

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA DE LA U.M.A.E. CMN LA RAZA EN EL MONITOREO
DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN TRATAMIENTO CON
ACETATO DE LEUPROLIDE DE 11.25 MG TRIMESTRAL”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALIALISTA EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. SALVADOR VERGARA SANCHEZ

**ASESOR:
DR. HÉCTOR M. CÁRDENAS TIRADO**



MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Jefe de la Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAЕ Hospital General CMN “La Raza”

Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado
Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica
UMAЕ Hospital General CMN “La Raza”

Colaboradores:

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera ¹

Dra. Luz Elena Bravo Ríos ¹

Dra. Cecilia Gutiérrez Ávila ¹

Dr. Agustín Guzmán Blanno ¹

Dra. Patricia Montero González ¹

¹ Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica, U.M.A.E. General Centro Medico Nacional “La Raza”

*A mi esposa Ale,
y a mi hija Vane;
que representan la fuente de inspiración para alcanzar mis logros.*

INDICE

Introducción	1
Justificación	11
Pregunta de investigación	12
Objetivo	12
Material y métodos	13
Resultados	14
Discusión	21
Conclusión	25
Bibliografía	26
Anexos	30

INTRODUCCION

Durante la vida de todo ser humano existen etapas a través de las cuales se deben alcanzar diversos logros; entre éstas se encuentra la adolescencia, constructo psicosocial en la que el individuo crece y se desarrolla psicológica, emocional y socialmente; a través de la cual, debe consolidar la propia identidad como persona única y madura, a partir del logro de su independencia, así como elaborar un plan de vida; el proceso biológico que la acompaña es la pubertad, periodo transicional en el que ocurre un proceso de maduración hormonal y de crecimiento dependiente de factores biológicos que culmina con la adquisición de la capacidad reproductiva del individuo, dicho periodo se caracteriza por la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, aparición de caracteres sexuales secundarios, aceleración del crecimiento y la obtención de la capacidad de fertilidad ^(1,2,3).

La edad en la cual inician los cambios somáticos de la pubertad ha seguido un patrón secular, observándose una notable tendencia a una pubertad mas temprana, estas variaciones se han visto afectadas por factores genéticos y ambientales que ejercen su influencia sobre diversos componentes: el promedio de temporalidad de inicio de la pubertad para una población determinada, el patrón de distribución etárea para esa población, así como, la variabilidad individual (patrones familiares, étnicos y de género) ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista clínico es posible evaluar el inicio y/o progresión de la pubertad tanto en niños como en niñas. La cronología de los signos físicos de pubertad fue descrita por Tanner ⁽⁵⁾, el cual menciona cinco estadios utilizando como categorías el desarrollo mamario, del vello púbico y el genital. En las niñas el signo mas temprano de pubertad es la aparición del botón mamario (telarca) que ocurre en promedio a la edad de 10.5 años (rango de edad 8 a 13 años). En cambio, en el niño la primera manifestación puberal es el incremento del tamaño testicular, el cual inicia en promedio a los 11.5 años (rango de edad 9 a 14 años), que se caracteriza por un

tamaño mayor a 2.5 cm en su diámetro mayor, o más de 4 ml de volumen testicular (1,6-8)

Los cambios hormonales que ocurren en la pubertad pueden resumirse en dos procesos: la gonadarquia y la adrenerquia. La gonadarquia, o maduración de la función gonadal, depende de la actividad biológica de dos hormonas hipofisarias o gonadotropinas: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH participa en la mujer en el crecimiento y maduración de los folículos ováricos, y en el hombre tiene efecto sobre la espermatogénesis; en tanto, la LH estimula la producción de los esteroides gonadales (estradiol en las células de la teca intersticiales del ovario y testosterona en las células de Leydig del testículo) ^(1,3). Sin embargo, la secreción de gonadotropinas se encuentra bajo el control de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica, por medio de un sistema complejo conocido como gonadostato, que regula los pulsos generadores de GnRH ⁽¹⁾. El gonadostato tiene un comportamiento bifásico desde la infancia hasta la etapa puberal, permaneciendo durante gran parte de la infancia del individuo altamente sensible a la concentración de esteroides gonadales circulantes ^(1,3). Es en la etapa prepuberal tardía, cuando este sistema disminuye la sensibilidad a los esteroides sexuales y se inicia el incremento en la secreción pulsátil nocturna de GnRH, con la subsecuente secreción de gonadotropinas hipofisarias principalmente de LH, con un patrón episódico de elevación durante el sueño ⁽¹⁾. En la etapa temprana de la pubertad, debido a que los pulsos de GnRH aun no alcanzan la frecuencia requerida, existe predominio de FSH sobre LH (tal y como se observa en estadios prepuberales) ⁽¹⁾. Sin embargo, con el avance de la pubertad los picos de gonadotropinas dependientes de GnRH aumentan tanto en amplitud como en frecuencia a lo largo del día, favoreciendo el predominio de la LH en relación a la FSH; así mismo, la secreción de esteroides gonadales de ser únicamente nocturna se hace mas regular durante el día, ejerciendo un efecto directo en la aparición y/o progresión de los caracteres sexuales secundarios ^(1,3).

El término pubertad precoz es definido como la aparición de algún signo de maduración sexual secundario, por debajo de la edad promedio del inicio de la pubertad para una población determinada (2 desviaciones estándar [DE] por debajo de la media) ⁽¹⁾; correspondiendo al desarrollo de características sexuales secundarias en las niñas antes de los 8 años y en los niños antes de los 9 años de edad ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Aproximadamente el 5% de la población presenta inicio de la pubertad a una edad fuera del rango normal (ya sea como pubertad precoz o también como pubertad retrasada) ⁽¹⁾. De acuerdo a la definición habitual, el 2.5% de los niños desarrollan signos de pubertad antes de los límites inferiores de normalidad. Se conoce mal la causa de la diferencia entre sexos, en lo que respecta a la prevalencia de pubertad precoz verdadera idiopática, que es mucho mayor en mujeres que en hombres. En algunos casos se han identificado antecedentes de maduración precoz en algún miembro de la familia. La edad de comienzo en niñas con pubertad precoz es de 6 a 7 años en alrededor del 50% de los casos, de 2 a 6 años en 25% y durante la lactancia 18% ⁽⁸⁾.

Existe escasa información sobre datos epidemiológicos relacionados con pubertad precoz, en especial en lo referente a pubertad precoz verdadera; así mismo, en nuestro país no existen datos al respecto publicados. En el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN "La Raza", durante el periodo comprendido entre los años 2004-2005, se ha estimado que la prevalencia de pubertad precoz central es de alrededor de 1%.

La pubertad precoz puede ser clasificada en 2 categorías mayores: aquella que es central (PPC) o dependiente de gonadotropinas y la periférica (PPP) o independiente de gonadotropinas ⁽¹⁾. Con base en lo anterior, desde el punto de vista clínico es difícil su distinción, y dentro de los datos mas relevantes de presentación encontramos que, en los casos de PPC la secuencia de aparición de los eventos relacionados con la progresión puberal ocurren de forma habitual, sin embargo el

espectro clínico-bioquímico es continuo y variado (desde la presencia de telarca aislada con predominio de FSH, hasta un cuadro de pubertad rápidamente progresiva con patrón de LH elevado) ⁽¹¹⁾. En el caso de PPP, cuya causa es la secreción extrahipofisiaria de gonadotropinas o la presencia de esteroides gonadales en concentraciones elevadas para la edad, provenientes de una fuente gonadal o extragonadal (independiente de la secreción de gonadotropinas), la secuencia de eventos puberales puede ser anormal ^(2, 11).

La fisiopatogenia de la pubertad precoz central (PPC) es la activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-gónada ⁽¹¹⁾. Esta activación es similar a lo que ocurre en la pubertad normal, sin embargo, acontece de forma prematura conservando la secuencia de aparición de los eventos puberales. La causa mas común de pubertad precoz central en niñas es la idiopática; en los niños en su mayoría se asocia a patología del sistema nervioso central; sin embargo, también puede ser desencadenada por malformaciones congénitas (como hidrocefalia, displasia septo-óptica, etc.), infecciones del sistema nervioso central, traumatismos o neoplasias (hamartoma hipotalámico, astrocitomas, ependimomas y craneofaringiomas) ⁽¹¹⁾.

La medición de los niveles de gonadotropinas en una prueba de estimulación con GnRH (nativa) es el estándar de oro para el diagnóstico de pubertad precoz central, en la cual se observa un predominio de los niveles de LH en comparación con los niveles de FSH o una relación LH/FSH mayor de 1 ⁽¹²⁾. A este respecto se han desarrollado varias alternativas para la realización de esta prueba de estimulación, basándose en la disponibilidad en algunos centros hospitalarios de la GnRH nativa, o de alguno de los análogos, los costos y tiempo del procedimiento (modalidades en las que se modifica la vía de administración, el tiempo de monitoreo hormonal y el uso de análogos agonistas de GnRH) ^(13,14). Entre ellas se destacan: *alternativas en la vía de administración*: la administración de GnRH nativa (100 mcg) subcutánea (SC), con toma de muestras a los 0 y 40 minutos de administrado el estímulo hormonal ⁽¹⁴⁾; *alternativas utilizando análogos agonistas de GnRH*: por ejemplo el uso de nafarelina

(15-18), doserelina (19) y acetato de leuprolide (13). Ibáñez L. y cols. utilizaron la administración de acetato de leuprolide (500 mcg) SC como alternativa de la prueba de estimulación, determinaron su efecto sobre la secreción de gonadotropinas al compararla con la prueba que utiliza GnRH nativa; el monitoreo hormonal se realizó a las 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 hr (para la prueba que utilizó acetato de leuprolide) y 0, 10, 20, 30, 60 min (en el caso de la prueba que emplea GnRH nativa), concluyendo que el utilizar el acetato de leuprolide 500 mcg SC y monitorizar los niveles de gonadotropinas en los tiempos mencionados, permite el diagnóstico temprano de los desordenes puberales; y además, evalúa la integridad del eje hipófisis-gónada, aspecto que la prueba con GnRH nativa no explora (13). Es importante señalar que gracias a que el análogo agonista del tipo acetato de leuprolide tiene una potencia 15 veces mayor a la GnRH nativa permite evaluar su efecto a nivel gonadal (13).

Así mismo, se han implementado técnicas de detección por medio de ensayos ultrasensibles para determinar los niveles de gonadotropinas, como el ensayo inmunofluorométrico (IFMA) y el ensayo inmunoquimiluminométrico (ICMA) (20,21), los cuales pueden detectar niveles menores de gonadotropinas a los reportados por radioinmunoanálisis (RIA), además pueden ser utilizados para el diagnóstico de una etapa temprana de PPC (20-24). Para la medición de LH, el ICMA se considera el método con mayor rango de sensibilidad (de 0.01 UI/L, rango efectivo de 0.01 a 100 UI/L) (20, 23); tanto en una muestra tomada al azar, como aquellas obtenidas en una prueba de estimulación, e incluso Nelly EK y cols. señalan que una determinación al azar de LH > 0.3 UI/L se asocia invariablemente con un pico estimulado de LH > 8 UI/L con una sensibilidad de 90% y especificidad del 100% (24). Alternativamente, algunos autores comentan que una única determinación de LH 40 min posteriores a la administración subcutánea de un análogo agonista de GnRH (100 mcg) correlaciona con el pico de LH observado con la prueba de estimulación con GnRH intravenoso con una sensibilidad de 88% y especificidad de 100% (14). De acuerdo a Haddad NG y Pescovitz OH, en el último consenso en The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), los valores de gonadotropinas para el diagnóstico de pubertad

precoz central dependen del tipo de prueba de estimulación y del método de detección (Tabla 1) ⁽¹¹⁾.

Tabla 1. Valores diagnósticos de gonadotropinas para PPC

Prueba	Valores diagnósticos (LH en mUI/ml)
Estimulación con GnRH	RIA: Relación LH:FSH > 1 ICMA: LH > 8 Dx PPC LH 5-8 l Transición a PPC
LH al azar	ICMA: LH > 0.3 Dx PPC LH 0.1-0.3 Transición a PPC
Única determinación postestimulación con GnRH SC	ICMA: LH > 8

Agentes progestágenos como la medroxiprogesterona y agentes antiandrogénicos como la ciproterona, fueron previamente usados en el tratamiento de PPC ⁽²⁵⁻²⁷⁾. La medroxiprogesterona, con acción antigonadotrópica al inhibir la síntesis de los esteroides gonadales, aunque controla la progresión puberal y los eventos de sangrado menstrual, no mejora la talla final de las pacientes y puede provocar aumento de apetito, incremento de peso, retención hídrica, hipertensión arterial e inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ⁽²⁵⁾. La ciproterona, un antiandrogénico periférico, tiene su efecto en evitar el aumento del tamaño mamario, del vello genital y corporal, además no mejora la talla final y puede ocasionar supresión de ACTH e insuficiencia suprarrenal consecuente ^(26, 27).

La GnRH es un decapeptido cuya estructuración bioquímica se dio a conocer en 1971, por los Doctores Schally y Guillemin, que los hizo merecedores del Premio Nobel en 1977 ⁽²⁸⁾. Con el advenimiento de técnicas para la elaboración sintética de análogos de GnRH, con aprobación por la FDA, éstos se han utilizado ampliamente en el tratamiento de PPC, además de ser considerados en la actualidad como el tratamiento de elección para este padecimiento, debido a que causan la supresión

efectiva de la liberación de gonadotropinas y conservan la talla final de las pacientes (11, 28, 29).

En general, existen dos objetivos por los cuales la GnRH, así como sus análogos, se usan: la restauración de la función reproductiva en adultos deficientes de GnRH, así como la supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en algunas enfermedades hormonodependientes ⁽¹¹⁾.

Los análogos sintéticos de GnRH difieren de la GnRH nativa desde el punto de vista estructural, ya sea por alguna sustitución de aminoácidos en su secuencia natural, por la sustitución de la terminación glicina-amida de la GnRH por amina alquilo (-NEt) o por la inducción de alteraciones hidrofóbicas de alto volumen en posición 6 ⁽³⁰⁾. Estos cambios le confieren a la molécula correspondiente mayor resistencia a la degradación enzimática, mayor afinidad a los receptores de GnRH (desde 20 hasta 100-200 veces mayor), algunos aspectos de farmacocinética (como absorción, biodisponibilidad, vía de administración, potencia comparada con GnRH nativa, entre otras), que al administrarlos conducen a una liberación intensa de gonadotropinas almacenadas; sin embargo, con su uso prolongado y aplicación continua se provoca la desensibilización de las células gonadotropas por regulación negativa de los receptores de GnRH y la disregulación de las señales intracelulares ⁽³¹⁾. En la actualidad dentro del grupo de análogos sintéticos de GnRH existen tanto agonistas como antagonistas. En el grupo de análogos de tipo agonista se encuentran: la triptorelina, el leuprolide, la busarelina, la nafarelina; y entre los de tipo antagonista están: el cetorelix y el ganirelix. La decisión de utilizar uno u otro análogo sintético esta en función de la disponibilidad en el medio hospitalario y de la experiencia en su utilización, ya que en general todos causan la supresión efectiva de la liberación de gonadotropinas y ayudan a preservar la talla final de los pacientes (11,28,29,31). El leuprolide tiene una sustitución por un D-Leucina en la posición 6 y la adición de una amina alquilo (Prolina-NEt) en su terminación [D-Leu⁶-Pro⁹NEt] GnRH (8).

El mecanismo de acción de los análogos de GnRH es el siguiente: Las moléculas de GnRH (tanto agonistas como antagonistas) se unen a los receptores específicos, que consisten en siete dominios transmembranales, ubicados en la membrana celular de las células gonadotrópicas hipofisarias, estimulando la movilización interna de calcio (Ca^{++}) provenientes de los almacenes intracelulares y el flujo de Ca^{++} hacia el interior de la célula ^(28, 31). El complejo GnRH-receptor activa la subunidad α de la proteína G, que provoca la estimulación de la fosfolipasa C tipo b y la elevación de segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol. El DAG y Ca^{++} activan la proteína cinasa C, conduciendo a la activación de la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos, con la estimulación consecuente de ácido araquidónico y finalmente la liberación y/o síntesis de gonadotropinas, las cuales regulan la esteroidogénesis y gametogénesis en el ovario y testículo ^(28, 31). Para evocar una respuesta biológica del 80% se estima que se debe de ocupar sólo el 5% de todos los receptores para GnRH, después de este evento ocurre la internalización del complejo GnRH-receptor, su inactivación biológica y la reutilización del receptor ^(28, 31).

Existen estudios que utilizan el acetato de leuprolide de 3.75 mg como tratamiento en pacientes con pubertad precoz central cuya aplicación es cada 4 semanas y en los cuales se ha demostrado su eficacia y seguridad ⁽³²⁻³⁴⁾. A este respecto, se describe su beneficio al detener la progresión de los cambios puberales, la velocidad de crecimiento y la maduración esquelética, 85% de los pacientes muestran una elevación de LH menor de 3 UI/L así como la supresión del eje hipófisis-gónada durante el seguimiento bioquímico (supresión hormonal), la supresión gonadal se obtiene alrededor de 3 meses después de iniciado el tratamiento; sin embargo, en 8% de los casos se requirieron dosis mas altas de acetato de leuprolide, para registrar supresión hormonal y en 4% de los pacientes se registró como efecto adverso una reacción cutánea. Los niveles de acetato de leuprolide plasmáticos (leuprorelina)

mostraron tendencia al incremento desde el día 3 al 28 posterior a la aplicación del tratamiento y mantuvieron niveles estables durante un año de seguimiento ⁽³⁴⁾.

Recientemente, el acetato de leuprolide de 11.25 mg, presentación de aplicación trimestral, se está empleando como tratamiento en los casos de pubertad precoz central y ha mostrado un resultado exitoso en el control de la progresión de los cambios puberales, tal y como se comenta en 4 reportes hechos hasta la actualidad ^(35, 36, 39, 40). El primer reporte se trata del caso de una paciente de 7 años de edad portadora de pubertad precoz central a la que se realizó seguimiento por tres años y se demostró de manera constante la supresión del eje hipófisis-gónada, involución del tamaño uterino, y nula modificación de la maduración ósea ⁽³⁵⁾, tal y como se evidenciaba con la administración de acetato de leuprolide de 3.75 mg ^(33, 34, 37). Dentro de las ventajas que ofrece se menciona la buena aceptación de la presentación trimestral, tanto por el paciente como por sus padres, los intervalos de aplicación de 3 meses, en vez de cada mes ⁽³⁵⁾; sin embargo, se registró la presencia de reacción local en el sitio de aplicación del fármaco ⁽³⁵⁾, reacción adversa que ya ha sido descrita en otros estudios ^(34, 37, 38).

El segundo estudio se realizó en población francesa y consistió en el seguimiento clínico y bioquímico de 44 pacientes (40 niñas, 4 niños) con diagnóstico de pubertad precoz central, durante los primeros 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con acetato de leuprolide de 11,25 mg. Se observó que en 95% de los casos presentaron elevaciones de LH menores de 3 UI/L en una prueba de estimulación (GnRH nativa) a los 3 y 6 meses, disminución de los niveles de esteroides sexuales en todos los pacientes, detención de los cambios puberales en todos los pacientes (con regresión de los cambios puberales en 39% [a los 3 meses] y 41% [a los 6 meses] de las niñas), disminución de la velocidad de crecimiento de 8.3 ± 1.7 cm/año a 6.6 ± 2 cm/año durante los 6 meses, disminución de la longitud uterina, progresión de la edad ósea de 5 ± 7 meses durante los 6 meses, presencia de

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

episodios mínimos de sangrado menstrual (2 pacientes a los 3 meses, una paciente a los 6 meses), e intolerancia local en 10 casos (12%)⁽³⁶⁾.

El tercer trabajo publicado proviene del Centro Médico Universitario de Stanford, en California, EUA; fue un estudio abierto a 12 meses en el que se evaluó la respuesta de 30 pacientes (24 niñas, 6 niños) con pubertad precoz central a tres dosis de acetato de leuprolide administradas de forma secuencial (3.75 mg cada mes, 7.5 mg cada mes y 11.25 mg cada 3 meses) en función de los niveles de gonadotropinas medidas cada 12 semanas. Se concluyó que los niveles de gonadotropinas estimuladas fueron significativamente mayores durante la terapia de 3.75 mg mensual y 11.25 mg trimestral comparadas con la dosis de 7.5 mg mensual, los cuales podrían constituir un estímulo gonadal continuo pero sin tener una correlación entre la relación LH/FSH y niveles de esteroides sexuales⁽³⁹⁾.

La cuarta publicación fue realizada por el grupo del Dr. Jean-Claude Carel en Francia y consistió en un estudio multicéntrico, abierto, de seguimiento a 12 meses y en el que se incluyó 64 pacientes (54 niñas y 10 niños) con pubertad precoz central tratados con triptorelina de 11.25 mg trimestral. Se observó una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-gónada al encontrar que 85% (53/62), 97% (60/62) y 95% (56/59) de los niños presentaron supresión de gonadotropinas al mes, 6 meses y 12 meses de iniciado el tratamiento, niveles reducidos de esteroides sexuales, los niveles séricos de triptorelina se mantuvieron en rangos estables desde el 3er hasta el 12º mes y existió regresión de los datos puberales en la mayoría de los pacientes. Se describieron como reacciones adversas: dolor intenso en una paciente, sangrado menstrual de leve a moderado en 5⁽⁴⁰⁾.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de elección para pacientes con diagnóstico confirmado de pubertad precoz central es la utilización de alguno de los análogos de GnRH^(8,11); en el Instituto Mexicano del Seguro Social contamos con un análogo agonista de GnRH en dos presentaciones: acetato de leuprolide de 3.75 mg de aplicación mensual y acetato de leuprolide de 11.25 mg de aplicación trimestral, cuyo efecto es causar supresión efectiva de la liberación de gonadotropinas, detención de los cambios puberales y preservar la talla final genética de los pacientes⁽³²⁻⁴⁰⁾.

En nuestro servicio, conforme a las recomendaciones actuales^(8,11,36-40), desde hace 2 años se utiliza acetato de leuprolide a la dosis de 11.25mg en aplicación trimestral, debido a la ventaja de la periodicidad en las aplicaciones; no obstante, aún existen pacientes que reciben la dosis de 3.75 mg mensual los cuales iniciaron este tratamiento antes de la introducción de la presentación de 11.25 mg en nuestra Institución. El seguimiento habitual de este tipo de pacientes consiste en que durante la visita programada al servicio de consulta externa, se evalúa su evolución clínica (peso, talla, desarrollo puberal). Desde hace un año en este servicio se cuenta con el análogo agonista del tipo acetato de leuprolide para la realización de la prueba de estimulación, la cual ha sido destinada para el monitoreo de los niveles de gonadotropinas en los casos de PPC en donde se utiliza la presentación de 11.25 mg⁽¹³⁾. Debido a que la administración de este tratamiento es trimestral, el monitoreo hormonal de estos casos se requiere para evaluar que los niveles de gonadotropinas se encuentren suprimidos y, por lo tanto, ha sido recomendado⁽³⁶⁾.

Por lo anterior, es de interés dar a conocer la experiencia generada en nuestro servicio, así como describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con PPC en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg de administración trimestral, en el periodo comprendido desde julio del 2005 a julio del 2006.

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de PPC en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral, atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza, en el periodo comprendido entre julio del 2005 a julio del 2006?

OBJETIVO

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de PPC en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral, atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza, en el periodo comprendido entre julio del 2005 a julio del 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General del CMN La Raza.

Descripción general del estudio. El presente estudio se realizó mediante la revisión de los expedientes clínicos localizados en el Archivo Clínico del Hospital General. Se incluyeron aquellos registros clínicos correspondientes a los pacientes con diagnóstico confirmado de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General del CMN La Raza en el periodo comprendido de julio del 2005 a julio del 2006. Los datos de interés para el estudio se recopilaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 3) y comprenden: datos generales (nombre, número de seguridad social (NSS), nombre de los padres, teléfono), datos clínicos (edad, peso, talla, estadio puberal) y datos bioquímicos (niveles de FSH, LH y estradiol o testosterona obtenidos en una prueba de estimulación con análogo agonista de GnRH y medidos mediante ICMA)

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central, de 2 a 8 años (sexo femenino) y 2 a 9 años (sexo masculino), en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

Criterios de no inclusión: Pacientes con expedientes incompletos

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central (media y DE) para los datos relacionados con las variables cuantitativas que presentaron una distribución normal: edad, peso, talla, niveles de FSH, LH y estradiol o testosterona; y para las variables sexo y desarrollo puberal se utilizaron medidas de dispersión (proporciones).

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio los registros clínicos de un total de 18 pacientes, todos ellos del género femenino; la etiología de la PPC se consideró como idiopática en 16 pacientes (88%) y sólo en dos (12%) se determinó que existía causa orgánica (ambos tenían diagnóstico de hidrocefalia y estaban tratados con derivación ventriculoperitoneal). La media de edad de inicio de aparición de los cambios puberales fue de 6.4 ± 1.02 años y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 19.5 ± 12.78 meses (Tabla 1).

Al inicio del tratamiento, la media de edad fue de 7.8 ± 1.1 años, y con respecto al estadio puberal la mayoría de los pacientes tenían un Tanner mamario III (13/18 pacientes, 72%) y un Tanner púbico de II (11/18 pacientes, 61%). La media del peso fue de 31.7 ± 7.07 kg, con una DE para la media de las tablas poblacionales de referencia (Puntaje Z con base en las Tablas del Dr. Ramos Galván) de $+1.76 \pm 0.69$. La media de la talla fue de 130.8 ± 7.17 cm, y un puntaje Z $+1.81 \pm 1.02$. La edad ósea promedio fue de 10.3 ± 1.1 años, lo que significa que los pacientes mostraban una media de la maduración esquelética de 2.6 ± 0.9 años mayor del promedio de la edad cronológica en la que inicio el tratamiento (estimador obtenido de la sustracción de la edad ósea – edad cronológica) (Tabla 1).

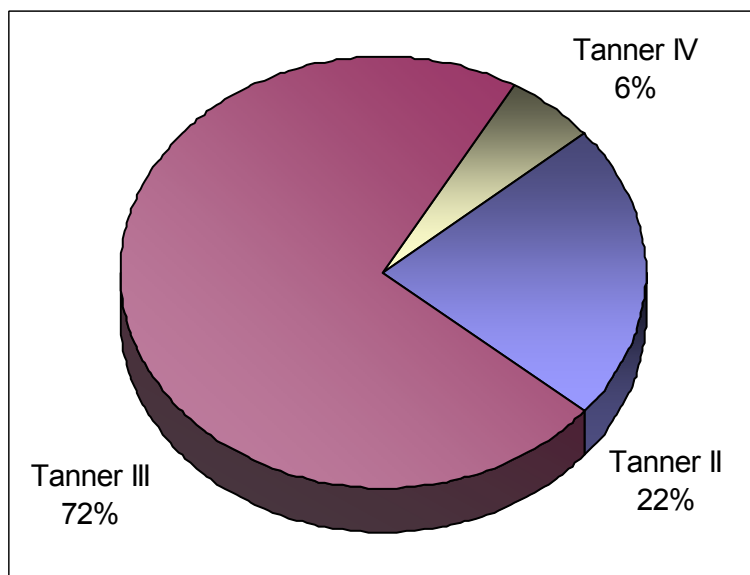
Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

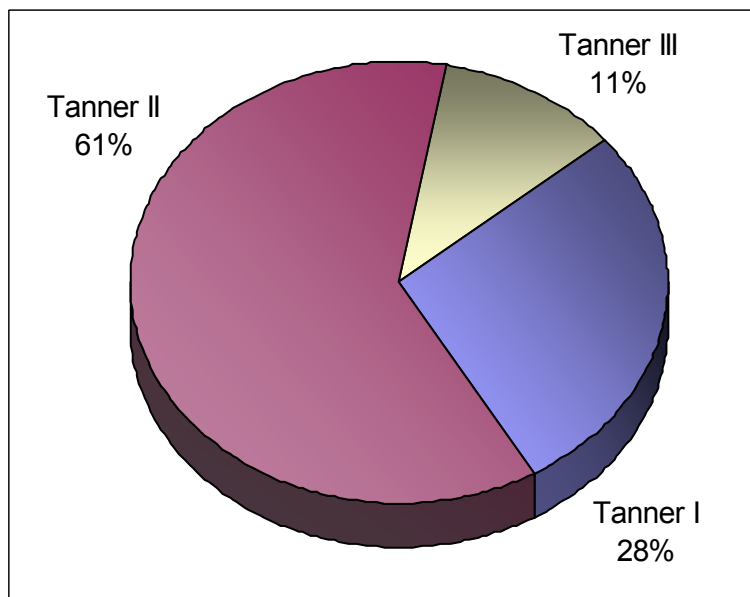
n = 18		Media	DE	Mínimo	Máximo
Género (M/F)	(0/18)				
Edad de inicio (años)		6.4	1.02	3.0	7.9
Tiempo de evolución (meses)		19.5	12.78	2.0	60
Etiología					
Orgánica	2 (12%)				
Idiopática	16 (88%)				
Al inicio del tratamiento					
Edad (años)		7.8	1.10	4.7	9.6
Tanner mamario	B2: 4 (22%) B3: 13 (72%) B4: 1 (6%)				
Tanner púbico	P1: 5 (28%) P2: 11 (61%) P3: 2 (11%)				
Peso (Kg)		31.7	7.07	22.0	48.1
Puntaje Z		+ 1.76	+ 0.69	0	+ 2.3
Talla (cm)		130.8	7.17	118.2	144.4
Puntaje Z		+ 1.81	+ 1.02	- 2	+ 2.5
Edad ósea		10.3	1.1	7.1	12.9
Edad ósea – edad cronológica		2.6	0.9	1.8	3.3

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

Gráfica 1. Distribución de los pacientes según Tanner mamario



Gráfica 2. Distribución de los pacientes según Tanner púbico



Niveles de gonadotropinas y esteroides gonadales durante el tratamiento

Los 18 pacientes tuvieron seguimiento bioquímico que consistió en la determinación de los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales al mes 1, 2, 3 y 6 de haberse iniciado el tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg, utilizando inmunoquimioluminiscencia (ICMA).

En relación a las gonadotropinas, los niveles promedio de FSH post-estimulación al inicio del tratamiento fueron de 27.63 ± 26.58 mUI/ml, disminuyendo de manera importante en los dos primeros meses de iniciado el tratamiento hasta registrar el nivel mas bajo durante el segundo mes (la concentración de FSH en el 1er mes fue de 7.61 ± 10.63 mUI/ml y en el 2º mes de 5.69 ± 3.84 mUI/ml); durante las determinaciones correspondientes al 3er y 6º mes se observó un incremento progresivo, encontrándose los niveles mas altos en el ultimo mes de evaluación (en el 3er mes la concentración media fue 6.38 ± 3.52 mUI/ml y en el 6º mes de 8.80 ± 6.9 mUI/ml).

Los niveles medios de LH post-estimulación al inicio del tratamiento fueron de 36.63 ± 26.58 mUI/ml disminuyendo al 1er mes de tratamiento a una concentración de 4.37 ± 4.41 mUI/ml, con un discreto incremento al 2º mes a 4.66 ± 5.27 mUI/ml y disminuyendo progresivamente hasta registrarse el nivel mas bajo al 6º mes de tratamiento con 3.28 ± 2.48 mUI/ml.

Las concentraciones promedio iniciales de esteroides gonadales post-estimulación (en este caso únicamente de estradiol) fueron de 114.18 ± 87.74 pg/ml, disminuyendo hasta niveles de 17.63 ± 9.77 pg/ml durante el 2º mes; sin embargo, se observó un incremento en el 3er mes a 36.16 ± 59.11 , manteniéndose en 25.0 ± 12.24 pg/ml en el 6º mes de monitoreo.

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

Tabla 2. Niveles de gonadotropinas y esteroides gonadales al inicio y durante el tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg (ICMA)

Niveles de FSH (mUI/ml)				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
FSH Dx	18.63	43.66	27.3000	7.9461
FSH 1 mes	1.12	45.21	7.6131	10.6322
FSH 2 mes	1.40	16.65	5.6971	3.8422
FSH 3 mes	2.43	15.76	6.3831	3.5296
FSH 6 mes	2.03	27.90	8.8064	6.9055

Niveles de LH (mUI/ml)				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
LH Dx	6.10	82.19	36.6300	26.5884
LH 1 mes	1.09	19.21	4.3744	4.4120
LH 2 mes	.87	21.05	4.6686	5.2758
LH 3 mes	.62	17.95	3.7200	4.4981
LH 6 mes	.57	7.70	3.2864	2.4808

Niveles de estradiol (pg/ml)				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
E2 Dx	22.00	368.00	114.1875	87.7437
E2 1 mes	8.00	111.00	24.0857	26.1377
E2 2 mes	2.00	37.00	17.6364	9.7701
E2 3 mes	.98	219.00	36.1650	59.1186
E2 6 mes	1.00	37.00	25.0000	12.2474

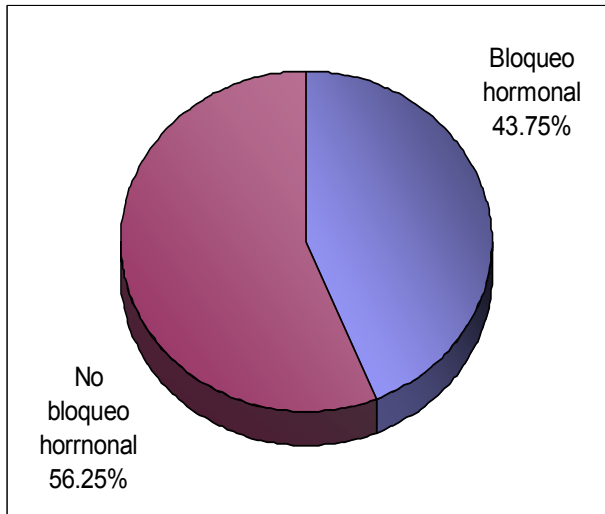
Niveles de gonadotropinas y bloqueo hormonal

El objetivo de realizar la monitorización de gonadotropinas es evaluar si estos niveles se encuentran en rango de bloqueo hormonal. Este criterio permite establecer si el tratamiento con el análogo agonista del tipo acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral disminuye los niveles de gonadotropinas hasta una concentración que no permita la estimulación gonadal para la producción de esteroides gonadales, y de manera subsecuente, la progresión puberal. El valor considerado como bloqueo hormonal en la literatura internacional depende del método de medición y de la modalidad de prueba de estimulación utilizada. Por ejemplo, Carel JC y cols. (2002) la definen como una elevación máxima de LH ≤ 3 mUI/ml en una prueba de estimulación con GnRH (100 mcg/m²/dosis, IV), medida a los 20, 40, 60, 90 min del estímulo hormonal y determinada por RIA ⁽³⁶⁾. Badaru A y cols. (2006) utilizan para supresión hormonal un valor de LH ≤ 2 mUI/ml en una muestra tomada a 40 min de haberse administrado la dosis de acetato de leuprolide de 11.25 mg y medida por ICMA ⁽³⁹⁾.

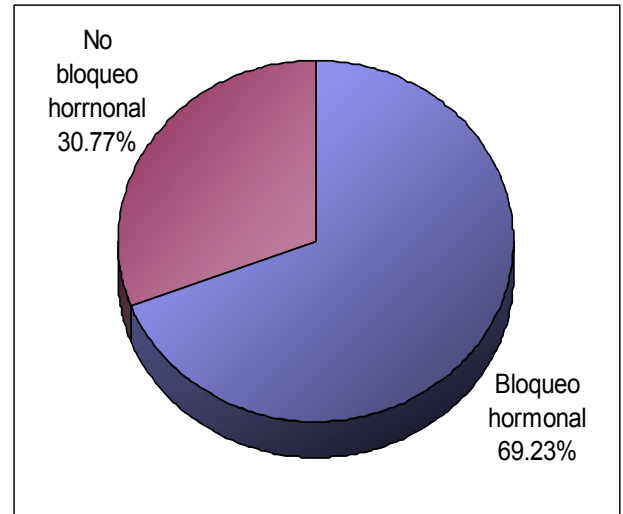
En nuestro servicio se ha considerado bloqueo hormonal a un valor de LH ≤ 3 mUI/ml (medida por ICMA) en una prueba de estimulación con análogo agonista del tipo acetato de leuprolide (500 mcg/dosis, SC), medida a las 3, 6, 9 y 24 hr del estímulo hormonal. Con base en lo anterior, se analizó el porcentaje de pacientes que mostraban niveles de LH en rango de bloqueo hormonal al 1º, 2º, 3er y 6º mes de tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral, encontrando que el porcentaje de pacientes con supresión de gonadotropinas incrementaba de manera progresiva en los tres primeros meses de monitorización (43.75% en el primer mes, y 57.14% en el segundo) (Gráfica 3 y 4) logrando el mayor porcentaje al tercer mes de tratamiento (69.23%) (Gráfica 5), pero disminuyendo hasta 54.55% en el 6º mes de tratamiento (Gráfica 6).

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

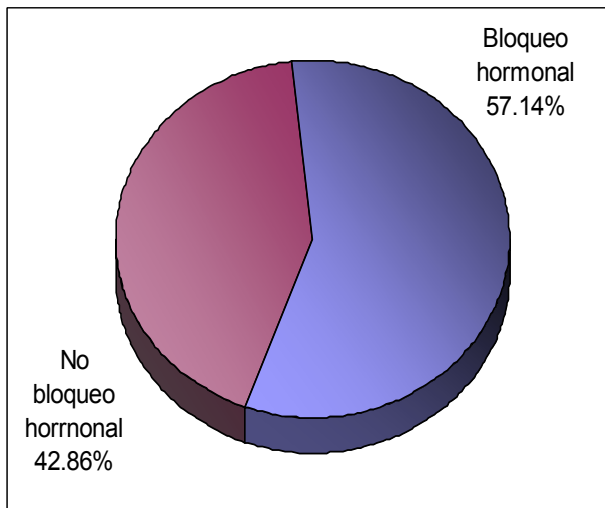
Gráfica 3. Distribución de pacientes con bloqueo hormonal al 1er mes de tratamiento



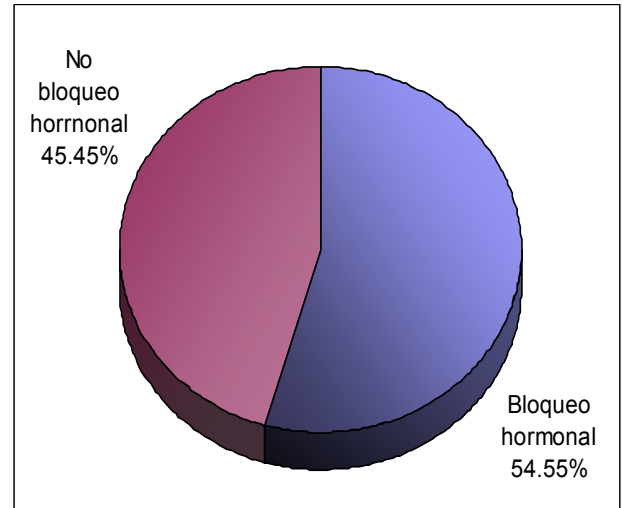
Gráfica 5. Distribución de paciente con bloqueo hormonal al 3er mes de tratamiento



Gráfica 4. Distribución de paciente con bloqueo hormonal al 2º mes de tratamiento



Gráfica 6. Distribución de paciente con bloqueo hormonal al 6º mes de tratamiento



DISCUSIÓN

Las características clínicas de los pacientes con pubertad precoz central tratados con acetato de leuprolide de 11.25 mg en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza señalan que el predominio de la enfermedad en el sexo femenino es mas acentuado en nuestro medio (relación masculino/femenino [M/F] de 0/18), a diferencia de lo que se comenta en los trabajos publicados que han empleado este tratamiento (relación M/F entre 1/6 a 10) ^(36, 39, 40). La causa de la enfermedad continúa siendo la idiopática en el género femenino, a la que le correspondió una proporción de 88% en nuestros pacientes, tal y como Carel JC y cols. ⁽³⁶⁾ han comentado en población francesa (97%) y a diferencia de lo descrito por Badaru A y cols. ⁽³⁹⁾ en población de EUA (47%). La edad de inicio del tratamiento es menor en nuestra población (7.8 ± 1.1 años) en comparación con la población francesa (8.2 ± 0.7 años) y de EUA (8.18 ± 1.42 años).

Existen dos aspectos relevantes que se encontraron en nuestro estudio y que podían repercutir en los resultados: la edad de inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad. En nuestra población la edad de inicio de la enfermedad es mucho menor a lo publicado en otras series; nosotros estimamos un promedio de edad de 6.4 ± 1.02 años, mientras que en los estudios franceses del 2002 y 2006 fue de 7.1 ± 0.7 años y 7.5 ± 0.9 años ^(36, 40); en tanto, el estudio estadounidense no muestra estos datos. El tiempo de evolución en nuestros pacientes fue de 19.5 ± 12.78 meses (de 2 a 60 meses), tiempo de evolución mucho mayor a lo referido por Carel JC y cols. en su estudio de 2002 en el que se estimó de 1.1 ± 0.5 años (desde 0.3 a 2.3 años) ⁽³⁶⁾.

Al inicio del tratamiento la mayoría de los casos de pubertad precoz central presentaban un estadio de Tanner mamario III (13/18, 72%) y púbico II (11/18, 61%), seguido de un estadio de Tanner II (4/14, 22%) y púbico 1 (5/18, 28%), este comportamiento de nuestra población de pacientes es similar a lo publicado por Carel

y cols en 2002 (74% en estadio mamario III, seguido del estadio mamario II con 23%)
(36).

Para realizar la discusión de los niveles de gonadotropinas encontrados en nuestro estudio, se debe de considerar tanto el método empleado para su detección (los ensayos de tercera generación, como el ICMA, tiene un mayor rango de detección a diferencia del RIA, un ensayo de segunda generación) como el origen de las muestras tomadas (de una determinación al azar o de una prueba de estimulación). Nosotros utilizamos ICMA en muestras obtenidas a las 0, 3, 6, 9 y 24 hr por estimulación con análogo agonista de GnRH SC.

Las pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg en nuestro servicio mostraron que el comportamiento hormonal del monitoreo bioquímico durante los primeros 6 meses de tratamiento fue el siguiente: *para la FSH* la concentración media máxima post-estimulación osciló entre 5.69 ± 3.84 mUI/ml y 8.80 ± 6.9 mUI/ml (que correspondió a 2° y 6° mes de tratamiento respectivamente); *para la LH* los niveles medios máximos post-estimulación se encontraron entre 3.28 ± 2.48 mUI/ml y 4.66 ± 5.27 mUI/ml (en el 6 mes y segundo mes de manera respectiva), tal parecería que a mayor tiempo de tratamiento menores niveles de LH.

Nuestros resultados contrastan de manera importante con lo reportado en la literatura; y sobre todo, señalan que los niveles de gonadotropinas en nuestra población de pacientes con pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg son mayores. En el estudio de Carel JC y cols. (2002) se realizo monitoreo hormonal cada mes que incluyó la toma de gonadotropinas basales mensuales (en ausencia de prueba de estimulación) y mediante prueba de estimulación al 3er y 6° mes; tomando en cuenta exclusivamente los monitoreos trimestrales, las concentraciones medias máximas post-estimulación de FSH fueron de 1.1 ± 0.6 mUI/ml y 1.3 ± 0.8 mUI/ml, y para LH se reportaron de 1.3 ± 0.8 mUI/ml y

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

1.3 ± 0.9 mUI/ml, al 3º y 6º mes de iniciado el tratamiento respectivamente ⁽³⁶⁾. En el estudio de Badaru A. y cols. (2006) se evaluó la eficacia de tres dosis de tratamiento de manera secuencial en el mismo paciente (3.75mg, 7.5 mg y 11.25 mg), las gonadotropinas se obtuvieron 40 min posteriores a la administración del tratamiento y se midieron mediante ICMA; los resultados obtenidos indicaron que con la dosis de acetato de leuprolide de 11.25 mg los niveles de gonadotropinas eran mayores en relación a las otras dos dosis, a este respecto ellos estimaron una concentración media de FSH de 3.96 ± 1.34 mUI/ml y de LH 2.13 ± 1.41 mUI/ml ⁽³⁹⁾.

Como parte del seguimiento de nuestros pacientes, también se determinaron los niveles de esteroides gonadales durante los primeros 6 meses de tratamiento en la prueba de estimulación, se obtuvieron a las 0 y 24 hr de administrado el estímulo hormonal y se midieron utilizando ICMA. Encontramos que las fluctuaciones en las concentraciones medias máximas de estradiol post-estimulación están representadas por los valores de 17.63 ± 9.77 pg/ml y 36.16 ± 59.11 pg/ml, que correspondieron al 2º y 3er mes del tratamiento. En los estudios publicados a los que hemos hecho referencia ^(36,39,40), no se estimaron los niveles máximos en la prueba de estimulación respectiva.

Con relación al porcentaje de bloqueo hormonal, nuestros datos demuestran que la proporción de pacientes con pubertad precoz central tratados con acetato de leuprolide 11.25 mg es mucho menor en relación a lo publicado. En nuestro medio encontramos que el mayor porcentaje de supresión hormonal fue a los 3 meses de tratamiento con 69.23% y que la menor proporción fue al 1er mes con 43.75%. Mientras que Carel JC y cols. en el 2002 observaron que, con el uso de acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral, en 95% de los casos existió supresión hormonal al demostrar elevaciones de LH < 3 UI/L en una prueba de estimulación (GnRH nativa) a los 3 y 6 meses ⁽³⁶⁾; este mismo autor realizó una publicación en el 2006, en la que se evaluó la efectividad de un análogo agonista de depósito, leuprorelina de 11.25 mg trimestral, en este estudio se reportó que con el uso de este tratamiento en casos de

Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral.

pubertad precoz central el 85%, 97% y 95% de los pacientes presentaron supresión de gonadotropinas a los 3, 6 y 12 meses respectivamente (tomando como criterio de eficacia las elevaciones de LH < 3 UI/L en una prueba de estimulación con GnRH nativa) ⁽⁴⁰⁾. Tomando en cuenta los datos anteriores y comparándolos con los determinados en nuestra población de estudio, se demuestra que los niveles de gonadotropinas a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg, el 69.23% y 54.55% cumplían con el criterio de bloqueo hormonal en los tiempos respectivos.

El comportamiento descrito para los niveles de gonadotropinas en los pacientes en tratamiento en nuestro servicio pudiera estar influido por dos factores importantes relacionados entre sí y que podrían predecir la respuesta al tratamiento: el tiempo de evolución del padecimiento, que fue mayor en nuestros pacientes a lo descrito en la literatura, y el inicio del tratamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los casos de pubertad precoz central en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza ha sido la utilización de acetato de leuprolide en su presentación mensual de 3.75 mg y trimestral de 11.25 mg, este ultimo con la ventaja en la periodicidad en las aplicaciones. Sin embargo, los datos obtenidos en este estudio muestran que desde el punto de vista bioquímico, los pacientes que reciben este tratamiento no presentan niveles de gonadotropinas con criterio de supresión hormonal, con la posible consecuencia clínica de no detener: la progresión de los cambios puberales, la velocidad de crecimiento aumentada y la aceleración en la maduración esquelética y, como punto final, la probabilidad de presentar una talla menor a la talla blanco familiar o talla baja final adulta.

Los hallazgos encontrados en este estudio son las bases de futuras investigaciones en este campo dentro de nuestro grupo de trabajo; a este respecto, será conveniente evaluar los niveles de gonadotropinas en los casos de pubertad precoz central que inicien tratamiento con acetato de leuprolide de 3.75 mg mensual, así como determinar los factores clínicos o bioquímicos que predicen una adecuada respuesta a los tratamientos utilizados en nuestra institución con el fin de realizar una evaluación integral de los pacientes antes del inicio del tratamiento y seleccionar aquellos que se beneficien del tratamiento mensual y trimestral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 339-351
2. Montero GP. Pubertad normal y anormal. En: PAC Endocrino-1 Libro-5. SMNE; 2001: 313-23
3. Mendoza MF. Regulación de la pubertad. En: Fisiología de la pubertad y embarazo/anticoncepción en adolescentes. Calzada / Dorantes. México. ISBN; 1997: 39-79
4. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2002; 24: 668-93
5. Tanner JM. Growth at adolescent. Oxford-Blackwell Scientific Publications 1962
6. Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence: cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Pediatr Acta* 1974; 29: 61-72
7. Taskinen S, Taavitsainen M, Wikstrom S. Measurement of testicular volume: comparison of 3 different methods. *J Urol* 1996; 155: 930-3
8. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En: Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. USA. Elsevier Science; 2003: 1115-285
9. Marshall WA, Tanner JM 1969. Variations en pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303
10. Marshall WA, Tanner JM 1970. Variations en pattern of puberal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969; 45:13-23
11. Haddad NG, Pescovitz OH. Advances in the diagnosis and treatment of precocious puberty. En: Simposio Internacional 2003. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
12. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Pediat* 1986; 108: 47-54

13. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of puberal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 30-5
14. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996; 97: 517-9
15. Rosenfield RL, Garibaldi L, Moll Jr GW, Watson AC, Burstein S. The rapid ovarian secretory response to pituitary stimulation by the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1386-9
16. Rosenfield RL, Burstein S, Cuttler L, et al. Use of nafarelin for testing pituitary-ovarian function. *J Reprod Med* 1989; 34 (suppl 12): 1044-50
17. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Cuttler L, Burstein S, Cara JF, Levitsky LL. A new test of combined pituitary-testicular function using the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in the differentiation of gonadotropin deficiency from delayed puberty: pilot studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 963-7
18. Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from delayed puberty. *Ped Res* 1993; 33: 78
19. Pescovitz OH, Barnes KM, Cutler Jr GB. Effect of desorelin dose in the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 60-4
20. Dunkel L, Alfthan H, Stenman UH, Perheentupa J. Gonadal control of pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 107-14
21. Dunkel L, Alfthan H, Stenman UH, Selstam G, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Development changes in 24-hour profiles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone from prepuberty to midstages of puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 890-7

22. Pandian MR, Odell WD, Carlton E, Fisher DA. Development of third-generation immunochemiluminometric assays for follitropin and lutropin and clinical application in determining pediatric reference ranges. Clin Chem 1993; 1815-9
23. Nelly EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. J Pediatr 1995; 127: 40-6
24. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M and Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr 1995; 127: 47-52
25. Lee PA. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. Am J Dis Child 1981; 135: 443-5
26. Werder EA, Murset G, Zachmann M, et al. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. Pediatr Res 1974; 8: 248-56
27. Sörgo W, Kiraly E, Homoki J, et al. The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty. Acta Endocrinol (Copenh) 1987; 115: 44-56
28. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 1991; 324: 326-56
29. Parstch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clin Endocrinol 2002; 56: 129-48
30. Karten MJ, Rivier JE. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. Endocr Rev 1986; 7: 44-66
31. Kiesel LA, Rody A, Greb RR, Szilágyi A. Clinical use of GnRH analogues. Clinical Endocrinology 2002; 56: 677-87
32. Tanaka T, Hibi I, Kato K, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144-SR Study Group. Endocrinol Jpn 1991; 38: 369-76
33. Nelly EK, Hintz RL, Parker B, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. J Pediatr 1992; 121: 634-40

34. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. French Leuporelin Trial Group. Eur J Endocrinol 1995; 132: 699-704
35. Schroeter M, Baus I, Sippell WG, Partsch C-J. Long-term suppression of pituitary-gonadal function with three-month depot of leuporelin acetate in a girl with central precocious puberty. Horm Res 2002; 58: 292-6
36. Carel J-C, Lahlou N, Jaramillo O, et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4111-6
37. Partsch CJ, Peter M, Brand M, Sippell WG. Treatment of progressive central precocious puberty with leuporelin depot. Monatsschr Kinderheilkd 1999; 147: 638-47
38. Tonini G, Marinoni S, Forleo V, Rustico M, Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. J. Pediatr 1995; 126: 159-60
39. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1862-7
40. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol 2006; 154: 119-24
41. Diccionario medico Dorland 1993. Ed. Interamericana.
42. Calzada LR, Ruiz RML, Altamirano BN. Clínicas de la gonadotropinas. En: Fisiología de la pubertad y embarazo/anticoncepción en adolescentes. Calzada / Dorantes. México. ISBN; 1997: 17-38

ANEXO 1. Escala de desarrollo sexual descrito por Tanner

Desarrollo sexual en el hombre

Genitales externos

- I Aspecto Infantil o prepuberal.
- II Volumen testicular en 3 c.c. Enrojecimiento de la piel del escroto.
- III Aumento del pene en longitud con pequeño aumento en la circunferencia del mismo. Aumento progresivo del tamaño del escroto.
- IV Aumento de la longitud y circunferencia del pene. Desarrollo del glande. Escroto ha aumentado más de tamaño. Piel del escroto más oscura.
- V Tamaño y características del adulto.

Vello púbico

- I Aspecto infantil o prepuberal.
- II Escaso, largo, poco pigmentado, ligeramente rizado en la base del pene
- III Rizado, grueso más pigmentado (oscuro), mayor cantidad y se extiende hacia el pubis.
- IV Abundante características del adulto pero limitado al pubis.
- V Se extiende hacia ingle y cicatriz umbilical. Adquiere características del adulto.

ANEXO 1. Escala de desarrollo sexual descrito por Tanner

Desarrollo sexual en la mujer

Desarrollo mamario

- I Aspecto infantil o prepuberal.
- II Estadio de botón mamario: areola aumentada de diámetro y pigmentada, la mama y el pezón son elevados formando un montículo
- III Desarrollo del pezón y mayor crecimiento. El aspecto se asemeja a la mama adulta
- IV La areola continúa creciendo y forma un montículo secundario con la pirámide mamaria. Aparecen corpúsculos de Morgani
- V Configuración adulta.

Vello púbico

- I Aspecto infantil o prepuberal.
- II Vello escaso, distribuido en los labios mayores, fino, liso, poco pigmentado
- III Vello aumenta en cantidad, comienza a espaciarse hacia el pubis o monte de Venus
- IV Características similares a las anteriores. Extensión limitada al pubis o monte que sobresale de la de Venus.
- IV Distribución característica del adulto, terminando en forma triangular.

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES	
Nombre	
NSS	
Edad (años.meses)	

PADECIMIENTO	
Inicio de cambios puberales	
Tipo de cambio puberal	

Nombre padre	
Nombre madre	
Teléfono de casa	

SEGUIMIENTO	INICIAL		1er control		2o control		3er control		4o control	
FECHA										
Edad										
Peso										
Talla										
Tanner mam/test										
Tanner púbico										
Otro										

FOLIO		FSH			LH			E2			FSH			LH			E2			FSH			LH			E2		
Basal	1																											
3 hr	2																											
6 hr	3																											
9 hr	4																											
24 hr	5																											

FSH en mUI/ml, LH en mUI/ml, E2 en pg/ml