

11253  
2

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"**

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GONADOTROPINAS  
POSTERIOR AL ESTÍMULO CON ACETATO DE  
LEUPROLIDE EN NIÑAS CON EVIDENCIA DE  
MADURACIÓN SEXUAL PRECOZ.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA  
PRESENTA:**

**DRA. MARÍA LOLA LEVIA VISCARRA**

**TUTOR:  
DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO**

**ASESORES:  
DR. LUIS MIGUEL DORANTES  
DRA. LETICIA GARCIA**

**MÉXICO, D.F.**

**SEPTIEMBRE-2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

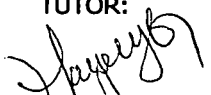
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GONADOTROPINAS  
POSTERIOR AL ESTÍMULO CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN  
NIÑAS CON EVIDENCIA DE MADURACIÓN SEXUAL PRECOZ.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA  
PRESENTA:

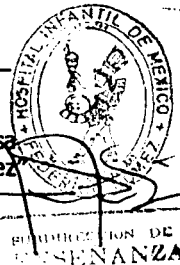
DRA. MARÍA LOLA EVIA VISCARRA

TUTOR:



---

DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO  
Médico Investigador Adscrito al  
Departamento de Endocrinología Pediátrica  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE-2002

2002

**DEDICADO :**

**A MIS PADRES Y HERMANOS.**

*Sin ustedes este sueño no sería realidad.*

**A BOLIVIA.**

*Mi preciosa patria de lucha y sentimiento.*

**A LUIS.**

*Por todo su apoyo.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A MIS ADCRITOS:**

**DR. LUIS MIGUEL DORANTES**

**DRA. NINEL COYOTE**

**DRA. LETICIA GARCIA**

*Por brindarme toda su sabiduría.*

### **A LA DRA. NAYELI GARIBAY NIETO**

*Quien ha sembrado en mí el interés por "saber" cada día más.*

### **A LOS QUIMICOS DEL LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.**

*Por toda su ayuda.*

Envío a la Dirección General de Bibliotecas  
INAM a difundir en formato electrónico el contenido  
de mi trabajo recepcionado.

NOMBRE: María Lola Euz.  
Uiscarra

FECHA: 26 Septiembre 2002

FIRMA: [Firma]

## **INDICE**

<b>I.</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>III.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>V.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>10</b>
<b>VI.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>VII.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>VIII.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>40</b>
	<b>APÉNDICE N. 1.....</b>	<b>42</b>
	<b>APÉNDICE N. 2.....</b>	<b>47</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>
<b>X.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>54</b>

# **EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GONADOTROPINAS POSTERIOR AL ESTÍMULO CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN NIÑAS CON EVIDENCIA DE MADURACIÓN SEXUAL PRECOZ.**

## **I. MARCO TEORICO**

### ***A. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.***

La maduración sexual precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas. Actualmente se está realizando una reevaluación sobre este concepto y las nuevas propuestas mencionan que la edad límite para el desarrollo de pubertad fisiológica son 7 años en niñas blancas y 6 años en niñas afroamericanas. (1,2) Algunos autores mencionan que se requieren de varios criterios diagnósticos, más que una edad límite. (3,4) El consenso actual a nivel mundial es seguir considerando los 8 años como punto de corte.

El desarrollo puberal fisiológico femenino se inicia con telarca. El diagnóstico diferencial entre telarca prematura aislada y pubertad precoz central o dependiente de gonadotropinas se realiza evaluando las manifestaciones clínicas de actividad de las hormonas sexuales y mediante una prueba laboratorial que permite estimular las células gonadostáticas hipofisarias aplicando factor liberador de gonadotropinas (GnRH) y realizando posteriormente mediciones de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E2). (5,6) Esta prueba se considera como el estándar de oro, no obstante, actualmente existe carencia de GnRH a nivel mundial y por lo tanto no se puede realizar el diagnóstico definitivo de pubertad precoz central, aún cuando desde el punto de vista clínico y de imagen existan datos que sugieran fuertemente el diagnóstico.

Aunque hay algunas publicaciones sobre el uso de acetato de leuprolide, un análogo de GnRH, para el diagnóstico de trastornos puberales, (7,8,9) no hay un estudio que compare la repuesta al estímulo con este análogo en pacientes con pubertad precoz central y telarca prematura. La propuesta de este estudio es utilizar acetato de leuprolide, para establecer el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz central y telarca prematura.

## ***B. ANTECEDENTES.***

El primer evento que caracteriza el patrón de secreción puberal de gonadotropinas es el incremento en la pulsatilidad y amplitud del GnRH desde el hipotálamo, lo cual estimula la liberación de las hormonas LH y FSH en la hipófisis (Apéndice 2 - Figura 1). A su vez ambas hormonas inducen la maduración de las gónadas, las cuales producen hormonas sexuales y estas son las responsables de la aparición de los caracteres sexuales secundarios. (6)

### ***TELARCA PRERMATURA AISLADA.***

El desarrollo mamario antes de los 8 años se considera precoz. La telarca prematura aislada se define como el desarrollo mamario en ausencia de otros signos de pubertad, ausencia de aceleración en la velocidad de crecimiento o aceleración de la maduración esquelética; la telarca neonatal fisiológica, que no involuciona en los primeros 10 meses, también se incluye en este grupo.

Es más común en niñas menores de 2 años. Las glándulas mamarias pueden crecer hasta 4 cm. aproximadamente, pero generalmente no hay cambios en el pezón o la areola. Las modificaciones estrogénicas vaginales son ligeras. El E2 en



suero también puede estar ligeramente elevado. (10) Los valores basales de LH y FSH son normales, la respuesta a GnRH es prepuberal pero algunos autores han reportado que la respuesta de la FSH al estímulo es mayor que en pacientes prepúberes sin telarca prematura. (11)

La causa de la telarca ha sido atribuida a alteración en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónadal, con una secreción mayor de FSH e hipersensibilidad periférica a las hormonas sexuales. Generalmente esta alteración involuciona de manera espontánea, sin embargo puede existir en estas pacientes progresión a pubertad precoz en cualquier momento de su evolución. (12)

### **TELARCA PREMATURA EXAGERADA.**

Es una variante de la telarca prematura y se caracteriza por la presencia de telarca antes de los 8 años con signos estrogénicos sistémicos tales como; edad ósea acelerada, crecimiento acelerado pero con ausencia de otros caracteres sexuales secundarios. (9) En estas pacientes el patrón de secreción de gonadotropinas es prepuberal.

### **PUBERTAD PRECOZ VERDADERA O CENTRAL.**

Es el desarrollo de pubertad, fisiológicamente normal pero a una edad cronológica más temprana debida a estimulación pulsátil por el GnRH hipotalámico con secreción episódica de gonadotropinas. (6)

En las niñas en el 90% de los casos son debidos a pubertad precoz idiopática el resto es debida a múltiples causas, tales como enfermedades cerebrales, lesiones ocupativas, secundarias a malformaciones congénitas, lesiones infiltrativas, secuelas

de infecciones o agresiones traumáticas. Es importante recalcar que algunas causas de pubertad precoz periférica pueden producir pubertad precoz central secundaria al estímulo persistente de los esteroides sexuales sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. (10)

Entre las causas de pubertad precoz periférica se encuentran tumores ováricos, enfermedades suprarrenales, quistes ováricos foliculares, tumores productores de gonadotropinas, hipotiroidismo primario y alteraciones iatrogénicas por uso prolongado de cremas estrogénicas, estrógenos orales y también se han descrito alimentación con cierto tipo de carnes u hortalizas, contacto con derivados del DDT y seralenonas (13)

### **MÉTODOS DE MEDICIÓN DE GONADOTROPINAS**

La determinación de las gonadotropinas en pacientes con PPC es indispensable en la confirmación del diagnóstico y para el monitoreo durante el tratamiento ya que permite modificar adecuadamente las medidas terapéuticas. Por este motivo muchos autores se han preocupado por describir métodos más sensibles en la determinación de estas hormonas.

El método de radioinmunoanálisis (RIA), utilizado hasta hace algunos meses en el Laboratorio de Endocrinología Pediátrica de nuestra Institución, utiliza un anticuerpo policlonal simple. Los ensayos de inmunoradiométricos (IRMA) desde 1980 utilizan anticuerpos monoclonales que reconocen la hormona LH o FSH. Los niveles de LH más bajos que el método RIA logra identificar es de 0.5 a 2 UI/L y por IRMA son de 0.1 a 0.5 UI/L. En los últimos años se ha aceptado que el método de inmunoquimioluminiscencia (ICMA) es un método ultrasensible que no requiere de un etiquetador radioactivo y utiliza dos anticuerpos monoclonales para reconocer la subunidad  $\beta$  de LH o FSH, lo que le permite medir valores de LH tan bajos como 0.01 UI/L.(34,35)

### **PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON GnRH.**

La estimulación con GnRH natural es considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de pubertad precoz central y resulta útil para poder comparar el uso de los análogos de GnRH y su respuesta. Se realiza administrando un bolo de 100 mcg de GnRH con determinaciones de LH, FSH y E2 basal y a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la inyección. (Apéndice 1 - Tabla 2 y 3, Apéndice 2 - Figura 2) (10,14,15)

La respuesta postestimulación en la etapa puberal marca picos en los niveles de LH en forma significativa con respecto a los de FSH. Utilizando RIA, un pico de LH de 15 UI/L se detecta en el 90% de las niñas en la pubertad sin falsos positivos. (Apéndice 1 - Tabla N.1) Además de que una relación postestímulo de LH/FSH de 0,7 y 1 en niñas y niños respectivamente puede ser útil para identificar cambios tempranos de pubertad. (11,14) Estos valores varían en relación al método utilizado, con Fluoroinmunometría (IFMA) valores mayores de 6.9 IU/L distinguen etapas puberales; por medio de ICMA un pico de LH en 5 IU/L ya se considera puberal (14, 35)

Así mismo, los valores pico de LH y FSH han sido evaluados según el estadio de Tanner del desarrollo puberal. Estos valores representan puntos críticos para la evaluación de los cambios hormonales en pacientes prepúberes y en pacientes con pubertad precoz. (14,16) (Apéndice 1 - Tabla N.3)

### **ANÁLOGOS DE GnRH: ACETATO DE LEUPROLIDE.**

El acetato de leuprolide es una molécula análoga al GnRH natural. Algunos autores han denominado a los análogos de GnRH como superagonistas debido a que

tienen un efecto mayor que el GnRH natural; esta cualidad es conferida por sus diferencias químicas. La diferencia radica en la sustitución de glicina por ácido amino D hidrofóbico en la posición 6, además el grupo de glicina en la posición 10 es sustituido por N-etilamida; pero este cambio no es necesario para la actividad superagonista. Los aminoácidos 1 y 5 son necesarios para la preservación del efecto agonista. Los análogos son más afines a los receptores de GnRH y el leuprolide libera LH 30 veces más que el GnRH natural. (17)

El uso de los agonistas de GnRH puede proporcionar ventajas en el diagnóstico de trastornos puberales debido a su prolongada acción en la liberación de LH y FSH que induce además un aumento de los esteroides gonadales (E2 fundamentalmente), aportando datos doblemente importantes. Esta doble información es útil para la mejor identificación de PPC en forma temprana y oportuna. (14)

### **UTILIZACION DE ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL DIAGNOSTICO DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

La existencia de estudios a este respecto es escasa. Desde 1994 no existen nuevas referencias bibliográficas del uso de acetato de leuprolide en pruebas diagnósticos para pubertad precoz.

Garibaldi y colaboradores realizaron un estudio en 7 pacientes menores de 2.5 años con telarca exagerada, 6 pacientes con adrenarquia prematura y 21 con pubertad precoz central. Se les realizó prueba de estimulación con acetato de leuprolide a 20 mcg/Kg por vía subcutánea y se les determinó niveles de LH, FSH y E2 basal y de 1-24 horas posterior a la administración del análogo de GnRH. Los valores basales y pico en el grupo de telarca exagerada y adrenarquia precoz fue similar; la respuesta pico postestimulación de LH fue  $5.5 \pm 1.1$  vs  $2.4 \pm 0.5$  UI/L, las niñas con telarca exagerada mostraron un pico de FSH  $>41 \pm 9$  vs  $14 \pm 3$  UI/L,

( $p < 0.01$ ) y E2 de  $243 \pm 40$  vs  $37 \pm 6$  pmol/L, ( $p < 0.001$ ). El pico de LH postestímulo con acetato de leuprolide tuvo una respuesta mayor en el grupo de pubertad precoz central ( $68 \pm 17$  UI/L) en relación a las pacientes con telarca exagerada y también una mayor respuesta pico de E2 ( $648 \pm 58$  pmol/L) pero los valores de FSH fueron similares. Por lo tanto las niñas con telarca exagerada muestran secreción exagerada de E2 y FSH, demostrada con la estimulación con el análogo de GnRH, esto probablemente produce las manifestaciones estrogénicas observadas en estas pacientes. (9)

Ibañez y colaboradores en 1994 realizaron un estudio comparativo del uso de GnRH y acetato de leuprolide en el diagnóstico de trastornos puberales. Incluyeron 32 pacientes (11 varones y 21 mujeres) con datos de desarrollo mamario precoz, pubertad precoz central y retraso puberal. Se seleccionaron un grupo testigo prepuberal y otro puberal. Después de 6 meses de seguimiento distribuyeron a los pacientes en dos grupos: pubertad progresiva y no progresiva. Posteriormente realizaron la prueba de estimulación administrando un bolo de 500 mcg de acetato de leuprolide por vía subcutánea y posteriormente se tomaron determinaciones de LH, FSH y E2 a las 3, 6 y 24 horas. Además a todos se les realizó prueba de estimulación con GnRH administrándoles 100 ug IV y se determinaron LH, FSH y E2 a los 10, 20, 30 y 60 minutos postestimulación. Las pacientes del grupo de pubertad progresiva tuvieron niveles pico más elevados de LH posterior al estímulo con acetato de leuprolide que con GnRH ( $13.1 \pm 0.2$  vs  $7.3 \pm 0.9$  UI/L;  $p < 0.003$ ); las niñas del grupo de pubertad no progresiva y el grupo control prepuberal tuvieron un pico de LH y FSH similares después de ambas pruebas ( $3.3 \pm 0.2$  vs  $3.1 \pm 0.4$ , y  $1.5 \pm 0.1$  vs  $1.8 \pm 0.4$  respectivamente). Los niveles pico postestimulación de FSH en los grupos de pubertad progresiva, pubertad no progresiva y prepuberal fueron significativamente más altos con acetato de leuprolide que con GnRH pero sin diferencias significativas entre los grupos. (Apéndice 2- Figura 3) Los ensayos hormonales se realizaron con mediciones directas por RIA. El grupo con pubertad progresiva tuvo valores pico de  $LH \geq 8$  mUI/ml después de la estimulación con acetato de leuprolide y esta invariablemente se acompañó de una respuesta de E2

$\geq 150$  pg/dL. Esta misma respuesta se observó en pacientes con pubertad normal. (Apéndice 1- Tabla N.4) Este estudio demostró que la estimulación con acetato de leuprolide produce niveles sanguíneos más elevados de LH y FSH que con el propio GnRH natural. El pico de LH postestimulo en el grupo de pubertad progresiva y los controles puberales fue a las 3 horas; en cambio la respuesta gonadal pico con secreción de E2 se observa a las 24 horas. Los pacientes prepuberales mostraron el pico de LH entre las 3 y 6 horas.(7)

En la literatura no hay reportes realizados con método de ICMA.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

En la Clínica de Maduración Sexual del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México fueron encontrados, entre 1970 y 1982, 98 casos de maduración sexual precoz, de los cuales 50% correspondió al período comprendido entre 1979 y 1982. Este aumento se produjo a expensas de telarca prematura y pubertad precoz central. En los años 1983-1997 se presentaron 826 casos, de los cuales 427 se presentaron entre los años 1993 y 1997. (18) De la serie anterior se realizó un estudio de cohorte histórica, en la cual se valoró cual había sido la evolución de estas pacientes. Se contó con seguimiento completo hasta la etapa de la pubertad en 160 pacientes. De las 160 pacientes el 26% tenía diagnóstico inicial de pubertad precoz. El 29% mostró diagnóstico inicial de telarca prematura aislada permaneciendo con este diagnóstico y manifestando pubertad fisiológica normal. El 22% de las pacientes manifestaron telarca prematura aislada con evolución a pubertad precoz en un período aproximado de 4 años posterior al inicio de la telarca. (19)

La telarca prematura aislada no requiere tratamiento inmediato. En estas pacientes se recomienda seguimiento con vigilancia hasta el momento de la pubertad y se valora si en algún momento existe progresión a pubertad precoz. En los casos en los que se comprueba desde un inicio el diagnóstico de PPC es indispensable

iniciar tratamiento con el fin de evitar efectos adversos, tales como talla menor a la esperada y problemas de adaptación psicosocial. (20)

La prevalencia de maduración sexual precoz ha incrementado significativamente en los últimos años, como ya ha sido documentado en estudios realizados entre 1970 y el año 2000 en el Departamento de Endocrinología. (18,19) Por lo tanto la necesidad de un adecuado diagnóstico es muy importante para diferenciar la telarca prematura y pubertad precoz central.

La prueba considerada como el estándar de oro en el diagnóstico de pubertad precoz central es la estimulación de la secreción de gonadotropinas con GnRH. Dada la dificultad actual para acceder al GnRH, resulta indispensable utilizar otros agentes como los análogos del GnRH e intentar estandarizar esta prueba con el fin de establecer el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz central y los otros tipos de maduración sexual precoz, tales como telarca aislada y exagerada.

### **III. HIPÓTESIS**

#### **1. HIPOTESIS NULA**

El patrón de respuesta de secreción de gonadotropinas posterior al estímulo con acetato de leuprolide es igual en el grupo de pacientes con diagnóstico clínico de telarca prematura y pubertad precoz central.

#### **2. HIPOTESIS ALTERNAS**

- A. El acetato de leuprolide induce una respuesta de secreción de gonadotropinas de tipo puberal en pacientes con pubertad precoz central.
- B. El acetato de leuprolide induce una respuesta de secreción de gonadotropinas de tipo prepuberal en pacientes con diagnóstico de telarca prematura y telarca exagerada.
- C. El acetato de leuprolide induce una respuesta de secreción de gonadotropinas puberal en niñas con pubertad fisiológica.

D. El acetato de leuprolide induce una respuesta prepuberal en niñas en etapa prepuberal.

#### **IV. OBJETIVOS.**

##### ***a. OBJETIVO GENERAL.***

Comparar el tipo de respuesta de secreción de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico clínico de telarca prematura (aislada o exagerada) y pacientes con diagnóstico clínico de pubertad precoz central.

##### ***b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.***

1. Evaluar las respuesta a la estimulación con acetato de leuprolide en niñas con, telarca prematura aislada, telarca prematura exagerada y pubertad precoz central mediante método de RIA e ICMA.
2. Determinar los rangos de respuesta de LH, FSH y E2 posterior al estímulo con acetato de leuprolide en diferentes estadios clínicos de maduración sexual (Estadios de Tanner) en niñas sanas mediante método de RIA e ICMA.

#### **V. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El trabajo de investigación es de tipo analítico, transversal y comparativo.



## **1. DEFINICIÓN DE UNIVERSO.**

Se estudiaron niñas entre 0 a 8 años de edad que acuden regularmente a la Clínica de Maduración Sexual durante enero del año 2001 a enero del 2002 que presentaron algún dato de maduración sexual precoz como telarca, sangrado transvaginal y pubarca. Como grupo control se seleccionaron a niñas sanas entre 1 a 15 años en diferentes estadios de maduración según Tanner.

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Los criterios de inclusión para cada grupo son:

### **GRUPO A: Pubertad Precoz.**

1. Sexo femenino.
2. Edad comprendida entre los 10 y 95 meses de vida.
3. Sin patologías sistémicas graves concomitantes.
4. Hoja de consentimiento firmada.
5. Cualquier dato de maduración sexual precoz (tanner púbico y/o mamario mayor a 2).
6. Índice estrogénico >30%.
7. Edad ósea acelerada para la edad cronológica ( $\geq 2$  DE).
8. Talla alta para el carril de crecimiento familiar.
9. Velocidad de crecimiento acelerada para la edad.
10. Ultrasonido pélvico con genitales internos de dimensiones puberales.
11. Ausencia de exposición a estrógenos exógenos.

### **GRUPO B: Telarca exacerbada.**

1. Sexo femenino.

2. Edad comprendida entre los 10 y 95 meses de vida.
3. Sin patologías sistémicas graves agregadas.
4. Hoja de consentimiento firmada.
5. Telarca con Tanner mamario 2.
6. Sin otros datos de maduración precoz tales como sangrado transvaginal, pubarca o actividad apócrina.
7. Índice estrogénico <30%.
8. Ausencia de actividad apócrina.
9. Talla en percentila elevada para el carril de crecimiento familiar.
10. Edad ósea ligeramente acelerada (<2 DE).
11. Ultrasonido pélvico con dimensiones en genitales internos de características prepuberal.
12. Ausencia de exposición a estrógenos exógenos.

**GRUPO C: Telarca prematura aislada.**

1. Sexo femenino.
2. Edad comprendida entre los 10 y 95 meses de vida.
3. Sin patologías sistémicas graves agregadas.
4. Hoja de consentimiento firmada.
5. Telarca con Tanner mamario 2.
6. Sin otros datos de maduración sexual precoz tales como sangrado transvaginal o pubarca.
7. Índice estrogénico <30%.
8. Ausencia de actividad apócrina.
9. Talla adecuada para el carril de crecimiento familiar.
10. Edad ósea igual a la cronológica.
11. Velocidad de crecimiento normal.
12. Ultrasonido pélvico prepuberal.
13. Ausencia de exposición a estrógenos exógenos.

### **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA TODOS LOS GRUPOS.**

1. Sexo masculino.
2. Menores de 10 meses o mayores de 95 meses.
3. Pacientes con maduración sexual precoz en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona o acetato de leuprolide.
4. Pacientes con pubarca aislada.
5. Sangrado transvaginal secundario a proceso infeccioso.
6. Administración exógena de estrógenos.
7. Hipotiroidismo.
8. Hiperplasia suprarrenal congénita.
9. Pseudopubertad precoz (Síndrome de McCune Albright, tumores ováricos o suprarrenales).

### **4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes que no completen todos los estudios.

### **5. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS CONTROL.**

#### **GRUPO D:**

- Pacientes en etapa prepuberal (24 -72 meses de edad).

#### **GRUPO E:**

-Pacientes en etapa puberal incipiente (en etapas tanner 2).

-Pacientes en etapa puberal avanzada (en etapas de tanner 3 a 5).

## 6. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

**Pubarca.**- Inicio de desarrollo de vello púbico precoz (10)

**Adrenarca.**- Maduración temprana en la secreción de andrógenos suprarrenales, manifestado clínicamente como actividad apócrina, olor sui generis en axilas y genitales, acné o vello axilar. (10)

**Velocidad de crecimiento acelerada:** Mayor a lo esperado para la edad. Existen variaciones en la velocidad de crecimiento de acuerdo con la edad cronológica, estas se describen en el Apéndice 1 - Tabla 5. (21)

**Talla blanco familiar:** Calculada mediante la siguiente fórmula en niñas: (Talla del papá + talla de la mamá - 13)/ 2. El intervalo de confianza de la talla diana, que engloba al 95% de la población adulta, estriba en  $\pm 10$ cm, utilizando esta fórmula. (21)

**Índice de Masa Corporal (IMC):** Calculada con la fórmula: [Peso (Kg)/Talla(cm)/Talla (cm)] x 10000 y posteriormente percentiladas en las gráficas de IMC publicadas por la CDC el año 2000.

**Edad ósea acelerada.**- Valorada por radiografía de mano, muñeca y codo. Utilizamos el Atlas de Greulich y Pyle. (22) En forma general se considera edad ósea acelerada si es mayor de 1 año en relación a la cronológica en etapa prepuberal y mayor de 2 años en etapa puberal (6,20,22). No obstante existen desviaciones normales toleradas según muestra el Apéndice 1 - Tabla 6.

**Índice estrogénico:** Es la suma de la mitad de células intermedias más las células cornificadas, observadas en un frotis simple del epitelio vaginal. (Apéndice 2 -

Figura N. 4) Consideramos que el índice estrogénico es elevado cuando es mayor de 30%. (21)

**Valoración de Tanner Femenino:** La evaluación de los caracteres sexuales secundarios se exploran a través de los estadios descritos por Tanner, que evalúan el desarrollo mamario y del vello púbico. Estos son descritos en el Apéndice 1 - Tabla 7 y graficados en el Apéndice 2 - Figura N. 5. (23) En la Tabla 8 del Apéndice 1 se muestran las edades medias y la desviación estándar en que las niñas alcanzan los distintos estadios del desarrollo puberal. (21)

**Indices puberales por imagenología:** La estimulación de las gónadas por las gonadotropinas produce cambios ultrasonográficos tales como: crecimiento de los ovarios y aparición de ovarios poliquísticos. La secreción de estrógenos produce el crecimiento del útero y cambia su configuración a la de una adulta (fondo uterino más ancho que el cervix). (24, 25,26) Existen también receptores de GnRH en endometrio y miometrio. El pulso de este factor condiciona crecimiento uterino. (27, 28)

**Útero:** Es considerado puberal cuando uno de sus diámetros es  $>3,5$  cm (25,29,30) o cuando el volumen uterino es  $\geq 1.8$  ml (27,28,31) y una relación cuerpo uterino/cervix mayor a 1.

**Ovario:** Es considerado puberal si tiene un volumen mayor a 2 cc. (26) Orbak en 1998 publicó volúmenes ováricos diferentes de acuerdo al estadio según Tanner. (Apéndice 1 - Tabla N.8) (24) La presencia de quistes puede ser normal en niñas prepuberales y en niñas con pubertad precoz, los microquistes son muy frecuentes en niñas entre los 4 y 8 años, disminuye antes de los 13 años y está en 25-35% de las adolescentes. (26)

**Estimulación con acetato de leuprolide:** Se considerará respuesta de secreción de tipo puberal cuando los niveles de LH en el pico máximo son  $\geq 8$  UI/L por el método RIA. Tabla 4 del Apéndice 1. (7) Aún no hay reportes en la literatura sobre los niveles máximos mediante el método ICMA.

## **7. CONSIDERACIONES ETICAS.**

Se solicitó a cada paciente el consentimiento escrito para realización de los estudios laboratoriales y el consentimiento del uso de acetato de leuprolide para la prueba diagnóstica. Además el grupo testigo estuvo constituido por pacientes interesadas en los cambios puberales y se incluyeron sólo si los padres que mostraban preocupación especial por conocer el estado actual de la secreción de gonadotropinas. (Anexo 3).

## **8. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

Se ha reportado que el uso de acetato de leuprolide rara vez produce efectos adversos de tipo local: eritema, induración en el sitio de aplicación, formación de abscesos estériles. No tiene otro tipo de efectos adversos. (32)

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio clínico completo capturando los antecedentes más importantes relacionados con el padecimiento actual (antecedentes familiares de maduración sexual precoz), la edad de inicio, la evolución de las modificaciones anatómicas y conductuales.

Se realizó una evaluación física completa (talla, peso, presencia de telarca, pubarca, actividad apócrina). Con apoyo de estudios de imágenes se evaluó la edad ósea, así como el volumen de ambos ovarios y las dimensiones uterinas, mismos que

fueron analizados por un radiólogo experimentado en estudios para este grupo de edad.

Se tomaron muestras basales de LH, FSH y E2. Posteriormente se aplicó 500 mcg de acetato de leprolide por vía subcutánea. En seguida se tomaron muestras seriadas a las 3, 6 y 24 horas posterior al estímulo y se determinó las hormonas ya señalizadas. Las muestras se procesaron a través del método RIA y debido a las ventajas que tiene el método de ICMA también se midieron a través de esta técnica en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Infantil de México.

Los datos iniciales y el seguimiento de estas pacientes fueron apuntados en una hoja de recolección de información en forma manual. ( Anexo N.1 y 2)

Sin conocer el resultado de las pruebas de estimulación, las niñas seleccionadas fueron evaluadas por 3 endocrinólogos pediatras, quienes de acuerdo a su experiencia clínica y en base a los criterios de inclusión así como a los hallazgos clínicos las asignaron en cualquiera de los siguientes grupos:

- Grupo A: Pacientes con pubertad precoz central,
- Grupo B: Pacientes con telarca prematura aislada,
- Grupo C: Pacientes con telarca prematura exagerada.

El grupo control está constituido por niñas sanas clasificadas en los siguientes grupos:

- Grupo D: Niñas en etapa prepuberal,
- Grupo E: Niñas en etapa puberal (Tanner >2).

## VII. RESULTADOS

### A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Se estudiaron un total de 28 niñas con maduración sexual precoz, las cuales fueron evaluadas clínicamente por 3 endocrinólogos pediatras quienes las clasificaron en tres grupos: El grupo A correspondió a pacientes con diagnóstico clínico de pubertad precoz (n=13). El grupo B correspondió a pacientes con telarca exagerada (n=5) y en el grupo C pacientes con telarca aislada (n=10). Tabla I

*TABLA I. Características generales de las niñas con maduración sexual precoz.*

	<b>A (n=13)</b>	<b>B (n=5)</b>	<b>C (n=10)</b>
<b>Edad media (meses)</b>	87.3 ± 11.9	54.14 ± 29.6	35.5 ± 28.81
<b>Edad media de inicio de los cambios puberales. (meses)</b>	55.9 ± 30.51	22 ± 27.33	24.5 ± 33.88
<b>Talla (percentila)</b>	67.15 ± 35.34	54.57 ± 35.33	27 ± 24.7
<b>IMC (percentila)</b>	72.5 ± 26.7	52.14 ± 37.1	64 ± 20.4
<b>Índice estrogénico</b>	40.46 ± 21.9	22.7 ± 9.5	23.56 ± 8
<b>Utero (longitud mayor en cm.)</b>	3.74 ± 0.74	2.8 ± 0.8	1.96 ± 0.77
<b>Volumen ovario (cc)</b>			
<b>Derecho:</b>	1.4 ± 1.2	0.6 ± 0.6	1.03 ± 0.7
<b>Izquierdo:</b>	1.1 ± 0.8	0.57 ± 0.85	0.57 ± 0.5

Con el fin de tener una referencia para los niveles bioquímicos de las gonadotropinas medidas, se incluyeron también a 12 niñas sanas con ausencia de desarrollo sexual y niñas con desarrollo puberal normal, las cuales clasificamos en 3 grupos: prepuberal (n=4), puberal con Tanner 2 (n=4) y puberal con Tanner 3 a 4 (n=4).

De las 28 pacientes con manifestaciones de maduración sexual precoz inició con telarca el 85.7% (n=24), pubarca el 3.57% (n=1), adrenarquia el 7.1 % (n=2) y sangrado transvaginal el 3.57% (n=1). Las 2 pacientes que presentaron adrenarquia como signo clínico inicial posteriormente desarrollaron telarca.



La Talla blanco familiar fue homogénea para los grupos A, B, y C y esta se ubicó en la media percentilar  $11.66 \pm 11.50$ , la cual fue utilizada para comparar el carril de crecimiento para cada paciente. Las pacientes del grupo A crecían en percentilas mayores, con una percentila media  $\geq 67.15 \pm 35.34$ , el grupo B de  $54,57 \pm 35.3$  y el grupo C de  $27 \pm 24.7$ .

El índice estrogénico en el momento del estudio fue de  $40.46 \pm 21.91$  en el grupo A, de  $22.71 \pm 9.5$  en el grupo B y de  $23.56 \pm 8$  en el grupo C, encontrándose diferencias significativas entre los grupos A y B ( $p < 0.05$ ) y los grupos A y C ( $p < 0.05$ ).

En la evaluación ultrasonográfica se determinaron diámetros uterinos así como el volumen de ambos ovarios. En el grupo A se observó que la longitud mayor del útero fue de  $3.74 \pm 0.74$  cm, en el grupo B fue  $2.8 \pm 0.8$  cm. y en el grupo C de  $1.96 \pm 0.77$  cm. El volumen ovárico fue respectivamente para el lado derecho e izquierdo: en el grupo A  $1.4 \pm 1.2/1.1 \pm 0.8$  cc., en el grupo B de  $0.6 \pm 0.6/0.57 \pm 0.8$  cc. y en el grupo C de  $1.0 \pm 0.7/0.57 \pm 0.5$  cc. Al comparar las dimensiones uterinas entre el grupo de pubertad precoz central y el grupo de telarcas, se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.002$ ).

El 92.3% de las pacientes del grupo A tuvieron edad ósea acelerada, el 100% del grupo B tuvo edad ósea acelerada y en el grupo C el 100% tuvo edades óseas normales.

## **B. ANALISIS ESTADÍSTICO.**

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron las siguientes: Para el caso de las variables medladas en escala numérica, si eran tres o más, se utilizó un ANOVA factorial con análisis post hoc de Fisher, mientras que si solo eran dos se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes. Una excepción a esto son los valores para las mediciones de estradiol, en donde se utilizaron pruebas no

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

paramétricas, debido a que en estos casos un gran número de observaciones cayeron por debajo del límite inferior de sensibilidad de la prueba utilizada (RIA o ICMA), por lo que utilizar una escala ordinal es recomendable. Otra excepción es el caso del carril de crecimiento, en donde por ser valores estimados y expresados en percentilas, no representan una escala numérica estrictamente. Para estas variables, en el caso de dos grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y en el caso de tres grupos la prueba de Kruskal-Wallis. Las medidas de correlación que se utilizaron fueron la r de Pearson para datos numéricos, el coeficiente phi para variables categóricas en tablas de 2x2 y el coeficiente V de Cramer para tablas de más celdas. En todos los casos se consideró como significativa una  $p < 0.05$ . Para crear los rangos diagnósticos se utilizaron los intervalos de confianza al 95%.

### **C. VARIABLES CLÍNICAS.**

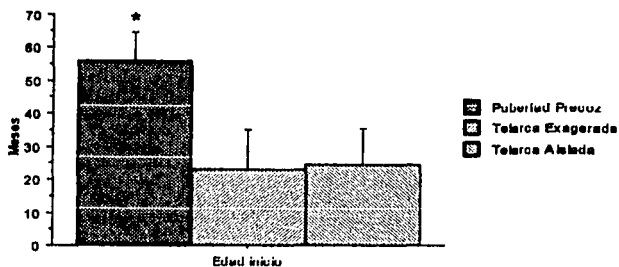
En primer lugar se analizaron las variables medidas que no fueron utilizadas para realizar el diagnóstico clínico: la edad de inicio, el índice de masa corporal (IMC) y la diferencia en percentilas entre la talla de la paciente y la talla blanco familiar.

En Tabla II se presentan los valores de las medias de la edad de inicio de cada grupo de diagnóstico clínico, así como su gráfica (Figura I).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla II.** Estadísticas descriptivas para los valores de Edad de inicio de cada grupo de diagnóstico clínico.

	N	Media	Desv. Est.	Error Est.
Pubertad Precoz	13	55.923	30.519	8.464
Telarca Exagerada	5	22.800	27.335	12.225
Telarca Aislada	10	24.500	33.880	10.714



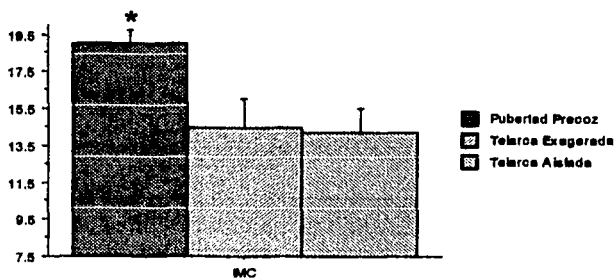
**Figura I.** Medias ( $\pm$ EEM) de la edad de inicio de los grupos de diagnóstico clínico de las pacientes. \* $p < 0.05$  vs. Telarca aislada.

Como se puede observar, se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos (ANOVA  $F = 3.642$ ,  $p < 0.05$ ), siendo la edad de las pacientes diagnosticadas con pubertad precoz más alta que la edad promedio de las pacientes con telarca aislada ( $p < 0.05$ ). Aunque las diferencias entre la edad del grupo de pubertad precoz y telarca exagerada son notorias, no alcanzaron a ser estadísticamente significativas ( $p = 0.0552$ ). Sin embargo, si se juntan los dos grupos de telarcas (exagerada y aislada), se pueden observar diferencias entre los grupos ( $t$  de Student = 2.229,  $p < 0.05$ ).

El IMC también fue una variable que arrojó diferencias estadísticas entre los grupos (ANOVA  $F = 6.833$ ,  $p < 0.01$ ), como se puede observar en la Tabla III y su correspondiente gráfica (Figura II).

**Tabla III.** Estadísticas descriptivas para los valores de índice de masa corporal de cada grupo de diagnóstico clínico.

	N	Media	Desv. Est.	Error Est.
Pubertad Precoz	13	18.992	2.635	.731
Telarca Exagerada	5	14.480	3.521	1.575
Telarca Aislada	10	14.190	4.078	1.289

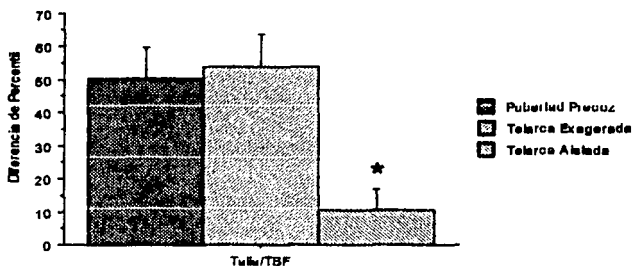


**Figura II.** Medias ( $\pm$ EEM) del índice de masa corporal de los grupos de diagnóstico clínico de las pacientes.  $*p < 0.05$  vs. Telarca Exagerada y  $p < 0.01$  vs. Telarca Aislada.

Como se puede observar, el grupo de pubertad precoz tuvo un IMC significativamente mayor que los otros dos grupos. Esta diferencia también se

encuentra cuando se analizaron los datos juntando los dos grupos de telarca (t de Student = 2.912,  $p < 0.01$ ).

La diferencia en percentiles entre la talla de la paciente y la talla blanco familiar se calculó simplemente restando el primero al segundo. En este caso, se encontraron diferencias entre los grupos (Kruskall-Wallis = 8.289,  $p < 0.05$ ), pero las diferencias fueron distintas entre los grupos de telarcas (Figura III). El grupo de telarcas exageradas fue muy similar al de pubertad precoz central, y estos dos grupos tuvieron diferencias significativas con el grupo de telarcas aisladas (U Mann-Whitney,  $p < 0.05$  en ambos casos).



**Figura III.** Medias ( $\pm$ EEM) de la diferencia de percentiles de talla de las pacientes con la talla blanco familiar de los grupos de diagnóstico clínico de las pacientes. \* $p < 0.05$  vs. los otros dos grupos.

#### D. VARIABLES BIOQUÍMICAS.

Posterior al estudio de las características clínicas y a clasificarlas en los tres grupos se tomaron muestras sanguíneas basales donde se midieron tanto gonadotropinas (LH y FSH) como E2I. Luego se aplicó el acetato de leuprolide y se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

medió estas hormonas a las 3, 6 y 24 horas. Las muestras fueron procesadas por dos métodos; el método de RIA e ICMA.

Para determinar el diagnóstico bioquímico inicial en nuestras pacientes, a través del método de RIA, tomamos el punto de corte propuesto en 1994 por el estudio de Ibañez y col donde un nivel de  $\geq 8$  UI/L como pico máximo en los niveles de LH se consideran diagnósticos de pubertad precoz central. A través de esta cifra, en el grupo A tuvimos un acierto tanto clínico y bioquímico de 8/13 (64.5%), en el grupo B (6/6) 100% y en el grupo C 8/10 (80%).

Los valores medios obtenidos por método RIA e ICMA se muestran en la Tabla IV y V.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA IV.** Valores medios, DE e IC. de gonadotropinas y estradiol medidas por RIA en pacientes con maduración sexual precoz.

**LH (UI/L)**

GRUPO	BASAL		3 hr.		6hr.		24 hr.	
	X	IC 95%	X	IC 95%	X	IC 95%	X	IC 95%
A	0.80 ±	0.41-	16.4 ±	5.4-	20.69 ±	3.71-	12.05 ±	-1.43-
	1.26	1.57	18.09	27.34	28.69	37.66	22.3	25.54
B	0		4.38 ±	1.8-6.91	3.77 ±	1.12-	1.04 ±	0.15-
			2.03		1.66	6.42	0.70	1.92
C	0.02 ±	-0.1-0.5	6.4 ±	2.7-	5.22 ±	1.93-	1.4 ±	0.89-
	0.04		5.15	10.08	4.58	8.50	0.78	2.02

**FSH (UI/L)**

GRUPO	BASAL		3 hr.		6hr.		24 hr.	
	X	IC 95%	X	IC 95%	X	IC 95%	X	IC 95%
A	3.24 ±	2.03-	17.89 ±	15.13-	21.74 ±	18.41-	11.7 ±	6.73-
	2.00	4.45	4.55	20.64	5.51	25.08	8.29	16.75
B	3.54 ±	0.72-	36.86 ±	9.95-	41.87 ±	-0.98-	12.9 ±	2.6-23.2
	2.26	6.34	21.67	63.76	26.93	84.73	8.30	
C	3.20 ±	2.20-	37.88 ±	29.89-	38.18 ±	29.19-	12.69 ±	9.06-
	1.38	4.19	11.15	45.86	12.55	47.16	5.07	16.32

**ESTRADIOL (pg/dL)**

GRUPO	BASAL	3 hr.	6hr.	24 hr.
	X	X	X	X
A	17.6 ± 21.68	7.45 ± 15.56	19.1 ± 29.08	158.58 ± 290.54
B	0.82 ± 0.40	0.37 ± 0.55	7.57 ± 13.15	42.34 ± 39.64
C	4.7 ± 10.1	1.68 ± 3.19	9.05 ± 8.96	40.62 ± 46.93

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**TABLA V. Valores medios, DE e IC de gonadotropinas y estradiol medidos por ICMA en pacientes con maduración sexual precoz.**

**LH (UI/L)**

GRUPO	BASAL		3 hr.		6hr.		24 hr.
	X	IC 95%	X	IC 95%	X	IC 95%	X
A	1.183 ± 1.46	0.23-2.13	18.6 ± 18.6	6.7-30.44	24.30 ± 32.2	3.83-44.78	14.84 ± 25.22
B	0.155 ± 0.52	0.087-0.21	6.58 ± 3.29	2.48-10.67	5.0 ± 2.46	1.98-8.09	1.58 ± 0.81
C	0.15 ± 0.9	0.08-0.22	7.60 ± 4.83	4.13-11.06	6.11 ± 4.30	3.03-9.18	4.85 ± 9.54

**FSH (UI/L)**

GRUPO	BASAL		3 hr.		6hr.		24 hr.
	X		X	IC 95%	X	IC 95%	X
A	2.16 ± 1.47		18.43 ± 6.1	14.7-22.13	21.70 ± 6.8	17.57-25.84	11.44 ± 9.81
B	2.4 ± 1.72		41.42 ± 30.6	-7.27-90.12	46.2 ± 34.5	-8.85-101.25	13.52 ± 10.662
C	2.05 ± 1.28		34.7 ± 19.39	20.9-48.65	37.59 ± 25.1	19.58-55.59	10.97 ± 5.31

**ESTRADIOL (pg/dl)**

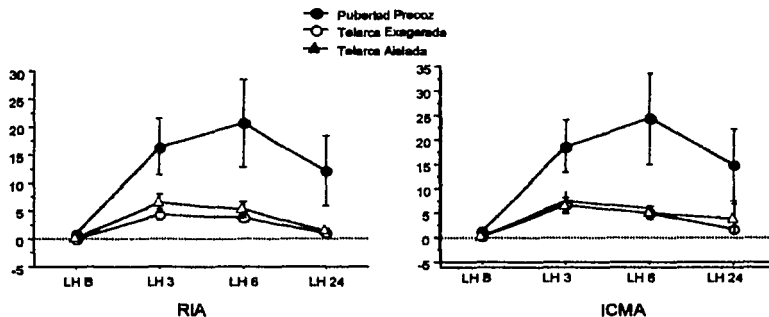
GRUPO	BASAL		24 hr.
	X		X
A	204.5 ± 15.7		205.5 ± 15.8
B	57.5 ± 11.5		64 ± 12.8
C	115 ± 12.8		136.5 ± 13.6

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## Curvas de LH.

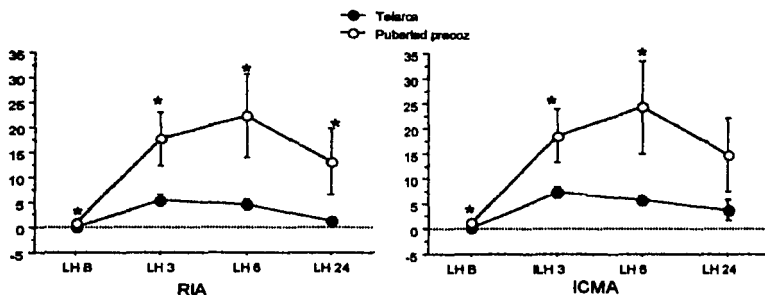
Los resultados de contenido de LH en suero se pueden observar en la Figura IV; las curvas fueron muy similares en ambas técnicas, aunque la prueba con ICMA mostró valores ligeramente mayores (Tabla IV y V). En ambas técnicas el grupo de pubertad precoz mostró valores más altos de LH en todas las muestras, pero no alcanzaron a ser estadísticamente significativas en ningún punto en ninguna de las dos técnicas de medición (ANOVA).



**Figura IV.** Curvas de cantidad (UI/L) de LH en suero tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con leuprolide, para cada uno de los grupos de pacientes. A la izquierda se muestran los valores medidos con ensayo RIA y a la derecha los medidos con ICMA.

Sin embargo, al agrupar todos los casos de telarca que no se clasificaron clínicamente como pubertad precoz central, y compararlos con los que sí fueron diagnosticados así, se encontraron diferencias significativas. En la Figura V se muestran las curvas para estos datos agrupados, comparados para cada técnica de medición. Como se puede observar, de nuevo las curvas fueron muy similares entre las técnicas, y el grupo con pubertad precoz tuvo valores mayores en cada punto. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para todas las muestras en el

caso de medición por RIA (t de Student: Basal = 2.669,  $p < 0.05$ ; 3 horas = 2.578,  $p < 0.05$ ; 6 horas = 2.385,  $p < 0.05$ ; 24 horas = 2.062,  $p < 0.05$ ), y también en ICMA en las muestras basal (t de Student = 2.589,  $p < 0.05$ ), 3 horas (t = 2.299,  $p < 0.05$ ) y 6 horas (t = 2.223,  $p < 0.05$ ), pero no en la muestra de 24 horas ( $p = 0.12$ ).



**Figura 5.** Curvas de cantidad (UI/L) de LH en suero tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con leuprolide, para cada uno de los grupos de pacientes, agrupando los dos grupos de telarcas. A la izquierda se muestran los valores medidos con ensayo radioinmunométrico (RIA) y a la derecha los medidos con inmunoquimioluminiscencia (ICMA). \* $p < 0.05$ .

Los valores control de LH mediante método de ICMA para cada estadio de desarrollo puberal se muestran en la Figura VI y en la Tabla VI. No se realizaron estas mediciones mediante método RIA.

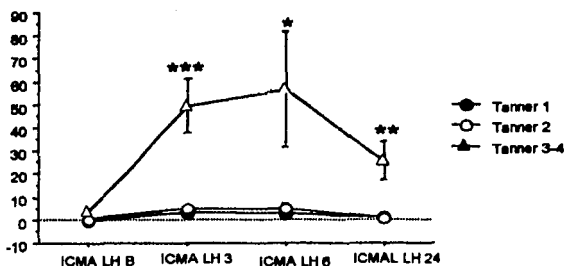
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA VI. Valores hormonales basales y posterior a estimulación con acetato de leuprolide a través del método de ICMA en niñas prepuberales y puberales normales.**

	<b>Grupo D: PREPUBERAL TANNER 1 (n=4)</b>	<b>Grupo E: PUBERAL. TANNER 2 (n=4)</b>	<b>GRUPO E: PUBERAL. TANNER 3-4 (n=4)</b>
<b>EDAD MEDIA (meses)</b>	43 ± 29.67	102 ± 1.15	148.5 ± 22.6
<b>LH (UI/L)</b>			
Basal	0.12 ± 0.05	0.18 ± 0.16	3.47 ± 3.48
3 hr.	3.65 ± 2.08	4.9 ± 2.9	49.62 ± 23.28
6 hr.	3.27 ± 2.51	5.1 ± 4.4	56.6 ± 50.22
24 hr.	1.42 ± 1.06	1.12 ± 0.92	25.67 ± 7.84
<b>FSH (UI/L)</b>			
Basal	2.35 ± 1.98	1.7 ± 0.41	6.57 ± 1.39
3 hr.	26.6 ± 11.26	18.9 ± 13.27	20.0 ± 15.50
6hr.	34.77 ± 18.75	24.27 ± 21.16	38.57 ± 28.1
24 hr.	17.8 ± 12.71	8.7 ± 8.2	29.5 ± 11.6
<b>E2 (pg/dl)</b>			
Basal	0	0	47.8 ± 35.3
Pico	19 ± 38	0.24 ± 0.05	227.12 ± 134.5
<b>Rel. LH/FSH</b>	0.13 ± 0.22	0.24 ± 0.05	2.1 ± 1.19

Como se puede observar, la curva de las pacientes con Tanner 3-4 tuvieron valores mas altos de LH en las muestras postestimulación. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (ANOVA, 3 horas  $F = 14.825$ ,  $p < 0.005$ ; 6 horas  $F = 4.316$ ,  $p < 0.05$ , 24 horas  $F = 9.598$ ,  $p < 0.01$ ) al comparar los diferentes estadios Tanner.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



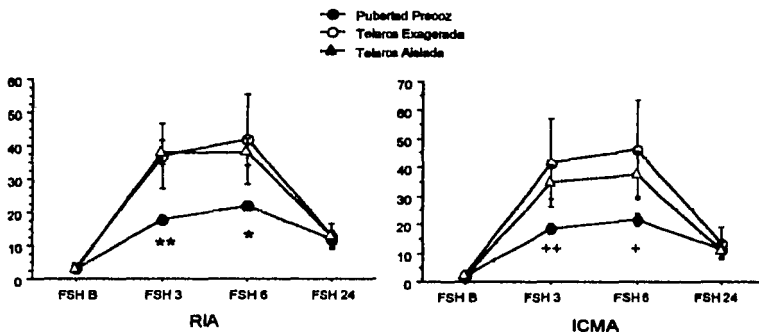
**Figura VI.** Curvas de cantidad (UI/L) de LH en suero medidas con Inmunoquimioluminiscencia, tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con acetato de leuprolide, para cada grupo control de estadio de desarrollo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$  contra cada uno de los otros grupos.

Comparando la curva control de la Figura VI con los valores de las pacientes de la Figura V (lado derecho), se puede ver que el grupo de pubertad precoz tiene una curva elevada, al igual que los controles puberales (Tanner 3-4), pero es de notarse que esta curva es mucho más reducida en los valores absolutos, siendo estadísticamente menores los valores de pubertad precoz que los de Tanner 3-4 en las muestras basales (ANOVA,  $p < 0.01$ ), 3 horas ( $p < 0.001$ ) y 6 horas ( $p < 0.05$ ). Los grupos de telarca aislada y telarca exagerada no tuvieron diferencias con los valores de los controles de Tanner 1 y Tanner 2.

### Curvas de FSH.

Al igual que con la LH, se midió el contenido de FSH en suero basalmente y a los 3, 6 y 24 horas después de estimulación con acetato de leuprolide. También las muestras fueron analizadas tanto por ensayo radioinmunométrico como por inmunoquimioluminiscencia. Al igual que en el caso de la LH las curvas fueron muy similares en ambas técnicas (Figura VII), aunque la prueba con ICMA mostró valores ligeramente mayores. En ambas técnicas, el grupo de pubertad precoz mostró

valores significativamente menores que los de telarca exagerada y telarca aislada a las 3 y 6 horas postestimulación (ANOVA. RIA 3 horas  $F = 10.359$ ,  $p < 0.001$ ; RIA 6 horas  $F = 6.364$ ,  $p < 0.01$ ; ICMA 3 horas  $F = 4.279$ ,  $p < 0.05$ ; ICMA 6 horas  $F = 3.019$ ,  $p < 0.05$  solo entre pubertad precoz y telarca exagerada) mientras que no hubo diferencias en las mediciones basales ni las hechas a las 24 horas. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos de telarcas.

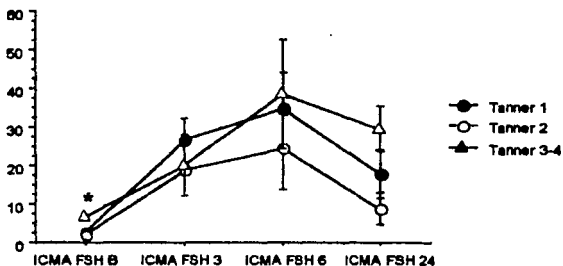


**Figura 7.** Curvas de cantidad (UI/L) de FSH en suero tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con acetato de leuprotide, para cada uno de los grupos de pacientes. A la izquierda se muestran los valores medidos con ensayo radioinmunométrico (RIA) y a la derecha los medidos con Inmunoquimioluminiscencia (ICMA). \* $p < 0.05$  vs. Telarca Exagerada y  $p < 0.01$  vs. Telarca Aislada. \*\*  $p < 0.005$  vs. Telarca Exagerada y  $p < 0.001$  vs. Telarca Aislada. +  $p < 0.05$  vs. Telarca Exagerada. ++  $p < 0.05$  vs. Telarca Exagerada y vs. Telarca Aislada.

En el caso de las mediciones de ICMA, al agrupar los grupos de telarca exagerada y telarca aislada, y compararlo con el grupo de pubertad precoz, se encontraron diferencias significativas tanto a las 3 horas ( $t$  de Student = 2.912,

$p < 0.01$ ) como a las 6 horas ( $t = 2.23$ ,  $p < 0.05$ ), y no hubo diferencias significativas en las mediciones basales ni a las 24 horas.

En el caso del grupo control (Figura VIII) medidos con ICMA, los niveles de FSH se comportaron de una manera distinta a la de las pacientes con telarca. En primer lugar, desde la medición basal se pudieron detectar diferencias significativas entre los grupos. El grupo puberal (Tanner 3-4) tuvo valores mayores que los otros grupos (ANOVA,  $F = 13.601$ ,  $p < 0.005$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias entre los grupos en ninguna de las muestras postestimulación. Cabe mencionar que los rangos de cantidad de FSH detectados fueron similares a los encontrados con ICMA en las pacientes con telarca (Figura VII, derecha).

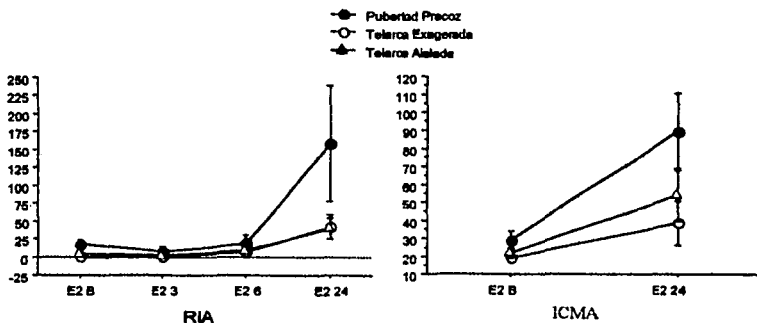


**Figura VIII.** Curvas de cantidad (UI/L) de FSH en suero medidas con inmunquimioluminiscencia, tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con acetato de leuprolide, para cada grupo control de estadio de desarrollo. \* $p < 0.005$  Tanner 3-4 vs. cada uno de los otros dos grupos.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

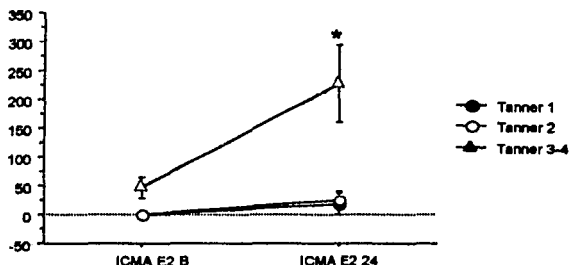
### Curvas de Estradiol.

En el caso de los valores de E2, en el caso de RIA se tomaron las muestras basales, así como las de 3, 6 y 24 horas postestímulo, y en el caso de las mediciones con ICMA solo se hicieron mediciones basales y de 24 horas postestimulación, debido a que se observó que los valores de las muestras a 3 y 6 horas eran todas negativas. Los resultados de la medición de E2 se muestran en la Figura IX. Como se puede observar, en ambas técnicas el grupo de pubertad precoz tuvo a las 24 horas un mayor incremento que los otros dos grupos, pero esta diferencia no fue significativa (Kruskal-Wallis). Cabe mencionar que el rango de valores medidos en RIA tendieron a ser mayores que los detectados con ICMA.



**Figura 9.** Curvas de cantidad (pg/dl) de estradiol en suero tomadas en muestras basales y a 3, 6 y 24 horas después de la estimulación con acetato de leuprolide, para cada uno de los grupos de pacientes. A la izquierda se muestran los valores medidos con ensayo radioinmunométrico (RIA) y a la derecha los medidos con inmunoquimioluminiscencia (ICMA).

En el caso del grupo control (Figura X) medidos con inmunoquimioluminiscencia, los niveles de E2 mostraron un patrón similar, pero los picos de medición fueron más altos que los observados en las pacientes con telarca. De hecho, en este caso, a las 24 horas se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Kruskall-Wallis,  $H = 7.625$ ,  $p < 0.05$ ) entre el control con Tanner 3-4 y los grupos de Tanner 1 y Tanner 2.



**Figura X.** Curvas de cantidad (pg/dl) de E2 en suero medidas con inmunoquimioluminiscencia, tomadas en muestras basales y a 24 horas después de la estimulación con acetato de leuprolide, para cada grupo control de estadio de desarrollo. \* $p < 0.05$  vs. Tanner 1 y Tanner 2.

## VIII. DISCUSIÓN

Es importante observar que los criterios clínicos en las niñas con evidencia clínica de maduración sexual precoz no son absolutos y que la evaluación de las niñas debe englobar una serie de estudios para poder determinar un diagnóstico.



Las pacientes que iniciaron los cambios de maduración sexual precoz a una edad más avanzada se asocian con un diagnóstico de pubertad precoz central. Hay que considerar que en este estudio sólo están inmersas niñas con pubertad precoz idiopática y que niñas con pubertad precoz central secundaria a lesiones tumorales pueden presentarse a cualquier edad. Posiblemente la edad de inicio mayor se relacione con un tiempo mayor a exposición a diversos factores externos con actividad similar a los estrógenos y que finalmente puedan activar el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Esto podría explicar el hecho de que estudios previos han demostrado que niñas que tienen el diagnóstico de telarca puedan progresar a pubertad precoz central. Este hecho se evidencia en el estudio realizado a pacientes con telarca prematura aislada, en las cuales se observó un 50% de progresión a pubertad precoz central en un periodo aproximado de 4 años posteriores al inicio de la telarca. (12,19)

La percentil de talla siempre fue mayor en el grupo de pubertad precoz central como se observa en la Tabla I, sin embargo el grupo de telarca exagerada también crece en percentilas mayores a la talla blanco familiar como se observa en Figura III. El grupo de telarcas exageradas como era esperado fue muy similar al de pubertad precoz central, y estos dos grupos tuvieron diferencias significativas con el grupo de telarcas aisladas (U Mann-Whitney,  $p < 0.05$  en ambos casos), esto se debe a que este grupo de pacientes tiene algunos signos estrogénicos sistémicos tales como; edad ósea acelerada, crecimiento acelerado pero no tienen manifestaciones ni clínicas, ni bioquímicas de pubertad precoz central. Durante el estudio las variables descritas entre las telarcas no tienen diferencias, pero es posible utilizar la diferencia entre el percentil de talla menos el percentil de la talla blanco familiar (Talla/TBF) para determinar si se trata de una telarca exagerada o aislada. Dado que se encontraron diferencias significativas en esta variable entre estos grupos. El punto de corte para esta variable es para Telarca Aislada Talla/TBF  $< 25.5$  y Telarca Exagerada Talla/TBF  $> 25.5$ .

En base a los resultados obtenidos, se puede observar que las variables de historial clínico de edad de inicio e índice de masa corporal son predictores del diagnóstico de pubertad precoz o de una variante de telarca (exagerada o aislada). Frish y McArthur (36) inicialmente postularon que el peso corporal es un factor determinante para el inicio de los ciclos menstruales y aunque no pudieron confirmarlo existen varios estudio donde se ha observado que la grasa corporal y el inicio de los eventos hormonales de la pubertad están de alguna forma relacionados. (37). A partir de estos conceptos algunos autores han sugerido que este incremento se relaciona con suficientes niveles de leptina (38). Independientemente de que las percentilas del IMC son diferentes según la edad, un IMC mayor de 17 en niñas parece relacionarse con el diagnóstico de pubertad precoz central como lo sugiere este estudio.

El estudio del índice estrogénico ha demostrado ser un método de apoyo diagnóstico muy valioso para discernir entre pubertad precoz central y telarcas, como observamos en los resultados, fue estadísticamente significativo tanto para diferenciar pubertad precoz central de telarca aislada como para diferenciar pubertad precoz central de telarca exagerada. Grupo ( $p=0.05$  y con  $p=0.05$  respectivamente). Ya estudios previos en el Hospital Infantil de México mostraron que pacientes con pubertad precoz central presentan índices estrogénicos  $>30$ . (19)

La medición del útero parece ser específico en las pacientes con pubertad precoz central, según reporta la literatura la longitud mayor a 3,5 o un volumen mayor a 1.8 ml es un punto de corte bastante confiable para sospechar pubertad precoz central, lo que ha correlacionado muy bien en nuestro grupo de estudio. En cambio el volumen ovárico (similar en los tres grupos de nuestro universo) no parece ayudarnos a diferenciar niñas con pubertad precoz central, probablemente debido a la dificultad que se tiene en la observación de estas estructuras, sobre todo en niñas más pequeñas. Analizando más a fondo, sabemos que el tamaño del útero aumenta bajo influencia de estrógenos, algunos autores reportan que los esteroides sexuales controlan la secreción de la hormona de crecimiento, la cual actúa a través de IGF-1

sobre los genitales internos. (39,40) No se han reportado estudios en los que se demuestre que el útero tenga receptores para LH y por lo tanto niñas con maduración sexual precoz periférica secundaria a quistes ováricos, como por ejemplo en el Mc Cune Albright pueden tener incremento del tamaño del útero sin tener pubertad precoz dependiente de estímulo de gonadotropinas. Por este motivo el tamaño del útero no debe ser tomado como un criterio definitivo en el diagnóstico de esta entidad.

El objetivo de este estudio fue comparar el tipo de respuesta de secreción de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico clínico de telarca prematura (aislada o exagerada) y pacientes con diagnóstico clínico de pubertad precoz central posterior al estímulo con acetato de leuprolide con el método RIA e ICMA. Observamos que los niveles de LH y FSH son también variables predictoras. En estos casos las mediciones realizadas a las 3 horas postestimulación son las que mostraron las mayores diferencias entre los grupos de diagnóstico, por lo que son las indicadas para establecer conclusiones. Niveles altos de LH parecen indicar o predecir un diagnóstico de pubertad precoz central, mientras que niveles bajos de FSH también lo indican. Dado que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de telarca exagerada y telarca aislada, se juntaron estos grupos para los fines diagnósticos. Para poder cuantificar y poner valores de corte para estas variables en su utilidad para predecir un diagnóstico, se calculó para cada grupo en cada variable el intervalo de confianza de 95%, bajo la suposición de que valores que caen dentro de este intervalo predicen un diagnóstico en ese grupo. Este estudio indica que niveles mayores de 7.8 UI/L confirman el diagnóstico de pubertad precoz central para el método RIA, lo que difiere del estudio realizado por Ibañez y col. (7) y además indica que valores entre 6 y 7.8 UI/L son indeterminados y no logran hacer el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz central y telarca. Si tomáramos en cuenta estos nuevos criterios para el método RIA, una paciente del grupo A que no había sido diagnosticada clínicamente como pubertad precoz central y que

bioquímicamente estaba en rangos prepuberales hubiera sido incluida en este intervalo de incertidumbre, además otra paciente con diagnóstico de telarca exagerada tendría diagnóstico bioquímico de pubertad precoz central.

Niveles hormonales mayores a 9.7 UI/L por el método ICMA hacen el diagnóstico de pubertad precoz central, pero niveles entre 6.8-9.7 UI/L no lo descartan (rango de indeterminado).

Por lo tanto, el método de RIA tiene un menor intervalo de incertidumbre que la IMCA para establecer el diagnóstico de pubertad precoz central, por lo que parecería ser más confiable. Habría considerar sin duda que esto podría estar relacionado a que RIA es un método manual que se realiza por duplicado, lo que condiciona un menor rango de error. Aunque muchos artículos apoyan el uso de ICMA por tener mayor sensibilidad para detectar niveles basales más bajos, nosotros consideramos por el análisis estadístico de este trabajo que los niveles basales no son útiles para distinguir entre pubertad precoz central y telarcas y que para medir el pico de secreción de LH, el método RIA parece ser más confiable.

En la Tabla VII se muestran los valores críticos para realizar un diagnóstico de pubertad precoz o de alguno de los tipos de telarca utilizando cualquiera de los dos métodos. En las variables de edad de inicio y de LH los valores de corte son diferentes en cada grupo dado que sus intervalos de confianza se superponen, por lo que existe un intervalo de valores para los cuales el diagnóstico está indeterminado. En estos casos se pueden utilizar algunos de los otras variables como referencia para establecer un diagnóstico en forma integral.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla VII.** Valores críticos de confiabilidad del 95% de corte para realizar un diagnóstico de pubertad precoz.

Variable:	Diagnóstico	
	Telarca	Pubertad Precoz
Edad Inicio (meses)	< 34	> 44
ÍMC	< 17	> 17
LH	RIA	< 6
	ICMA	> 7.8
FSH	RIA	< 6.8
	ICMA	> 9.7
FSH	RIA	> 23.4
	ICMA	< 23.4
FSH	RIA	> 22.7
	ICMA	< 22.7

Las niñas con desarrollo prepuberal o puberal normal fueron divididas según los estadios de Tanner y llamó la atención que niñas con telarca reciente (Tanner mamario 2 y sin vello púbico) aún no tienen valores de LH basales o postestímulo elevados y que en algunos se sobrepone con el grupo de niñas prepuberales. Estudios previos en los cuales se ha realizado estimulación con GnRH han mencionado este hallazgo. El grupo de niñas con desarrollo mamario incipiente (Tanner 2) muestran niveles discretamente superiores a los prepuberales (34) Garibaldi y col., proponen un grupo de niñas entre 7.5 y 8 años con Tanner 2 mamario que tienen el mismo comportamiento bioquímico que nuestras pacientes Tanner 2. (7) Esto es aún más interesante si tomamos en cuenta las edades en que se encontraban estas pacientes, ya que parece corresponder a pubertad temprana, por lo que actualmente se debate la edad límite de la pubertad fisiológica y que por lo tanto es importante saber que más que una edad límite para realizar el diagnóstico de pubertad precoz se deben tomar en cuenta varios criterios clínicos y de gabinete.

La relación LH/FSH incrementa en etapa puberal, lo cual se relaciona también con el aumento de LH una disminución de FSH. En nuestro grupo control con pubertad fisiológica en estadios de Tanner 3-4 encontramos una relación  $>2$  ( $2.1 \pm$

1.19), sin embargo el grupo de niñas en Tanner 2 son muy similares y difíciles de distinguir del grupo en Tanner 1 ( $0.013 \pm 0.02$  vs  $0.24 \pm 0.05$ ). Entre el grupo de pacientes una  $p=0.05$  y  $0.048$  demuestra que las relaciones pico de LH/FSH por método ICMA son estadísticamente significativas para distinguir entre pubertad precoz central y telarcas (exagerada y aislada respectivamente).

## **IX. CONCLUSIONES**

1. El diagnóstico de pubertad precoz verdadera en las niñas se debe realizar siempre bajo un abordaje clínico completo e individual, debe incluir un adecuado examen físico; sobre todo antropométrico, índice estrógeno, apoyo por imágenes a través edad ósea y USG pélvico.
2. Una edad de inicio del desarrollo sexual precoz  $>44$  meses y el índice de masa corporal  $>17$  parecen predecir el diagnóstico de pubertad precoz central.
3. La utilización de acetato de leuprolide es útil para diferenciar el diagnóstico entre pubertad precoz central y telarca prematura aislada o exagerada.
4. Niveles de LH mayores a  $7.8$  UI/L por RIA y mayores a  $9.7$  UI/L por ICMA son específicos para establecer el diagnóstico de pubertad precoz central.
5. Niveles de LH entre  $6 - 7.8$  UI/L por RIA y de  $6.8 - 9.7$  UI/L por ICMA no descartan el diagnóstico de pubertad precoz central. Por lo que las pacientes que se encuentran en estos rangos de incertidumbre deben ser estudiadas en forma completa y en base a los hallazgos clínicos decidir vigilancia o establecimiento de tratamiento específico.

6. Niveles de FSH por RIA mayores a 23.4 UI/L y por ICMA mayores de 22.7 UI/L predicen el diagnóstico de telarca aislada o exagerada.
7. Debido a que los niveles hormonales ya presentan diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos a las 3 horas posterior al estímulo con acetato de leuprolide se puede prescindir de la toma de muestra sanguínea de las 6 horas y 24 horas sin afectar el diagnóstico bioquímico.
8. Los valores basales de gonadotropinas fueron similares en todos los grupos, no nos ayudan a distinguir entre las diferentes alteraciones de maduración precoz y/o entre los estadios puberales de niñas normales. Por lo tanto estos no se deben fundamentar como un criterio en el diagnóstico de pubertad precoz central.

# ***APÉNDICE N. 1***

## ***TABLAS***



**TABLA 1.** Pico de LH y FSH mediante estimulación con GnRH determinadas mediante diferentes métodos laboratoriales.

Estimulación con GnRH	LH			FSH	
	Respuesta puberal pico			Relación puberal	LH/FSH
	RIA(IU/L)	IFMA(IU/L)	ICMA(IU/L)	RIA (UI/L)	IFMA(IU/L)
<b>Niñas:</b>	>15	>6.9	>5	>0.7	>0.3
<b>Niños:</b>	>25.5	>10	>8		

(14)

**TABLA 2.** Niveles basales de LH y FSH en niñas en diferentes estadios puberales determinado por diferentes métodos.

Estadio Tanner	RIA		IFMA		ICMA	
	LH (UI/L)	FSH(UI/L)	LH(UI/L)	FSH (UI/L)	LH(UI/L)	FSH(UI/L)
<b>I</b>	2.9 ± 0.6	3.8 ± 1.4	<0.6 ± 0.1	1.9 ± 1.2	0.03 ± 0.03	2.16 ± 1.14
<b>II</b>	2.1 ± 0.6	5 ± 3.6	0.6 ± 0.1	2.2 ± 0.9	0.71 ± 1.04	3.44 ± 1.58
<b>III</b>	5.7 ± 2.2	7.3 ± 2.3	2 ± 1.4	3.5 ± 1.6	2.1 ± 2.33	4.88 ± 2.11
<b>IV</b>	7.9 ± 2.6	7.2 ± 1.4			3.16 ± 2.22	6.19 ± 2.55
<b>V</b>	10.2 ± 4	7.8 ± 2.5			2.88 ± 2.68	4.92 ± 2.31

(14)

**TABLA 3. Niveles pico postestimulación GnRH.**

ESTADIO TANNER	RIA		IFMA		ICMA	
	LH (UI/L)	FSH(UI/ L)	LH(UI/L)	FSH (UI/L)	LH(UI/L)	FSH(UI/L)
I	3.5 ± 0.5	4.5 ± 2.9	3.2 ± 1.9	16 ± 6.1	2 ± 1.5	21 ± 5.5
II	3.1 ± 1.6	6.1 ± 4.4	4.9 ± 2.8	8.1 ± 2.6	21 ± 17	10 ± 5
III	5.6 ± 3.4	8.2 ± 2.9	24.1 ± 6.8	9.5 ± 2.6		
IV	12.9 ± 3.8	8.2 ± 1.5	26.7 ± 11.2	± 8.6 ± 3.6	33 ± 20	11 ± 3.3
V	19.2 ± 16.1	± 9.3 ± 3				

(14)

**TABLA 4. Niveles pico postestimulación con acetato de leuprolide mediante RIA.**

	LH (UI/L)		FSH (UI/L)		E2 (pg/dL)	
	BASAL	PICO	BASAL	PICO	BASAL	PICO
Pubertad progresiva	1.0 ± 0.3	13.1 ± 1.7	2.7 ± 0.4	15.9 ± 1.9	2 ± 1.5	21 ± 5.5
Pubertad progresiva no	0.6 ± 0.8	3.9 ± 0.5	2.6 ± 0.5	15.1 ± 2.0	4.65 ± 0.54	± 24.07 ± 2.58
Prepuberal	0.7 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.1 ± 1.0	10.6 ± 1.0	6.85 ± 1.06	± 20.8 ± 4.1
Pubertad normal	5.6 ± 0.3	11.1 ± 1.1	3.6 ± 0.6	14.3 ± 2.1	14.3 ± 48.4	± 132.4 ± 26.6

(7)

**TABLA 5.** *Velocidades de crecimiento según la edad cronológica.*

<b>EDAD</b>	<b>CRECIMIENTO (cm/año)</b>
<b>RN-1er año</b>	<b>&gt;25</b>
<b>1-2 años</b>	<b>12.5</b>
<b>2-5 años</b>	<b>5.5-11.5</b>
<b>5-9 años</b>	<b>4-7</b>
<b>Pubertad</b>	<b>7-12</b>

**TABLA 6.** *Máximas desviaciones normales toleradas en la aparición de los núcleos de osificación.*

<b>NIÑAS</b>	<b>VARIACIONES DE EDAD ÓSEA</b>
<b>0 - 1 año</b>	<b>± 3 meses</b>
<b>1 - 3 años</b>	<b>± 6 meses</b>
<b>3 - 6 años</b>	<b>± 9 meses</b>
<b>6 - 12 años</b>	<b>± 12 meses</b>
<b>12 - 20 años</b>	<b>± 24 meses</b>

(21)

**Tabla 7. Estadios del desarrollo según Tanner.**

**DESARROLLO MAMARIO**

<b>ESTADIO TANNER</b>	<b>CARACTERÍSTICA</b>
<b>I</b>	Ninguno.
<b>II</b>	Mama diámetro $\leq$ areola.
<b>III</b>	Mama > areola. Velocidad pico de crecimiento. Menarca.
<b>IV</b>	Proyección de la areola formando una elevación por encima de la mama.
<b>V</b>	Adulto (Progresión del pezón).

**DESARROLLO DE VELLO PUBICO**

<b>ESTADIOS TANNER</b>	<b>CARACTERÍSTICA</b>
<b>I</b>	Ninguno.
<b>II</b>	Ligeramente hiperpigmentados, rectos sobre los labios o monte.
<b>III</b>	Grueso, escasos en el monte (rizado).
<b>IV</b>	Características de adulto ubicado sólo en el monte.
<b>V</b>	Adulto se extiende hacia los muslos.

(23)

**Tabla 8.** Edad media y desviación estándar en la que las niñas alcanzan los distintos estadios de Tanner.

<b>ESTADIO</b>	<b>EDAD EN AÑOS (MEDIA ± DE)</b>
<b>Estadio de desarrollo mamario</b>	
<b>II</b>	11.2 ± 1.1
<b>III</b>	12.2 ± 1.1
<b>IV</b>	13.1 ± 1.2
<b>V</b>	15.3 ± 1.7
<b>Estadio de desarrollo del vello púbico</b>	
<b>II</b>	11.7 ± 1.2
<b>III</b>	12.4 ± 1.1
<b>IV</b>	13.0 ± 1.1
<b>V</b>	14.4 ± 1.1

(21)

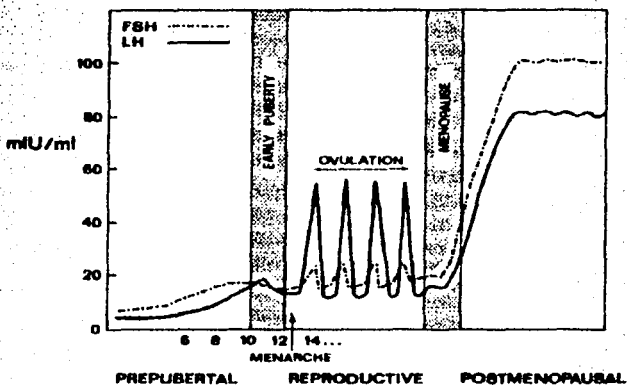
**TABLA 9.** Cambios ultrasonográficos en útero y ovarios según estadios Tanner.

<b>Estadio Tanner</b>	<b>Tamaño uterino (cm) Promedio ± DE (min-max)</b>	<b>Vol ovárico derecho (cm<sup>3</sup>) Promedio ± DE (min-max)</b>	<b>Relación fondo/cervix Promedio ± DE (min-max)</b>
<b>I</b>	3.3 ± 0.9 (2.2-4.9)	1.5 ± 0.3 (0.9-2.1)	0.8 ± 0.3 (0.4-1.3)
<b>II</b>	3.5 ± 0.7 (2.3-5.2)	2.1 ± 0.7 (1.1-3.2)	0.9 ± 0.2 (0.6-1.2)
<b>III</b>	5.8 ± 0.5 (5.3-6.9)	2.4 ± 0.6 (1.2-4.0)	1.4 ± 0.2 (1.1-1.9)
<b>IV</b>	5.5 ± 1.0 (3.5-7.1)	3.0 ± 0.8 (1.9-4.9)	1.5 ± 0.2 (1.1-1.7)
<b>V</b>	6.9 ± (5.9-7.7)	3.2 ± 0.8 (2.5-5.6)	1.7 ± 0.2 (1.3-2.0)

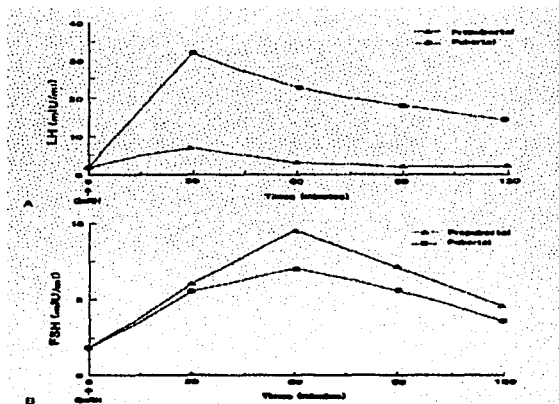
(24)

# ***APÉNDICE N. 2***

## ***FIGURAS***

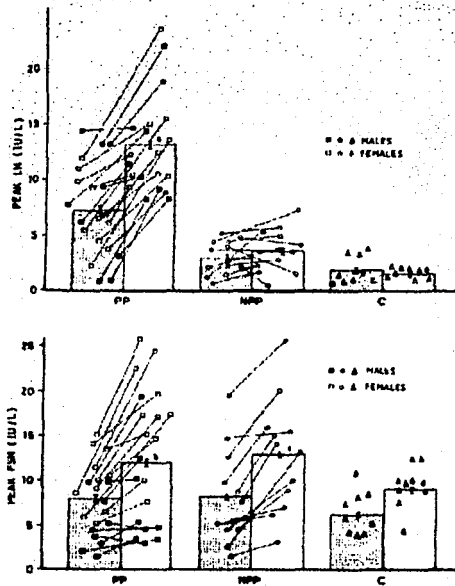


**FIGURA 1.** *Secreción hormonal en el ciclo sexual femenino.*



**FIGURA 2.** *Prueba de estimulación con GnRH.*

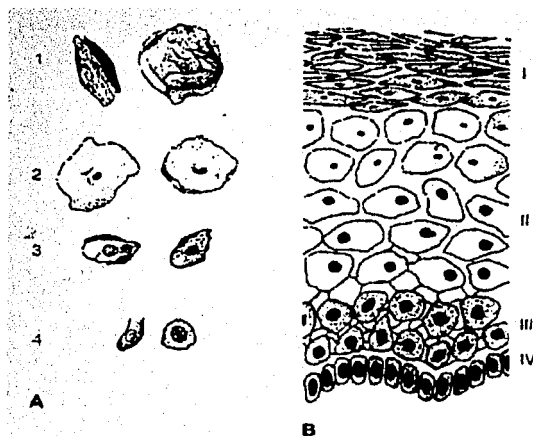
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FIGURA 3.** Picos de LH y FSH después de estimulación con GnRH (●) y acetato de leuprolide (□). PP: Pubertad progresiva, NPP: Pubertad no progresiva C: Controles prepuberales.

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**





**FIGURA 4.** Características de las células en citología vaginal.

**A) Células en el frotis vaginal:**

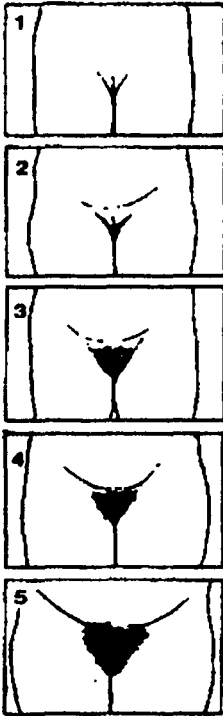
1. Célula escamosa o cornificada de la capa superficial.
2. Célula intraepitelial cariopcnótica.
3. Célula de la capa intermedia (espinosa-superficial o navicular).
4. Célula de la capa profunda (espinosa-profunda o parabasal).

**B) Capas histológicas normales:**

- I. Superficial.
- II. Intermedia.
- III. Profunda
- IV. Germinal o basal.

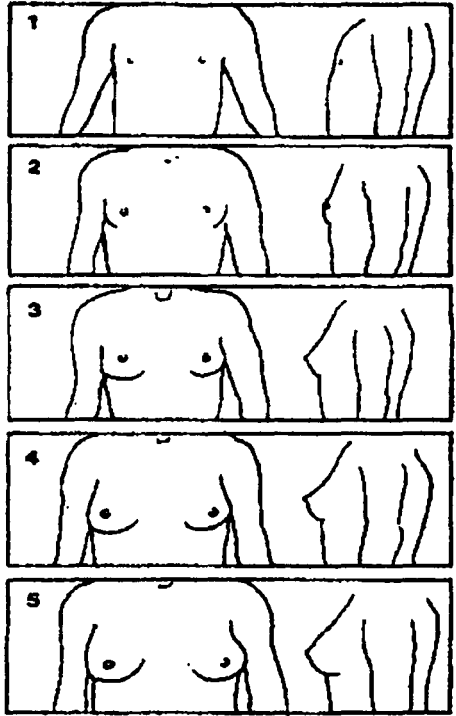
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



A

A. Desarrollo del vello púbico.



B

B. Desarrollo mamario.

**FIGURA 5.** Estadios del desarrollo según Tanner.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ***ANEXOS***

**ANEXO N.1**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
CLINICA DE MADURACION SEXUAL**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **FECHA:** \_\_\_\_\_  
**REGISTRO:** \_\_\_\_\_ **EDAD:** \_\_\_\_\_  
**Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_ **Teléfono:** \_\_\_\_\_  
**DIAGNOSTICO INICIAL:** \_\_\_\_\_

**MODIFICACIONES EN EL DIAGNOSTICO:**  
**Fecha:** \_\_\_\_\_ **Diagnóstico:** \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICOS ETIOLOGICOS:** \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICOS ASOCIADOS:** \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES:**

**Familiares:** Mamá con pubertad precoz (si) (no) Edad de la menarca:

**Exposición a medicamentos con hormonas:** (si) (no)

**Cambios de conducta:** \_\_\_\_\_

**Otros:** \_\_\_\_\_

**Talla mamá:** \_\_\_\_\_ cm. **Talla Papá:** \_\_\_\_\_ **Talla blanco familiar:** \_\_\_\_\_ cm. (P: \_\_\_\_\_)

<b>DATOS CLINICOS:FEMENINO</b>	<b>Edad de inicio</b>
<b>Telarca</b>	
<b>Pubarca</b>	
<b>Adrenarca</b>	<b>Acné</b> <input type="checkbox"/> <b>Olor axilar sui generis</b> <input type="checkbox"/>
<b>Menarca</b>	

**ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE**

◆ **Estimulación con ACETATO DE LEUPROLIDE:**

<b>Edad:</b>	<b>Fecha:</b>			<b>Fecha:</b>		
	<b>LH</b>	<b>FSH</b>	<b>E</b>	<b>LH</b>	<b>FSH</b>	<b>E</b>
<b>Basal</b>						
<b>3 horas</b>						
<b>6 horas</b>						
<b>24hrs</b>						

**Curva de**

<b>Fecha:</b>		

◆ **Ultrasonido:** Fecha: \_\_\_\_\_ **Utero Dimensiones** \_\_\_\_\_ **Puberales ( ) Prepuberales ( )**  
**Ovarios:** Der: \_\_\_\_\_ Izq: \_\_\_\_\_ **Puberales( ) Prepuberales ( ) Quistes: SI NO**

◆ **RX cráneo:** Fecha: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

◆ **TAC cráneo o IRM.** Fecha : ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

**COMENTARIOS:** \_\_\_\_\_

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

FECHA									
EDAD									
PESO/IMC (P)									
Talla/percentil									
Vel. crecimiento									
Ac. Apócrina (si/no)									
MAMA DER.									
MAMA IZQ.									
Tanner mamario									
Tanner púbico									
EDAD ÓSEA									
I. ESTROGÉNICO									
UTERO (mL)									
OVARIO D/I (cc)									
Quistes ovario SI/NO									
LH									
FSH									
ESTRADIOL									
IGF-1									
PROLACTINA									
17 OHP									
PT. normal o no									
FECHA ÚLTIMO TRATAMIENTO									
MANEJO									

### **ANEXO N. 3**

## ***EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GONADOTROPINAS POSTERIOR AL ESTÍMULO CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN NIÑAS CON EVIDENCIA DE MADURACIÓN SEXUAL PRECOZ.***

### ***DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO***

Se me ha explicado que el desarrollo mamario temprano (telarca prematura) que padece mi hija puede evolucionar hacia pubertad precoz, que es un desarrollo florido y progresivo de desarrollo sexual completo, para lo cual es necesario realizar varios estudios que incluyen radiografía de mano y codo, ultrasonido pévico y una prueba laboratorial con un medicamento llamado acetato de leuprolide (LUCRIN), el cual ya se ha utilizado tanto para el tratamiento de la pubertad precoz como para hacer el diagnóstico. Esta prueba actualmente requiere estandarizar los valores de respuesta en nuestro laboratorio, lo cual es el objetivo principal de este estudio. Se me ha informado que este medicamento no produce efectos colaterales graves y que sólo podría producir enrojecimiento y ronchas en el sitio de punción; lo cual es muy raro. Este medicamento se elimina rápidamente del organismo.

Se requerirá tomar 4 muestras de sangre y aplicar 0.1ml de acetato de leuprolide (como dosis única) por vía subcutánea.

También se me ha aclarado que el beneficio de realizar la prueba es determinar si se está desarrollando una pubertad precoz, además del seguimiento médico que se llevará. He leído y entendido todas las explicaciones que se me han dado, además que se me informará constantemente sobre los resultados, así mismo se mantendrá la confidencialidad de la identidad e información de mi hija. Se me ha aclarado que tengo opción de retirarme del estudio en cualquier momento que yo lo desee, sin que esto afecte la atención que por parte del personal o de la institución se me ha brindado. Así mismo se me ha informado que cualquier evento adverso, así como los gastos del estudio correrán por parte de la institución. Por lo tanto acepto que mi hija se incluya en este estudio.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Registro hospitalario: \_\_\_\_\_

Nombre del familiar y  
firma de consentimiento \_\_\_\_\_

Nombre del testigo y firma \_\_\_\_\_

Nombre del investigador y firma \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_  
cc. al familiar

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE, Drug and therapeutics and executive committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United states: Implication and treatment. *Pediatrics* 1999;104: 936-41.
2. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000; 13(S1): 695-701.
3. Lee P, Kullin HE. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. *Pediatrics* 2001;107: 1493
4. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernaousek SD, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000; 106:622-23.
5. Oester K, Uriarte M, Rose S, Barnes K, Cutler G. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 71:1251-58.
6. Lee P. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:901-18.
7. Ibañez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinye M, Carracosa A y col. Use of leuprolide acetate response. Patterns in the early diagnosis of puberal disorders: Comparison with the Gonadotropin-Releasing Hormone Tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:30-35.
8. Garibaldi L, Aceto T, Webwe C, Pang S. The relationship between Luteinizing Hormone and Estradiol Secretion in female precocious puberty: Evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:851-56.
9. Garibaldi LR, Acetato J, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol* 1993; 128:345-50.
10. Emmans SJ, Laurier MR, Goldsstein P. Precocious puberty. En: *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 4ª. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 141-61.
11. Peter L. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc* 1994; 148:369-76.
12. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progresion of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126 :11-14
13. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 8895-9000.
14. Lughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioi S, Forese S. Diagnosis of Central Precocious puberty: Endocrine assessment. 2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (S1):709-15.

15. Blondeil R, Foster M, Dave K. Disorders of puberty. *American Family Physician* 1999; 60: 209-24.
16. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127: 40-6.
17. Lahlou N, Carel J, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: Clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(S1): 723-37.
18. Ajuria M, Dorantes LM. Pubertad normal y maduración 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.
19. Tavera M, Garibay GN, Dorantes LM. Telarca prematura. Frecuente y progroseión a pubertad precoz. Experiencia de 10 años en la Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis de postgrado del Hospital Infantil de México. México.D:F. Octubre 2001.
20. Pescovitz OH, Hench KD, Baenes KM, Loriaux L, Cutler G. Premature thlereaache and central precocious puberty: The relation between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releading hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 474-9.
21. Gaigó A, Cruz M. Exploración clínica en Pediatría 1995. España. p. 221-33.
22. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. 2ª. Ed. Stanfor University. California 1965.
23. Marshal WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in girl. *Arch Dis Child* 1970;45:14.
24. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirin H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurement in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration *J Pediatr* 1998; 11:525-30.
25. Salardi S, Orsini L, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. *J Pediatr* 1988; 112: 880-7.
26. Buzi F, Pilotta A, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Pediatric* 1998;87:1138-45.
27. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 394-9.
28. Cassio A, Cacciari E, Zucchini S, Balsamoo A, Diegoli M, Orsini F. Central precocious puberty: Clinical and imaging aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(S1):703-8.
29. Griffin JJ, Cole TJ, Duncan KA, Hoffman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Ped* 1995;84:536-43.



30. Lippe B, Sample F. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978; 92: 897-902.
31. Haber HP, Wollman HA, Ranke MB. Pelvic Ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154:182-6.
32. Tonini and Lazzerini. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. 2000 *J Pediatr Endocrinol Metabol*;13(S1): 795-803.
33. Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. *Pediatric Clin N Am* 1997; 44:505-29.
34. Neely EK, Hintz RL, Willson DM, Lee P, Gautier T, Argente J. Normal ranges for immunochemiluminometric assays. *J Pediatr* 1995;127:40-6.
35. Neely EK, Willson DM, Lee P, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J. Pediatr* 1995;127:47-52.
36. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determination of minimum weight for height necessary for their maintenance and onset. *Science* 1974;185:949-51.
37. Kaplowitz P, Slora E, Wasserman R, Pedlow S, Herman-Giddens M. Earlier onset of puberty in girls: Relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108:
38. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2260-5.
39. Biłogoska A, Krzyżanowska-Swiniarska B, Zóltowski S, Ezepek-Górska. Growth hormone, insulin, IGF-1 and estradiol levels during maturation of internal sex organs before and at menarche. *Ginekol Pol* 2001;72(12 A):1555-9.
40. Hom YK, Young P, Wiesen JF, Miettinen PJ, Derynck R, Werb Z et al. Utrine and vaginal organ growth requires epidermal growth factor receptor signalling from stroma. *Endocrinology* 1998;139:913-21.