Radioinmunoensayo policlonal(RIA), se ha demostrado en ambos sexos que el promedio de 24 horas de niveles de LH y FSH incrementa durante la pubertad y que el pico de amplitud de LH incrementa significativamente, mientras que los picos de frecuencia no lo realizan. Utilizando el percentil 95 de la población prepuber, como el corte entre niveles prepuberales y puberales, se ha demostrado que la sensibilidad de LH basal con secreción integrada para el diagnóstico de pubertad precoz es de 71.4% en niños y de 62.7% en niñas. Sin embargo con este método la especificidad y valor predictivo es de 100% en ambos sexos. Porque los valores de LH se incrementan durante la pubertad a niveles de 50 a 100 veces más que valores prepuberales, se ha sugerido que el valor de LH es una herramienta potencial en el diagnóstico de pubertad precoz central, sin embargo se requieren estudios en grandes series de pacientes para validar este hecho.(7)

*Determinación urinaria de LH y FSH

Desde 1960 se demostró en orina la presencia de gonadotropinas, sin embargo el uso de radioinmunoensayo policlonal fue inadecuado por no ser específico. Se han valorado niveles de gonadotropinas, que reflejan la producción durante 24 horas estableciendo así un patrón circadiano, sin embargo no ha sido una herramienta muy práctica. Las mediciones de LH dependen de el volumen de la muestra, la temperatura de almacenamiento y de la función renal.(7)

*Estimulación con GnRH

Se realiza administrando 100mcg de GnRh ya sea intravenoso o bien subcutáneo después de una noche de ayuno, niveles séricos de FSH y LS se toman de manera basal, antes de la aplicación del GnRH y posterior a la aplicación del mismo a los 15', 30',45', y a los 60', luego de la inyección .Utilizando RIA, una elevación del nivel de LH de 15UI/l después de la estimulación de GnRH detecta el 90% de niñas puberales sin falsos positivos, pero en niños para incrementar la especificidad el pico de LH debe alcanzar niveles mayores o iguales a 26IU/l. Se ha sugerido que la estimulación con GnRH puede realizarse solo con una determinación a los 40 minutos después de la inyección subcutánea, utilizando ensayos de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), mostrando una buena sensibilidad(88%).(7)

MAXIMAS CONCENTRACIONES BASALES DE GONADOTROPINAS Post-GnRH EN NIÑOS Y EN NIÑAS PREPUBERALES		
	HORMONA LUTEINIZANTE (IU/L) LH	HORMONA FOLICULO-ESTIMULANTE (IU/L) FSH
NIÑOS		
< 10 años	0.15	2.2
10.1-12 años	2.7	6.2
Pico post-GnRH	7.9	9.1
NIÑAS(Postpuberal)	0.1	4.4
Pico post-GnRH	5	32

***Estimulación con análogos de GnRH**

El reciente uso de agonistas de GnRH agrega una importante mejora en el diagnóstico de pubertad central, ya que el estímulo en la liberación de LH y FSH induce un incremento en esteroides gonadales, lo cual ayuda para la mejor detección de pacientes con pubertad precoz. También los agonistas de GnRH son más útiles, que el GnRH para distinguir variaciones en el desarrollo, por ejemplo telarca contra pubertad precoz central. La prueba con agonistas de GnRH demuestra que los niveles basales de LH y niveles pico de LH, son mayores después de la administración de agonistas de GnRH, siendo mayor en niñas, que en niños.(7)

***Niveles de hormonas sexuales(estrógenos y testosterona)**

Las hormonas sexuales se incrementan a valores puberales durante la pubertad precoz, pero no es específico para detección de pubertad precoz central, y su uso de manera aislada no se recomienda. Sin embargo un incremento sustancial de estrógenos o de testosterona, por arriba de los límites puberales, es sugestivo de pubertad precoz periférica.(7)

***Dehidroepiandrosterona sulfato**

Sus niveles se encuentran elevados en problemas de virilización adrenal. En la adrenarca prematura los niveles de DHEAS se encuentran elevados, mientras que los niveles de testosterona y los niveles de 17 –hidroxiprogesterona se encuentran bajos.(4)

***Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC)**

Se debe realizar si se sospecha de tumoración secretora de HCG.

***Pruebas de función tiroidea**

VI. TRATAMIENTO

QUIRÚRGICO:

Tumores de ovarios, testículos y adrenales requieren manejo quirúrgico. Los Hematomas hipotalámicos se recomienda no se resequen quirúrgicamente, ya que no crecen ni se vuelven malignos. Tumores pineales o supraselares productores de HGC se pueden tratar con radioterapia.

MÉDICO:

Se encuentra indicación de tratamiento médico si hay evidencia de reducción significativa de la talla adulta, si la menarca ocurre antes de los 6 años, si hay afección psicológica. Se utilizan drogas para el bloqueo de gonadotropinas o bloqueo de las hormonas sexuales.

Análogos de GnRH- Es el tratamiento de elección desde 1981, sólo efectivo en pubertad central. Estas moléculas son análogos del GnRH natural, realizando efectos de superagonistas en relación al GnRH. Todos los superagonistas sustituyen una glicina 6 por un D-aminoácido hidrofóbico. Existen varios agonistas usados en pediatría y los más comunes son: buserelin, desorelin, goserelin, histrelin, leuprorelin, nafarelin y triptorelin. La afinidad de los superagonistas del GnRH por el receptor es mucho mayor que el GnRH natural, in vitro presentan al unirse a los gonadotropos una liberación de LH de 15 a 100 veces más que el GnRH natural. La bioactividad de los superagonistas es dependiente de su resistencia a la degradación enzimática por las endopeptidasas en el puente 5-6, resultante de la sustitución de una D-aminoácido hidrofóbico por glicina en el sitio de unión 6.(12)

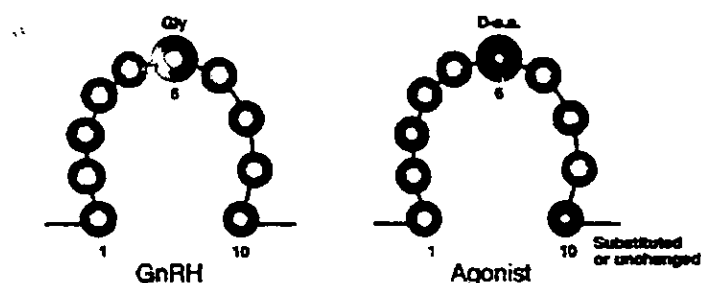


Fig. 1: Schematic structure of GnRH agonists relative to that of native GnRH

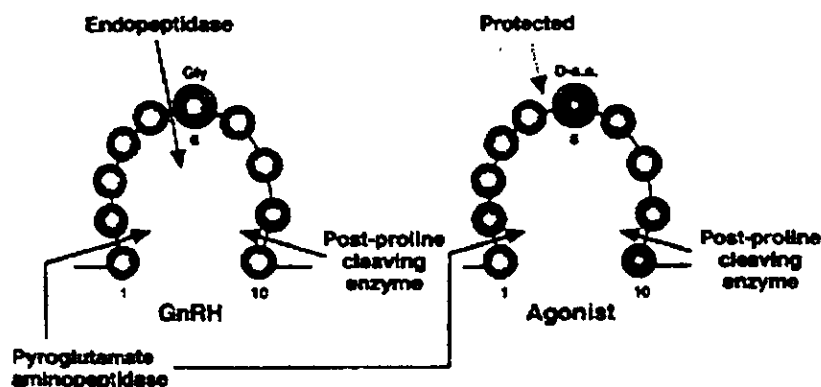


Fig. 3: Main enzymatic cleavage sites on the GnRH molecule. The 5-6 bond of the agonist molecule is protected by the substitution of a hydrophobic D-amino acid in position 6.

La secreción episódica de GnRH resulta en secreción pulsátil de gonadotropinas. La infusión constante de GnRH provoca una disminución en la respuesta de GnRH, disminuyéndola secreción de gonadotropinas. Existen modificaciones estructurales que incrementan su potencia y su efecto, con mayor afinidad a sus receptores e incrementando su resistencia a la degradación enzimática, prolongando su efectividad. La administración crónica de estos agonistas presentan de manera paradójica una regulación a la baja de los receptores de GnRH en la hipófisis, así como la desensibilización de los gonadotropos, con la inhibición de la liberación endógena de GnRH, seguida de una disminución en la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) y esteroides sexuales. Para mantener este efecto es necesaria la administración regular de análogos de GnRH, ya sea diariamente o bien administración regular de análogos de depósito. La introducción de preparaciones intramusculares de depósito, administradas de manera mensual, ha hecho posible el cambio de aplicaciones diarias a aplicaciones de manera mensual.

La supresión de los efectos de estos medicamentos, son reversibles, luego de 3 a 12 meses luego de discontinuar el tratamiento, presentando progresión clínica hacia una pubertad normal.

Debe llevarse un monitoreo estrecho para verificar que se lleve a cabo una adecuada supresión, no presentando una progresión hacia una maduración sexual secundaria, encontrándose gonadotropinas y hormonas sexuales en rangos prepuberales. Debe llevarse seguimiento de maduración esquelética, para valorar si existe aceleración de la misma, por inadecuada supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.(11)

De entre sus efectos los análogos no sólo revierten el desarrollo sexual precoz como mamas y vello púbico, sino que disminuyen la velocidad de crecimiento y la tasa de maduración ósea, evitan el cierre prematuro de las epífisis con la consecuente mejoría en la talla final y suspenden las menstruaciones cuando están presentes. La dosis de GnRH-A de depósito (Lucrin Depot) es de 0.33mg/kg cada 4 semanas.(3)

GENÉRICO	CAMBIOS ESTRUCTURALES RELATIVOS AL GnRH NATIVO		NOMBRE COMERCIAL
	Glicina 6	Glicina 10	
Buserelina	D-Ser(tBu)	N-etilamida	Suprefact
Desorelina	D-Trp	N-etilamida	
Goserelina	D-Ser(tBu)	AzaGly	Zoledex
Histerelina	D-His(Bzl)	N-etilamida	
Leuproterina	D-Leu	N-etilamida	Lupron/Enanton
Nafarelina	D-N,Ala(2)		Synarel
Triptorelina	D-Trp		Decapetil

POTENCIAS RELATIVAS DEL OS AGONISTAS DE GnRH IN VITRO		
	ENSAYO POR RADIOLIGANDO	LIBERACIÓN DE LH
GnRH	1	1
Triptorelina	10	100
Leuproterina	12	30
Desorelina	15	15

Acetato de Medroxiprogesterona.- Es un progestágeno de acción antigonadotropa marcada, que actúa a través de receptores progestéronicos y en algunos casos androgénicos. Disminuye la secreción de gonadotropinas y el tamaño de las glándulas mamarias y de los testículos, cesa la menstruación y disminuye el efecto estrogénico sobre la mucosa vaginal, tiene acción moderada sobre la progresión del vello sexual, pero no tiene efecto a nivel de crecimiento ni en la edad ósea, se usa tanto en pubertad precoz central y periférica a dosis de 10mg Vía oral y de 100mgm² IM cada 2 semanas hasta duplicar la dosis, o bien a dosis de 75 a 150 mg cada 15 a 60 días. PRESENTA EFECTOS COLATERALES COMO, AUMENTO DEL APETITO Y DEL PESO CORPORAL, RETENCIÓN HÍDRICA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, SÍNDROME DE CUSHING, EFECTO VIRILIZANTE Y SUPRESIÓN ADRENAL. Al cesar la terapia en las niñas se reestablecen los signos puberales y la menstruación.(3)

Acetato de Ciproterona- Es un esteroide sintético, el cual presenta dos acciones importantes como antiandrógeno periférico compitiendo con la testosterona en los receptores de los órganos blanco y como potente progestágeno suprimiendo la síntesis y eración de gonadotropinas hipofisarias. Su empleo inhibe las menstruaciones, disminuye el tamaño mamario y evita o disminuye el vello genital y corporal, parece ejercer algún efecto en la maduración ósea. Suprime la acción hipofisaria de ACTH produciendo inhibición del eje hipotálamo-adenohipófisis-suprarrenales, disminución del cortisol sérico y diversos grados de insuficiencia suprarrenal. Se usa en dosis que van de 60 a 100 mgm² día por vía oral.(3)

Ketoconazol-Inhibe la esteroidogénesis, y disminuye la testosterona en 48 hrs, se usa a dosis de 400 a 600 mg/día, en pubertad precoz familiar, sin embargo es potencialmente hepatotóxica

Testolactona- Es un inhibidor de aromatasa e inhibe la formación de andrógenos a estrógenos, es útil en pubertad periférica y Síndrome de McCune Albright en dosis de 20 mg/kg/día en cuatro dosis al día se puede incrementar hasta 40 mg/kg/d, de 3 a 4 semanas.(2)

VII. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la mayor parte de la literatura se refiere que los pacientes que cursan con pubertad precoz, se presentan de manera característica con un rápido crecimiento y aceleración en la edad ósea, resultando en un cierre epifisiario prematuro, que puede llevar de manera paradójica a estatura alta durante la infancia pero talla baja durante la adultez, por lo que se estudiara que efectos se tienen en la talla final,(11) en los pacientes del Hospital Infantil de México, con los diferentes tratamientos establecidos para los casos de precocidad sexual central, cualquiera que sea el tipo (adrenarca, telarca, menarca tempranas o pubertad precoz), para establecer cual es el mejor tratamiento para nuestra población, debido a la diferencia de costos en la terapéutica.

Las consecuencias de un tratamiento inadecuado en los problemas de maduración sexual precoz puede condicionar problemas de adaptación psicosocial y a largo plazo talla baja.

Existe relativamente poca experiencia en el manejo de estos padecimientos. En el caso de pubertad precoz verdadera el tratamiento de elección es el uso de análogos de GnRH de depósito, sin embargo el costo es sumamente elevado, poco se ha escrito con respecto al tratamiento de la Pubertad Precoz Verdadera y otros trastornos del desarrollo puberal y su tratamiento con otros agentes en particular con progestágenos.

En nuestra clínica la gran mayoría de los pacientes con estos trastornos han sido manejados con estos últimos agentes, sin embargo no es evidente como ha sido la evolución y si sería recomendable continuar su utilización de manera abierta.

IX. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Existen diversos grados de maduración sexual prematura, desde aquellos que no desarrollan pubertad precoz central, y no afectan la talla final de los pacientes, hasta las pubertades precoces centrales, en las que se ve afectada la talla final, por una maduración esquelética acelerada, por la producción de hormonas sexuales, con cierre epifisiario temprano y talla baja final si no reciben un tratamiento adecuado.

El tratamiento siempre irá encaminado a resolver la posible causa, cuando no existe causa tratable de manera quirúrgica, la terapéutica médica será indispensable, ya sea con medroxiprogesterona o con análogos de GnRH o bien antiandrógenos. La meta del tratamiento

Ketoconazol-Inhibe la esteroidogénesis, y disminuye la testosterona en 48 hrs, se usa a dosis de 400 a 600 mg/día, en pubertad precoz familiar, sin embargo es potencialmente hepatotóxica

Testolactona- Es un inhibidor de aromatasa e inhibe la formación de andrógenos a estrógenos, es útil en pubertad periférica y Síndrome de McCune Albright en dosis de 20 mg/kg/día en cuatro dosis al día se puede incrementar hasta 40 mg/kg/d, de 3 a 4 semanas.(2)

VII. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la mayor parte de la literatura se refiere que los pacientes que cursan con pubertad precoz, se presentan de manera característica con un rápido crecimiento y aceleración en la edad ósea, resultando en un cierre epifisiario prematuro, que puede llevar de manera paradójica a estatura alta durante la infancia pero talla baja durante la adultez, por lo que se estudiara que efectos se tienen en la talla final,(11) en los pacientes del Hospital Infantil de México, con los diferentes tratamientos establecidos para los casos de precocidad sexual central, cualquiera que sea el tipo (adrenarca, telarca, menarca tempranas o pubertad precoz), para establecer cual es el mejor tratamiento para nuestra población, debido a la diferencia de costos en la terapéutica.

Las consecuencias de un tratamiento inadecuado en los problemas de maduración sexual precoz puede condicionar problemas de adaptación psicosocial y a largo plazo talla baja.

Existe relativamente poca experiencia en el manejo de estos padecimientos. En el caso de pubertad precoz verdadera el tratamiento de elección es el uso de análogos de GnRH de depósito, sin embargo el costo es sumamente elevado, poco se ha escrito con respecto al tratamiento de la Pubertad Precoz Verdadera y otros trastornos del desarrollo puberal y su tratamiento con otros agentes en particular con progestágenos.

En nuestra clínica la gran mayoría de los pacientes con estos trastornos han sido manejados con estos últimos agentes, sin embargo no es evidente como ha sido la evolución y si sería recomendable continuar su utilización de manera abierta.

IX. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Existen diversos grados de maduración sexual prematura, desde aquellos que no desarrollan pubertad precoz central, y no afectan la talla final de los pacientes, hasta las pubertades precoces centrales, en las que se ve afectada la talla final, por una maduración esquelética acelerada, por la producción de hormonas sexuales, con cierre epifisiario temprano y talla baja final si no reciben un tratamiento adecuado.

El tratamiento siempre irá encaminado a resolver la posible causa, cuando no existe causa tratable de manera quirúrgica, la terapéutica medica será indispensable, ya sea con medroxiprogesterona o con análogos de GnRH o bien antiandrógenos. La meta del tratamiento

Ketoconazol-Inhibe la esteroidogénesis, y disminuye la testosterona en 48 hrs, se usa a dosis de 400 a 600 mg/día, en pubertad precoz familiar, sin embargo es potencialmente hepatotóxica

Testolactona- Es un inhibidor de aromatasa e inhibe la formación de andrógenos a estrógenos, es útil en pubertad periférica y Síndrome de McCune Albright en dosis de 20 mg/kg/día en cuatro dosis al día se puede incrementar hasta 40 mg/kg/d, de 3 a 4 semanas.(2)

VII. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la mayor parte de la literatura se refiere que los pacientes que cursan con pubertad precoz, se presentan de manera característica con un rápido crecimiento y aceleración en la edad ósea, resultando en un cierre epifisiario prematuro, que puede llevar de manera paradójica a estatura alta durante la infancia pero talla baja durante la adultez, por lo que se estudiara que efectos se tienen en la talla final,(11) en los pacientes del Hospital Infantil de México, con los diferentes tratamientos establecidos para los casos de precocidad sexual central, cualquiera que sea el tipo (adrenarca, telarca, menarca tempranas o pubertad precoz), para establecer cual es el mejor tratamiento para nuestra población, debido a la diferencia de costos en la terapéutica.

Las consecuencias de un tratamiento inadecuado en los problemas de maduración sexual precoz puede condicionar problemas de adaptación psicosocial y a largo plazo talla baja.

Existe relativamente poca experiencia en el manejo de estos padecimientos. En el caso de pubertad precoz verdadera el tratamiento de elección es el uso de análogos de GnRH de depósito, sin embargo el costo es sumamente elevado, poco se ha escrito con respecto al tratamiento de la Pubertad Precoz Verdadera y otros trastornos del desarrollo puberal y su tratamiento con otros agentes en particular con progestágenos.

En nuestra clínica la gran mayoría de los pacientes con estos trastornos han sido manejados con estos últimos agentes, sin embargo no es evidente como ha sido la evolución y si sería recomendable continuar su utilización de manera abierta.

IX. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Existen diversos grados de maduración sexual prematura, desde aquellos que no desarrollan pubertad precoz central, y no afectan la talla final de los pacientes, hasta las pubertades precoces centrales, en las que se ve afectada la talla final, por una maduración esquelética acelerada, por la producción de hormonas sexuales, con cierre epifisiario temprano y talla baja final si no reciben un tratamiento adecuado.

El tratamiento siempre irá encaminado a resolver la posible causa, cuando no existe causa tratable de manera quirúrgica, la terapéutica médica será indispensable, ya sea con medroxiprogesterona o con análogos de GnRH o bien antiandrógenos. La meta del tratamiento

Ketoconazol-Inhibe la esteroidogénesis, y disminuye la testosterona en 48 hrs, se usa a dosis de 400 a 600 mg/día, en pubertad precoz familiar, sin embargo es potencialmente hepatotóxica

Testolactona- Es un inhibidor de aromatasa e inhibe la formación de andrógenos a estrógenos, es útil en pubertad periférica y Síndrome de McCune Albright en dosis de 20 mg/kg/día en cuatro dosis al día se puede incrementar hasta 40 mg/kg/d, de 3 a 4 semanas.(2)

VII. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la mayor parte de la literatura se refiere que los pacientes que cursan con pubertad precoz, se presentan de manera característica con un rápido crecimiento y aceleración en la edad ósea, resultando en un cierre epifisiario prematuro, que puede llevar de manera paradójica a estatura alta durante la infancia pero talla baja durante la adultez, por lo que se estudiara que efectos se tienen en la talla final,(11) en los pacientes del Hospital Infantil de México, con los diferentes tratamientos establecidos para los casos de precocidad sexual central, cualquiera que sea el tipo (adrenarca, telarca, menarca tempranas o pubertad precoz), para establecer cual es el mejor tratamiento para nuestra población, debido a la diferencia de costos en la terapéutica.

Las consecuencias de un tratamiento inadecuado en los problemas de maduración sexual precoz puede condicionar problemas de adaptación psicosocial y a largo plazo talla baja.

Existe relativamente poca experiencia en el manejo de estos padecimientos. En el caso de pubertad precoz verdadera el tratamiento de elección es el uso de análogos de GnRH de depósito, sin embargo el costo es sumamente elevado, poco se ha escrito con respecto al tratamiento de la Pubertad Precoz Verdadera y otros trastornos del desarrollo puberal y su tratamiento con otros agentes en particular con progestágenos.

En nuestra clínica la gran mayoría de los pacientes con estos trastornos han sido manejados con estos últimos agentes, sin embargo no es evidente como ha sido la evolución y si sería recomendable continuar su utilización de manera abierta.

IX. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Existen diversos grados de maduración sexual prematura, desde aquellos que no desarrollan pubertad precoz central, y no afectan la talla final de los pacientes, hasta las pubertades precoces centrales, en las que se ve afectada la talla final, por una maduración esquelética acelerada, por la producción de hormonas sexuales, con cierre epifisiario temprano y talla baja final si no reciben un tratamiento adecuado.

El tratamiento siempre irá encaminado a resolver la posible causa, cuando no existe causa tratable de manera quirúrgica, la terapéutica médica será indispensable, ya sea con medroxiprogesterona o con análogos de GnRH o bien antiandrógenos. La meta del tratamiento

irá encaminada a realizar una supresión selectiva de la secreción de esteroides sexuales a nivel gonadal, para cesar la maduración sexual prematura, y alcanzar la talla normal esperada.(11)

Existen varios tratamientos para la pubertad precoz central, desde agentes progestacionales y análogos de GnRH, además de testolactona para pacientes con McCune Albright. Sin embargo debido a los costos, es difícil utilizar en nuestra población análogos de GnRH, por lo que se compararán los diferentes tratamientos, para determinar la efectividad de los mismos en revertir los cambios de la maduración sexual, valorando la talla alcanzada de las pacientes del Hospital Infantil de México. La utilidad de este estudio está encaminada a iniciar una terapéutica oportuna, evitando complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

X. OBJETIVO.

Describir cual ha sido la respuesta al tratamiento que ha existido en pacientes con cualquier tipo de maduración sexual precoz (telarca, menarca, adrenarca prematura y pubertad precoz), con los diversos tratamientos utilizados: medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, análogos de GnRH (acetato de leuprolide), y sus combinaciones.

XI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos a lo largo de 10 años en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido entre 1990 a 2000 que manifestaron cualquier tipo de maduración sexual temprana encontrando 750 expedientes revisados en la clínica de Maduración Sexual.

Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para registrar antecedentes familiares, antecedentes personales patológicos relacionados con la enfermedad y datos clínicos al inicio del padecimiento y su evolución hasta la pubertad.

Se buscó de manera intencionada la respuesta al tratamiento y en casos especiales el momento de progresión a pubertad precoz apoyado en datos clínicos, de laboratorio y gabinete, y la terapéutica empleada valorando el tipo de tratamiento establecido y la respuesta al mismo.

XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino.
2. Pacientes con cualquier evidencia de maduración sexual temprana, como telarca, menarca, y adrenarca prematura o pubertad precoz en edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

irá encaminada a realizar una supresión selectiva de la secreción de esteroides sexuales a nivel gonadal, para cesar la maduración sexual prematura, y alcanzar la talla normal esperada.(11)

Existen varios tratamientos para la pubertad precoz central, desde agentes progestacionales, y análogos de GnRH, además de testolactona para pacientes con McCune Albright. Sin embargo debido a los costos, es difícil utilizar en nuestra población análogos de GnRH, por lo que se compararán los diferentes tratamientos, para determinar la efectividad de los mismos en revertir los cambios de la maduración sexual, valorando la talla alcanzada de las pacientes del Hospital Infantil de México. La utilidad de este estudio está encaminada a iniciar una terapéutica oportuna, evitando complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

X. OBJETIVO.

Describir cual ha sido la respuesta al tratamiento que ha existido en pacientes con cualquier tipo de maduración sexual precoz (telarca, menarca, adrenarca prematura y pubertad precoz), con los diversos tratamientos utilizados: medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, análogos de GnRH (acetato de leuprolide), y sus combinaciones.

XI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos a lo largo de 10 años en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido entre 1990 a 2000 que manifestaron cualquier tipo de maduración sexual temprana encontrando 750 expedientes revisados en la clínica de Maduración Sexual.

Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para registrar antecedentes familiares, antecedentes personales patológicos relacionados con la enfermedad y datos clínicos al inicio del padecimiento y su evolución hasta la pubertad.

Se buscó de manera intencionada la respuesta al tratamiento y en casos especiales el momento de progresión a pubertad precoz apoyado en datos clínicos, de laboratorio y gabinete, y la terapéutica empleada valorando el tipo de tratamiento establecido y la respuesta al mismo.

XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino.
2. Pacientes con cualquier evidencia de maduración sexual temprana, como telarca, menarca, y adrenarca prematura o pubertad precoz en edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

irá encaminada a realizar una supresión selectiva de la secreción de esteroides sexuales a nivel gonadal, para cesar la maduración sexual prematura, y alcanzar la talla normal esperada.(11)

Existen varios tratamientos para la pubertad precoz central, desde agentes progestacionales, y análogos de GnRH, además de testolactona para pacientes con McCune Albright. Sin embargo debido a los costos, es difícil utilizar en nuestra población análogos de GnRH, por lo que se compararán los diferentes tratamientos, para determinar la efectividad de los mismos en revertir los cambios de la maduración sexual, valorando la talla alcanzada de las pacientes del Hospital Infantil de México. La utilidad de este estudio está encaminada a iniciar una terapéutica oportuna, evitando complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

X. OBJETIVO.

Describir cual ha sido la respuesta al tratamiento que ha existido en pacientes con cualquier tipo de maduración sexual precoz (telarca, menarca, adrenarca prematura y pubertad precoz), con los diversos tratamientos utilizados: medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, análogos de GnRH (acetato de leuprolide), y sus combinaciones.

XI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos a lo largo de 10 años en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido entre 1990 a 2000 que manifestaron cualquier tipo de maduración sexual temprana encontrando 750 expedientes revisados en la clínica de Maduración Sexual.

Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para registrar antecedentes familiares, antecedentes personales patológicos relacionados con la enfermedad y datos clínicos al inicio del padecimiento y su evolución hasta la pubertad.

Se buscó de manera intencionada la respuesta al tratamiento y en casos especiales el momento de progresión a pubertad precoz apoyado en datos clínicos, de laboratorio y gabinete, y la terapéutica empleada valorando el tipo de tratamiento establecido y la respuesta al mismo.

XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino.
2. Pacientes con cualquier evidencia de maduración sexual temprana, como telarca, menarca, y adrenarca prematura o pubertad precoz en edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

irá encaminada a realizar una supresión selectiva de la secreción de esteroides sexuales a nivel gonadal, para cesar la maduración sexual prematura, y alcanzar la talla normal esperada.(11)

Existen varios tratamientos para la pubertad precoz central, desde agentes progestacionales, y análogos de GnRH, además de testolactona para pacientes con McCune Albright. Sin embargo debido a los costos, es difícil utilizar en nuestra población análogos de GnRH, por lo que se compararán los diferentes tratamientos, para determinar la efectividad de los mismos en revertir los cambios de la maduración sexual, valorando la talla alcanzada de las pacientes del Hospital Infantil de México. La utilidad de este estudio está encaminada a iniciar una terapéutica oportuna, evitando complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

X. OBJETIVO.

Describir cual ha sido la respuesta al tratamiento que ha existido en pacientes con cualquier tipo de maduración sexual precoz (telarca, menarca, adrenarca prematura y pubertad precoz), con los diversos tratamientos utilizados: medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, análogos de GnRH (acetato de leuprolide), y sus combinaciones.

XI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos a lo largo de 10 años en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido entre 1990 a 2000 que manifestaron cualquier tipo de maduración sexual temprana encontrando 750 expedientes revisados en la clínica de Maduración Sexual.

Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para registrar antecedentes familiares, antecedentes personales patológicos relacionados con la enfermedad y datos clínicos al inicio del padecimiento y su evolución hasta la pubertad.

Se buscó de manera intencionada la respuesta al tratamiento y en casos especiales el momento de progresión a pubertad precoz apoyado en datos clínicos, de laboratorio y gabinete, y la terapéutica empleada valorando el tipo de tratamiento establecido y la respuesta al mismo.

XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino.
2. Pacientes con cualquier evidencia de maduración sexual temprana, como telarca, menarca, y adrenarca prematura o pubertad precoz en edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

XIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia de datos de maduración sexual en menores de un año de edad.
2. Pacientes del sexo masculino.
3. Pacientes con datos de pupertad precoz periférica demostrable (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores ováricos, Síndrome de McCune Albright, etc)

XIV. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Telarca prematura

- a. Crecimiento mamario antes de los 8 años de edad.
- b. Ausencia de otros caracteres sexuales secundarios (adrenarquia, menarca y pubarca).
- c. Ausencia de actividad apócrina (aparición de acné, olor sui géneris en axilas y región púbica)
- d. Velocidad de crecimiento normal (Se expresará en cm/año y se obtendrá con la talla y el tiempo transcurrido en un intervalo mínimo de 6 meses. Una velocidad inferior a 4cm/año debe considerarse patológica, de los 2 años a la pubertad se caracteriza por velocidades de crecimiento variable, de 5 a 7.5 cm por año, de los 12, 14 años 9 cm por año y a los 14 años alcanza 10.3 cm por año).
- e. Sin evidencia de talla alta (crecimiento por la percentila 97 o más de 2 desviaciones estándar).
- f. Citología vaginal con índice estrogénico <30% (se obtiene con la mitad de células intermedias más las cornificadas).
- g. Edad ósea acorde a la cronológica o +/- 2 años fuera de rango normal (comparando gráficas de edad ósea de acuerdo a edad con radiografías de mano).
- h. Estimulación con GnRH esta debe encontrarse en rangos prepuberales.
- i. Placa lateral de cráneo normal
- j. Ultrasonido pélvico con dimensiones prepuberales (Utero con diámetro mayor ≤ 34 mm y volumen ovárico $<2\text{cm}^3$).

Adrenarca prematura

- a. Aparición de pequeñas cantidades de vello púbico, vello axilar, comedones o actividad apócrina después de los 6 años.
- b. Edad ósea normal
- c. Resto del desarrollo puberal normal.

XIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia de datos de maduración sexual en menores de un año de edad.
2. Pacientes del sexo masculino.
3. Pacientes con datos de pupertad precoz periférica demostrable (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores ováricos, Síndrome de McCune Albright, etc)

XIV. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Telarca prematura

- a. Crecimiento mamario antes de los 8 años de edad.
- b. Ausencia de otros caracteres sexuales secundarios (adrenarquia, menarca y pubarca).
- c. Ausencia de actividad apócrina (aparición de acné, olor sui géneris en axilas y región púbica)
- d. Velocidad de crecimiento normal (Se expresará en cm/año y se obtendrá con la talla y el tiempo transcurrido en un intervalo mínimo de 6 meses. Una velocidad inferior a 4cm/año debe considerarse patológica, de los 2 años a la pubertad se caracteriza por velocidades de crecimiento variable, de 5 a 7.5 cm por año, de los 12, 14 años 9 cm por año y a los 14 años alcanza 10.3 cm por año).
- e. Sin evidencia de talla alta (crecimiento por la percentila 97 o más de 2 desviaciones estándar).
- f. Citología vaginal con índice estrogénico <30% (se obtiene con la mitad de células intermedias más las cornificadas).
- g. Edad ósea acorde a la cronológica o +/- 2 años fuera de rango normal (comparando gráficas de edad ósea de acuerdo a edad con radiografías de mano).
- h. Estimulación con GnRH esta debe encontrarse en rangos prepuberales.
- i. Placa lateral de cráneo normal
- j. Ultrasonido pélvico con dimensiones prepuberales (Utero con diámetro mayor \leq 34 mm y volumen ovárico <2cm³).

Adrenarca prematura

- a. Aparición de pequeñas cantidades de vello púbico, vello axilar, comedones o actividad apócrina después de los 6 años.
- b. Edad ósea normal
- c. Resto del desarrollo puberal normal.

Menarca prematura

- a. Aparición de menstruación desde el año hasta los 9 años, teniendo una duración de uno a seis años, cesando posteriormente, con ausencia del resto de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años.
- b. Desarrollo puberal normal posterior, con menstruaciones regulares a la edad de una pubertad normal.
- c. Excluir posibilidades de infección vaginal o de cervix , presencia de cuerpo extraño, neoplasia o granuloma.

Pubertad precoz central o periférica

- a. Aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años.
- b. Telarca, pubarca, menarca y adrenarquia.
- c. Actividad apócrina presente.
- d. Velocidad de crecimiento acelerado.
- e. Talla por arriba de la percentila 97 o por arriba de la talla blanco familiar.
- f. Índice estrogénico >30%
- g. Edad ósea acelerada.
- h. Curva de estimulación con GnRH en rangos puberales.
- i. Ultrasonido pélvico con dimensiones puberales (útero $\geq 35\text{mm}$ y volumen ovárico $>2\text{cm}^3$).

Se considerará respuesta exitosa al tratamiento cuando haya cese o desaparición de los caracteres sexuales prematuros con desaceleración en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética.

XV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará la captura de la información en una hoja de recolección de datos para cada una de las pacientes, con el análisis de cada uno de los expedientes clínicos analizando la información en una base de datos utilizando medidas de tendencia central, con pro medios y porcentajes los cuales se reportarán en forma gráfica.

Menarca prematura

- a. Aparición de menstruación desde el año hasta los 9 años, teniendo una duración de uno a seis años, cesando posteriormente, con ausencia del resto de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años.
- b. Desarrollo puberal normal posterior, con menstruaciones regulares a la edad de una pubertad normal.
- c. Excluir posibilidades de infección vaginal o de cervix , presencia de cuerpo extraño, neoplasia o granuloma.

Pubertad precoz central o periférica

- a. Aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años.
- b. Telarca, pubarca, menarca y adrenarquia.
- c. Actividad apócrina presente.
- d. Velocidad de crecimiento acelerado.
- e. Talla por arriba de la percentila 97 o por arriba de la talla blanco familiar.
- f. Índice estrogénico >30%
- g. Edad ósea acelerada.
- h. Curva de estimulación con GnRH en rangos puberales.
- i. Ultrasonido pélvico con dimensiones puberales (útero $\geq 35\text{mm}$ y volumen ovárico $>2\text{cm}^3$).

Se considerará respuesta exitosa al tratamiento cuando haya cese o desaparición de los caracteres sexuales prematuros con desaceleración en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética.

XV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará la captura de la información en una hoja de recolección de datos para cada una de las pacientes, con el análisis de cada uno de los expedientes clínicos analizando la información en una base de datos utilizando medidas de tendencia central, con pro medios y porcentajes los cuales se reportarán en forma gráfica.

XV. RESULTADOS

De 1990 al 2000 en la Clínica de Maduración Sexual se revisaron 750 expedientes con maduración sexual temprana, de los cuales se excluyeron 162 por presentar causas periféricas demostrables de pubertad precoz como: tumores o quistes ováricos, hiperplasias suprarrenales congénitas, síndrome de McCune Albright, hipotiroidismo, etc. Se incluyeron 162 pacientes en el estudio, cumpliendo criterios de inclusión y el resto fueron excluidos por presentar telarcas fisiológicas hasta el primer años de vida, pubarcas aisladas, y sangrados transvaginales por infección, así como por no encontrar expedientes completos, no contar con criterios de inclusión o por irregularidad en su seguimiento clínico.

De las 162 pacientes incluidas en el estudio se realizaron cinco grupos:

- A) Pacientes con pubertad precoz verdadera inicial. (n=42)
- B) Pacientes con telarca aislada que presentaron pubertad normal. (n=48)
- C) Pacientes con telarca que progresaron a pubertad precoz. (n=22)
- D) Pacientes con telarca que evolucionaron a pubertad temprana. (n=13)
- E) Pacientes con pubertad temprana. (n=37)

Del grupo A, el rango de edades de pacientes que desarrollaron pubertad precoz fue de 5 meses a 7 años con 7 meses, presentando un promedio de edad de inicio de la pubertad precoz de 3 años con 8 meses. De estas el promedio de edad en las pacientes que fueron manejadas con Medroxiprogesterona fue de 4 años con 2 meses, el promedio de edad de pacientes que fueron manejadas con acetato de Leuprolide fue de 3 años con 3 meses.

Del grupo B de telarcas aisladas que progresaron a pubertad normal, la edad promedio de inicio fue de 1 año con 2 meses, la edad promedio de inicio del manejo con Medroxiprogesterona fue de 1 año con 8 meses, mientras que la edad promedio de aquellas pacientes sin tratamiento fue de 1 año con 4 meses.

Del grupo C de telarcas que progresaron a pubertad precoz, la edad promedio de aparición de las telarcas con progresión posterior fue de 1 año con 4 meses, observando que la edad de inicio de la pubertad precoz fue a los 5 años con 4 meses. El tiempo de progresión de la aparición de la telarca a la pubertad precoz, tuvo en promedio un periodo de 4 años. El promedio de edad al inicio del tratamiento con Medroxiprogesterona fue a los 3 años con 2 meses.

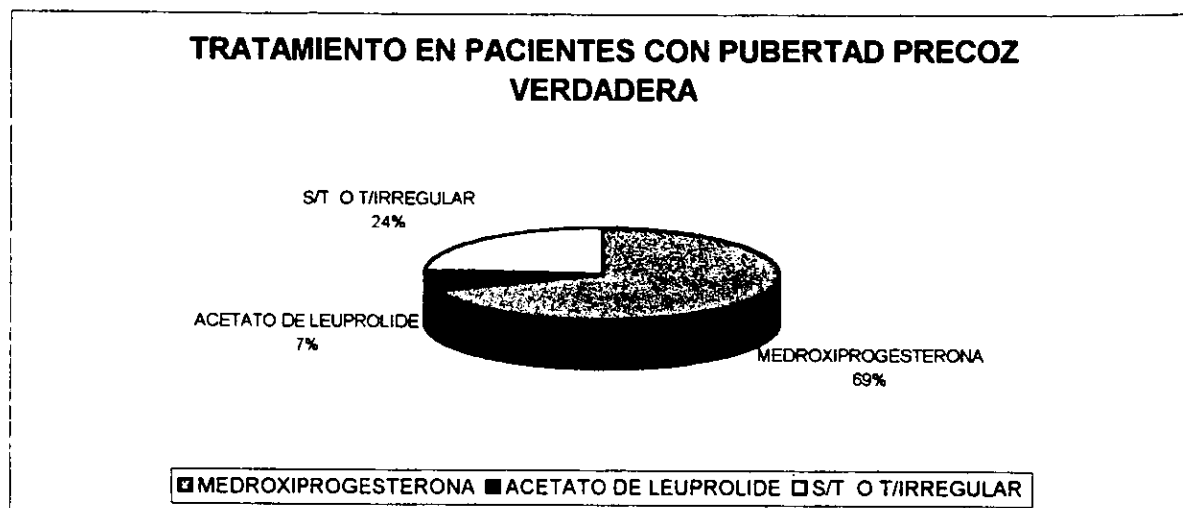
Del grupo D de telarcas que progresaron a pubertad temprana, la edad promedio inicial de la telarca fue a los 3 años, mientras que la edad de inicio del tratamiento con Medroxiprogesterona fue a los 3 años con un mes.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIFERENTES GRUPOS DE TELARCAS		
TIPO DE TELARCA	TIPO DE TRATAMIENTO	No. PACIENTES
AISLADA	C/MEDROXIPROGESTERONA	16
	S/TRATAMIENTO	32
AISLADA Q/PROGRESA A PUB. TEMPRANA	C/MEDROXIPROGESTERONA	5
	S/TRATAMIENTO	8
	TOTAL	51

Tabla 1

Del grupo E de pacientes con pubertad temprana el promedio de edad de aparición fue a los 6 años con 5 meses, mientras que el promedio de edad al comenzar con el tratamiento con Medroxiprogesterona fue a los 6 años.

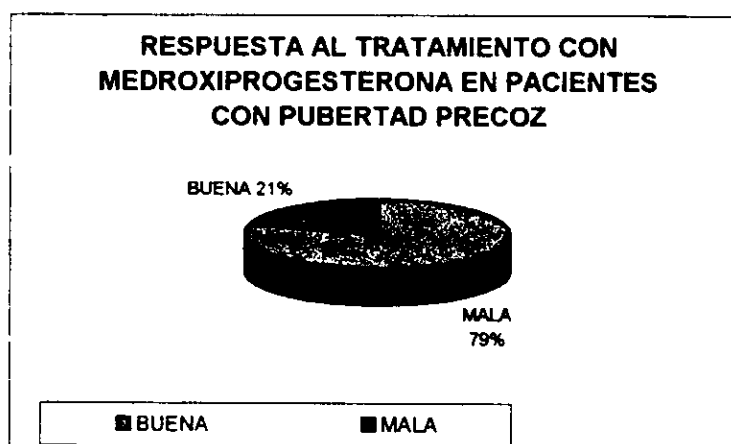
En cada uno de los grupos se valoró la respuesta al tratamiento, ya fuera con medroxiprogesterona, con análogos de GnRH y acetato de Ciproterona , o bien si no tuvieron ningún tratamiento.



Gráfica 1

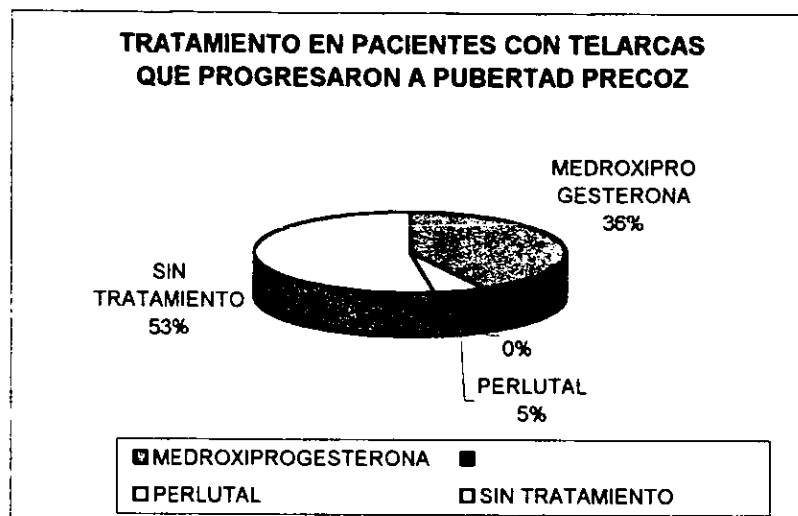
Del grupo A de pacientes con pubertad precoz verdadera 6 pacientes (14%), tenían antecedente de cursar con daño neurológico (un paciente con astrocitoma, dos con retraso en el desarrollo psicomotor, 2 con Lennox Gastaut y 1 con Toxoplasmosis congénita) y el resto sin patología de base. Todas las pacientes con daño neurológico presentaron falla al tratamiento. Del total de las pacientes con pubertad precoz el 69% recibieron tratamiento con Medroxiprogesterona (Depoprovera) observando, de estas falla terapéutica en 79% de los casos con rápida progresión a pubertad precoz, (ver gráfica 1) mientras que el resto no presentaron progresión puberal . Del total de las pacientes el 7% de recibieron acetato de leuprolide (Lucrin) con adecuada respuesta terapéutica en el 100% de las pacientes que lo utilizaron. (ver tabla 2-gráfica 2)

Gráfica 2



TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ VERDADERA	
TIPO DE TRATAMIENTO	No. PACIENTES
MEDROXIPROGESTERONA	29
ACETATO DE LEUPROLIDE	3
S/T O T/IRREGULAR	10
TOTAL	42

Tabla 2



Gráfica 3

Del grupo integrado por las telarcas, con un total de 83 pacientes (ver tabla 1), el grupo B de 48 pacientes con telarca aislada que progresaron a pubertad normal, el 33% fue manejado con Medroxiprogesterona, y el resto no recibió tratamiento alguno.

Del grupo C de 22 pacientes con telarca que progresaron a pubertad precoz, el 36% recibieron Medroxiprogesterona, el 5% recibió Perlutal, el 14% recibió tratamiento irregular y el 45% no recibió ningún tratamiento. (ver gráfica 3-tabla 3)

Tabla 3

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TELARCAS QUE PROGRESARON A PUBERTAD PRECOZ	
TIPO DE TRATAMIENTO	No. PACIENTES
MEDROXIPROGESTERONA	8
PERLUTAL	1
SIN TRATAMIENTO	10
CON TX/IRREGULAR	3
TOTAL DE PACIENTES	22

El grupo D de pacientes con telarca que evolucionaron a pubertad temprana, el 41% fue manejado con Medroxiprogesterona presentando buena respuesta terapéutica, 35% con falla al tratamiento y 24% no recibieron ningún tipo de tratamiento

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MEDROXIPROGESTERONA EN PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA

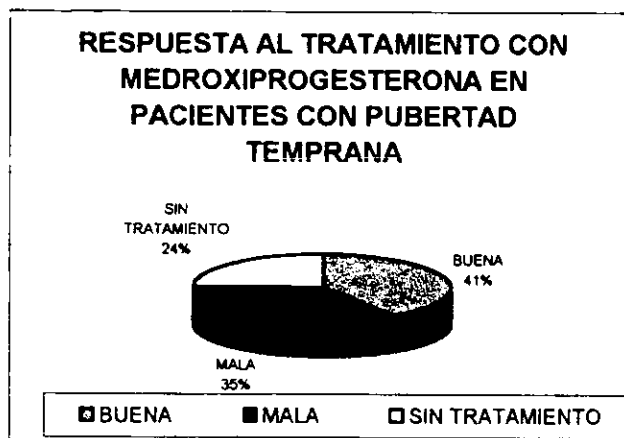
26

TIPO DE RESPUESTA	No. PACIENTES
BUENA	15
MALA	13
SIN TRATAMIENTO	9
TOTAL	37

Tabla 4

Del grupo E de pacientes que presentaron pubertad temprana, de 37 pacientes, 41% recibieron tratamiento con Medroxiprogesterona, mostrando respuesta favorable al mismo, 35% que recibieron el mismo tratamiento presentaron falla terapéutica, y el 24 % no recibieron tratamiento. (ver tabla 4-gráfica 4)

Gráfica 4



XVI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el estudio de nuestra población pudimos evaluar la edad de inicio de las pubertades precoces y las edades de inicio del tratamiento: se observó un amplio rango de edades para su presentación, llamando la atención que la edad inicial en promedio es de 3 años con 8 meses, y que el tratamiento por lo general se inició en promedio hasta los 4 años 2 meses. Los tratamientos que utilizados, fueron la medroxiprogesterona y los análogos de GnRH, específicamente el acetato de leuprolide. Si bien por los costos de los análogos de GnRH, un porcentaje muy pequeño de nuestra población puede utilizarlos, aunque son el tratamiento de elección. En nuestra población observamos que la falla al tratamiento con medroxiprogesterona es muy elevado, aproximadamente 79%.

Las pacientes que progresaron a pubertad temprana cerca del 62% no recibió ningún tipo de tratamiento, mientras que el restante 38%, se manejó con medroxiprogesterona, observando que en nuestra población el 8% progreso a pubertad temprana. El 78% de las pacientes con, telarcas progresaron a pubertad normal, la edad de aparición promedio fue de un año con 2 meses, y aunque en el 33% de los casos se dio tratamiento, la evolución fue la misma.

En el caso de las pubertades tempranas, inicialmente se consideró lo expuesto en la literatura que el promedio de edad para aparición de pubertades tempranas en las niñas afro-americanas se consideran desde los 6 años, mientras que en las caucásicas desde los 7 años, y observamos en nuestra población que las pubertades tempranas se presentaron en promedio a los 6 años 5 meses, que solo el 42% recibió tratamiento con medroxiprogesterona con buena respuesta y solo 38 % presentaron falla al tratamiento.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MEDROXIPROGESTERONA EN PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA

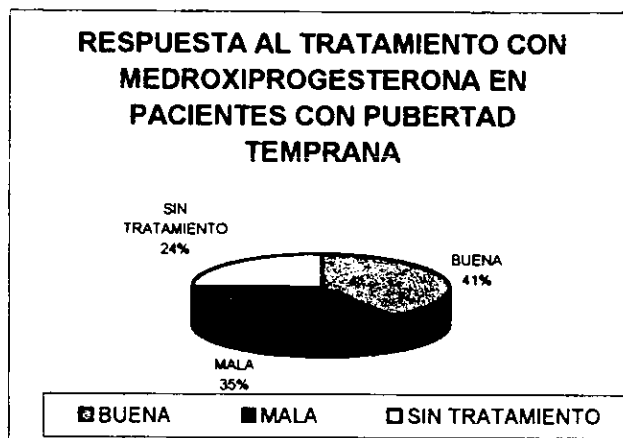
26

TIPO DE RESPUESTA	No. PACIENTES
BUENA	15
MALA	13
SIN TRATAMIENTO	9
TOTAL	37

Tabla 4

Del grupo E de pacientes que presentaron pubertad temprana, de 37 pacientes, 41% recibieron tratamiento con Medroxiprogesterona, mostrando respuesta favorable al mismo, 35% que recibieron el mismo tratamiento presentaron falla terapéutica, y el 24 % no recibieron tratamiento. (ver tabla 4-gráfica 4)

Gráfica 4



XVI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el estudio de nuestra población pudimos evaluar la edad de inicio de las pubertades precoces y las edades de inicio del tratamiento; se observó un amplio rango de edades para su presentación, llamando la atención que la edad inicial en promedio es de 3 años con 8 meses, y que el tratamiento por lo general se inició en promedio hasta los 4 años 2 meses. Los tratamientos que utilizados, fueron la medroxiprogesterona y los análogos de GnRH, específicamente el acetato de leuprolide. Si bien por los costos de los análogos de GnRH, un porcentaje muy pequeño de nuestra población puede utilizarlos, aunque son el tratamiento de elección. En nuestra población observamos que la falla al tratamiento con medroxiprogesterona es muy elevado, aproximadamente 79%.

Las pacientes que progresaron a pubertad temprana cerca del 62% no recibió ningún tipo de tratamiento, mientras que el restante 38%, se manejó con medroxiprogesterona, observando que en nuestra población el 8% progreso a pubertad temprana. El 78% de las pacientes con, telarcas progresaron a pubertad normal, la edad de aparición promedio fue de un año con 2 meses, y aunque en el 33% de los casos se dio tratamiento, la evolución fue la misma.

En el caso de las pubertades tempranas, inicialmente se consideró lo expuesto en la literatura que el promedio de edad para aparición de pubertades tempranas en las niñas afro-americanas se consideran desde los 6 años, mientras que en las caucásicas desde los 7 años, y observamos en nuestra población que las pubertades tempranas se presentaron en promedio a los 6 años 5 meses, que solo el 42% recibió tratamiento con medroxiprogesterona con buena respuesta y solo 38 % presentaron falla al tratamiento.

XVII. CONCLUSIONES

Las pacientes con pubertad precoz verdadera deben recibir el tratamiento de elección que son los análogos de GnRH, para inducir una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, con el fin de detener la maduración esquelética y frenar la aparición y progresión de caracteres sexuales secundarios. Esto se corroboró en el caso de nuestras pacientes en las cuales el 100% de niñas que fueron tratadas con Lucrin respondieron favorablemente al tratamiento.

El tratamiento con medroxiprogesterona utilizado por muchos años para el manejo de la Pubertad Precoz Verdadera en nuestras pacientes mostró pocas ventajas ya que la pubertad no pudo ser frenada en el 80% de las pacientes que recibieron este tratamiento.

Por otra parte el uso de la medroxiprogesterona de manera oportuna en los casos de telarca aislada podrían eventualmente evitar progresión hacia pubertad precoz.

Se puede observar que el tiempo de progresión a pubertad precoz, en las telarcas aisladas, tiene un lapso promedio de 4 años.

Tal y como se ha referido por Hermann-Giddes en la literatura, la edad de inicio de la pubertad se presenta de manera más temprana, en nuestro estudio, consideramos que la pubertad temprana inicia en algunos casos de los 6 a los 8 años de edad con maduración de caracteres sexuales secundarios de manera lenta y progresiva. En nuestra población el 23% presentan esta tendencia, observando que de esas 37 pacientes el 40% tuvieron tratamiento con medroxiprogesterona y el 35% no tuvieron tratamiento, por lo que la falla terapéutica y progresión puberal secundaria, solo ocurrió en el 35% de nuestra población.

En nuestra serie se clasificaron 48 pacientes con telarca prematura aislada de las cuales el 33% habían recibido tratamiento con medroxiprogesterona; el resto no habían recibido tratamiento o este había sido irregular. Por definición ninguna de estas 48 pacientes progresaron a pubertades precoces o tempranas. Del grupo de pacientes con telarca prematura que evolucionaron a pubertad precoz el 36 % habían recibido tratamiento con medroxiprogesterona y en el resto el tratamiento fue irregular o no se dio. De tal manera que los resultados sugieren que la evolución de ambos grupos es similar con y sin tratamiento con medroxiprogesterona.

Toda paciente que inicie con telarca aislada debe llevar un seguimiento estrecho con revisiones periódicas y controles de curvas de GnRH y edades óseas seriadas para evaluar el momento exacto en el que se progresa a pubertad precoz con el fin de iniciar tempranamente el tratamiento.

XVIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1)Emans J,Laufer M, Goldstein D. Precocious Puberty. Pediatric and Adolescent Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins. 1997, 4th edition:141-62.
- 2)Colaco P.Precocious Puberty.Indian J Pediatr 1997; 64: 165-75.
- 3)Ajuria-Gottwald M ,Dorantes-Alvarez LM:Pubertad normal y maduracion sexual precoz en niñas.Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1979 a 1997.Bol Med Hosp Infant Mex 1999; 56:401-9.
- 4)Díaz A.Danon M:Recent advances in the diagnosis and treatment of precocious puberty.Indian J Pediatr 2000; 67(3): 211-15.
- 5)Oerter Klein K:Editorial:Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84(2): 411-14.
- 6)Kaplowitz P, Oberfield S,et al:Reexamination of the age for defining when puberty is precocious in girls in the United States:Implications for evaluation and treatment.Pediatrics 1999;104:936-41.
- 7)Iughetti L, Predieri B, et al.Diagnosis of Central Precocious Puberty:Endocrine Assesment. J Ped Endocrinol Metab 2000;13:709-15.
- 8)Root A:Precocious puberty.Pediatr Rev 2000;21:10-19.
- 9)Bradshaw,K:Diagnosing and treating precocious puberty.Hospital Medicine 1997;33:44-9.
- 10)Kulin H, Müller J:The biological aspects of puberty.Pediatr Rev 1996;17:75-86.
- 11)Wheeler M , Styne D:Diagnosis and Management of Precocious Puberty.Pediatrics Clinics of North America 1990 ; 37(6) :1255-71.
- 12)Lahlou N,et al:Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonist: clinical im'placations in pediatrics J Ped Endocrinol Metab 2000;13:723-37.
- 13)Goodpasture J, Ghai K, et al. Potential of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in the diagnosis of pubertal disorders in girls. Clin Obst Gynecol; 36:773-85.
- 14)Lebrethon M,Bourguignon JP:Management of central isosexual precocity:diagnosis, treatment ,outcome.Curr Opin Pediatr 2000,12:394-99.

- 15) Ibáñez L, Potau N, Corrascosa A, et al. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty :evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* 1997;67:849-55.
- 16) Blondell R, Foster M: Disorders of Puberty. *Am Fam Physician* 1999;60:209-24.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA