



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**MODIFICACIONES SOMATOMETRICAS Y DE MADURACION
SEXUAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON ACETATO
DE LEUPROLIDE EN LOS PACIENTES CON PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL VERDADERA.**

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:

DR. RICARDO MUÑOZ RAMIREZ

DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO
ASESOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1999



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impresa el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ricardo Muñoz
Ramírez

FECHA: 03-01-2012

FIRMA: [Firma]

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE.

Quien con su cariño y dedicación hizo realidad este sueño.

A MI ESPOSA.

Por brindarme su cariño, apoyo y comprensión, aun en los momentos difíciles. Y a quién debo la oportunidad de mi realización.

A MIS HIJAS.

Itzel y Fernanda.

Por creer en mi, son el impulso y motivos para continuar adelante.

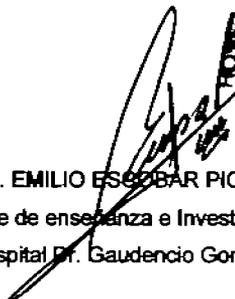
A MIS HERMANOS.

Por sus estímulos y confianza.

AL DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO.

Quien con sus conocimientos y humanismo hizo posible este trabajo.

Cada niño es la
prueba de que
Dios no ha perdido
la fé y la esperanza en los
hombres.


HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. "LA RAZA"
DR. EMILIO ESQUIVAR PICA
Jefe de enseñanza e Investigación Médica
Hospital Dr. Gaudencio González Garza, C.M.N. "La Raza".


DR. REMIGIO VELIZ PINTOS
Jefe de la División de Pediatría
Hospital Dr. Gaudencio González Garza, C.M.N. "La Raza".


DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO
Endocrinólogo Pediatra
Adscrito al Hospital Dr. Gaudencio González Garza, C.M.N. "La Raza".


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INDICE

I.-	Título	1
II.-	Resumen estructurado	2
III.-	Introducción.....	4
IV.-	Material y métodos	7
V.-	Resultados.....	8
VI.-	Gráficas.....	10
VII.-	Discusión.....	16
VIII.-	Conclusiones.....	18
IX.-	Bibliografía.....	19

TITULO

**MODIFICACIONES SOMATOMETRICAS Y DE MADURACION SEXUAL DURANTE EL
TRATAMIENTO CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN LOS PACIENTES CON PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL VERDADERA.**

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Modificaciones somatométricas y de maduración sexual durante el tratamiento con Acetato de leuprolide en los pacientes con pubertad precoz central verdadera.

Objetivo: Conocer la evolución y modificaciones de la maduración sexual y biológica durante el tratamiento con Acetato de leuprolide en los pacientes con pubertad precoz central verdadera.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Material y Métodos: Se revisaron 12 expedientes de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central verdadera, los datos acerca de la edad cronológica, velocidad de crecimiento, sexo, talla, caracteres sexuales secundarios así como de la edad ósea, la tomografía axial computarizada de cráneo y ultrasonografía de pelvis se concentraron en la hoja de captación de la información a partir del 30 de diciembre de 1998, se documentó el seguimiento por treinta y cuatro meses, la edad ósea de valoro por el método de Tanner-Whitehouse 2 (TW2). Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, se recurrió a las gráficas de barra para su representación.

Resultados: Los 12 expedientes pertenecieron a pacientes del sexo femenino (100%), clasificadas como portadoras de pubertad precoz central verdadera de origen idiopático mediante tomografía axial computarizada de cráneo y silla turca así como ultrasonido de pelvis reportados dentro de la normalidad. Al momento del diagnóstico la edad cronológica osciló entre 1.9 y 8.11 años ($\bar{x} = 5.3 \pm 2.6$), la velocidad de crecimiento pre-tratamiento documentada en sólo 9 pacientes (75%) fue de 1.2 ± 1 cm/mes y la talla las ubicaba en la percentil 25 al 25% de ellas, en la 50 al 50% de las doce niñas y en la 75 al restante 25%. Las niñas se encontraron con progresos en los estadios de Tanner, en el desarrollo mamario 8 pacientes (65%) presentaron estadio II, 3 (25%) estadio III y una estadio IV de Tanner; en lo referente a pubarquia, 7 pacientes (58%) presentaban estadio II, 1 estadio III y 1 estadio IV las 3 restantes estadio I. Tres pacientes (25%) habían presentado menarca y la edad ósea se encontró 2.1 años por arriba del promedio de la edad cronológica. Posterior al inicio del tratamiento la velocidad de crecimiento disminuyó a 0.7 cm/mes a los

12 meses y a 0.6 cm/mes a partir de los 24 y hasta los 34 meses. En lo referente a los caracteres sexuales secundarios 7 pacientes presentaron regresión del desarrollo mamario en un estadio y 5 se mantuvieron sin progreso; la pubarquia manifestó regresión en 4 niñas y en 8 no progresó. La edad ósea presentó diferencia de 1.7 años a los 12 meses la cual disminuyó a 1 año a los 24 meses y 7.2 meses a los 34 meses respectivamente. No se registro menstruación durante el tratamiento en ninguna paciente.

Conclusiones: Dado que el objetivo del tratamiento de la pubertad precoz central verdadera es frenar las manifestaciones de la pubertad los resultados del presente estudio nos hacen concluir que el manejo con acetato de leuprolide detiene el progreso de la pubertad y de la maduración biológica mejorando con ello el pronóstico de la talla final.

INTRODUCCION

Se define como Pubertad Precoz Central Verdadera al desarrollo de las glándulas mamarias antes de los ocho años de edad en la mujer o el crecimiento de los testículos antes de los nueve años de edad en el varón, seguido en cada caso por instalación progresiva de otros signos asociados con pubertad normal como: presencia de vello púbico, incremento en la longitud del pene, inicio de la menarquia, aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento. (1, 2)

Los signos físicos de pubertad y la cronología de estos eventos han sido descritos por Tanner. En las niñas el signo más temprano de pubertad es el crecimiento del botón mamario que ocurre en promedio a la edad de 11 años. El primer signo de pubertad en el niño es el incremento del tamaño testicular, que ocurre en promedio a los 11 años de edad con un rango que va de los 10 a 14 años. La pubertad precoz verdadera se clasifica en orgánica e idiopática de acuerdo a su etiología. Dentro de las causas orgánicas se mencionan tumoraciones, infecciones y traumatismos, así como anomalías congénitas del sistema nervioso central. Cabe mencionar que en el varón predomina la pubertad precoz central verdadera de tipo orgánico, principalmente de tipo tumoral, en más del 50%. Por el contrario en la mujer hasta en el 95% es de tipo idiopático siendo la incidencia de cuatro a cinco veces más frecuentes en las niñas que en los niños. (3-6)

La pubertad precoz central verdadera se presenta como consecuencia de la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, esto es, la reactivación de descargas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que conducen a la liberación pulsátil de las mismas, y que ocurre antes de la edad en que normalmente se presenta la pubertad, en contraste se entiende como pseudopubertad precoz o precocidad sexual cuando el incremento de los esteroides sexuales es independiente de este eje, como ocurre en los tumores autónomos y gónadales. (6-8)

El diagnóstico de pubertad precoz central verdadera se realiza ante la presencia del cuadro clínico antes mencionado y la determinación plasmática de gonadotropinas (LH y FSH) como de esteroides sexuales en rangos francamente puberales. Recientemente se realiza la prueba de estimulación en bolo intravenoso de análogos de GnRH, provocando una respuesta de secreción de gonadotropinas que es característico del desarrollo puberal, con lo que se confirma el diagnóstico. (7, 8).

El tratamiento médico de la pubertad precoz central verdadera esta encaminado a disminuir la producción de gonadotropinas hipofisarias y esteroides sexuales en consecuencia, evitar o frenar el avance de los caracteres sexuales secundarios o de las manifestaciones clínicas y radiológicas de la pubertad, para lograr este objetivo se han venido utilizando medicamentos tales como medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y aliestranol que através de un efecto antigonadotropico no muy específico, disminuyen la producción de los esteroides sexuales y detienen el avance clínico puberal, sin embargo la experiencia de estos medicamentos ha demostrado que aunque detienen la pubertad, la maduración biológica continúa progresando y se tiene talla baja definitiva al finalizar el tratamiento. (7-9)

Como resultado del creciente conocimiento con respecto a los mecanismos de la instalación de la pubertad normal se han realizado avances muy importantes en el tratamiento de la pubertad precoz, el uso de análogos agonistas de acción prolongada de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) ha surgido como alternativa en el tratamiento de dicho padecimiento, pues se ha demostrado que utilizados en dosis masivas y en forma crónica, estimulan inicialmente para posteriormente mantener internalizados a los receptores de las gonadotropinas (LH y FSH) a nivel hipofisario, es decir provocan un fenómeno de "castración bioquímica" con lo cual se detiene la secreción hipofisaria de gonadotropinas y en consecuencia se frena la producción de esteroides gónadales. Las determinaciones bioquímicas de LH, FSH y esteroides sexuales permiten

comprobar la supresión de las mismas durante el tratamiento con análogos de GnRH, cuya traducción clínica se evidencia en las modificaciones de los caracteres sexuales secundarios posterior al manejo. El resultado final del proceso antes citado es la detención de los caracteres sexuales secundarios es decir la no progresión de la pubertad y de la maduración biológica, pronosticando talla normal al final del tratamiento. (10-13).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó la selección de expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera que acuden al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

Se analizaron un total de 30 expedientes a partir del treinta de diciembre de 1998. 12 expedientes cumplieron los requisitos de selección: presencia y estadificación de los caracteres sexuales secundarios, determinación de la velocidad de crecimiento, valoración de la edad ósea por el método de TW2 así como tomografía axial computarizada de cráneo, ultrasonografía de pelvis y aplicación regular de Acetato de Leuprolide.

En la hoja de captación de la información se concentraron los datos acerca de la edad, sexo, talla, caracteres sexuales secundarios, velocidad de crecimiento, TAC de cráneo, edad ósea y ultrasonido de pelvis. Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central: media aritmética así como medidas de dispersión: rango y desviación estándar representadas a través de gráficas de barra.

No amerita de la autorización informada del paciente o familiar por tratarse de un estudio retrospectivo, sin embargo la información es confidencial.

RESULTADOS

El presente estudio toma como fuente de datos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera que acuden al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

Los 12 expedientes analizados y revisados pertenecieron al sexo femenino (100%), clasificadas como portadoras de pubertad precoz central verdadera de origen idiopático mediante Tomografía axial computarizada de cráneo y silla turca así como ultrasonografía de pelvis reportadas dentro de la normalidad. En la tabla 1 es ilustran las características de las pacientes previa al tratamiento.

Al momento del diagnóstico la edad cronológica osciló entre 1.9 años de edad y 8.11 ($\bar{x} = 5.3 \pm 2.6$). La velocidad de crecimiento pre-tratamiento documentada sólo en 9 pacientes (75%) fué de 1.2 ± 1 cm/mes. La talla las ubicaba en la percentil 25 al 25% de ellas, en la 50 al 50% de las doce niñas y en la 75 al restante 25%. Las 12 pacientes se encontraron con progreso en los estadios de Tanner al realizar el diagnóstico, en el desarrollo mamario 8 niñas (65%) presentaron estado II, 3 pacientes (25%) estadio III y una estadio IV de Tanner, en lo que se refiere a la pubarquia, 7 pacientes (58%) presentaban estadio II, una estadio III otra más estadio IV y las restantes 3 estadio I. De las 12 niñas sólo 3 (25%) habían presentado menarca al realizar el diagnóstico.

Con respecto a la edad ósea se encontró también acelerada en las 12 pacientes estudiadas la edad fué de 7.4 ± 3.3 años, con respecto a la edad cronológica promedio, por lo que se situo 2.1 años por arriba, al hacer el diagnóstico.

El tiempo promedio en que se tuvo en control y seguimiento a las pacientes con Acetato de Leuprolide fue de 34 ± 24 meses. El acetato de leuprolide se aplico en forma continua y regular a dosis de 3.75 mg cada 4 semanas.

Posterior al inicio del tratamiento, la velocidad de crecimiento disminuyo de 1.2 cm/mes a 0.7 cm/mes a los 12 meses y a 0.6 ± 0.1 cm/mes a partir de los 24 y 34 meses respectivamente (gráfica 1).

En lo referente a los caracteres sexuales secundarios se observo que en 7 niñas (58%) presentaron regresión del desarrollo mamario a menos un estadio del que presentaban al haber realizado el diagnóstico y las 5 pacientes (42%) restantes se mantuvieron sin progreso (Tabla 2).

A nivel pubarquia se manifestó regresión en 4 niñas (33%) y en las 8 niñas restantes no hubo progreso; lo anterior fue evidente después de 24 meses de iniciado el manejo (Tabla 3).

La edad ósea presento diferencia, de los 2.1 años por arriba de la edad cronológica promedio al inicio del diagnóstico, a 1.7 años a los 12 mese de iniciado el análogo disminuyendo a 1 año a los 24 meses en control y permaneciendo a sólo 7.2 meses por arriba de la edad cronológica al final de los 34 meses (Gráfica 2).

La edad cronológica final fué de 8.4 ± 2.4 años y la edad ósea de 9.0 ± 2.6 años.

No se registro menstruación durante el tratamiento en ninguna de las niñas. En la tabla número 4 se encuentran los datos y características de las pacientes al concluir el tratamiento.

Tabla No. 1

Características de las pacientes antes de iniciar el tratamiento con acetato de leuprolide

PACIENTE No.	EDAD (AÑOS)	SEXO	ESTADIOS DE TANNER		MENARCA	TAC CRANEO	USG PELVICA	EDAD OSEA EN AÑOS
			MAMARIO	PUBICO				
1	8.11	F	III	II	+	N	N	12
2	8.9	F	III	III	+	N	N	12
3	7.9	F	II	II	-	N	N	9
4	2.3	F	II	I	-	N	N	3
5	8.5	F	III	IV	-	N	N	12.5
6	2.9	F	II	II	+	N	N	6
7	3.10	F	II	II	-	N	N	6
8	4.7	F	IV	II	-	N	N	6
9	4.7	F	II	II	-	N	N	6
10	4.1	F	II	I	-	N	N	6
11	7.1	F	II	II	-	N	N	8
12	1.9	F	II	I	-	N	N	3
\bar{X} 5.3 ± 2.6								\bar{X} 7.4 ± 3.3

TAC: Tomografía axial computarizada

USG: Ultrasonografía

N : Normal

Gráfica No. 1

Evolución de la velocidad de crecimiento.

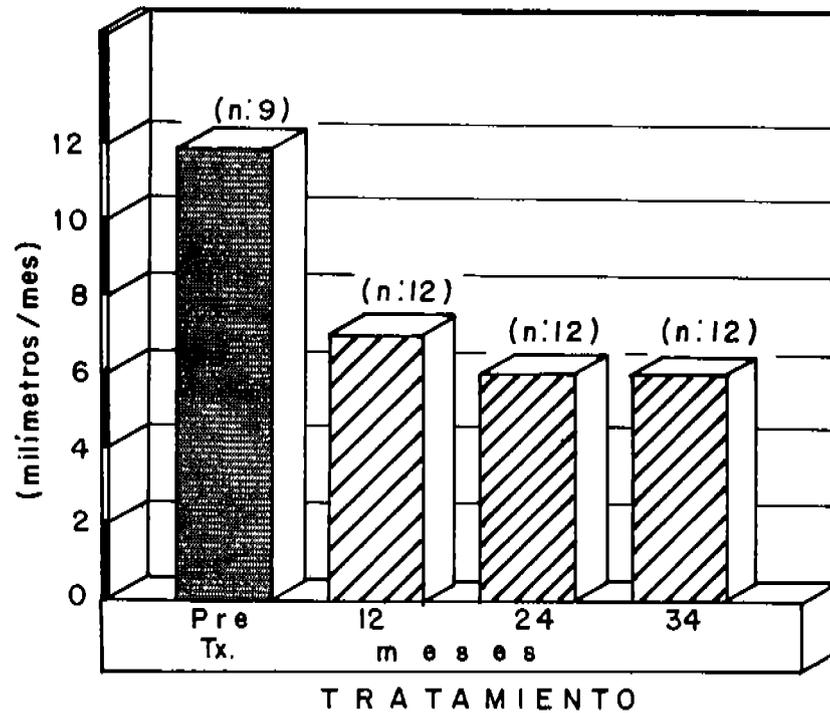


Tabla No. 2

Evolución del desarrollo mamario durante el tratamiento con acetato de leuprolide en la pubertad precoz.

No. paciente	Inicial	12 meses	24 meses
1	III	III	II
2	III	III	II
3	II	II	I
4	II	II	I
5	III	III	III
6	II	II	I
7	II	II	II
8	IV	IV	IV
9	II	II	I
10	II	II	II
11	II	II	II
12	II	II	I

Tabla No. 3

Evolución del desarrollo púbcico durante el tratamiento con acetato de leuprolide en la pubertad precoz central

No. paciente	Inicial	12 meses	24 meses
1	II	II	II
2	III	III	II
3	II	II	II
4	I	I	I
5	IV	IV	IV
6	II	II	I
7	II	II	I
8	II	II	II
9	II	II	I
10	I	I	I
11	II	II	II
12	I	I	I

Gráfica No. 2

Evolución de las edades cronológica y ósea durante el tratamiento con acetato de leuprolide

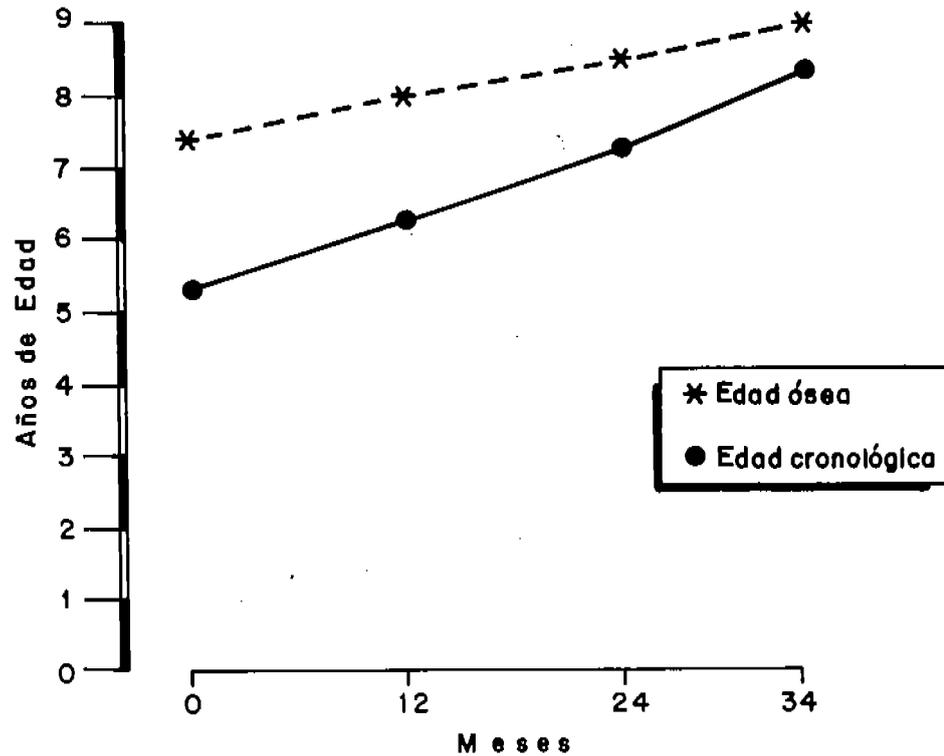


Tabla No. 4

Características clínicas de las pacientes al terminar el tratamiento con acetato de leuprolide

Paciente No.	Edad (años)	Velocidad Crec. (cm/m)	Estadios de Tanner		Menarca	Edad Osea
			MAMARIO	PUBICO		
1	9.11	0.6	II	II	—	12.0
2	11.1	0.6	II	II	—	12.0
3	9.8	0.5	I	II	—	10.0
4	5.5	0.5	I	I	—	6.0
5	11.0	0.3	III	IV	—	12.0
6	6.0	0.7	I	I	—	6.5
7	6.4	0.6	II	I	—	6.6
8	11.6	0.5	IV	II	—	12.0
9	7.7	0.8	I	I	—	8.0
10	10.3	0.4	II	I	—	11.0
11	8.9	0.7	II	II	—	9.0
12	4.3	0.6	I	I	—	5.0
	\bar{X} 8.4±2.4	\bar{X} 0.6±0.17				\bar{X} 9.0±2.6

DISCUSION

Los objetivos del tratamiento de la Pubertad Precoz Central Verdadera son inhibir la pubertad, revertir o detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios, frenar la menstruación y retardar el cierre epifisario o de los núcleos de crecimiento y con esto mejorar el pronóstico de la talla final. Hasta la década pasada, los medicamentos disponibles para estos fines, tales como la medroxiprogesterona, la ciproterona y el alilestranol lograban los primeros objetivos sin embargo no se conseguía detener el cierre prematuro de los núcleos de crecimiento resultando como consecuencia que las pacientes afectadas con Pubertad Precoz Central Verdadera presentaban talla baja definitiva. (7-9)

El tratamiento con análogos agonistas de GnRH inhiben la secreción pulsátil de las gonadotropinas lo que resulta a su vez en la disminución de la producción de esteroides gónadales. En el presente estudio no se realizó vigilancia ultrasonográfica de las dimensiones ováricas durante el tratamiento, sin embargo existen reportes en la literatura que evidencian la disminución del tamaño de las mismas (14, 15). En lo que se refiere al desarrollo mamario, la inhibición de la producción de esteroides sexuales, ocasionó la reversión en un estadio en 7 pacientes y la detención en otras 5 niñas, en ninguna paciente se registró progresión; por otra parte en lo referente a la pubarquia ninguna paciente registró progreso en la misma y se consideró regresión a la reducción en la cantidad del vello púbico, que aconteció en 4 pacientes y no a la desaparición del mismo. Tres de nuestras pacientes habían presentado menarca con sangrado periódico antes del tratamiento, posterior al inicio del mismo el sangrado menstrual se frenó por completo y no se manifestó en ninguna de nuestras pacientes.

Al igual que en estudios semejantes, en nuestras pacientes la velocidad de crecimiento, que en un inicio se encontraba con parámetros de al doble por arriba de lo normal disminuyó y se normalizó desde el primer año y se mantuvo así hasta el final del tratamiento, sin embargo y de mayor relevancia fue la detención de la maduración biológica cuya diferencia inicial con la edad

cronológica de 2.1 años se acortó a 7.2 meses al final de los 34 meses de vigilancia y que consideramos resulta benéfico en cuanto al pronóstico de la talla al final del tratamiento.

Dentro de los efectos colaterales por el uso de análogos agonistas de GnRH, se mencionan reacciones locales en el sitio de la inyección (abscesos), reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), hiperprolactinemia transitoria y cefalea. En el presente estudio no se realizó de manera sistemática la determinación de prolactina por lo que ignoramos cual fué el comportamiento de esta hormona durante el tratamiento, sin embargo y hasta los 34 meses de seguimiento no se registraron reacciones colaterales en ninguna de nuestras pacientes.

CONCLUSIONES

Con los resultados de la presente investigación podemos concluir que el tratamiento de la Pubertad Precoz Central Verdadera con Acetato de Leuprolide:

- 1.- No solo evitó la progresión sino que ocasionó reversión del desarrollo mamario desde el primer año de tratamiento.
- 2.- Provoco reversión de la pubarquia manifestada por disminución de la cantidad de vello púbico.
- 3.- Disminuyó y normalizo la velocidad de crecimiento que previa al tratamiento se encontraba con parámetros de al doble de lo normal.
- 4.- Detiene el proceso de la maduración biológica con lo cual mejora el pronóstico de la talla definitiva.
- 5.- No ocasionó la aparición de reacciones colaterales indeseables que hubieran provocado la suspensión del tratamiento.
- 6.- Constituye ser el tratamiento de elección para este padecimiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Merke D, Cutler Jr G. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1996;75:269-71.
- 2.- Kaplan L, Grumbach M. Pathophysiology and Treatment of Sexual Precocity. *J. Clin Endocrinol Metab* 1990;71:785-89.
- 3.- Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Doooms L. Longitudinal study of behavioral and effective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997;86:808-15.
- 4.- Kappy M, Stuart T, Perelman A. Suppression of Gonadotropin Secretion by a Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Analog (Leuprolide Acetate, Lupron Depot) in Children with Precocious Puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1087-89.
- 5.- Garibaldi L, Aceto T, Weber C. 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.
- 6.- Parker K, Lee P. Depot Leuprolide Acetate for Treatment of Precocious Puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1989;69:889-91.
- 7.- Cook J, Doty K, Conn P. Assessment of Depot Leuprolide Acetate Dose Adequacy for Central Precocious Puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1206-09.
- 8.- Lee P. MD, Page J. MD. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J. Pediatr* 1989;114:321-24.
- 9.- Kappy M. MD, Perelman A. MD. Efficacy of Leuprolide Therapy in Children with Central Precocious Puberty. *Am J Dis Child* 1988;142:1061-1064.
- 10.- Pace J. MD, Miller J. MD, Rose L. MD. GnRH Agonists: Gonadorelin, Leuprolide and Nafarelin. *AFP Clinical Pharmacology* 1991;44:1777-82.

- 11.-Clemons R. MD, Kappy M. MD, Stuart T. MD. Long-term Effectiveness of Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue in the Treatment of Children with Central Precocious Puberty. *Am J Dis Child* 1993;147:653-57.
- 12.-Neely E. K. MD, Hintz R. L. MD, Parker B. MD, Bachrach L. K. MD. Two year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J. Pediatr* 1992;121:634-40.
- 13.-Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-97.
- 14.-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.
- 15.-Back J. MD, Holm, MD, Laursen, MD. Central precocious puberty in girls Internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105-108.