



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA SOBRE EL USO DE ANÁLOGOS
SINTÉTICOS DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GNRH)
COMO TRATAMIENTO EN LA PUBERTAD PRECOZ

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA



MÉXICO, D.F.

2008



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 AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA SOBRE EL USO DE ANÁLOGOS
SINTÉTICOS DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GNRH)
COMO TRATAMIENTO EN LA PUBERTAD PRECOZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA



MÉXICO, D.F.

2008

Resumen.....

 Antecedentes.....

 Planteamiento de la pregunta.....

Objetivos.....

Criterios para la selección de los estudios de esta revisión

 Tipo de estudio.....

 Tipo de participantes.....

 Tipo de Intervención.....

 Tipo de medidas de resultados.....

Estrategia de búsqueda.....

Método de revisión.....

Descripción de los estudios.....

Calidad metodológica.....

Resultados.....

Discusión.....

Conclusiones.....

Bibliografía.....

Anexos.....

RESUMEN

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

De manera normal la pubertad se encuentra programada específicamente para cada especie en los mamíferos y de manera específica para los humanos se inicia entre los 8 y 12 años en niñas y entre 9 y 14 años en niños. Los criterios para definir los estadios de pubertad en los niños y niñas fueron propuestos originalmente por Marshall y Tanner en 1969 y 1970.

Dentro de las causas de pubertad precoz se pueden dividir en dos grandes grupos los que son de origen central (en el que hay activación del eje hipotálamo-hipofisario) y periférica (activación independiente de GNRH). En las niñas de manera frecuente cuando el origen es central hasta en un 50% es idiopática, ya que con la realización de resonancia magnética no hay lesión evidente. Mientras que en los hombres de un 10-20% no se identifica etiología.

El tratamiento actual esta dirigido a la etiología, si se comprueba que es de origen central no tumoral los fármacos utilizados son las progestinas, los antiandrógenos y los que actualmente se ha utilizado con mayor frecuencia y con los que se han observado mejores resultados son los análogos sintéticos de GNRH (factor liberador de gonadotropinas) cuya función es inhibir el eje hipotálamo hipofisario, ya que tienen pocos efectos colaterales y la respuesta es adecuada en regresión del crecimiento mamario y testicular. Existen dos formas de aplicación la mensual que equivale a 3.75mg y la trimestral de 11.25mg.

JUSTIFICACION

La realización de la revisión de la literatura sobre tratamientos en pubertad precoz, nos es de utilidad ya que la información obtenida en la literatura en un futuro puede originar protocolos actualizados de las diferentes clases de tratamientos en nuestra institución.

OBJETIVO

Realizar una revisión de la literatura sobre el uso de análogos de GNRH y su eficacia en el tratamiento de pubertad precoz.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al uso del tratamiento con análogos de GNRH en pacientes con pubertad precoz central, con la finalidad de actualizar la literatura sobre este tema y evaluar su aplicación en un futuro en pacientes diagnosticados con este síndrome en el Instituto Nacional de Pediatría.

Formulación de pregunta de investigación

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
P	I	C	O
Pacientes pediátricos con diagnóstico de pubertad precoz central	Uso terapéutico de análogos de GNRH	Estudios comparativos sobre el uso de análogos de GNRH en pacientes PPC	Respuesta al tratamiento con análogos de GNRH y efectos adversos

REVISIÓN DE TRATAMIENTOS EN PUBERTAD PRECOZ

DEFINICION

De acuerdo a estudios poblacionales la pubertad normal inicia entre los 8 y 12 años en niñas y entre los 9 y 14 años en niños. Los datos a considerar (telarca, pubarca y menarca) para definir los estadios de pubertad en los niños y en niñas fueron propuestos por Marshall y Tanner en 1969 y 1970.

Telarca es el inicio de crecimiento mamario y es caracterizado por nódulo sensible al tacto o a la presión que puede ser doloroso y firme, centrado en la areola y que es apreciable por palpación antes que por inspección visual. En niñas con sobrepeso la palpación es esencial para distinguir entre crecimiento mamario dependiente de esteroides sexuales y el que se debe a tejido adiposo.

Adrenarca o pubarca es el inicio de crecimiento del vello púbico el cual es un signo de estímulo dependiente de andrógenos. En las mujeres la adrenarca es el resultado de actividad adrenocortical. En los hombres puede ser de origen inicialmente adrenal y luego testicular lo que trae consigo la presencia de pubertad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de pubertad precoz que se ha estimado en los Estados Unidos es de 0.01 a 0.05% por año. Es 4 a 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y es más común entre los niños afro-americanos que en los caucásicos. El crecimiento secular reduce la aparición de la menarca aproximadamente 0.3 años por cada década. En este país la media de la menarca en los caucásicos es a los 12.7 años y en los afro americanos es aproximadamente 12.2 años.

La edad de la adrenarca en mujeres afro americanas es aproximadamente 8.8 años comparados con 10.5 en niñas caucásicas. En 1997 se reportó que la edad de la telarca en 17,000 niñas americanas sanas fue de 10.0 y 8.9 años para los caucásicos y afro americanos respectivamente, con variación entre 6 a 12 meses. La menarca por lo general aparece 2 años después de la telarca, con intervalos más largos cuando la aparición de desarrollo mamario es más temprano y con intervalos más cortos cuando el desarrollo mamario es más tardío.

La pubertad en los hombres está determinada por el inicio del crecimiento testicular (gonadarca), muchos estudios reportan que esto sucede a los 11.5 años de edad. La adrenarca se presenta alrededor de los 12 años de edad.

Los factores ambientales y genéticos influyen el inicio de la pubertad. La nutrición parece ser uno de los factores más importantes, ya que en las niñas con obesidad se han asociado en estudios longitudinales con pubertad precoz. Otros determinantes son el estrés, el clima, los ciclos de luz así como la exposición a químicos.

Los determinantes ambientales en la pubertad son importantes y pueden ser modificados.

Los determinantes genéticos fueron demostrados en estudios de gemelos en los cuales se observó relación entre la edad y el inicio de la pubertad en gemelos monocigotos y dicigotos.

FISIOLOGIA NORMAL DE LA PUBERTAD

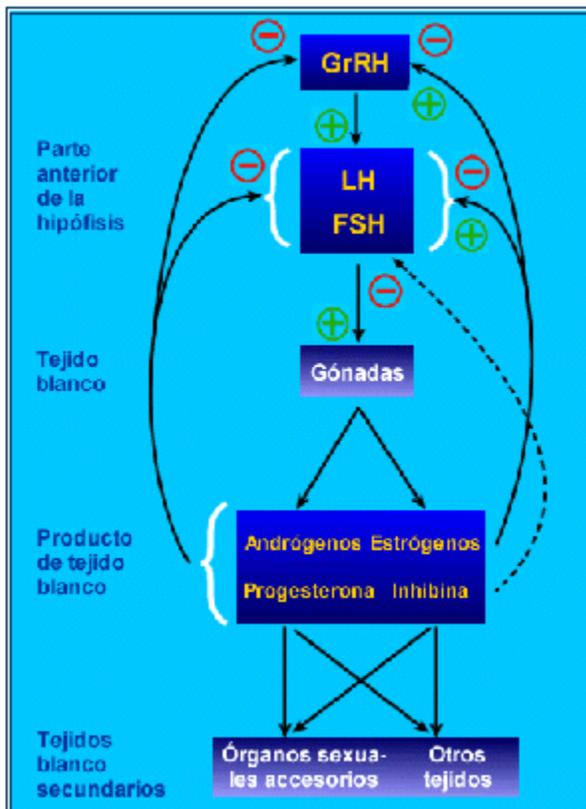


Imagen del endotext. physiology of puberty, 2006.

En 1960, aparecieron los primeros reportes, producto de estudios poblacionales controlados que describían la edad de inicio de la pubertad, en relación con el control hormonal y la interrelación entre hipotálamo-hipófisis y gónadas, mencionando estaba relacionado la disminución de la sensibilidad en el sistema

nerviosos central "gonadostato" a la retroalimentación negativa. Estas señales en el hipotálamo que no se han identificado aun del todo, causan la liberación de gonadotropinas. Esto tiene como resultado el incremento de las gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), que se piensa que actúan de manera directa para incrementar la producción ovárica de estrógenos se ha encontrado una relación entre los niveles de estrógenos y de gonadotropinas, que están reguladas de manera recíproca por las gónadas. La glándula pineal se ha identificado como un órgano con propiedades supresivas.

Los avances científicos que se han hecho a partir de 1965 permitieron analizar de una manera sofisticada la fisiología de la pubertad. En la década subsecuente la técnica de radioinmunoensayo (RIA) que originalmente se desarrollo por Yalow y Berson se aplicó para la medición de gonadotropinas y esteroides sexuales, pudiendo con esto identificar las gonadotropinas (LH y FSH). Otro de los hallazgos importantes fue el del grupo de Guillemin y Schally que describen el GNRH. Sutherland por su parte describe al adenosina monofosfato (AMP) como mediador de las acciones de las hormonas peptídicas y encontró que además tienen función sobre el folículo ovárico. Gorski, Jensen y sus grupo por su parte describen los pasos iniciales del mecanismo de acción de las hormonas esteroideas.

Durante la vida fetal y perinatal hay una falta de retroalimentación negativa por las hormonas esteroideas, de tal manera que el eje neuroendocrino –gonadal tiene una función similar observada en la etapa puberal. Con el incremento de los años antes de llegar al período pre- puberal hay una inhibición del eje quedando por lo tanto inactivo hasta el período prepuberal en el cual hay una secreción episódica de GNRH que es ocasionado por aumento de la sensibilidad de las células gonadotróficas en la pituitaria. Estos cambios en la secreción descritos por Boyar y cols de LH y FSH se detectan al inicio por las noches. En este tiempo las gónadas se hacen sensibles a la estimulación de gonadotropinas

ocasionado incremento de los niveles de hormonas esteroideas a nivel plasmático.

Desarrollo del sistema reproductor en la mujer

Maduración del eje ovárico neuroendocrino

Feto

El lóbulo anterior de la glándula pituitaria tiene su origen en el ectodermo y el posterior es de origen neural, y en la semana 11 gestacional se encuentran ya diferenciados.¹ En este tiempo las neuronas de GNRH han emigrado de la plácoda olfatoria a la porción medial basal del hipotálamo.² Hay un incremento hipotalámico de GRNH en paralelo con LH y FSH. A las 20 a 24 semanas hay un incremento de secreción disminuyendo después³.

Los fetos femeninos tienen niveles más altos de LH y FSH en comparación con los masculinos. En ratas las neuronas de GNRH se desarrollan de manera más temprana en la hembra que en el macho además se observa dimorfismo sexual en el grado de sinapsis.⁴

De los 6 meses al año en los hombres y de los 12 meses a 24 meses en mujeres, hay una caída de la secreción de gonadotropinas y de GNHR a niveles muy bajos. Este cambio se ve como resultado de una retroalimentación negativa por incremento de los esteroides sexuales producidos por la unidad feto placentaria. Adicionalmente la madurez del sistema nervioso central a los estímulos inhibitorios parece que progresa a través de la gestación.⁴

¹ Arey L : Development of the female reproductive system, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders , 1974.

² Schwanzel- Furukuda M, Jorgerson K , Bergen H, et al : Biology of normal luteinizing hormone- releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. Endocrin Rev 1992;13:623.

³ Tapanainen J, Koivosto M, Vihko R, et al : Enhance activity of the pituitary- gonadal axis in premature human infants. J Clin Endocrinol Metab 1981 52: 235,.

⁴ Raisman G, Field P: Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. Brain Res 1973 54:1.

La producción de gonadotropinas por la pituitaria fetal facilita el desarrollo ovárico normal. Se ha visto que los fetos de ratas hipofisectomizados tienen una disminución del número de células germinales y de ovocitos así como de la integridad de la red ovárica.⁵

Además se ha observado que la sobrevivencia de los gametos depende de la secreción de la pituitaria fetal. El mecanismo no está claro.

La unidad neuroendocrina en el niño.

El neonato sufre una mini- pubertad. Los niveles de FSH y LH son bajos en el cordón umbilical y se quedan así hasta que las concentraciones de estrógenos caigan a niveles inhibitorios. Los niveles de LH incrementan por algunas semanas y los niveles de FSH incrementan por un período mayor durante la infancia, más en las niñas que en los niños. Las niñas prematuras tienen niveles más altos de LH y FSH comparados con las niñas a término.⁴

Los niveles de gonadotropinas incrementan en agónadismo congénito⁶.

Los niveles de gonadotropinas en niñas tienden a ser más altos que los niños durante la adolescencia⁷, además la excreción tiende a ser más alta en las niñas en esta edad.⁸ Al final de la infancia los niveles de FSH empiezan a caer. Una de las causas de estos es el incremento de receptores estrogénicos. Los receptores de estradiol incrementan de manera recíproca a una disminución de gonadotropinas séricas en la rata. Un patrón similar se ha reportado en los receptores hipotalámicos para dihidrotestosterona. Estos cambios en el reconocimiento de las hormonas sexuales por el hipotálamo traen consigo

⁵ Gulyas B, Hodgen G, Tullner, et al: Effects of fetal or maternal hypophysectomy on endocrine organs and body weight in infant rhesus monkeys: With particular emphasis on oogenesis. *Biol Reprod* 1977, 16: 216,.

⁶ Conte F , Grumbach M , Kaplan S, et al : Correlation of luteinizing hormone releasing factor induced luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agónadal patients: Relation to restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 50:163.

⁷ Winter J, Fauman C: Pituitary – gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res* 1973 7 : 948.

⁸ Bourguignon J- P, Hoyoux C , Reuter A, et al : Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone releasing hormone like material and gonadotropins at different stages of life . *J Clin Endocrinol Metab* 1979 48:78.

incremento en la sensibilidad al efecto inhibitorio de pequeñas concentraciones de estradiol circulante y de testosterona. Otro mecanismo descrito que se ha observado es la maduración del tracto neural que conduce señales inhibitorias del sistema nervioso central al hipotálamo.

Existe un nadir en ambas gonadotropinas aproximadamente a los 6 años de edad, a esta edad la respuesta de LH y FSH a GNRH es mínima.⁷

La producción de gonadotropinas no está completamente suprimida. Las gonadotropinas se han detectado en orina en niños prepuberales: la excreción de LH es en promedio del 3% y la de FSH 15% de las concentraciones de los adultos⁹. El radioinmunoensayo (RIA) policlonal muestra que los niveles urinarios incrementan de manera intermitente.¹¹

Los anticuerpos monoclonales muestran que se secretan pequeñas cantidades de gonadotropinas a esta edad en intervalos de pulsos de 1 a 2 horas, y hay un incremento de estas en asociación con el sueño y una disminución hasta 0.15 U/L durante el día.¹⁰ Entre los 7 y 10 años de edad, las niñas prepuberales experimentan un incremento al doble de LH y en menor grado un incremento de FSH.¹¹ Estos cambios corresponden con el incremento en la excreción de GNRH, indicando que el patrón prepuberal es diferente entre una niña de 10 años y una de 7 años, y que los cambios de señales en el desarrollo de la pubertad se encuentran a finales de la primera década.

⁹ Rifkind A, Kulin H, Ross G : Follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the urine of prepubertal children . J Clin Invest 1975 46: 1925.

¹⁰ Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S: Gonadotropin –releasing girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 2000 85: 1074.

¹¹ Mitamura R, Yano K, Susuki N , et al : Diurnal rhythms of luteinizing hormone , follicle stimulating hormone , testosterone and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J Clin Endocrinol Metab 2000 85: 1074.

Regulación del eje neuroendocrino

Factores que controlan el inicio de la pubertad

La maduración puberal y la esquelética se ha visto que son determinantes en el inicio de la pubertad. Hay evidencias clínicas que indican que las hormonas sexuales son de suma importancia para esto y que el eje hormona de crecimiento y factores de crecimiento tipo 1 (GH – IGF1) es otro determinante¹², la GH facilita el inicio y el tiempo de inicio de la pubertad¹³. Estudios experimentales sugieren que esto ocurre a través de acciones de IGF-1 y GH en el eje neuroendocrino ovárico. Las niñas generalmente entran a la pubertad de acuerdo a la edad ósea, de tal manera que los estadios puberales se correlacionan mejor con la edad ósea que con la cronológica por lo tanto; la edad esquelética se correlaciona mejor con la menarca que la edad cronológica la talla y el peso.¹⁴

La edad ósea al inicio del crecimiento mamario en promedio se encuentra de 10.75 años y la menarca en promedio a los 13 años de acuerdo a los datos de Greulich y Pyle. Las alteraciones que causan aceleración en la maduración ósea como hiperplasia adrenal congénita o hipertiroidismo tienden a adelantar la edad ósea y pueden causar una pubertad precoz verdadera.¹⁵ Las alteraciones que retardan la madurez esquelética como deficiencia de GH, hipotiroidismo, anemia tienden a cursar con retraso en el inicio de la pubertad ¹⁶ Se necesita una nutrición óptima para el inicio y mantenimiento de los ciclos menstruales de

¹² Pescovitz O, Comité F Cassorla F, et al : True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analog. J Clin Endocrinol Metab 1984 58:857.

¹³ Wilson ME, Tanner JM : Somatostatin analog treatment slows growth and the tempo of reproductive maturation in female rhesus monkeys . J Clin Endocrinol,1996 137: 3717.

¹⁴ Simmons K Greulich W: Menarcheal age and height , weight, and skeletal age of girls age 7 to 17 years. J Pediatr 1943 22:518.

¹⁵ Boyar R , Finkelstein J David R , et al : Twenty two patterns of plasma luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in sexual precocity. N Engl J Med 1973 289:282.

¹⁶ Tanner J Whitehouse R: a note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. J Clin Endocrinol Metab 1975 41: 788.

manera normal. Frisch y colaboradores hipotetizaron que el índice de masa corporal muestra una correlación para el inicio de la pubertad, y después describieron que el peso se relaciona con el pico de crecimiento puberal, la velocidad de crecimiento y la menarca más que con la edad y la talla.

La leptina parece ser un eslabón importante entre la nutrición y el lograr la madurez reproductiva.¹⁷ Esta es una hormona que se secreta por la células del tejido adiposo y manda señales al hipotálamo acerca de la ingesta calórica y si la grasa almacenada es suficiente, actúa de tal manera que reduce el apetito y estimula la secreción de gonadotropinas. Por lo tanto los niveles en sangre de leptina se han relacionado como señales del estado y almacén nutricional; si es adecuada entonces la pubertad se inicia y se ha observado que actúa como un disparador metabólico. Por lo tanto su efecto es importante para el inicio de la pubertad y la madurez de la generación de los pulsos de GNRH. De manera paradójica el exceso de leptina puede ocasionar disminución en la liberación de GNRH ocasionando retraso en el desarrollo¹⁸. Los niveles de leptina incrementan a través del desarrollo; al contrario que su proteína transportadora (parece ser una porción truncada del receptor), que disminuye cuando la pubertad inicia. La inhibición por el neuropéptido Y media la acción del efecto de leptina.

La glándula pineal ejerce un papel inhibitorio en la GNRH. a través de la secreción de indolaminas y algunos péptidos¹⁹. Los niveles séricos de melatonina disminuyen con la edad, se encuentran incrementados en el hipogonadismo hipogonadotrópico y están alterados en niños con alteraciones

¹⁷ Andrelli F Hanairé – Broutin H , Lavilla M, et al . Normal reproductive function in leptin deficient patients with lipoatropic diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2000 85 :715.

¹⁸ Yura S Ogawa Y Sagawa N et al Accelerated puberty and late onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. J Clin Invest 2000 105:749

¹⁹ Reiter R : The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. Endocr Rev 1980:109.

en la pubertad pero no hay evidencia del efecto directo en la secreción a nivel de la glándula pineal en función de la reproducción humana.²⁰

El elemento esencial del inicio de la pubertad es la liberación de la supresión de GNRH en el sistema nervioso central. La disminución del tono inhibitorio durante la pubertad se ha considerado como el resultado de la disminución de la sensibilidad del gonadostato al efecto de retroalimentación negativo por los esteroides sexuales. La falla de antiestrógenos para estimular las gonadotropinas tanto pre y pubertad temprana como en la etapa adulta se ha atribuido a la sensibilidad tan alta al efecto débil de los estrógenos. De tal manera la sensibilidad de FSH y LH al efecto negativo por estradiol disminuye durante la adolescencia.²¹ .

Se han sugerido que existen dos tipos de tractos involucrados: uno inhibitorio mayor, cuya ruta es a través del hipotálamo posterior, y el otro tracto es estimulatorio su ruta es a través del hipotálamo anterior que sigue el área preóptica.²² La disminución de la inhibición por GABA que a su vez ocasiona aumento de N methyl-D-Aspartato (NMDA),²³ es uno de los factores responsables de incremento de la liberación de GNRH durante la pubertad, y otros que se han involucrado en esto son el factor de crecimiento alfa producido por las células gliales se ve que media el pulso estimulatorio del área pre-óptica – supraquiasmática. Las bases entre el balance en los neurotransmisores se desconocen. Se ha propuesto que forman parte de una pérdida de inactivación de las neuronas GABAérgicas. De manera alternativa pueden ocurrir una serie de cambios en el GAD que convierte el glutamato a GABA, siendo el glutamato el mayor neurotransmisor excitatorio del receptor de NMDA (N-miel-D aspartato),

²⁰ Bucholtz DC, VidaWNS, nm, Herbosa CG et al . Metabolic interface between growth and reproduction: V pulsatile luteinizing hormone secretion is depending on glucose availability. *Endocrinology* 1996;137:601.

²¹ Rosenfield RL, Fang VS : The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teenagers. *J Pediatr* 1974, 85:830.

²² Terasawa E, Noonana J, Nass t, Loosse M : Posterior hypothalamic lesion advance the onset of puberty in the female rhesus monkey. *Endocrinology* 1984 115:224.

²³ Claypool LE , Kasuya E, Sayito Y et al : N- Methyl. D, 1- aspartate induces the release of luteinizing hormone in the prepuberal and puberal female rhesus monkey as measured by in vivo push – pull perfusion in the stalk- median eminence. *Endocrinology* 2000 141:219.

y se opone a la acción inhibitoria del GABA. Estos factores regulan el inicio de la pubertad.

Regulación de la secreción de gonadotropinas

La modulación de la secreción de factor liberador de gonadotropinas esta modulada por factores inhibitorios parácrinos.

Las neuronas liberadoras de GNRH son las responsables de mantener el ciclo reproductivo, se localizan en el núcleo arcuato y su patrón de secreción es pulsátil, hay una sincronía que promueve el flujo de entrada de calcio a las células ocasionando la modulación de la secreción GNRH,²⁴ de tal forma que GABA tiene acción de manera inhibitoria y NMDA es facilitador. Por lo que la sincronía entre las liberación por parte de las neuronas de GNRH comprende una serie de pulsos involucrados en la generación de GABA de manera periódica con la disminución de estos en presencia de neurotransmisores excitadores.

Las señales aferentes de los esteroides sexuales llegan a las neuronas de GNRH y a su vez a LH. La estimulación de GNRH y LH que surge de un estímulo estrógeno involucra la inducción de receptores de progesterona en una área específica del hipotálamo. La línea celular en las neuronas de GNRH se ha estudiado y muestran que el estradiol tiene un efecto directo estimulando o inhibiendo la expresión del gen de GNRH en condiciones experimentales diversas.²⁵ La progesterona a su vez induce un efecto directo inhibitorio directamente en las neuronas de GNRH e interfieren con la regulación de la

²⁴Krsmanovicl , Stojilkovic SS, Catt KJ: Pulsatile gonadotropin releasing hormone release and its regulation . Trends Endocrinol Metab 1996 7: 56.

²⁵ Roy D Angelini NL , Belsham DD: Estrogen directly represses gonadotropin releasing hormone gene expresión in estrogen receptor alfa y ERb expressing GT1-7 GnrH neurons. Endocrinology 1999 140:5045.

transcripción de estas neuronas por la progesterona.²⁶ Prolactina por su parte suprime la expresión hipotalámica.²⁷

Otros factores relevantes que afectan la liberación de GNRH son las endorfinas e interleucinas. Las endorfinas son reguladores de la liberación de GNRH. La beta o *B* endorfina hipotalámica suprime la liberación de GNRH en los pacientes ooforectimizados, y los antagonistas opiodes revierten este efecto. El efecto inhibitorio de estrés en la liberación de gonadotropinas parece ser mediado por la liberación de *B* endorfina de la proopiomelanocortina (POMC) en respuesta a la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH).²⁸ Sin embargo no hay evidencia de que estos cambios en el tono de endorfinas sean las causantes del inicio de la pubertad. Las interleucinas inhiben la liberación de gonadotropinas.²⁹

Una variedad de otros neuropéptidos influyen la liberación de GNRH. El neuropéptido Y (NPY) es un miembro de la familia de los polipéptidos pancreáticos, es estimulador del apetito y parece ser un regulador de la secreción de gonadotropinas. El NPY tiene un efecto opuesto a la leptina, estimulando el apetito e inhibiendo las gonadotropinas³⁰. Serotonina, endotelina, sustancia P y galanina son algunas de las sustancias involucradas en el incremento de LH.

Los receptores de GNRH en la pituitaria se mantienen en estado activo solo cuando la GNRH se libera cada 1 a 3 horas en un patrón pulsátil regular,³¹

²⁶ Turgeon JL Warning DW : Androgen modulation of luteinizing hormone secretion by female rat gonadotropes. Endocrinology 1999 140:1767.

²⁷ Garcia A Herbon L, Barkan A et al : Hyperprolactinemia inhibits gonadotropin releasing hormone stimulation of the number of pituitary GnRH receptors. Endocrinology 1985 117: 954.

²⁸ Pertraglia F, Sutton S Vale W et al : Corticotropin releasing factor decrease plasma luteinizing hormone levels in female rats by hypophysial portal circulation. Endocrinology 1987 120: 1083.

²⁹ Rivest S, Lee S Attardi B River C: The chronic intra cerebroventricular infusión of interleukin 1 B alters the activity of the hypothalamic pituitary gonadal axis of cycling rats. Effect on LHRH and gonadotropin biosynthesis and secretion. Endocrinology 1993 133: 2424.

³⁰ Schwartz J , Cherny R : Intercellular communication within anterior pituitary influencing the secretion of hypophysial hormones. Endocrinol Rev 1992 13:453.

³¹ Conn P , Crowley WJ Gonadotropin releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 1991 324-93.

Pulsos substancialmente menos frecuentes resultan en un estado hipogonadotrópico. De manera paradójica la administración continua de una dosis estimuladora de GNRH resulta en disminución de la producción de gonadotropinas después de un pico de liberación inicial, ya que los receptores de GNRH parecen estar de manera directa e indirecta regulados hacia la baja por GNRH, inhibina y altas concentraciones de progesterona³², estradiol y andrógenos. LH y FSH también por medio de un asa corta inhiben la liberación de GNRH e inhiben su propia liberación por medio de un asa ultracorta o retroalimentación autocrina.³³ La regulación de la liberación de FSH y LH está determinada por el pulso de GNRH lo cual es determinante. Una señal débil estimula de manera moderada la subunidad beta de FSH y suprime la expresión del gen de folistatina, incrementando la relación FSH/LH. La adenilato ciclasa activa amplifica la respuesta de LH en respuesta a GNRH pero puede bloquear el efecto en FSH.³⁴ Esta es más sensible a la inhibición por estrógenos, y su efecto es rápido y sostenido. LH por su parte es más sensible a efectos estimulatorios de niveles altos de estradiol, cuyo efecto es de inicio tardío y de poca duración. El metabolito de la progesterona, 3 hidroxiprogestero, suprime la liberación de FSH³⁵

Las inhibinas que tienen un origen gonadal y son los candidatos no esteroideos, que tienen una regulación específica en la síntesis y secreción de FSH. Estas no solamente inhiben la liberación de FSH a nivel de la pituitaria también actúan a otros niveles.³⁶ La inhibina B es la forma predominante de las inhibinas y se produce en los folículos ováricos en respuesta a FSH. La inhibina A es un marcador del folículo preovulatorio y del cuerpo lúteo y responde tanto a LH como a FSH.

³² Wildt L Hutchison J Marshall C et al On the site of action of progesterone in the blockade of estradiol – induced gonadotropin discharge in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1981 109: 1293.

³³ Hirono M Igarashi M Matsumoto S : Short and auto feedback mechanism of LH. *Endocrinology* 1971 18:175,.

³⁴ Mc Ardle C: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide : A key player in reproduction , *Endocrinology* 1981, 108 :413.

³⁵ Griffin L Mellon SH: Biosíntesis of the neurosteroid 3 alfa hydroxy 4 pregnen 20 one a specific inhibitor of FSH release . *Endocrinology* 2001, 142:4617.

³⁶ Lumpkin M , Negro Vilar A Franchimont P , et al : Evidence for hypothalamic site of action of inhibin to suppress FSH release. *Endocrinology* 1981, 108: 1101.

Las inhibinas además tienen efectos locales importantes, y su estructura está relacionada con las activinas que son unos reguladores locales tanto en la pituitaria como en el ovario. La activina es un liberador específico de FSH, se forma en los gonadotropos con una proteína transportadora de follistatinas; la follistatina por su parte inhibe la unión de la activina a su receptor de manera específica inhibe la estimulación de la secreción de FSH por activina.³⁷

Maduración de los órganos blancos para el inicio puberal.

El útero de tamaño infantil crece al igual que el cérvix por influencia de estrógenos durante la pubertad. El endometrio y las glándulas cervicales sufren una serie de cambios que coinciden con la función del ciclo ovulatorio. En respuesta a los estrógenos durante la fase folicular, el epitelio del endometrio y el estroma proliferan. Las glándulas uterinas incrementan en número y en tamaño. En respuesta a la secreción de progesterona después de la ovulación el endometrio prolifera: hay edema del estroma, las glándulas uterinas se alargan, se vuelven saculadas y hay una secreción de líquido rico en glucógeno. Estos cambios son críticos para permitir la implantación.

La mucosa de la vagina y el tracto urogenital están compuestos por epitelio escamoso estratificado. La membrana basal es una área regenerativa. En ausencia de estímulo estrógeno hay una línea de células basales y otra línea delgada de células parabasales o intermedias por lo que la mucosa vaginal es delgada y su pH es alcalino lo que predispone a infecciones locales. Una vez que se inicia el estímulo estrogénico hay una proliferación del epitelio con aumento en la cantidad de células intermedias y aparición de células superficiales.

³⁷ Merrigiola M Dahl Mather J Bremmer : Follistatin decrease activin stimulated FSH secretion with no effect on GnRH stimulate FSH secretion with no effect on GnRH stimulated FSH secretion in prepubertal male monkeys . Endocrinology 1994, 134:1967.

La citología vaginal muestra de manera característica los cambios cíclicos en los diferentes tipos celulares que componen el epitelio vaginal. En la etapa prepuberal las células parabasales predominan y característicamente 10% o menos son células intermedias pequeñas. Un patrón que consista en células intermedias y superficiales indica inicio de pubertad. La fase folicular temprana se caracteriza de manera predominante por células largas intermedias con pocas células superficiales. El pico de maduración incrementa a mitad del ciclo en este tiempo del 35% al 85% de las células que se ven en la citología vaginal son superficiales, el restante son células largas intermedias. Esta cornificación se desarrolla en un período de una semana en respuesta a niveles de estradiol de aproximadamente 70pg/ml y persiste por 1 a 2 semanas después de la caída de estradiol.³⁸

Las glándulas mamarias crecen muy despacio antes del periodo prepuberal los estrógenos estimulan el crecimiento del pezón hay progresión del crecimiento hasta que los ductos están bien formados y la grasa del estroma progresa hasta que constituye aproximadamente 85% de la masa. La GH (IGFS) y los glucocorticoides tienen un rol permisivo³⁹. Estas hormonas interactúan con el estroma mamario y con factores locales para estimular el desarrollo del epitelio mamario. La lobulación aparece alrededor de la menarca. Estos efectos se presumen que son por la presencia de progesterona.

Unidad pilo sebácea (PSU)

La presencia de andrógenos es pre-requisito para el desarrollo y crecimiento de la PSU, antes de la pubertad esta consiste en vello prepuberal en los cuales el pelo y la glándula sebácea son prácticamente invisibles. Con la influencia de andrógenos las áreas de crecimiento del vello producen un tipo de vello terminal. Este efecto parece ser a nivel de la papila térmica. La diferencia entre la apariencia entre el hombre y la mujer se debe a las diferencias en la densidad

³⁸ Rosenfield RL, Fang VS Dupon C, et al: The effects of low doses of depot estradiol and testosterona in teenagers with ovarian failure and Turner syndrome . J Clin Endocrin Metabol 1973, 37: 574.

³⁹ Rilemma J : Development of the mammary gland and lactation . Trends Endocrinol Metabo 1994 5:149.

del vello terminal. Los niveles de andrógenos en la adrenarca son suficientes para iniciar el desarrollo de la glándula y el crecimiento del vello púbico. Los estrógenos tienen un efecto leve en el crecimiento del vello.

Fisiopatología de la pubertad precoz

La pubertad normal ocurre como consecuencia del resurgimiento de la estimulación episódica y del incremento en la frecuencia y magnitud de la liberación de gonadotropinas, especialmente de hormona luteinizante (LH). Estos cambios resultan en estimulación de las gónadas, que causa desarrollo puberal ya sea espermatogénesis o madurez folicular.

Se han mencionado factores múltiples involucrados en la maduración puberal.

Las neuronas hipotalámicas producen GNRH la cual es un decapeptido que viaja a través del sistema venoso portal hipofisiario hacia la glándula pituitaria anterior y que induce la liberación pulsátil de las dos gonadotropinas LH y FSH. Estas glucoproteínas heterodiméricas tiene en común una cadena alfa pero la cadena beta es la que les confiere especificidad. Después de que hay un transporte a las gónadas, las gonadotropinas se unen a los receptores de membrana que forman parte de un complejo de proteínas G. En las mujeres, la unión de LH incrementa la producción de andrógenos a nivel de las células de la teca y en la granulosa ocasiona un incremento en la producción de progesterona. La FSH estimula la producción de estrógenos en las células de la granulosa.

En los hombres la estimulación de LH sobre las células de Leydig causa un incremento en la producción de testosterona, y la estimulación de FSH en las células de Sertoli es vital para el desarrollo de las células germinales.

El eje hipotálamo pituitaria gónada empieza a ser funcional a partir de la semana 20 de gestación. Durante el primer mes postnatal los pulsos de GNRH son espontáneos siendo similares a los que sucede en la pubertad disminuyendo a niveles prepuberales de los 3 a los 6 meses de edad. La secreción de gonadotropinas en especial de FSH persiste en las mujeres hasta la semana 18 de edad, por lo que durante el período subsecuente (prepuberal) existe una secreción mínima de gonadotropinas y no puede ser estimulada por una única inyección intravenosa con GNRH. Una vez que la pubertad inicia hay una liberación de gonadotropinas de la glándula pituitaria particularmente en la noche.

El inicio normal de la pubertad es determinado por múltiples procesos que no se han entendido de manera completa. Se ha sugerido que la inhibición que se mantiene antes del inicio de la pubertad es por ácido gama-aminobutírico que es el neurotransmisor que inhibe de manera importante la secreción de GNRH. En contraste la del neurotransmisor glutamatérgico estimula la producción de GNRH. Los cambios en el balance de estas señales son un disparador de la pubertad.

Los resultados de investigaciones actuales sugieren que un par de ligandos se unen al receptor la Kisspeptina 1 y GPR54. Kisspeptina 1 se libera de las neuronas y es un eficiente activador de GPR54 en las neuronas secretadoras de GNRH al momento de la pubertad y esta activación se asocia con liberación de este. Sin embargo queda mucho por explicar. Por ejemplo la producción de GNRH esta influenciada por neuropéptidos como son el neuropéptido Y y la norepinefrina.

Para saber si está presente la secreción puberal de gonadotropinas se puede medir LH y FSH basales, o con estímulo con GNRH, ya que los primeros proveen la suficiente información acerca del estado de gonadotropinas. Cuando los niveles de LH son bajos o apenas detectables sugieren secreción de gonadotropinas prepuberal. De manera opuesta una elevación de LH mayor que

de FSH indica secreción puberal. En los pacientes con niveles de LH arriba del valor prepuberal y con una relación de LH /FSH elevada, el diagnóstico de pubertad precoz central se puede hacer sin estimulación de GNRH. Estos hallazgos se ven en más del 50% de los pacientes con pubertad precoz central.

Genes involucrados en el inicio de pubertad

El inicio normal de la pubertad esta determinado por procesos intracerebrales no del todo entendidos como se ha mencionado. El acido gama amino butírico que es el principal neurotransmisor inhibitorio actúa a nivel de GNRH , en contraste la neurotransmisión de glutamato estimula la producción de GNRH. Los cambios en esto como se ha mencionado son los disparadores de la pubertad.

Los resultados de investigaciones recientes involucran un par de receptores de ligando de Kisseptina -1 y el gen GPR54. La kisseptina 1 se libera de las neuronas y es un activador eficiente del gen GPR54 a nivel de las neuronas secretadoras de GNRH en el momento de la pubertad por lo que su activación se asocia con el inicio de esto.

Seminara y cols⁴⁰ realizaron un estudio en humanos y en ratones sobre el gen GPR54; los pacientes fueron diagnosticados con hipogonadismo hipogonadotropico (concentraciones inapropiadamente bajas en presencia de concentraciones de esteroides sexuales prepuberales, función de la pituitaria anterior normal, y neuroimagen normal. Se tomaron muestras sanguíneas para analizar los genes candidatos empezando con GPR54 y su secuencia, además de identificar el ligando de este que es la Kisseptina -1.

Se demostró que en el cromosoma 19p13.3 con contiene 23 genes los cuales se expresan en la placenta y en la glándula pituitaria. Las mutaciones en el GPR54

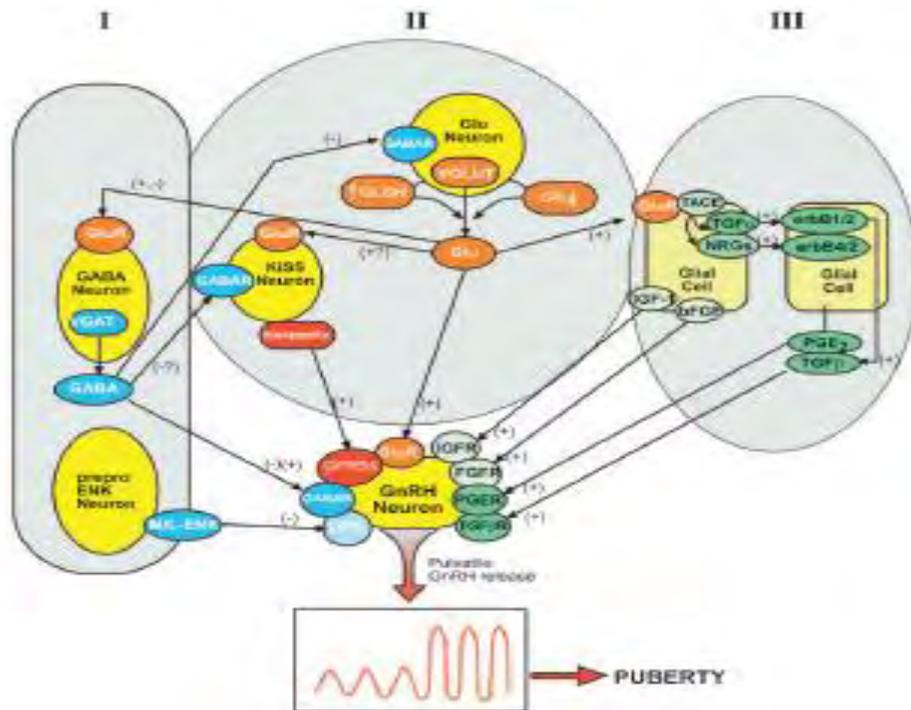
⁴⁰ Seminara, Messenger, Chatzidaki , Thresher , The GPR54 gene as regulator of puberty. NEngl J Med 2000, 349;17.1614-1627.

que es un miembro de la familia de los receptores de la proteína G causa en ratas y en humanos hipogonadismo hipogonadotrópico, retraso puberal o infantilismo sexual.

Ojeda y cols⁴¹ en otro estudio mencionan que el sistema biológico que coordina el inicio de la pubertad requiere señales neuroendocrinas, identificación de genes, proteínas y moléculas que son importantes para el inicio de esta .

De manera inicial existen genes que participan en la comulación celular y son todos aquellos genes que participan en el control inhibitorio o excitatorio de las neuronas de GNRH y el control es a través de la comunicación neurona glia. Los genes subordinados ejecutan funciones celulares específicas que se requieren para iniciar una señal pero la expresión esta regulada de manera hipotética por otro sistema de control. Como se ha mencionado el primer evento excitatorio transináptico es el incremento en la neurotransmisión de glutamato causando a su vez incremento en la secreción de GNRH y acelerando la madurez sexual, su acción es de manera directa o por medio de neuronas reguladoras. Siendo así que la neurotransmisión de glutamato es un proceso controlado por una serie de genes requeridos para la síntesis, transporte y liberación del aminoácido. A su vez hay un cambio en la expresión del receptor de este.

⁴¹ Ojeda, Lomniczi, Mastronardi, Heger , Roth, Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for systems biology approach? Endocrinology 2006 ,147. 1166-1174.



Endotext.com

Fig: algunos de los genes involucrados en el control trans-sináptico y glial de las neuronas de GNRH al inicio de la pubertad. Estos genes se han postulado que forman una red celular y se encuentran interactuando. El dominio I contiene los componentes inhibitorios ej: neuronas GABA-ergicas y opiatergicas. Dominio II contiene neuronas excitatorias como glutamatergicos y Kisspetina , dominio III está compuesto por de la astroglia y ependimogliales.

Gran parte de la fisiología de la pubertad se ha centrado en cuales son los primeros factores para el inicio de la pubertad: si en verdad hay una pérdida de la inhibición o hay factores activadores de las neuronas GNRH? Hallazgos recientes acerca de mutaciones en el gen GPR54 o del receptor para KiSS1 causan hipogonadismo hipotalámico, sugieren que hay una serie de señales que involucran este gen que a su vez causa liberación del estado inhibitorio de

GNRH. El complejo KiSS1-GPR54 es nuevo e involucra la secreción de GNRH. Metastina/Kisspetina es un péptido de 53 amino ácidos que se encoda por el gen KiSS1 que origina decapeptido que se llama Kisspeptina el cual es extraordinariamente potente como liberador de LH.

Por la distribución de las neuronas de KiSS1 sugieren que este no únicamente facilita la secreción de GNRH sino además estimula la liberación de gonadotropinas de manera directa .

Las neuronas GABAergicas activan al receptor por vía transináptica inhibitoria de tal manera que controlan la secreción de GNRH durante el desarrollo puberal.

La producción y síntesis de GABA y de glutamato requiere de diferentes proteínas, aminoácidos que están involucrados sin embargo no se ha visto cambios en la expresión hipotalamica del RNAm que transcribe para GAD65 y GAD 67 (enzimas responsables de las síntesis de GABA)

Actualmente esta claro que hay una relación entre las células gliales y las neuronas de GNRH la cual esta determinada por factores de crecimiento activando los receptores vía serina treonina cinasa como TGF-1 y factores de crecimiento con actividad de receptor tiroxina cinasa, como IGF-1, factor de crecimiento de fibroblastos, factores de la familia de crecimiento epidérmico estos últimos se une a un receptor causando el reclutamiento de un co-receptor (erbB 1) y liberación de prostaglandina E que causa estimulación de la secreción de GNRH. La mutación del gen del co-receptor resulta en falla puberal en ratones pero a su vez se ha observado que hay una sobre expresión del gen de TGF (factor de crecimiento tumoral).

Todas las observaciones que se han hecho sugieren que el control neuroendocrino de la pubertad está a cargo de una serie de genes que actúan de manera jerárquica similar a lo que se ha postulado acerca del complejo celular. Por lo que se debe de tener claro que hay una red de genes diferentes que interactúan para la activación de la pubertad y no se le puede asignar a un

solo gen. Lo que apoya esta idea es la identificación reciente de una serie de transcritos en el sistema nervioso central.

Reportes recientes contradicen el dogma de que la pubertad precoz es de naturaleza esporádica ya que en un número significativo de casos se han identificado factores genéticos sin embargo queda mucho por descubrir acerca del control de la pubertad normal.

Tipos de pubertad precoz

Por definición la pubertad precoz de origen central (PPC) es producida por la activación del eje que aumenta la secreción pulsátil de gonadotropinas a edad más temprana de lo que se espera para la población en general. La PPC se puede asociar a alteraciones en el SNC o no como en los casos que no se demuestra una lesión por imagen de resonancia magnética por lo que se dice que es idiopático.

Dentro de las causas de PPC se encuentran

1. Inflamación a nivel de SNC.
2. Malformación.
3. Traumatismo craneoencefálico.
4. Quimioterapia
5. Radioterapia
6. Tumores del SNC.
7. Idiopática

En la pubertad precoz de origen central hay un estímulo que causa un incremento en la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GNRH

Tabla1 causas de pubertad precoz central

Categoría	Enfermedad
Pubertad precoz permanente	
Idiomática	Esporádica Familiar
Anormalidades del sistema nervioso o lesiones	Hamartoma hipotálamico Tumores: astrocitoma, craneofaringioma, ependimoma, glioma, pinealoma, adenoma secretor de LH. Malformaciones congénitas: quiste aracnoideo, quiste supraselar, facomatosis, hidrocefalia (con o sin espina bifida), displasia septóptica. Enfermedades adquiridas: enfermedades inflamatorias, absceso, radiación, quimioterapia, trauma.
Síndrome dismorfologicos	Síndrome de Williams –Beuren Síndrome de Klinefelter (raro)
Activación secundaria a exposición prolongada de esteroides	Hiperplasia adrenal Tumores productores de esteroides Pubertad precoz limitada al hombre con activación del receptor de LH
Pubertad precoz transitoria	Idopática esporádica Quiste aracnoideo Hidrocefalia

La pubertad precoz periférica (PPP) en contraste incluye la aparición de pubertad por estimulación no hipotalámica de GNRH. Las categorías de PPP incluyen secreción ectópica de gonadotropinas (LH- o tumores liberadores en los niños), secreción de esteroides sexuales (hiperplasia adrenal congénita, tumores adrenales o gonadales) o mutaciones que afectan la producción hormonal gonadal (mutaciones activas del receptor de LH en los niños) y mutaciones activas de la subunidad alfa de la proteína G en el síndrome de McCune Albright. Cuando la PPP no es tratada o tratada de manera inadecuada los pacientes pueden presentar de manera secundaria pubertad precoz central.

Historia natural de pubertad precoz central

Por definición la pubertad precoz ocurre a edades antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños, los primeros cambios que se observan en las niñas son crecimiento mamario acompañado de aceleración de la velocidad de crecimiento, el crecimiento mamario se continúa con otros cambios puberales, incluyendo la menarca. En los niños los primeros cambios ocurren con el crecimiento testicular seguido por el crecimiento del pene y el inicio de salida de vello púbico.

Diagnóstico y evaluación

La historia clínica debe de incluir la edad de inicio de la pubertad, el tiempo de progresión de los signos, el patrón de crecimiento los últimos 6 a 12 meses, la presencia de características sexuales secundarias y signos adicionales a la pubertad como es: acné, la piel grasosa, erecciones nocturnas en los niños y en

las niñas sangrado vaginal. Una historia familiar positiva puede sugerir casos familiares de pubertad precoz.

El examen físico incluye:

- Clasificar el desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner ⁴² (fig1,2,3)

Las imagens han sidobajadas de google puebertad.

Figura 1 : Estadios de Tanner mamario.

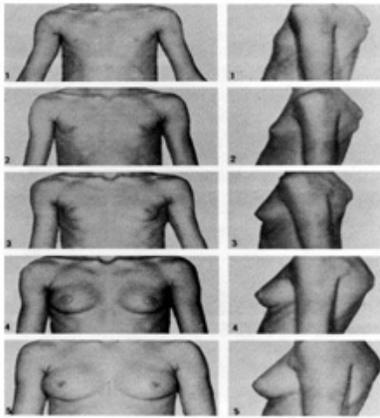


Figura 2: estadios de Tanner genital

⁴² Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Cameron, N., Marshall, W.A., Healy, M.J.R. & Goldstein, H. (1983) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method), 2nd edn. Academic Press, London.

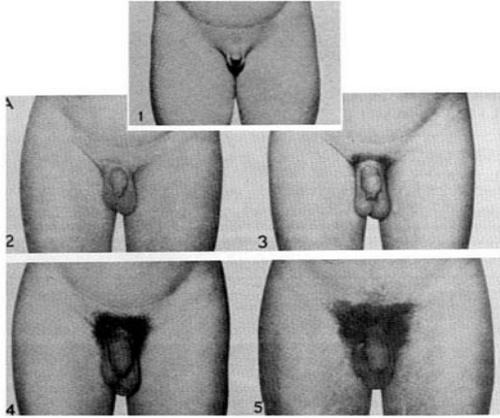
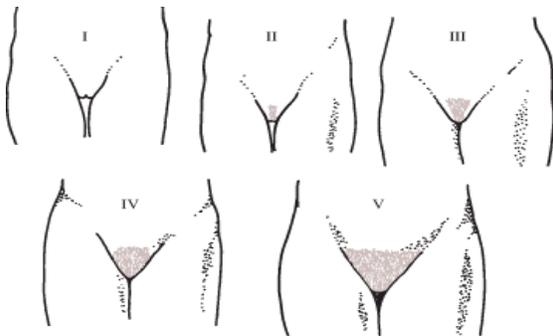


Fig 3 estadios de Tanner púbico



- Medición de la talla, del peso (centilas)
- Relación de las proporciones corporales.
- Curva de crecimiento que incluyen los datos de talla y peso graficados.
- La velocidad de crecimiento.
- Determinar la edad ósea de acuerdo Greulich y Pyle o TW2 tomando rayos X de la mano no dominante.

Si la edad ósea esta acelerada más de dos desviaciones estándar comparada con la edad cronológica debe llamar la atención y puede apoyar el diagnóstico de pubertad precoz.

EVALUACIÓN PARACLÍNICA

La evaluación inicial hormonal incluye determinación plasmática de esteroides sexuales.

Se puede realizar test de GNRH 60mcg/m² IV y medir LH y FSH a los 0 y 30 minutos

El test de GNRH es importante para diferenciar entre pubertad precoz central y pubertad precoz periférica.⁴³

La pubertad precoz central se caracteriza por respuesta de LH a GnRH. predominante⁴⁴.

Con técnicas convencionales de radioinmunoensayo (RIA) o inmunoradiométricas los niveles basales de gonadotropinas no son suficientes para establecer diagnóstico. Con las nuevas técnicas de tercera generación son

⁴³ Brito, V.N., Batista, M.C., Borges, M.F., Latronico, A.C., Kohek, M.B., Thirone, A.C., Jorge, B.H., Arnhold, I.J. & Mendonca, B.B. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1999 **84**, 3539–3544.

⁴⁴ Partsch, C.J., Huemmelink, R. & Sippell, W.G. Reference ranges of lutropin and follitropin in the luliberin test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. *J Clin Chemistry Clin Biochemistry*, 1990 **28**, 49–52.

altamente sensibles y es posible detectar niveles elevados de gonadotropinas en condiciones basales. Los niveles basales de LH elevados correlacionan fuertemente con niveles elevados de LH post estímulo con GNRH y se pueden usar con éxito para identificar los pacientes con pubertad precoz central ⁴⁵

Sin embargo la realización de la prueba de GNRH sigue siendo importante.

Otras pruebas que se elaboran incluyen GNRH subcutánea con una inyección simple, después de 40 minutos se mide LH ⁴⁶ .

Otra de las pruebas que se incluye la estimulación con leuprolide pero no se tienen datos exactos ya que la población en la que se ha usado no es tan significativa. ⁴⁷

En general en todo paciente que no se obtengan los resultados esperados se deberá reevaluar en un periodo de 3 a 6 meses después.

El diagnóstico de pubertad precoz no solo depende de los datos hormonales se tiene que realizar una valoración clínica adecuada.

Los niveles basales de testosterona pueden estar elevados en pacientes con pubertad precoz central, los niveles de estradiol no son específicos en la mitad de los pacientes ya que estos pueden estar bajos a pesar de que se trate de pubertad precoz periférica. ⁴⁸

Evaluaciones de otros estudios adicionales se tiene que realizar como pruebas de función tiroidea, 17 hidroxiprogesterona y determinación de hormona

⁴⁵ Neely, E.K., Hintz, R.L., Wilson, D.M., Lee, P.A., Gautier, T., Argente, J. & Stene, M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatrics*, 1995b, 127, 40–46

⁴⁶ Eckert, K.L., Wilson, D.M., Bachrach, L.K., Anhalt, H., Habiby, R.L., Olney, R.C., Hintz, R.L. & Neely, E.K. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*, 1996 **97**, 517–519.

⁴⁷ Garibaldi, L.R., Aceto, T., Weber, 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 Metabol*, 1993, **76**, 851–856

⁴⁸ Patsch, C.-J., Dreyer, G., Gosch, A., Winter, M., Schneppenheim, R., Wessel, A. & Pankau, R. Longitudinal development of height, growth rate, bone maturation and puberty in girls and boys with Williams–Beuren syndrome. *J Pediatr*, 1999b, 134, 82–89.

gonadotropina corionica humana (hCG) para excluir otras causa de pubertad precoz.

El ultrasonido pélvico es de ayuda en las niñas con pubertad precoz ya que ayudaría a excluir la presencia de quistes de ovario ^{49 50 51} los volúmenes del ovario y del útero se pueden comparar de acuerdo con los datos referidos para la edad ⁵²

Hay un incremento del crecimiento lineal que es característico de la pubertad precoz . La madurez de la mucosa vaginal es un indicador sensible de la actividad estrogénica y se puede apreciar antes de que haya crecimiento mamario. La clitoromegalia es un signo de anormalidad que indica niveles altos de andrógenos, y nunca forma parte de una pubertad normal.

El desarrollo dental es un método simple y es un indicador que se aproxima a la edad ósea tanto en hombres como en mujeres

El primer signo de pubertad en los hombres como ya se menciona es el crecimiento testicular.

El incremento del volumen testicular mayor de 4 ml de manera bilateral es un indicador de acción de gonadotropinas.

Los tumores testiculares por lo regular se caracterizan por crecimiento unilateral. Sin embargo, los restos adrenales que aparecen de manera bilateral en los niños pobremente controlados de hiperplasia suprarrenal causan crecimiento testicular bilateral. Los testículos de tamaño prepuberal en un niño con pubertad

⁴⁹ Stanhope, R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatric Endocrinol Metabol*, 2000, 13 (Suppl. 1), 827–830.

⁵⁰ Stanhope, R., Abdulwahid, N.A., Adams, J. & Brook, C.G. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Euro J Pediatr*, 1986, 145, 190–194.

⁵¹ Stanhope, R., Adams, J., Jacobs, H.S. & Brook, C.G. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. *Arch Dis Child*, 1985, 60, 116–119.

⁵² Bridges, N.A., Cooke, A., Healy, M.J., Hindmarsh, P.C. & Brook, C.G. Growth of the uterus. *Arch Dis Child*, 1996, 75,330–331.

precoz isosexual usualmente indica incremento androgenico que su fuente es de la glándula adrenal o de una fuente exógena.

Pubertad precoz

En dos tercios de las ocasiones la causa de pubertad precoz central no se puede establecer sobre todo en las mujeres. Por el contrario en los niños es más frecuente encontrar la etiología

Hamartoma hipotalámico:

Son lesiones congénitas no neoplásicas formado por materia gris heterogénea de neuronas células gliales y fibras.⁵³

Usualmente se localizan en la base del piso del tercer ventrículo justo a lado del tubér cinereum y de los cuerpos mamilares. El mecanismo por el cual el hamartoma causa pubertad precoz no esta del todo descrito. Se puede presentar de manera frecuente como pubertad precoz a edades tempranas y en algunos casos se ha visto que se pueden manifestarse desde el nacimiento con datos de pubertad precoz.⁵⁴ Algunos hamartomas hipotalámicos se han asociado con crisis convulsivas geliásticas que inician en la infancia y que cuando se manifiestan de manera mas tardía usualmente cursan con

⁵³ Inoue, H.K., Kanazawa, H., Kohga, H., Zama, A., Ono, N., Nakamura, M.& Ohye, C. Hypothalamic hamartoma: Anatomical, immunohistochemical and ultrastructural features. *Brain Tumor Pathology*,1995 **12**,45-51.

⁵⁴ Albright, A.L. & Lee, P.A. Hypothalamic hamartoma and sexual precocity. *Pediatric Neurosurgery*,1992, **18**, 315-319

disminución cognitiva. La asociación con pubertad precoz incluye alteraciones de conducta. El tratamiento para las crisis convulsivas es difícil ya que presentan resistencia a este.⁵⁵

Los datos altamente sugestivos de hamartoma hipotalámico son:

1. Inicio temprano del desarrollo puberal a edades menores de 4 años y de manera frecuente antes de los dos años.
2. Datos compatibles con activación central de pulsos de GNRH. (por ejemplo la secreción de LH incrementada en respuesta a estimulación con GNRH.
3. La demostración de una imagen isointensa en localización típica, no mostrando captación aumentada con gadolinio en la resonancia magnética.
4. Ausencia de datos que apoyen una pseudopubertad precoz (marcadores positivos como la subunidad *B* de HCG y alfa feto proteína).

Los hamartomas hipotalámicos son responsables del 2- 28% de las causa de pubertad precoz central ⁵⁶ . La resonancia magnética es el estudio optimo para describir los hamartomas, además que es de suma utilidad para descartar la presencia de tumores del SNC asociados. La imagen típica en la resonancia magnética es isointensa en T1 y/o puede ser isointensa en T2 o discretamente hiperintensa.

⁵⁵ Cascino, G.D., Andermann, F., Berkovic, S.F., Kuzniecky, R.I., Sharbrough, F.W., Keene, D.L., Bladin, P.F., Kelly, P.J., Olivier, A. & Feindel, W. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology*, 1993 43, 747–750.

⁵⁶ Cacciari, E., Zucchini, S., Carla, G., Pirazzoli, P., Cicognanni, A., Mandini, M., Busacca, M. & Trevisan, C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamic–pituitary area: a study with magnetic resonance. *Arch Dis Child*, 1990, 65, 1199–1202.

La pregunta en cuanto a cual es en realidad el mejor tratamiento en los niños con hamartoma hipotalámico y PPC se ha discutido en la literatura^{57, 58}

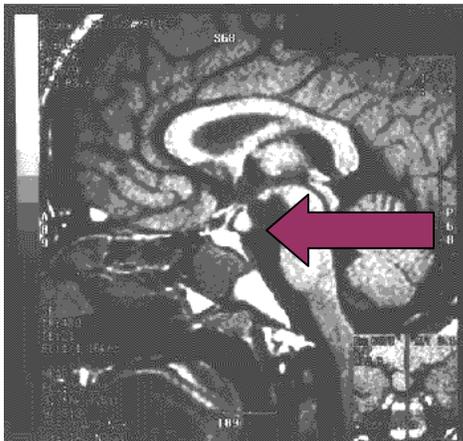
Anteriormente se habia sugerido la cirugia pero se considera de alto riesgo y con alta morbilidad.⁵⁹

En general el uso de análogos de GNRH es la primera opción en los pacientes en que se tiene evidencia de pubertad precoz.⁶⁰

Google imagen de hamartoma

Figura 4 Imágenes de hamartoma

Imagen de resonancia magnética de hamartoma



⁵⁷ Starceski, P.J., Lee, P.A., Albright, A.L. & Migeon, C.J. Hypothalamic hamartoms and sexual precocity. Evaluation of treatment options. *Am J Dis Child*, 1990, 144, 225–228.

⁵⁸ Stewart, L., Steinbok, P. & Daaboul, J. Role of surgical resection in the treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *J Neuro*, 1998, 88, 340–345

⁵⁹ Zuniga, O.F., Tanner, S.M., Wild, W.O. & Mosier, H.D. Hamartoma of CNS associated with precocious puberty. *Am J Dis Child*, 1983, **137**, 127–133

⁶⁰ Feuillan, P.P., Jones, J.V., Barnes, K.M., Oerter-Klein, K. & Cutler, G.B. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000, **85**, 4036–4038



Imagen corte de cerebro que muestra hamartoma

Otras etiologías

En algunas ocasiones puede existir una producción autónoma de gonadotropinas por un adenoma productor a nivel de la pituitaria pero es una causa muy rara.

La estimulación gonadal que se produce por tumores que secretan hCG (usualmente en el sistema nervioso central, hígado y mediastino) puede manifestarse de manera similar a pubertad precoz de origen central, pero no se asocia con elevación de LH y FHS.

La pubertad precoz independiente de gonadotropinas puede ser causada por una variedad de lesiones anatómicas o funcionales. La etiología puede ser de tumores malignos o benignos en la corteza adrenal o gónadas que producen esteroides sexuales de manera autónoma. Los quistes de ovario pueden causar datos persistentes o transitorios de pubertad precoz.

Usualmente los efectos dependientes de estrógenos como el crecimiento mamario, los cambios a nivel de la mucosa vaginal, o el sangrado vaginal están presentes cuando hay un incremento de estos.

Existen defectos en la biosíntesis de glucocorticoides que causan pseudopubertad precoz como es en el caso de hiperplasia suprarrenal congénita o cuando hay resistencia a glucocorticoides donde se va encontrar una

elevación de ACTH causando una elevación en la producción adrenocortical de andrógenos, que trae consigo adrenea prematura y aceleramiento de la edad ósea tanto en mujeres como en hombres. La clitoromegalia puede ocurrir en mujeres pero el tamaño del pene en los niños puede no modificarse. La pubertad precoz central puede ocurrir de manera secundaria a un incremento del estímulo androgénico constante.

El hipotiroidismo prolongado es una causa de pubertad precoz y resulta de acción de TSH similar a las gonadotropinas o activación del receptor de gonadotropinas por TSH. TSH es una glucoproteína heterodimérica que comparte la cadena alfa con la gonadotropina. La hiperprolactinemia que se produce en el hipotiroidismo por altas concentraciones de TRH causa una sensibilización del ovario al efecto de gonadotropinas.

Un número de lesiones genéticas como son alteraciones en la síntesis de enzimas, del receptor y señales postreceptor causa una producción anormal de esteroides sexuales. El exceso de actividad de aromatasa que convierte los andrógenos a estrógenos se ha reportado como causa de telarca prematura en mujeres y ginecomastia en hombres. Las mutaciones en el receptor de LH pueden causar una estimulación en las células de Leydig causando un síndrome limitado a los hombres (Testotoxicosis).

Una alteración de señales postreceptor de un complejo mutado de proteína G causa el síndrome de McCune Albright, que se ha descrito como pubertad precoz, manchas café con leche y displasia poliostótica fibrosa.

Las fuentes productoras de esteroides sexuales exógenos, que incluyen anticonceptivos orales, cremas para la piel, alimentos que contienen exceso de estrógenos como fitoestrógenos que se encuentran en las plantas, los que se encuentran en animales, y los esteroides anabólicos ocasionan datos similares a una pseudopubertad.

Otros patrones de pubertad incompleta se han descrito como la telarca prematura y la adrenarca prematura. En estos hay un crecimiento mamario unilateral o bilateral pero no hay otros datos de efectos estrogénicos. Aproximadamente 60% de los casos se identifican entre los 6 y 24 meses de edad. La velocidad de crecimiento es normal y hay mínima progresión del desarrollo mamario distinguen esta condición de la que necesita tratamiento. El 10% de las niñas que tiene telarca benigna pueden desarrollar pubertad precoz verdadera y requieren tratamiento en un momento dado. Los niños que tienen adrenarca prematura tienen datos de producción únicamente de esteroides sexuales adrenales como son crecimiento del vello púbico, acné, sudor. La progresión es lenta y se asocia con velocidad de crecimiento normal y edad ósea similar a la cronológica. Los niños que experimentan restricción del crecimiento uterino tienen riesgo para esta condición. De tal forma que el tratamiento de adrenarca prematura idiopática no esta recomendado.

Tratamiento

Dependiendo de la etiología de la pubertad precoz, es el tratamiento que se deberá de indicar.

Las variantes normales del desarrollo como la telarca prematura o la adrenarca prematura requieren vigilancia y medidas de soporte. La pubertad precoz incompleta o pseudopubertad precoz requiera tratamiento directo a la causa en particular por ejemplo en hiperplasia suprarrenal congénita se deberá de iniciar tratamiento con glucocorticoides; en tumores productores de HCG se tiene que remover el tumor en caso de ser posible. En el caso de pubertad precoz verdadera el tratamiento es tratar de suprimir el eje hipotálamo hipofisario y

como objetivo detener la progresión rápida del desarrollo de los caracteres sexuales, para detener la progresión de la edad ósea, y de manera consecuente lograr un mejor pronóstico de talla.

OBJETIVOS

1. Presentar la evidencia del tratamiento médico con el uso de análogos de GNRH en los pacientes con pubertad precoz central.
2. Describir la respuesta al tratamiento médico con análogos de GNRH de acuerdo a la edad de inicio y el tiempo de duración en los pacientes con pubertad precoz central.
3. Describir los efectos adversos con el uso de análogos de GNRH.

MATERIAL Y METODOS

Diseño.

Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

Tipo de participante

Los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central la cual se definió de acuerdo a criterios clínicos (TM2 , TG2) y paraclínicos (elevación de LH sobre FSH).

Tipo de Intervención

a) Intervención a comparar:

- Comparar el tratamiento médico según edad de inicio y duración.
- Comparar la respuesta al tratamiento con análogos de GNRH contra otros tratamientos o placebo.
- Comparar los efectos adversos del tratamiento con análogos de GNRH.

b) Tratamiento: uso de análogos de GNRH.

Variable independiente: aplicación del análogo

Variables dependientes: 1. Estadio de tanner, 2.niveles de LH y FSH. 3. Vigilancia de edad osea.

De acuerdo a la revisión de los estudios se evaluo en cada uno nivel de supresión clínica y buioquímica después de la aplicación de análogo de acuerdo a lo siguiente

1.Detención de desarrollo mamaria 2.detención de la progresión de la edad osea 3.inhibición hormonal de gonadotropinas

Estrategia de búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos en la Internet:

PubMed, Lilacs, Scielo, Artemisa, Cochrane, utilizando las palabras clave “precocious puberty and treatment”, “analogues of GNRH”.

Limites: Se limitó a humanos, idiomas inglés y español.

El gradiente científico de los artículos se clasificó de acuerdo a la escala de Jovell

Métodos de revisión

Se realizó el cribaje o tamizaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible.

Descripción de los estudios

Se encontraron en PubMed, artículos, incluyéndose uso de análogos de GNRH en pacientes con pubertad precoz central de cualquier edad, se incluyeron todos. En Lilacs, Scielo y Artemisa no se encontraron artículos, en Cochrane artículos, los cuales estaban incluidos a su vez en PubMed, obteniendo un total de de 130 artículos sobre pubertad los cuales se dividieron: en generales (aquellos que contenían información relacionada con el tema de pubertad precoz pero no específicos en cuanto al uso de análogos) y específicos los cuales solamente mencionan el uso de análogos de GNRH en pacientes con pubertad precoz central.

Estudios excluidos:

Se excluyeron para la revisión metodológica 60 artículos ya que estos no contenían información sobre el tratamiento en PPC.

Estudios incluidos

Se incluyeron 74 estudios en esta revisión.

Calidad metodológica

Se incluyeron 74 estudios en esta revisión.

I (Fuerte), metanálisis

II (Adecuada), ensayos clínicos aleatorizados

IV (Buena-regular), ensayos clínicos no aleatorizados

VI (Regular) estudio longitudinal,

VII (Regular) de casos y controles,

VIII (Pobre), series de casos y 2 reportes de caso,ⁱ *Teniendo un nivel de evidencia en conjunto adecuado clasificados según la escala de Jovel*

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se revisaron 130 artículos de los cuales se incluyeron 74 para la revisión de tratamiento, los años de publicación fueron de 1981 a 2006. De los 74 estudios se dividieron de acuerdo a lo siguiente:

1. 22 estudios para uso y efectividad de análogos de GNRH su realización fue en: Estados Unidos 12, Francia 3, Suiza 2, Israel 1, Japón 1 Alemania 2, Reino Unido 1.
2. 7 acerca de monitoreo de tratamiento: 4 Estados Unidos, 1 Italia, 1 Canadá, 1 Japón.
3. 23 sobre el uso de análogos de GNRH y repercusión en la talla: 7 Estados Unidos, 5 de Italia, 6 Francia, 2 Holanda, 3 Israel.
4. 8 acerca de tratamiento combinados: 2 de España con colaboración de Inglaterra, 1 Israel, 4 Estados Unidos, 1 Italia.
5. 2 sobre el uso de análogos y la repercusión en la densidad mineral ósea: 1 Italia, 1 Holanda.
6. 2 sobre el uso de análogos en hamartomas: 1 Brasil, 1 Estados Unidos.
7. 2 cambios genitales internos con el uso de análogos: 1 Dinamarca, 1 Grecia.
8. 3 acerca de indicaciones de tratamiento: los 3 de Estados Unidos
9. 1 reacciones alérgicas: de Estados Unidos.
10. 1 comparativo sobre agonistas y antagonistas de Alemania.
11. 1 reactivación del eje al finalizar el tratamiento de Estados Unidos.

Todos los estudios se realizaron en pacientes pediátricos con predominio del sexo femenino, se incluyeron pacientes con diagnóstico de pubertad precoz de acuerdo a criterios clínicos (Tanner mamario 2, o Tanner Genital 2) y bioquímicos (elevación de LH sobre FSH).

Indicaciones de tratamiento:

No existe un consenso general en la literatura de las indicaciones de tratamiento en niños con pubertad precoz ^{1,2}.

En 1994 R. L Rosenfield³ realizó un editorial en el cual menciona cuales son los pacientes que ameritan recibir tratamiento, lo que se debe de valorar es:

1. ¿Se trata de pubertad precoz?: definida en ese momento como el crecimiento testicular en los niños antes de los 8 años y medio y en las niñas aparición del desarrollo mamario antes de los 8 años de edad o la presencia de menstruación antes de los 9 y medio años.
2. ¿Se trata de una pubertad precoz verdadera o central? : cuyos criterios incluyen activación del eje hipotálamo- pituitaria-gonadal.
3. ¿Es una pubertad rápidamente progresiva? Si, la respuesta es que si, amerita tratamiento con análogos.
4. ¿El inicio de la pubertad tiene repercusión psicosocial?
5. ¿Al iniciar tratamiento mejorara su calida de vida?

Si las respuestas son afirmativas Rosenfield recomendaba iniciar tratamiento.

Léger realizo un estudio en donde se analizaron 26 pacientes con pubertad precoz idiopática con edad cronológica de 7.4 ± 0.9 años por un período de 6.6

¹ Kaplan S.L. and Grumbach M.M Clinical review 14 : pathophysiology and treatment of sexual precocity. J Clin Endocrinol metabol 1990, 71, 785-789.

² Legar J Reynaud, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty gonadotropin releasing hormone agonist treatment? J Pediatr 2000, 137, 819-825.

³ Rosenfield, R.L. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. J Pediatr, 1994, 124, 989-991

± 2.2 años. Durante dos años se tuvo seguimiento de los pacientes (grupo 1, $n=17$; 65% de los casos) no mostraron cambios en talla final. Ellos nunca requirieron tratamiento, y la menarca ocurrió a los 11.9 ± 0.6 años. El promedio de talla final fue de 160.7 ± 5.7 cm. esta se encontraba cercana a su talla blanco familiar (161.3 ± 4.7 cm.). De otra manera después de un período de seguimiento de 1.4 ± 0.8 años, 9 pacientes que fueron el grupo 2 tuvieron aceleración de la edad ósea y deterioro de la talla final predicha de 162.1 ± 6.2 cm. a 155.3 ± 5.6 cm. ($p < .01$) y con el tiempo fueron más bajos que lo esperado para su talla blanco familiar ($p < .05$) (la talla blanco familiar promedio = 159.8 ± 4.6 cm). A estos se les dio tratamiento con agonistas liberadores de GnRH por 2.1 ± 0.7 años lo que resultó en restauración del pronóstico de talla (la talla final = 160.2 ± 6.7 cm). Concluyó que no todos los pacientes con pubertad precoz idopática requieren tratamiento ya que si no hay evidencia de activación del eje hipotalámico hipofisiario- gonadal y no existe incremento en la edad ósea, es poco probable que haya repercusión en la talla final. Esto se tiene que analizar de manera individual ya que hay pacientes que pueden cursar con incremento de niveles bajos de LH que pueden ser intermitentes y en algunos casos transitorios. Lo que sugiere que el inicio de tratamiento se debe de hacer en los casos de que haya evidencia de activación gonadal con repercusión en la talla final.⁶⁴

Klein, Oerter describen si existen indicaciones reales de inicio de tratamiento en pacientes con pubertad precoz central idopática ya que el no dar tratamiento en lo único que repercute de manera real es en la talla final. Por lo que los datos para determinar el inicio de tratamiento deben de estar basados en la repercusión de la talla final, en el avance de la edad ósea y los datos de activación del eje.⁴

Lazar¹²⁶ apoya lo anterior mencionando que la indicación para iniciar tratamiento en los niños con pubertad precoz se debe basar en la edad de inicio

⁴ Klein, Karen Oerter M.D. Editorial: Precocious Puberty: Who Has It? Who Should Be Treated? *J Clinl Endocrinol Metab.* 1999 84(2):411-414.

y en el grado de progresión de esta, ya que el tratamiento probablemente solamente previene el compromiso de la talla final que existe.

Con esto se ha podido concluir que hay un consenso en que no todos los pacientes con pubertad precoz requieren intervención médica. Aunado a esto se debe analizar dentro de las indicaciones médicas para inicio de tratamiento como indicaciones relativas; la repercusión psicosocial, repercusión en su ambiente o ambas. De manera sorprendente solamente algunos problemas psicológicos se han descrito en pacientes con PPC⁵ ya que el abuso sexual y el embarazo temprano son eventos raros.

Sin embargo, esta claro que las niñas y los niños con PPC tienen actividad sexual a edades más tempranas que las niñas sanas⁶.

Los niños que tienen retardo mental o características especiales como el síndrome de Williams Beuren ⁴⁸ (alteración genética causada por una microdelección hemicigota en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23) que involucra 500kb y contiene el gen de la elastina, se caracteriza por alteraciones faciales, retraso psicomotriz y malformaciones cardiovasculares, siendo las más frecuentes estenosis aórtica con o sin estenosis pulmonar, anormalidades renales, talla baja postnatal con edad ósea adelantada. En el cual la aparición de características puberales puede tener consecuencias a nivel familiar y potencialmente hacer que el manejo familiar del entorno del niño sea difícil.

Con respecto a las indicaciones auxológicas hay mucha incertidumbre sobre cuando es adecuado y que criterios se deben de utilizar. A pesar de esto existen algunos criterios objetivos para el inicio de tratamiento en pacientes con PPC progresiva y completa con talla final potencialmente anormal ⁶⁵, o deterioro de la talla final predicha.⁶² De acuerdo con estos criterios es obvio que muchos niños

⁵ Galatzer, A., Beth-Halachmi, N., Kauli, R. & Laron, Z. Intellectual function of girls with precocious puberty. *Pediatrics*, 1984, 74, 246–249.

⁶ Ehrhardt, A.A., Meyer-Bahlburg, H.F., Bell, J.J., Cohen, S.F., Healey, J.M., Stiel, R., Feldman, J.F., Morishima, A. & New, M.I. Idiopathic precocious puberty in girls: psychiatric follow-up in adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1984, 23, 23–33.

requieren un examen exhaustivo y cuidadoso antes del inicio del tratamiento para que se tenga una indicación adecuada.

Indicaciones sugeridas para el inicio de tratamiento con GnRH en niños con pubertad precoz central.

1. Pubertad precoz completa
2. Niveles puberales de LH después de la estimulación con GnRH y relación LH /FHS después de la estimulación con GnRH sobre los límites diagnósticos.
3. Desarrollo puberal rápido (progresión de un estadio puberal al siguiente en un período pequeño comparado con el tiempo normal).
4. Talla anormal potencial (predicción de talla final por debajo de la centila 3 y/o por debajo de la talla blanco familiar, o de acuerdo con la puntuación Z-2.0).
5. Pérdida de la talla potencial durante el seguimiento

y o

6. Razones psicosociales, ambientales (no hay un consenso para definir cuales son estas razones: retardo mental, inmadurez emocional y alteraciones en la conducta pueden ser consideradas como indicaciones para el tratamiento; sin embargo las decisiones se tienen que individualizar).

Las indicaciones de tratamiento son normalizar el comportamiento social de acuerdo a la edad, prevención de la menarca temprana y prevenir actividad sexual a edad tempranas evitar las proporciones corporales anormales y preservar la talla final normal comparada con la talla blanco.

Opciones de tratamiento

En la actualidad existen análogos agonistas de GnRH de liberación prolongada que se han usado con efectividad en niños para el tratamiento de PPC, el tratamiento con acetato de ciproterona o medroxiprogesterona se ha convertido en algo obsoleto por sus efectos insuficientes en lograr una supresión hormonal y potenciales efectos adversos.⁷

Previamente a 1981 se utilizaban otros tratamientos para la pubertad como el que se describió en 1976 por Werder⁸ sobre el uso de acetato de ciproterona, el estudio consistió en aplicar el medicamento a 13 niñas y 6 niños por un periodo de 1 a 3 años con aplicación diaria de 70 mgm²sc, el tratamiento se inicio a la edad de 6.65 años en niñas y en niños 6.21 años. En este estudio no se observaron efectos adversos y se notaba que había un efecto benéfico sobre los datos clínicos de pubertad precoz pero lo que se mencionaba era que no hubo mejoría en la velocidad de crecimiento, por lo que se concluyó que no hay efecto en la talla por lo que no previene la talla baja en las pacientes con pubertad precoz. El efecto con el acetato de ciproterona es inhibir el efecto de la secreción de gonadotropinas, considerándose un esteroide antiandrogénico.

Otro de los estudios se describió por Savage⁹ en el cual a 7 pacientes se les indicó tratamiento con acetato de ciproterona y se evaluó la función adrenal. En estos se uso el acetato de ciproterona porque a diferencia del acetato de medroxiprogesterona tiene efecto en la edad ósea. El estudio se realizó en 6 pacientes que eran niñas y 1 niño, tenían datos clínicos de PPC y se les dio acetato de ciproterona 50mg 3 veces al día , la duración del tratamiento fue por 2 a 7 años, durante el estudio se monitorizó la velocidad de crecimiento , edad

⁷ Savage, D.C. & Swift, P.G. (1981) Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. Arch of Dis Child, 1981, 56, 218–222.

⁸ Werder, E.A., Murset, G., Zachmann, M., Brook, C.G. & Prader, A. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. Pediatr Res, 1974 8, 248–256.

⁹ Savage, D.C. & Swift, P.G. Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. Arch Dis Child, 1981 56, 218–222.

ósea, y la medición de gonadotropinas. Además se evaluó la función adrenocorticotrofica previa al tratamiento y después de este cada 3 a 6 meses durante el primer año, examinando la excreción urinaria de metabolitos adrenocorticales y respuesta de cortisol a la hipoglucemia.

Se concluye de este estudio que el acetato de ciproterona causa una excreción disminuida de los metabolitos adrenocorticales y los niveles de ACTH estaban disminuidos. Sin embargo, tras la suspensión del medicamento no había repercusión en la función adrenal. El acetato de ciproterona suprime los signos de madurez sexual en pubertad precoz, pero no tiene efecto en la maduración ósea ni tampoco en la velocidad de crecimiento por lo que no tiene efecto benéfico sobre la talla. Su efecto con doble acción es por propiedades antiandrogénicas con bloqueo de la acción periférica de testosterona y acción central antigonadotrofica que disminuye la concentración de gonadotropinas circulantes y disminuye la liberación de esteroides gonadales . En estudios experimentales en animales el acetato de ciproterona disminuye el peso de la adrenal y los niveles de cortisol por lo tanto se ha observado que la capacidad de respuesta al estrés baja y en algunos casos se encuentra atrofia adrenal. Esto se ha confirmado midiendo niveles de ACTH.

Por lo que actualmente su uso no debe de considerarse como primera elección.

Después de esto, a partir de 1981 se inicio el uso de los análogos de GNRH uno de los estudios iniciales fue el de Crowley¹⁰ el cual se realizó en una niña de 2 años de edad con antecedente de ser producto de término sin complicaciones postnatales inmediatas aparentemente, madre de 23 años que curso con infección de vías urinarias. A los 3 meses de edad presentó sangrado vaginal, rápido crecimiento somático y al igual que crecimiento mamario, edad ósea avanzada, a los 20 meses a el examen físico se encontró Tanner mamario 2 y

¹⁰ Crowley, W.F., Comite, F., Vale, W., Rivier, J., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52, 370–372.

desarrollo de vello púbico. Se tomaron niveles de gonadotropinas cada 20 minutos en un intervalo de 10 p.m. a 2 a.m. y de 10 a.m. a 2 p.m. de manera inicial, al día siguiente se realizó un estímulo con LHRH a dosis de 100 mcg con mediciones de 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos tras la administración de esta, de manera subsiguiente la paciente recibió 4mcg/Kg. de LHRH (D-Trp⁶ –Pro⁹-Net –LHRH) por un periodo de 8 semanas. Los resultados que se obtuvieron antes del inicio de tratamiento fue que la secreción de gonadotropinas era francamente puberal con pico de LH de 21 y 25m UI/ml y FSH 16 y 15 mUI/ml, niveles de estradiol pre- tratamiento 36 a 68pg/ml. Después de la administración por 8 semanas con LHRH hubo disminución de LH y FSH a niveles prepuberales. Afirmando que habían dos patrones de secreción de gonadotropinas (como ya se mencionó anteriormente en este trabajo) que está determinado de acuerdo a la dosis, la frecuencia y la duración del efecto de LHRH. Por lo que la administración de dosis altas causa una respuesta de desensibilización, por el contrario las dosis bajas, y poco frecuentes mantienen concentraciones fisiológicas.

La administración diaria de 4mcg/Kg. causó una desensibilización y se concluyó que el tratamiento con análogos era más efectivo ya que no tenía efectos adversos en la actividad glucocorticoide, lo cual aprobó su uso.

Con este estudio se comprobó que los análogos de GNRH de manera inicial causan una estimulación o activación del eje pero subsecuentemente hay disminución e inhibición de la liberación de LH y FSH.

En el mismo año Florence Comité y cols ¹¹ realizaron un protocolo con 5 pacientes con pubertad precoz idiopática excluyendo causas orgánicas por medio de estudios de neuroimagen, se les tomaron mediciones basales de

¹¹ Comité, F., Cutler, G.B. Jr, Rivier, J., Vale, W.W., Loriaux, D.L. & Crowley, W.F. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. N Engl J Med, 1981, 305, 1546–1550.

gonadotropinas en un tiempo de 10 a.m. a 2 p.m. y de 10 p.m. a 2 a.m., y niveles de estradiol que se midieron 4 veces, al segundo día se realizó estímulo con LHRH y medición de gonadotropinas, en el día 3 se evaluó la citología vaginal. A los 5 pacientes se les administró 4mcg/Kg/día de manera subcutánea por dos meses, los resultados arrojados fueron similares a lo anteriormente descrito, ya que tras la administración del análogo hay disminución de gonadotropinas y de estradiol con desaparición del efecto estrogénico que se observaba en la citología vaginal, agregando que tras la suspensión del tratamiento a los dos meses había reactivación del eje hipotálamo gonadal.

Laron¹² realizó en el mismo año un estudio en el que incluía análogo de LHRH en combinación con acetato de ciproterona para el tratamiento de PPC; este se realizó en una niña de 6 años sometida a una prueba con LHRH con 50mcg/m² sc con medición de LH Y FSH se inició tratamiento con acetato de ciproterona a 75mg dosis diaria durante tres meses, agregando el análogo de LHRH con lo que se observó adecuada supresión del eje pero no por encima de lo reportado con el uso de análogo solo.

A partir de ese momento numerosos estudios se han realizado. Uno de los más extensos fue el de Ora Hirsch Pecovitz y cols ¹³ en 1985; se revisaron 129 pacientes, 95 fueron niñas, en el período de 1979 a 1983, del total 107 tenían PPC de acuerdo a criterios clínicos los cuales fueron similares a los establecidos por Comité ¹⁰⁹, la etiología de la pubertad precoz en 24 /107 fue secundario a hamartoma, en 21/107 a otras lesiones en el sistema nervioso central y el restante fueron idiopáticos, siendo esta última la etiología más frecuente (63%) en niñas y en niños solamente ocupa el 6% de las causas. Se incluyeron además pacientes con pubertad precoz periférica 6 fueron niñas con síndrome

¹² Laron, Z., Kauli, R., Ben Zeev, Z., Comaru-Schally, A.M. & Schally, A.V. D-Trp6-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet*, 1981 II, 955–956.

¹³ Pescovitz, O.H., Comite, F., Hench, K., Barnes, K., Mcnemar, A., Foster, C., Kenigsberg, D., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr*, 1986, 108, 47–54.

de McCune Albright y 6 niños con pubertad precoz familiar. 9 pacientes tenían PPP y evolucionaron a PPC, estos tenían HSC en 8 casos y 1 con tumor virilizante, se inicio análogos de GNRH con lo que se logró supresión de los niveles de gonadotropinas y de esteroides sexuales ($p < 0.001$), estabilización o regresión de las características sexuales secundarias, con disminución de la velocidad de crecimiento y de la madurez ósea ($p < 0.005$). Los pacientes con pubertad precoz periférica sin embargo, no mostraron cambios en los niveles de gonadotropinas ni de esteroides sexuales, por lo que se concluyó que el uso de análogos de LHRH solamente es eficaz en el tratamiento de PPC y en los casos combinados, pero no es efectivo en los casos de PPP.

En el mismo año (1985) se inicio el uso de diversos análogos uno de los cuales fue la buserelina(D-ser (TBU) LHRH 1-9 EA), que se incluyó en uno de los estudios de Brauner¹⁴ con 6 niñas con diagnóstico de PPC; su edad de inicio fue en: una paciente de 5 años, 2 de 6 años y 3 de 8 años. De todas las pacientes 4 habían recibido previamente acetato de ciproterona o medroxiprogesterona pero no presentaron mejoría clínica durante el tratamiento ya que la edad ósea progresó, por lo que el tratamiento se suspendió dos meses antes del uso de análogos . Se aplicó buserelina de manera subcutánea (sc) diaria a dosis de 20mcg/kg. Los resultados fueron similares a lo que se ha mencionado de acuerdo a la respuesta clínica con el uso de análogos, agregando que en 4 de estas pacientes de manera transitoria se presento sangrado vaginal, dolor abdominal, en un solo caso se observó la presencia de un quiste de ovario el cual desapareció después de 4 semanas de tratamiento. El tratamiento se dió por un año y los resultados que se obtuvieron en cuanto a supresión del eje, disminución de la velocidad de crecimiento y frenado de la edad ósea fueron satisfactorios como en los estudios anteriores.

¹⁴ Brauner R, Thibaud E , et al Long term results of GNRH analogue (buserelina) treatment in girl with central precocious puberty. Acta Paediatr Scand 1985 74, 945-949.

Dennis ¹⁵ Styne, David Harris en 1985 realizaron un estudio con agonista de LHRH (D-Trp-Pro-N- etilamina) en el que se incluyeron 19 pacientes de los cuales 12 fueron niñas y 7 niños todos con PPC. La etiología de la PPC: 14 idiopáticos, 4 hamartoma, 1 astrocitoma. La edad de desarrollo de PPC fue 2.9 años en un rango de 0.4 a 7.3 años. 5 pacientes tuvieron tratamiento previo con medroxiprogesterona oral o intramuscular (IM). El diagnóstico se estableció con nivel de LH mayor de 1.5ng/ml después de la administración de un bolo intravenosos (IV) de LHRH (=GNRH) a dosis de 100mcg y con la detección de niveles de LH y FSH puberales medidos de manera espontánea. Una vez con el diagnóstico establecido se dió tratamiento con LHRH en aplicación diaria a la misma dosis de los estudios anteriores, se tomaron mediciones de gonadotropinas después de la primera aplicación, a la segunda y a la sexta semana. Repitiéndose la medición a la semana 12.

Se midieron anticuerpos a LHRH. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: todos los pacientes tuvieron una respuesta puberal a LHRH antes del inicio del tratamiento. Las niñas mostraron un pico mayor de LH ($p < 0.01$) y FSH (< 0.01) en comparación con los niños al administrar LHRH. Al inicio del tratamiento hubo un incremento de gonadotropinas de manera inmediata sin embargo, se observó reducción de los valores después de 2, 6 ,12 semanas de manera subsiguiente y a los 6 y 36 meses. Antes del inicio de tratamiento los niveles de estradiol fueron de 84pg/ml en niñas y en niños los de testosterona de 392ng/dl, con descenso a 14.5pg/ml ($p < 0.01$) de estradiol y de testosterona a 99.8ng/dl ($p < 0.02$). Los niveles se mantuvieron menores a los ya mencionados durante la terapia los 19 pacientes recibieron análogo a una dosis de 4mcg/kg y únicamente en 5 pacientes hubo necesidad de incrementar la dosis de 6-8mcg/kg. En cuanto a la velocidad de crecimiento y la edad ósea hubo disminución de estos parámetros; observando disminución de la velocidad de

¹⁵ Styne, D.M., Harris, D.A., Egli, C.A., Conte, F.A., Kaplan, S.L., Rivier, J., Vale, W. & Grumbach, M.M. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61, 142-151.

crecimiento después de 9 meses en todos los pacientes ($p < 0.02$). La edad ósea no incrementó en ninguno de los pacientes después de 12 meses de tratamiento ($p < 0.05$).

En lo que respecta a las características sexuales secundarias en 11 de las 12 niñas hubo una disminución del tamaño mamario después de un periodo de 6 meses de tratamiento y el resto hasta el año de tratamiento. 6 niñas habían presentado menarca antes del inicio de tratamiento, en 4 niñas tras el inicio del tratamiento mostraron sangrado después de dos semanas sin que esto volviera a presentarse después. Una sola paciente tuvo sangrado después de 9 meses de tratamiento ameritando incremento de las dosis a 6mcg/kg/día. Tres niñas tuvieron episodio de intolerancia al calor y bochornos lo cual fue transitorio.

En los niños 6 de 7 tuvieron disminución de tamaño testicular y de la frecuencia de erecciones después de 6 a 12 meses de tratamiento, sin encontrar disminución del tamaño del pene en ningún paciente.

En el ultrasonido pélvico de 10 pacientes el útero estaba antes del inicio de tratamiento con cambios puberales, y hubo reversión en cuanto al tamaño después del tratamiento en 5 pacientes, seis pacientes tenían múltiples quistes de ovario de 5 a 10 mm de diámetro los cuales disminuyeron y en algunos casos desaparecieron durante el tratamiento. Al interrumpir el tratamiento en todos los casos hubo un incremento de LH y FSH a niveles puberales, de la velocidad de crecimiento la talla, de la edad ósea y progresión de las características sexuales secundarias, al reiniciar el tratamiento se mostraron los mismos datos que en la primera fase del tratamiento.

El único efecto adverso fue eritema local tras la aplicación en 6 pacientes, sin desarrollo de otros datos de anafilaxia.

La conclusión de este trabajo sobre el uso de los análogos apoya los que se mencionó en trabajos anteriores sobre la efectividad y seguridad del uso de análogos de LHRH.

En 1986 se introduce el uso de análogos de LHRH en preparaciones de larga duración a través de microcápsulas tratando de evitar la aplicación diaria. Como lo demuestra el estudio realizado por Marc Roger ¹⁶, se incluyeron 16 niñas con edad de 0.9 a 8.8 años y 10 niños 2.0 a 10.5 años , todos con datos de pubertad precoz clínicos y apoyados con test de LHRH. 15 niñas y 4 niños la PPC era idiopática. 9 niñas y 6 niños habían recibido tratamiento previo con medroxiprogesterona pero sin resultados adecuados. La duración del tratamiento fue de 55-115 semanas en niños con media de 70 semanas y en las niñas de 55-91 semanas con media de 73 semanas.

El tratamiento consistió en una fórmula de liberación prolongada que fue preparada en microcápsulas. Los niños recibieron el análogo a dosis de 60mg/Kg. de peso con dosis total de 150mcg. La inyección se administró en el día 1, 21 y cada 28 días después. En cuanto a los resultados en todos los niños fue un tratamiento bien aceptado. Se presentó sangrado vaginal transitorio después de 10 días de la primera inyección en 5 niñas y tras la segunda en 2 niñas. Como en otros estudios no se observó formación de anticuerpos. En todos los niños hubo una disminución de la velocidad de crecimiento, en todas las niñas después de dos meses de tratamiento se mostró una disminución del tamaño mamario y en los niños desaparecieron las erecciones después de 1 a 2 meses de tratamiento al igual que hubo disminución del volumen testicular de manera significativa después de 6 meses de tratamiento ($p < 0.02$). En cuanto a los niveles de gonadotropinas disminuyeron de 210 ± 22 a 65 ± 12 ng con respecto a FSH después de 3 semanas de la primera inyección ($p < 0.001$), LH disminuyó de manera lenta siendo significativamente baja después de la quinta aplicación ($p < 0.05$). En los niños los niveles de FSH disminuyeron de manera significativa de 100 ± 15 a 40 ± 5 ng/ml ($p < 0.01$) después de 3 semanas de aplicación y los niveles de LH disminuyeron de manera significativa después de

¹⁶ Roger, M., Chaussain, J.-L., Berlier, P., Bost, M., Canlorbe, P., Colle, M., Francois, R., Garandeau, P., Lahlou, N. & Morel, Y. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp-6-LHRH microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62, 670–677.

7 semanas de la dosis inicial 37 ± 4 a 27 ± 2 ng/ml ($p < 0.05$). Concluyeron en este estudio que la administración periódica de LHRH en microcápsulas induce un menor progreso de los síntomas son puberales. Esto no solamente involucra disminución de las características sexuales como desarrollo mamario o del tamaño testicular u ovárico si no también de la velocidad de crecimiento y la madurez ósea. Se mostró que su eficacia es similar a la de otros análogos que se administran de manera subcutánea o intranasal. De manera clara la administración cada 28 días fue aprobada debido a ser más práctica y conveniente ya que ayuda a que el paciente tenga mejor apego en el tratamiento.

Al igual que el estudio anterior Katrina L. Parker y Meter Lee¹⁷ realizaron un estudio en el cual utilizaron acetato de leuprolide de depósito administrado cada 4 semanas, mencionaron además de lo observado en el estudio anterior que la evidencia de la reversión de las características clínicas y de la progresión puberal es más consistente con el uso de análogos de liberación prolongada comparado con la administración diaria subcutánea. En este estudio se incluyeron a 6 niñas con pubertad precoz en las que se les aplicó acetato de leuprolide en vial de 7.5mg en intervalo de 28 días, cuatro de las 6 pacientes fueron tratadas previamente con aplicaciones subcutáneas diarias de acetato de leuprolide. 5 pacientes tenían pubertad precoz y 1 tenía adelanto constitucional. El inicio de la pubertad fue entre 3.6 y 7.9 años con una media de 5.9 años la media de inicio de tratamiento de depósito fue de 7.3 años y el estadio de Tanner se encontraba de 2 a 4. Todas las pacientes fueron observadas a intervalos de 4 semanas. Se tomaron mediciones de LH y FSH, además de medición urinaria de LH y FSH a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento. La dosis administrada fue de 7.5 mg los dos primeros meses con reducción en los meses posteriores a 6.0 mg, estableciendo que esta es la dosis mínima efectiva para lograr una adecuada supresión.

¹⁷ Parker, K.L. & Lee, P.A. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 69, 689–691.

Otro de los estudios realizados con uso de análogos de LHRH de depósito fue el de Nelly, et al¹⁸ el cual reportó resultados de tratamiento con análogo de depósito durante dos años de tratamiento. Se incluyeron 13 niñas y 2 niños con edad de 1.9 a 9.7 años con criterios clínicos de PPC que incluían LH >10IU/L (mediada por RIA 29.1 \pm 5.54 IU/L), los pacientes recibieron 6 a 15mg de acetato de leuprolide cada 4 semanas aplicados de manera intramuscular. Se tomaron mediciones basales de estradiol o testosterona, IGF, LH y FSH post estímulo y a los 2 a 6 meses con determinación simultánea de la edad ósea. La progresión puberal cesó en todos los pacientes y no se presentó menstruación en ninguna. La talla incrementó 5.52 \pm 1.16 cm. a los 18 meses con respecto a la determinada inicialmente. Los niveles de estradiol en todas las niñas disminuyeron de 3.3 \pm 0.6 a 0.6 \pm 0.03ngdl. Este estudio se diferencia de todos los anteriores por que se observó que los niveles de LH no regresan de manera total a rangos prepuberales, a diferencia de los que sucede con FSH que si se suprimen a rangos prepuberales. Las mediciones de IGF1 disminuyen de manera progresiva de +0.57 \pm 0.19 a -0.06 \pm 0.22 SD después de 24 meses de tratamiento. Este estudio aporta que el uso de acetato de leuprolide por largo tiempo disminuye de manera inmediata y eficaz los datos de pubertad precoz; la medición de LH, FSH y de estradiol después del uso de análogos es una medida eficaz para monitoreo. La mejoría esperada en la talla final se asocia con la disminución de los niveles de IGF-1 de manera temporal y con la disminución del avance de la edad ósea. Otro estudio similar fue el realizado por Clemons¹⁹, Stuart, Perelman, y cols. en el cual uno de los objetivos además de valorar la eficacia y la seguridad del uso de suspensiones de depósito cuyos resultados fueron similares al resto de los estudios, fue determinar la reversibilidad al suspender el análogo, se observó que tras la suspensión de este las niñas mostraban una respuesta puberal completa cuando se les realizó una prueba

¹⁸ Neely, E.K., Hintz, R.L., Parker, B., Bachrach, L.K., Cohen, P., Olney, R. & Wilson, D.M. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr*, 1992, 121, 634–640.

¹⁹ Clemons, R.D., M.S., Stuart, T.E., Perelman, A.H. & Hoekstra, F.T. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child*, 1993, 147, 653–657.

con gonadorelina a los 2 y 6 meses, y la menarca se presentó después del primer año con incremento de la maduración esquelética de 13 a 13.5 años, sin mostrar efectos adversos.

En 1991 se realiza una revisión por Mark Wheeler y cols donde se explica cada una de las características del uso de agonistas de LHRH comparado con otros tratamientos. Además en esta revisión se agregó que al suspender el tratamiento con análogos había una reactivación del eje hipotálamo- hipofisario gonadal después de 3 a 12 mese haciendo hincapié que dentro de las limitantes del tratamiento como se mencionó anteriormente no hay efecto alguno en pubertad precoz periférica.

En 1991 Oostdijk²⁰ y cols realizaron un estudio multicentrico en el cual incluyeron 19 pacientes (14 niñas, 5 niños) con PPC que se trataron con triptorelina por 4 años. Después de 3 años de tratamiento, la velocidad de crecimiento se estabilizó a 4.cm. por año. La talla adulta predicha (media +- SD) se incremento de 158.9 ± 6.8 a 164.9 ± 6.6 cm en niñas (n=14, p<0.01), y de 174.4 ± 18.5 a 184.3 ± 17.1 cm en niños (n=4, p<0.05). Además de manera adicional 12 niñas que habían iniciado el tratamiento con triptorelina lo descontinuaron después de 2.2 ± 0.5 años, con inicio de la menstruación a los $9.8 \text{ meses} \pm 3.7$ después del cese del tratamiento en todos los pacientes. La velocidad de crecimiento incrementó después de 6 meses de suspensión del tratamiento de 3.6 ± 0.1 a 5.4 ± 2.5 cm. por año y fue más alta que antes de iniciar el tratamiento. Únicamente en 3 pacientes se tuvo que iniciar tratamiento con GH debido a que la velocidad de crecimiento se mantuvo de 3.2 cm. - 3.6cm por año después de 3 años de tratamiento y su talla final se encontraba por debajo de la centila 3. Antes de la administración de GH todas las pacientes tuvieron niveles subnormales en 24 horas y en test de arginina. El uso de GH incrementó la velocidad de crecimiento de manera importante y por lo tanto se mostró una mejoría de la talla final. Por lo que se concluyó que el uso de

²⁰ Oostdijk, S.L.S Drop, Odink R. Hummelink Long term results with slow release gonadotrophin releasing hormone agonist in central precocious puberty. Acta Paediatr Scand (Suppl) 1991, 372:39-45

triptorelina incrementa la talla final calculada, con disminución de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento. Haciendo hincapié en este estudio que el uso de terapia combinada con GH tiene una mejor respuesta en la talla final.

En 1999 se agregó un nuevo análogo como tratamiento de la PPC que fue la goserelina (Zoladex) reportado por Paterson²¹ incluyeron 12 niñas las cuales cumplían con criterios de PPC con intervalo de edad de 0.2-5.6 años y tiempo de duración del tratamiento de 1.5 años. El tratamiento con goserelina se administró cada 12 semanas una inyección subcutánea en la pared abdominal anterior a dosis de 10.8 mg. Se monitorizaron los resultados de manera basal, a las 4, 8, 10 y 12 semanas para determinar la frecuencia de la inyección. Los resultados fueron satisfactorios en 8 de las 12 pacientes, en 3 restantes se requirió incremento de la frecuencia en la aplicación, y una sola paciente se tuvo que excluir del estudio ya que mostró progresión de todos los datos clínicos. No se documentaron efectos adversos. La velocidad de crecimiento disminuyó durante el tratamiento de 6.5 a 4.5cm. por año. El resto de los resultados fueron similares a los que se habían obtenido con los análogos de depósito. Se observó que en 9 pacientes el tratamiento fue efectivo con administración a intervalos de cada 12 semanas sin embargo, en 3 pacientes ameritó que se administrara intervalos de 9 semanas. Con lo que su eficacia se aprobó.

A partir de ese momento se instituyó tratamiento de cada 3 meses. Como fue el estudio realizado por Jean Claude Carel²² donde se evaluó la eficacia del uso de análogos cada 3 meses a dosis de 11.25 mg en fórmula de depósito. Se incluyeron 44 pacientes de los cuales 40 fueron niñas y 4 niños con PPC (demostrada por criterios clínicos y con LH mayor de 5UI/L). Los resultados que se obtuvieron fueron que de los 44 pacientes 42 terminaron el estudio, 1 paciente no regresó y otro se arrepintió de haber ingresado. Se determinaron

²¹ Paterson, E McNeill, S Reid, A S Hollman, MDC Donaldson. Efficacy of Zoladex (goserelin) in the treatment of girls with central precocious or early puberty. Arch Dis Chil 1998 , 79;323-327.

²² Carel Jean Claude, Najba Lahlou, Jaramillo Orlando, Montauban Vincent et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuproline 3 month depot (11.25mg) .J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(9):4111-4116.

niveles basales y post inyección de LH mostrando disminución de estos ($p < 0.0001$) y de FSH de manera significativa ($p < 0.001$), en cuanto a los niveles de esteroides gónadales, también se observó un descenso de estos ($p < 0.001$).

Los niveles circulantes de leuprolide se detectaron al mes en un 96%, y en un 98% a los 6 meses, las concentraciones plasmáticas de leuprolide incrementaron durante los primeros 60 días después de la inyección y se mantuvieron en una meseta, con incremento discreto después de 1 mes de la segunda inyección ($p < 0.0005$), no se presentó relación entre la concentración de leuprolide y la dosis administrada. La tolerancia fue adecuada en todos los pacientes, solamente dos efectos adversos fueron reportados de manera consistente: cefalea en 16 pacientes (36%) y bochornos en 3 (7%). Algunos síntomas gastrointestinales como dolor abdominal en 10 pacientes, náuseas en 2, vómito en 4, y en 2 diarrea. En todos los casos la sintomatología fue transitoria y se resolvió de manera espontánea. Después de la primera dosis se reportaron reacciones locales en 6 pacientes (14%).

La dosis se determinó de acuerdo a lo que de manera usual se había aceptado; una dosis de 3.75mg mensual siendo eficaz en la mayoría de los pacientes. Tanaka demostró que la dosis mínima efectiva era de 30mcg/kg. Por lo que con la dosis de 11.25 mg se logró supresión del eje en el 95% de los pacientes con inyección trimestral vs. 85% y 98% a los 3 y 12 meses con la inyección mensual. En las niñas los niveles de estradiol disminuyeron de manera más uniforme comparada con los pacientes que recibieron tratamiento con aplicación mensual. En conclusión la aplicación trimestral es eficiente inhibiendo el eje pituitaria gonadal en 95% de los pacientes estudiados durante 6 meses. La reducción en el número de aplicaciones hace que tenga mayor tolerancia y aceptabilidad en el tratamiento de pubertad precoz.

Un estudio similar sobre el uso trimestral fue el realizado en el año 2006 pero con triptorelina realizado por el mismo autor²³, el cual fue un estudio multicéntrico, en el que se analizaron 64 pacientes PPC 54 niñas y 10 niños, logrando supresión del eje pituitaria- gonadal, con adecuada tolerancia al tratamiento y buena aceptación.

En el 2004 Christian Roth hace una revisión comparando el uso de agonistas vs. antagonistas en ratas. Como sabemos los antagonistas en contraste con los agonistas actúan uniéndose de manera competitiva a los receptores de GNRH, previniendo la acción de GNRH endógeno. En teoría los antagonistas ofrecen una acción inmediata, directa y dosis dependiente para el tratamiento de pubertad precoz en ratas peripuberales y puberales. La fórmula comercial de los antagonistas es Cetrorelix, cetrotide que se uso en 1999 cuyos fines eran para tratamiento de reproducción asistida, ejerciendo inhibición de las gonadotropinas en 1 a 3 días después de la primera dosis subcutánea. Su tiempo corto de duración hace que sea un tratamiento subóptimo para PP ya que se requieren 10 inyecciones mensuales para lograr los mismo efectos que con los análogos de depósito. El objetivo del estudio fue investigar si la terapia combinada era más efectiva que el uso único de análogo de GNRH. Los resultados aportados fueron que con el uso de de antagonistas solo ocurría una inhibición más fuerte después de dos días de tratamiento (LH 0.08 ± 0.02 vs. 3.2 ± 0.56 ng/ml en controles, FSH 10.8 ± 2.8 vs 44.2 ± 5.0 ng/ml en controles). ($p < 0.001$). El tratamiento combinado también fue efectivo pero en menor grado que el anterior (después de 5 días de tratamiento LH 0.52 ± 0.15 vs. 4.9 ± 1.1 ng/ml en los controles; $p > 0.01$). Después de 4 horas los niveles de GNRH para el receptor se encontraron disminuidos en las ratas que recibieron antagonistas pero no en los que recibieron agonista. Se vio que el uso de antagonistas es más efectivo que los agonistas, pero al no haber preparaciones de larga duración hace que su uso sea limitado.

²³ Carel Jean-Claude, Blumberg Joelle, Seymour Christine et al : Three month sustained release triptorelin (11.25mg) in treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2006, 154 119-124.

Uno de los hallazgos más recientes fue el uso de implantes de Histrelina lo cual se publicó en 2005 por Harry Hirsch²⁴ aunque previamente Chertin había reportado que la colocación de un implante de hidrogel que contenía histerelina causaba supresión de LH y testosterona en cáncer metastático de próstata por un año. Por lo que se realizó un estudio en niños con PPC donde se obtuvo una adecuada supresión por un año con los que se evitaba el dolor de la aplicación. Se analizaron 11 niñas con PPC cuya edad promedio era 6 años al diagnóstico y 8 años cuando se inicio el tratamiento. Previo al tratamiento con el implante a todas las niñas se les había aplicado triptorelina 3.75mg IM de manera mensual.

Se les aplicó un implante subdérmico el cual media 30 mm de largo con 3.5 mm de diámetro con espesor de 0.5 mm que consistía en microporos de hidrogel con 50 mg de histerelina. La difusión diaria de histerelina en promedio es de 65 mcg/día. En cuanto a los resultados: no se presentó sangrado menstrual durante el tratamiento con implante, el estadio mamario se redujo a los 9 meses después de la colocación del implante. No hubo progresión de la edad ósea ($p < 0.003$). La velocidad de crecimiento se encontraba aumentada antes del inicio de tratamiento y se logró disminución de esta de manera significativa después de 9 meses de tratamiento (2.5 ± 1.7 a -3.1 ± 2.2) con una $p < .005$. Los niveles de FSH y LH disminuyeron de manera significativa $p < 0.01$ y $p < .005$ de manera respectiva. La respuesta a test de GNRH se encontraba totalmente abolida. Dentro de los efectos no deseados en 6 pacientes la colocación fue dolorosa por lo que ameritó que se removiera del sitio original el implante, sin mas alteraciones. Por lo que se corroboró la eficacia del uso de los implantes en pacientes con PPC.

En el 2006 se realizó un estudio en el cual compararon el tratamiento mensual vs. el trimestral realizado por Angela Badaru²⁵ el cual consistió en 30 sujetos con

²⁴ Hirsch Harry, Bilis David, Strich David, Chertin Boris et al The Histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. Pediatrics 2005, 116;798-802.

²⁵ Badaru Angela, Wilson Darrell, Bachrach Laura, Fechner Patricia, Gandrud Laura. Sequential comparisons of one month and three month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91(5)1862-1867.

edad promedio de inicio de tratamiento de 8.18 ± 1.42 años. Una de las preguntas que se establecieron en este estudio fue cual era la dosis adecuada para la supresión del eje ya que en Estados Unidos la dosis utilizada es de 7.5 mg-15 mg (0.3 mg/Kg.) en contraste a la dosis internacional 3.75 mg. En contraste a los europeos, los asiáticos establecieron una dosis de 3.75 mg. Sin ser evaluado del todo hasta el momento cual es la dosis más apropiada. Se tuvo como conclusión que los niveles de LH y FSH se encuentran más altos de manera significativa con 3.75 mg y 11.25 mg (trimestral) comparado con 7.5 mg mensual, esto se ha atribuido a que una dosis menor no logra tener un efecto supresor al 100% sobre las gonadotropinas, sin embargo a nivel de los esteroides sexuales no hay diferencia, por lo que se tienen que realizar más estudios para ver cual es el tratamiento más eficaz.

Farmacocinética de los análogos de GNRH y de GNRH

El mantenimiento de la secreción de gonadotropinas requiere la exposición de un patrón pulsátil. La frecuencia óptima de la estimulación varia de acuerdo a la especies y a las circunstancias fisiológicas pero en general es un rango de 1 a 4 horas. En el sistema portal hay una fluctuación rápida, por lo que no es sorprendente que la vida media de GNRH en la circulación es de 3 a 6 minutos. La degradación parece ser mediada por la combinación de Tyr / Gly que tienen actividad de endopeptidasas como por las enzimas que hidrolizan. La GNRH se vuelve fácilmente accesible a estas proteasas ya que esta no se une a proteínas circulantes.

Cuando se administra de forma subcutánea más que intravenosa se requiere de mayor dosis para alcanzar el efecto deseado.

Además existe la administración intranasal es un sitio conveniente para algunos análogos, aunque su absorción es pobre. La bioabilidad hidrofóbica es más alta cuando la administración es intranasal, la liberación prolongada por esta vía

hace que sea una ruta que se use solo cuando se requiere una exposición prolongada de GNRH a su receptor.

La administración oral o rectal se ha asociado con una baja biodisponibilidad. El desarrollo de análogos de bajo peso molecular o la combinación con inhibidores de la proteólisis pueden mejorar la bioabilidad de la ruta oral. La administración de vaginal se asocia con una absorción del 60 al 85%.

Características químicas de los análogos de GNRH

La síntesis de agonistas de GNRH de larga duración se ha hecho a través de estabilizar a la molécula del ataque enzimático incrementando su unión a proteínas y a la membrana por lo que hay un aumento de la afinidad del agonista al receptor. Los análogos con un de aminoácido en la posición 6 y con la sustitución de etilamina por un carboxi terminal hace que sean más resistentes a la proteólisis y además tengan mayor afinidad por el receptor. La afinidad se incrementa con la introducción de un grupo hidrofóbico en la posición 6. Esto hace que se establezca e incrementa su vida media.

Muchos agonistas de GnRH se han usado en diversos estudios como tratamiento de PPC dependiendo de la población y localidad estudiada. Múltiples rutas y frecuencia de administración incluyen 1-3 días de inyecciones subcutáneas, múltiples aplicaciones intranasales diarias e inyecciones mensuales intramusculares o subcutáneas de liberación prolongada. El tratamiento más usado es la triptorelina de liberación prolongada,²⁶, ²⁷, ²⁸ y leuprorelina depot²⁹, ³⁰.

²⁶ Oostdijk, W., Rikken, B., Schreuder, S., Otten, B., Odink, R., Rouwe, C., Jansen, M., Gerver, W.J., Waelkens, J. & Drop, S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. Arch Dis Child, 1996, **75**, 292–297.

Roger, Chausasain y cols ⁷⁸ analizaron la eficacia y la seguridad de la administración de la triptorelina en microcápsulas que se mencionó anteriormente.

Uno de los estudios donde se describió que los análogos de depósito eran mejores fue el realizado por Parker y Lee en este estudio se comprobó que la suspensión de depósito era segura, y más consistente que durante la administración diaria de esta. Y su efecto es similar al encontrado con microcápsulas de triptorelina.

Las preparaciones de depósito son superiores que las preparaciones de corta duración en términos de supresión hormonal y mejoran de manera potencial el crecimiento en las fases tempranas de tratamiento.³¹ Además mejoran la talla final.³² Tanto leuprorelina de depósito como triptorelina se han usado de manera intramuscular y subcutánea, sin embargo estas aplicaciones pueden ser muy dolorosas en los pacientes. Los avances fármaco tecnológicos han hecho que la aplicación sea menos dolorosa cuando se administra por vía intramuscular. El uso de antagonistas de GnRH no ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y usado en niños con pubertad precoz central.

²⁷ Huemmelink, R., Oostdijk, W., Partsch, C.J., Odink, R.J., Drop, S.L. & Sippell, W.G. Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty. *Horm Metabol Res*, 1992, 24, 122–126.

²⁸ Carel, J.-C., Roger, M., Ispas, S., Tondou, F., Lahlou, N., Blumberg, J. & Chaussain, J.L. Final height after long-term treatment with Triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1999, 84, 1973–1978

²⁹ Parker, K.L. & Lee, P.A. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1989, 69, 689–691.

³⁰ Neely, E.K., Hintz, R.L., Parker, B., Bachrach, L.K., Cohen, P., Olney, R. & Wilson, D.M. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatrics*, 1992, 121, 634–640.

³¹ Partsch, C.-J., Huemmelink, R., Peter, M., Sippell, W.G., Oostdijk, W., Odink, R.J. & Drop, S.L. Comparison of complete and incomplete suppression of pituitary-gonadal activity in girls with central precocious puberty: influence on growth and predicted final height. The German-Dutch Precocious Puberty Study Group. *Horm Res*, 1993, 39, 111–117.

³² Antoniazzi, F., Bertoldo, F., Lauriola, S., Sirpresi, S., Gasperi, E., Zamboni, G. & Tato, L. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1999, 84, 1992–1996.

Efectos de tratamiento

El efecto supresivo de los agonistas de GnRH en el eje hipotálamo hipofisiario se ha documentado en diversos estudios³³. El resultado del uso de análogos de GNRH es la supresión de LH, estradiol o testosterona y que estos regresen a niveles prepuberales. Reducción del tamaño mamario, disminución del vello púbico, del tamaño ovárico y del tamaño uterino en las niñas y en los niños disminución del volumen testicular en algunas ocasiones. Las erecciones del pene se vuelven menos frecuentes y los niños se tornan menos agresivos ante el medio, en quienes se ve una mejoría en las relaciones. Tanto la velocidad de crecimiento como la relación de la maduración ósea disminuyen en ambos sexos.

De acuerdo al modo de acción de los agonistas de GNRH se ha observado que hay un incremento de LH y de esteroides sexuales en la fase inicial de tratamiento y después de la dosis inicial, por lo que puede haber un sangrado transitorio en las niñas.³⁴ En algunos estudios que el sangrado vaginal puede ser recurrente o prolongado

³³ Oostdijk, W., Huemmelink, R., Odink, R.J.H., Partsch, C.J., Drop, S.L.S., Lorenzen, F. & Sippell, W.G. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release GnRH agonist. *Eur J Pediatr*, 1990, 149, 308–313.

³⁴ Kappy, M., Stuart, T., Perelman, A. & Clemons, R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1989, 69, 1087–1089

En pacientes tratados con triptorelina esto se ha observado con más frecuencia. Sin embargo, en dos estudios multicéntricos no se observó esto ^{89,35}. Algunos otros efectos adversos menores incluyen:

Síntomas menores de menopausia como es dolor de cabeza, náuseas, bochornos y reacciones locales alérgicas. Se ha reportado la formación de abscesos estériles en los sitios de aplicación, ^{83 36 37} con eritema, induración, dolor y líquido seroso, los resultados de los cultivos que se tomaron del sitio de induración fueron negativos. El desarrollo de la reacción se atribuyó de manera secundaria al polímero usado como vehículo para el análogo. ⁹⁶

En diversos estudios realizados se observó que la incidencia de abscesos estériles es del 2 al 3% y dependen del vehículo utilizado.

La formación de anticuerpos no se ha reportado en los pacientes que se les aplica el análogo a pesar de que hagan reacción alérgica a nivel de la piel. En general los efectos adversos que se observan en pacientes que usan GNRH agonistas son menores y aceptables .

Monitorización del tratamiento

³⁵ Partsch, C.-J., Heger, S. & Sippell, W.G. and the German Decapeptyl Study Group Treatment of central precocious puberty: Lessons from a 15-year prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metabol*, 2000, 13, 747–758.

³⁶ Manasco, P.K., Pescovitz, O.H. & Blizzard, R.M. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr*, 1993, 123, 334–335.

³⁷ Tonini, G., Marinoni, S., Forleo, V. & Rustico, M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr*, 1995, 126, 159–160.

Es necesario no solamente realizar un diagnóstico adecuado a través de pruebas de laboratorio sino también es importante una vez iniciado el tratamiento asegurarse de que este es adecuado. Se deben de realizar una evaluación adecuada tratando de diferenciar entre pubertad precoz periférica y pubertad precoz central. La prueba más usada es la estimulación con LHRH (gonadorelina), el cual también sirve para valorar el grado de supresión tras el inicio de tratamiento en los pacientes con PPC.

Pruebas usadas para el diagnóstico de PPC y para monitorización del tratamiento con análogos

Hormona a medir	Para diagnóstico	Para monitoreo de tratamiento
LH		
Estimulación con GNRH	Niñas >15UI/LRIA, >6UI/L IFMA; Niños >25.5 UI/L RIA, >10UI/L IFMA	Determinación única. Supresión <4.0 UI/ RIA, <1.6 IU/ IFMA
Medición nocturna	De manera conjunta con otros estudios	De manera conjunta con otros estudios
Niveles basales	Sensibilidad inadecuada*	Sensibilidad inadecuada*
Niveles urinarios	Ayuda para verificar la secreción puberal	No se recomienda
FSH		
Test de estimulación con GNRH	Adecuado para verificar la relación LH/FSH NIÑAS >0.7 RIA >0.3 IFMA	Medición única Supresión si los niveles <5.0 UI/ml RIA <2.0iu/L IFMA
Muestra nocturna	Como herramienta	Como herramienta
Basales	Se pueden sobreponer entre prepuberales y puberales	Prepuberales con supresión
Urinarios	No se recomienda	No se recomienda
Estradiol	Los niveles puberales no son específicos de PPC y se sobreponen entre prepuberales y puberales	<20pmol/l aunque no necesariamente indican supresión
Testosterona	Niveles puberales solamente indican PPC si hay una respuesta de aunada con estimulación con GNRH	Menores 35nmol/l indican supresión

LH: Hormona luteinizante, FSH , hormona foliculo estimulante, RIA: Radioinmunoensayo IFMA: ensayo inmunofluorimetrico. * Actualmente las mediciones basales con las nuevas técnicas de laboratorio son bastante específicas.

El desarrollo de las características sexuales , el tamaño ovárico el tamaño uterino, la velocidad de crecimiento y la madurez ósea deben de ser monitorizadas de manera clínica , ultrasonográfica y radiológica respectivamente. En muchos de los pacientes hay una reducción en los primeros 6 meses de haber iniciado el tratamiento.

Para asegurar una supresión hormonal adecuada se usa un test con una aplicación única de GnRH para liberación de LH , con lo que se obtiene valores fidedignos de supresión.³⁸

En el trabajo realizado por Margaret Lawson el cual comparaba la aplicación subcutánea de la intravenosa como prueba de monitorización del tratamiento; se incluyeron 9 niñas y dos niños con diagnóstico de PPC, todos en tratamiento con leuprolide de depósito , realizando una prueba con LHRH después de 3 meses de inicio el tratamiento y cada 6 meses durante el tratamiento. Después de un período de 14 meses se compararon 25 pruebas IV y subcutáneas en 11 niños. Determinan que un pico menor de 2 UI/l después de la aplicación IV correlaciona mejor con la evidencia clínica de supresión puberal con 100% sensibilidad y 95% de especificidad. Hubo una adecuada correlación entre los niveles de LH después de la aplicación sc y IV ($r=0.88$; 95% intervalo de confianza, 0.74-0.94; $p<0.0001$). Concluyeron que la medición de LH después de 40 minutos de aplicación del análogo de manera subcutánea tiene la misma sensibilidad y especificidad que el uso de la prueba de manera intravenosa.

Durante el tratamiento la monitorización de niveles de estradiol en medición por RIA se consideran inadecuados porque se traslapan entre los niveles normales y los niveles puberales, además de que hay variaciones intraindividuales, y de que existen variaciones de los niveles plasmáticos de estradiol entre las niñas puberales. En los niños niveles menores de 35 nmol es una indicación clara de supresión.⁹⁷ La supresión que incluye parámetros hormonales, clínicos y auxiológicos se han propuesto para valorar el grado de supresión con agonistas de GnRH.

Uno de los estudios realizados para monitorización del patrón de secreción de gonadotropinas fue a través de la medición de gonadotropinas urinarias. Esto

³⁸ Lee, P.A. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. Arch Pediatric Adolesc Med, 1994, 148, 369-376.

fue realizado por Maesaka³⁹, y cols en 1990 donde determinaron concentraciones de gonadotropinas urinarias por medio de RIA con anticuerpos policlonales dobles después de una extracción de sulfato de amonio. Se colectó la orina diariamente de 22 personas sanas de edades entre 3 – 16 años y dos adultos de edad 27y 35 años, por 30 días consecutivos, se incluyeron 6 pacientes con pubertad precoz idopática teniendo como resultado que los niveles en niñas prepuberales de LH urinario son bajos con niveles de FSH más altos con fluctuaciones episódicas. Se observó un incremento de gonadotropinas urinarias en pacientes postmenárgicas, los patrones fueron similares para niñas como niños por lo que se concluyó que los niveles urinarios de excreción de gonadotropinas cambian de acuerdo con la progresión puberal, por lo que la determinación de seriada urinaria de LH y FSH se sugirió como un test fisiológico para valorar la función de las gonadotropinas⁴⁰. Sin embargo los datos que se obtienen determinando gonadotropinas urinarias no son adecuados en comparación con el test de GnRH .

Witchel ¹⁰⁴ y otros autores en 1996 compararon la monitorización a través de mediciones urinarias versus medición sanguínea tras un test con uso de análogo, en 18 niñas con PPC que se encontraban recibiendo tratamiento con acetato de leuprolide. De manera simultánea se hizo un test de GNRH con medición urinaria de gonadotropinas con una concordancia de 68% entre estas. La sensibilidad y la especificidad de las determinaciones urinarias de LH fueron inadecuadas para valorar la supresión. En cuanto a la determinación urinaria de FSH su sensibilidad y especificidad fue muy baja (28%). Por ello concluyeron que la determinación no puede remplazar a la prueba con GNRH.

Otro de los métodos ahora utilizados en la monitorización es la medición de gonadotropinas tras la inyección del análogo como se expone en el trabajo de

³⁹ Maesaka, H., Suwa, S., Tachibana, K. & Kikuchi, N. Monthly urinary LH and FSH secretory patterns in normal children and patients with sexual disorders. *Pediatr Res*,1990, 28, 405–410.

⁴⁰ Witchel, S.F., Baens-Bailon, R.G. & Lee, P.A. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1996 ,81, 1353–1356

Bhatia⁴¹ y otros autores en donde hacen medición de gonadotropina tras la aplicación de acetato de leuprolide el cual se encuentra encapsulado en microesferas de un copolímero glucolítico y de ácido láctico. El leuprolide libre se libera a la circulación y se absorbe a los minutos después de inyectado pero las microesferas hacen que su liberación sea lenta, dando niveles estables y supresores. La medición de LH es el punto más importante para valorar de manera bioquímica el estadio puberal, ya que los niveles de estradiol son difíciles de medir y en algunos casos no son específicos. El estudio realizado por los autores mencionados consistió en 12 niñas y 2 niños con pubertad precoz con edad de 5.7 a 14.4 años, a todas las pacientes se les administro leuprolide la indicación en 11 fue por PPC y tuvieron cambios puberales antes de los 8 años de edad, y en 3 que fueron los mayores se les inició leuprolide debido a que la talla estaba baja y tenían un patrón adelantado. Al administrar el leuprolide se logran detectar niveles de este a los 7.5 minutos tras ser administrado, a los 60 minutos hay un pico en la concentración que no correlaciona con el pico de LH ($r=-0.015, p=.96$) sin embargo hay una correlación indirecta entre el peso y la concentración máxima sérica de leuprolide. LH y FSH muestran un incremento rápido tras la administración de leuprolide con una media basal de 2.1mUI/l con incremento a 5.9 mUI/ml a los 7.5 minutos que inicia a partir de los 15 a 30 minutos y tiene una meseta a los 45 a 120 minutos. Por lo que se recomienda la medición de gonadotropinas a los 30 a 60 minutos después de una inyección única los que nos orienta sobre la eficacia del tratamiento.

Otro de los estudios realizados con finalidad de monitorización fue el reportado por Cook que consistía en mediciones por la noche de LH, pero este método se ha visto que es caro y no hay evidencia suficiente para hacerlo de manera rutinaria.

⁴¹ Bhatia Suruchi, Neely K, Wilson Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. Pediatrics 2002, 1091-6.

Uno de los estudios que consiste en medición de estradiol como los describe Karen Oerter ⁴² el cual se realizó en 20 niñas con PPC que recibieron deslorelina por 9 meses a dosis de 1, 2 o 4 mcg/kg/día. Con una respuesta significativa en cuanto a los niveles de estradiol de 16.7 ± 6.1 , 7.9 ± 1.6 y 6.5 ± 0.7 pmol/l a la dosis de 1, 2 y 4 mcg/kg/día respectivamente ($p < 0.01$). La dosis más alta tuvo una supresión de los niveles de estradiol adecuado. Concluyó que los niveles de estradiol medidos por ensayo ultrasensible tienen la suficiente sensibilidad para monitorización de la respuesta al tratamiento a diferencia de las mediciones por medio de RIA. Una de las limitantes del estudio es que la técnica no es fácil y no se cuenta en todos los lugares.

Otro de las formas de monitorización del tratamiento es lo publicado por Salerno ⁴³ el cual consiste en medición de una toma única de gonadotropinas tras 12 horas de aplicación del análogo, lo cual es confortable, no costoso y provee suficiente información acerca de la eficacia del tratamiento.

Resultados

⁴² Oerter K, Baron J, Barnes K, Hirsch Pescovitz, Gordon B Cutler Jr. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 83;2387-2389.

⁴³ Salerno M, Di Maio S, Tenore Alfred Neely K. Monitoring therapy for central precocious puberty, *Pediatrics* 2002; 110 1255-

Al discontinuar el tratamiento con agonistas de GnRH se ha observado reversibilidad completa de la supresión^{44 45}. En el estudio realizado en 1999 por Feuilan , Jones, Barnesy cols⁴⁶ se comparan el pico de LH y FSH después de 100mcg sc de GNRH, estradiol, tamaño ovárico, índice de masa corporal, e incidencia de problemas psiquiátricos en dos grupos de niñas unas con PP secundaria a hamartoma (n=18) y otras con PP idopática (n=32) que fueron tratadas con deslorelina (4-8mcg/kg/día sc) o histerelina (10mcg/kg/día sc) por un periodo de 3.1 a 10.3 años y fueron observadas por 1, 2 ,3, 4 y 5 años después de finalizado el tratamiento. Los datos se compararon con 14 niñas que se encontraban en etapa perimenárquica, no se observaron diferencias entre las niñas con PPC secundaria a hamartoma vs. PPC idopática en cuanto a la edad, a la edad ósea, el inicio de tratamiento y al finalizar este. Sin embargo, en cuanto a las mediciones de LH fueron más altos en las pacientes con PPC por hamartoma que por etiología idiopática antes (165.5 ± 129 vs. 97.5 ± 55.7 ; $p < 0.02$) y al final (6.8 ± 6.0 vs. 3.9 ± 1.8 mUI/ml, $p < 0.05$). LH, FSH y estradiol incrementaron a niveles puberales después de un año de haber suspendido el tratamiento tanto en las pacientes con hamartoma como en idiopática. Los niveles promedio pico de LH tienden a ser menores de los normal comparados con el grupo control a lo largo del tiempo, en cuanto a los niveles de FSH no se encuentra diferencias. Otro de los datos en los que hay diferencias comparados con el grupo control es la relación LH/FSH que es más baja. El volumen ovárico es mayor en las pacientes con hamartoma comparadas con las de etiología idiopática al final del tratamiento (3.7 ± 3.5 vs. 2.0 ± 1.2 ml; $p < 0.05$), pero hay una tendencia en que con el tiempo haya incremento del tamaño comparado con el grupo control después de 4 a 5 años de tratamiento. La presencia de

⁴⁴ Manasco, P.K., Pescovitz, O.H., Feuilan, P.P., Hench, K.D., Barnes, K.M., Jones, J., Hill, S.C., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 67, 368–372

⁴⁵ Jay, N., Mansfield, M.J., Blizzard, R.M., Crowley, W.F., Schoenfeld, D., Rhubin, L. & Boepple, P.A. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 890–894.

⁴⁶ Feuilan Penelope, Jones Janet, Barnes Kevin, Oerter-Klein Karen Cutler Gordon Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: Long term follow up comparing girls with hypothalamica hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84;44-49

menstruación espontánea no muestra variaciones en ambos grupos sin embargo la incidencia de oligomenorrea es más frecuente en los pacientes con hamartoma. El ultrasonido pélvico revela de regiones hipoecoicas en 4 pacientes con hamartoma, 15 pacientes con idiopática y en 3 niñas control, todas ellas tuvieron menstruación regular. 4 pacientes tuvieron hijos de manera electiva. El índice de masa corporal fue mayor tanto en las pacientes con hamartoma y en etiología idiopática antes y después de tratamiento, la presencia de obesidad se vio en 5 pacientes con hamartoma y 6 pacientes con PPC idiopática, una pacientes solamente presentó acantosis, datos de resistencia a la insulina e hiperglucemia. Las crisis convulsivas se presentaron en 5 pacientes con hamartoma y 1 idiopática, de manera adicional 2 niñas tuvieron depresión y labilidad emocional después del tratamiento. No se observaron cambios en el tamaño del hamartoma antes y después del tratamiento. Sin existir tampoco diferencias en el grupo de hamartoma e idiopática en cuanto el tiempo de recuperación del eje hipotálamo gonadal.

Otro de los estudios en los que se hace un análisis similar es el de Sabine Heger⁴⁷ el cual fue multicéntrico donde se evaluaron los efectos benéficos del tratamiento, efectos adversos y además se dio seguimiento después de haber finalizado el tratamiento. Se reclutaron 50 niñas con edad de 16.7 ± 2.6 años como promedio y un rango 12.9 a 23.4 años al tiempo de la medición de la talla final. Se les administró triptorelina de depósito por un periodo de 4.4 ± 2.2 años con un rango de 1.0-9.7 años, se predijo la talla final al inicio del tratamiento la cual fue de 163.6 ± 6.2 y 154.9 ± 9.6 cm respectivamente ($p < 0.05$), la talla final fue 160.6 ± 8.0 cm. Las pacientes menores mostraron mejor ganancia de talla comparada con el resto de las pacientes. El 78% de las pacientes alcanzaron una mejor talla que la talla predicha. Se investigó la densidad mineral ósea por medio de DEXA (estudio de densitometría dual) los cuales se mantuvieron dentro de parámetros normales con una desviación estándar de (0.3 ± 1.2) , a

⁴⁷ Heger S, Partsch Carl Joachim and Sippell.. Long term outcome after depot gonadotropin releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab, 1999, (84) 4583-4590.

diferencia del estudio anterior en este no se observó cambios en el índice de masa corporal antes y al final del tratamiento. El inicio de la menarca se presentó en un rango de 12.4 ± 1.4 años en todas las pacientes. Concluyeron que el uso de análogos de GNRH preservan la talla final determinada genéticamente y que no se observa alteración en la densidad mineral ósea, en el índice de masa corporal ni en la función reproductiva al finalizar el tratamiento.

En 2005 el grupo de Tanak⁴⁸ con análisis similar llegó a la misma conclusión del estudio anterior haciendo hincapié de que se logra una mejor talla con el uso de análogos vs. los pacientes no tratados. Afirman que la supresión hormonal inducida por los análogos es reversible en todos los casos con inicio de la menarca en un rango de tiempo de 17.6 ± 11.0 meses.

En lo que respecta a las pacientes que habían presentado menarca previo al inicio del tratamiento, ésta se presentó de manera más temprana comparada con el grupo en el que no se había presentado. Al finalizar el tratamiento también se midieron gonadotropinas urinarias, estradiol y pregnandiol los cuales se encontraron en parámetros normales, se investigó ovulación en todas las pacientes, y se presentó en la mayoría, en dos no; debido a que tenían una causa orgánica que afectaba la ovulación. Con estos resultados se concluye que el uso de análogos no tiene efectos adversos y no causa afección en la función reproductiva.

A pesar de lo descrito anteriormente existen discrepancias de los resultados de la literatura en cuanto a la morfología ovárica después del tratamiento con agonistas con GNRH. Hay un incremento en la prevalencia de ovarios poliquísticos reportados en un estudio de niñas con pubertad precoz que

⁴⁸ Tanaka , Niimi H, Mastou N. Results of long term follow up after treatment of central precocious puberty with leuprolin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144 SR Japanese study group on central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab,2005, 90; 1371-1376.

recibieron tratamiento combinado con GnRH agonistas y con GH⁴⁹, pero la presencia de ovario poliquisticos no se ha observado de manera frecuente en múltiples estudios en los pacientes que se les da agonistas de GnRH solos⁵⁰. No se han obtenido datos en estudios grandes pero se tiene evidencia que la fertilidad como se mencionó anteriormente y el embarazo en pacientes que tuvieron tratamiento de manera prolongada con agonistas de GnRH (más de 10 años) es normal. Correlacionan con esto la espermatogénesis que no está afectada en los niños después de tratamiento una vez que el eje hipotalámico gonadal se recupera de la supresión.

Tratamiento con análogos y repercusión en la talla

Como se ha mencionado a lo largo de este trabajo existen controversias actualmente si el uso de análogos mejora la talla final predicha pero a continuación mencionaremos algunos de los estudios que hacen referencia a esto.

En 1991 Oerter y Manasco⁵¹ realizaron un estudio piloto que involucró 161 niños pero describieron solamente 44 niños que llegaron a talla final o se aproximaron a la talla final adulta, éstos se trataron con deslorelina a 4mcg/kg/dia de manera subcutánea en un periodo de 4.1 ± 1.3 años y suspendieron el tratamiento 2.4 años previo a la realización de este estudio. 14 niñas de los 44 en total habían incrementado en talla menos de 0.5 cm el año previo al estudio, y se consideraron que alcanzaron la talla final. El resto (30

⁴⁹ Bridges, N.A., Cooke, A., Healy, M.J., Hindmarsh, P.C. & Brook, C.G. Ovaries in sexual precocity. Clin Endocrinol, 1995, 42, 135– 140.

⁵⁰ Jensen, A.M., Brocks, V., Holm, K., Laursen, E.M. & Muller, J. 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.

⁵¹ Oerter, K.E., Manasco, P., Barnes, K.M., Jones, J., Hill, S. & Cutler, G.B. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73, 1235–1240.

pacientes) se acercaron a la talla aproximada final. La talla final fue -1.1 SD comparado con la talla final de la población normal.

Esta talla fue significativamente mejor comparado con la talla aproximada antes del tratamiento (-1.1 vs. -2.0 $p < 0.01$) pero significativamente menor a la talla predicha al final del tratamiento (-1.1 vs. -.5 SD $p < 0.01$), y la talla final con relación a la talla blanco familiar fue de (-1.1 vs. 0.1 SD, $p < 0.01$).

Concluyen que el uso de deslorelina mejora la talla final adulta de los pacientes con pero no logran alcanzar la talla blanco familiar.

Di Martino-Nardi⁵² definió la dinámica de secreción de la hormona de crecimiento. Realizó un estudio en 5 pacientes con PPC en lo cuales se midió GH de manera nocturna antes y después de 6 meses de tratamiento con acetato de leuprolide. Los niveles promedio de GH, y el número de episodios de secreción se monitorizó, al igual que la velocidad de crecimiento, somatomedina C y dehidroepienadrostenediona las cuales se midieron antes y 6 meses después del tratamiento. A los 6 meses de tratamiento se observó una disminución en la velocidad de crecimiento de 10.5 ± 3.3 a 6.7 ± 1.6 cm. por año, los niveles de somatomedina C se mantuvieron de 46.9 ± 9.51 y 52.25 ± 12.40 nmol/l. Los niveles de dehidroepiandrostenerona no cambiaron. A los 6 meses se observó también una disminución de los niveles de GH de 1367.9 ± 687.3 a 447.0 ± 186.5 ng/12horas. El número de episodios de secreción fueron 5.4 ± 1.5 y 4.8 ± 1.0 /12 horas a 0 y 6 meses correspondientes con el estudio.

Por lo tanto la disminución en los niveles de GH ocurre cuando los esteroides gonadales bajan secundariamente al uso de análogos de LHRH en los niños con PPC, sin embargo el número de picos de secreción no cambia.

⁵² DiMartino Nardi J, Wu R, Fishman K and Saenger P. The effect of long acting analog of luteinizing hormone releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73 902-906.

Antoniazzi⁵³ evaluó los efectos de dos agonistas de LHRH y la repercusión en el crecimiento, en la madurez ósea y la talla final en niñas con PPC. Se analizó a 40 pacientes (15 tratadas con busserelina intranasal que se le asignó como grupo A), 15 tratadas con triptorelina de depósito I.M. con aplicación cada 28 días (grupo B) y 10 sin recibir tratamiento (grupo C). Las pacientes del grupo A iniciaron tratamiento a la edad de 7.7 ± 0.9 años, con edad ósea de 10.2 ± 1.1 años y talla 131.9 ± 5.0 cm., el grupo B iniciaron tratamiento a los $7.6 \pm .5$ años, edad ósea de 9.8 ± 1.0 años y talla de 133.2 ± 7.6 cm. El diagnóstico de los pacientes que no recibieron tratamiento se estableció cuando la edad cronológica era de 7.2 ± 0.9 años, edad ósea 9.6 ± 2.2 años, talla 130.2 ± 8.6 cm.

Ambos análogos fueron efectivos en el tratamiento de PPC. La talla final en el grupo B (160.6 ± 5.7 cm) fue significativamente mayor que el grupo A (153.2 ± 5.0 cm: $p < 0.05$) y que el grupo C (149.6 ± 6.3 : $p < 0.01$), sin embargo; no hubo diferencia significativa entre el grupo A y C. En el grupo B se observó una diferencia positiva entre la talla final (160.6 ± 5.7) y la talla blanco familiar (157.6 ± 5.9 cm) a diferencia de los observado en los grupos A y C en cuanto a la talla final fue más baja que la talla blanco (155.5 ± 5.3 y 156.4 ± 1.3 cm, respectivamente) pero solamente en el grupo C hubo diferencia estadística ($p < 0.01$). El resultado que se obtuvo en cuanto a mejor talla con el uso de aplicación IM se debe a que los niveles de este son más estables durante el tratamiento.

Cacciari⁵⁴ que realiza un análisis similar únicamente utilizando análogo de aplicación intranasal agrega que si bien como tratamiento de la pubertad precoz

⁵³ Antoniazzi, F., Cisternino, M., Nizzoli, G., Bozzola, M., Corrias, A., De Luca, F., De Sanctis, C., Rigon, F., Zamboni, G. & Bernasconi, S. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr*, 1994, 83, 1052–1056.

⁵⁴ Cacciari, E., Cassio, A., Balsamo, A., Colli, C., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Tani, G., Brondelli, L., Mandini, M. & Bovicelli, L. Long-term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue nasal spray. *Arch Pediatric Adolesc Med*, 1994, 148, 1194–1199.

es un buen tratamiento, el pronóstico de la talla depende de la edad ósea en que se inicie el tratamiento.

Brauner ⁵⁵ menciona que en la niñas con PPC cuyo pronóstico de talla final es pobre y reciben tratamiento con GNRH alcanzan una mejor talla final comparada con la talla blanco, sin embargo, hay en niñas donde el efecto en la talla, la talla predicha al inicio del tratamiento es similar a la blanco familiar y hay preservación del potencial de crecimiento, con una evolución lenta probablemente no se requiere tratamiento alguno.

Cara , Kreiter y Rosenfield ⁵⁶ evaluaron la eficacia y el pronóstico de la talla con tratamiento a largo plazo de análogos de GNRH y hormona de crecimiento en cinco niños, tres de estos eran niñas, que presentaban de manera coexistente pubertad precoz con deficiencia de GH. Las características clínicas y la respuesta al crecimiento se compararon con 12 niñas con pubertad precoz idiopática y 8 niñas prepuberales con deficiencia de GH. El promedio de la velocidad de crecimiento en los niños prepuberales con deficiencia de GH ($3.8 \pm 1.5\text{cm/año}$) fue menor que en los niños con pubertad precoz mas déficit de GH ($6.7\text{cm} \pm 1.6\text{cm/año}$) y en los niños con pubertad precoz sin deficiencia de GH ($9.5\text{cm} \pm 2.9\text{cm/año}$). La talla predicha dentro de la puntuación z fue significativamente menor en los niños con pubertad precoz y deficientes de GH (-3.7 ± 1.0) que en los niños con PPC sin déficit de GH (-2.2 ± 1.0) o que los niños prepuberales con deficiencia de GH ($9-1.5 \pm 0.8$). Durante el tratamiento con análogos de GNRH, el crecimiento mejoró discretamente a un promedio de 3.7cm/año en niños con PPC y déficit de GH, pero aumento hasta 7.4cm durante el primer año al iniciar tratamiento con GH. Después de 2 a 3 años de tratamiento la terapia combinada ocasionó incremento de un promedio de 10cm . comparado con un incremento de 2.8cm . en PP sin deficiencia de GH, y que

⁵⁵ Brauner, R., Adan, L., Malandry, F. & Zantleifer, D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 79, 415–420.

⁵⁶ Cara Jose, Kreiter Mary, Rosenfield L. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: effect of combination Therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *Pediatr Res* 2000, 709-715.

únicamente recibieron tratamiento con análogo. Concluyeron que la combinación de análogo de GNHR más GH biosintética mejora el pronóstico de la talla en paciente con PPC mas déficit de GH, pero persisten por debajo de la talla potencial adulta.

Paul⁵⁷ también evaluó el efecto de los análogos en la talla final en 26 pacientes de las cuales 20 eran niñas y 6 niños, esto a diferencia de otros estudios el tratamiento se inició a una edad de 4.7 años para las niñas y 6.2 años para los niños. Se compararon dos grupos uno control y otro que recibió tratamiento con análogos. La talla que se alcanzó al recibir tratamiento con análogos por más de 5 años fue mejor que aquellos en los que no se les dio tratamiento. (157.6 ± 6.6 cm. vs. 152.7 ± 8.6) respectivamente. La talla promedio que se predijo fue de 164.6 ± 9.7 cm para las niñas, y la talla que se alcanzó en la pacientes que recibieron tratamiento antes de los 5 años fue de 164.1 ± 7.7 cm comparado con las que recibieron tratamiento después de los 5 años (157.6 ± 6.6). La talla final en las niñas que no recibieron tratamiento fue significativamente menor que las que recibieron tratamiento ($p=0.0006$), la puntuación Z es menor en las niñas que no reciben tratamiento comparado con las que reciben tratamiento con una p significativa -2.4 de SD vs. -1 de SD respectivamente. Cuando el tratamiento se inicia a edades tempranas se logra una mejor talla final.

Oostdijk⁸⁸ se une a la conclusión anterior , ya que hace un análisis en 31 niñas y 5 niños con PPC que fueron tratados con triptorelina 3.75mg cada 4 semanas con aplicación intramuscular, recibieron tratamiento por 3.4 años en promedio y con un seguimiento de 4.0 años después de haber suspendido el tratamiento. Concluyeron como ya se menciona que la triptorelina incrementa la talla final con proporciones corporales normales, aunado a esto observó que en las niñas que tenían una mejor talla al inicio del tratamiento alcanzaban mejor talla final.

⁵⁷ Paul, D., Conte, F.A., Grumbach, M.M. & Kaplan, S.L. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. J Clin Endocrinol Metab,2001, 80, 546–551.

Galluzi⁵⁸ realizó un estudio en el cual el objetivo era comparar la talla final entre niñas y niños que recibieron tratamiento con análogos por un período de 4 años; examinaron 22 niñas y 11 niños, revisando la edad ósea, el crecimiento óseo durante el tratamiento, esteroides sexuales, DHEAS, GH y IGF-1 durante el brote puberal. Al inicio del tratamiento la edad promedio fue de 7.61 ± 0.84 en niños y 7.32 ± 1.06 en niñas. Después del primer año de tratamiento la velocidad de crecimiento y la edad ósea en relación con la edad cronológica disminuyó en ambos grupo. Al final del tratamiento se observó un incremento relevante de la talla final predicha, con una mejor puntuación Z final en los hombres. Después del primer año de haber finalizado el tratamiento hubo una mejoría en la relación edad ósea/ edad cronológica observado en ambos sexos, por el contrario la velocidad de crecimiento únicamente incremento en los hombres. La talla adulta en puntuación Z como se mencionó fue mejor en los niños (0.13 ± 0.91) que la niñas (-0.62 ± 0.88 , $p < 0.05$). Al realizar prueba de estimulación con clonidina para medición de GH no se observó cambios en ninguno de los dos grupos al igual que los niveles de IGF-1, contrario a lo que se había mencionado en otros estudios. Sin cambiar los pulsos, la amplitud, y la frecuencia de secreción de GH. Concluyendo que la talla final que se alcanza es mejor en los niños comparados con las niñas y esto se deba probablemente al papel de los estrógenos y los andrógenos.

Carel⁹⁰ en uno de sus estudios concluye que la magnitud del beneficio que induce la supresión de los análogos sobre la talla está ampliamente discutida, ya que aunque existen varios problemas metodológicos, en primer lugar los pacientes que reciben tratamiento para PPC tienen edades muy heterogéneas al inicio del tratamiento, la progresión del desarrollo puberal y otros factores que influyen el crecimiento estatural. Segundo hay diversos métodos usados que son indirectos para evaluar el beneficio sobre la talla en comparación con la talla pronosticada por el método de Bayley – Pionneau, tienen un intervalo de 1cm a

⁵⁸ Galluzzi, F., Salti, R., Bindi, G., Pasquini, E. & La Cauza, C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*, 2002, 87, 521–527

10 cm. Otro de los datos que contribuye a las discrepancias encontradas es el uso de las diversas formas de presentación de los análogos. Sin embargo concluye que si hay una mejoría en la talla determinada por diversos factores.

Oerter hace un reporte en el que incluyen a 98 niños que alcanzaron talla final después de haber recibido tratamiento con análogos de GNHR, La edad de los pacientes fue de 5.3 años \pm 2.1 años como promedio al inicio del tratamiento y fueron tratados con desloreina a 4mcg/kg/día de manera subcutánea o histerelina de 4-10mcg/kg/día por un tiempo promedio de 6.1 \pm 2.5 años. La talla final promedio alcanzada fue 159.8 \pm 7.6 años en 80 niñas que fue significativamente mejor que la que se predijo antes de recibir tratamiento (149.3 \pm 9.6cm) pero se mantuvo significativamente menor que la talla final blanco familiar. Concluye que se mejora la talla final pero no se logra alcanzar la talla blanco familiar en todos los casos, ya que a menor edad de inicio de tratamiento, a mayor duración de este, con menor edad ósea se logra una mejor talla final.

Lazar ⁵⁹ al contrario a todo lo mencionado anteriormente no apoya que el uso de los análogos mejoren la talla final ya que en un trabajo que el realizó encontró que la talla alcanzada final fue similar en los pacientes tratados que en los no tratados y el uso de análogos se debe de justificar no por lo que se creía anteriormente sobre la repercusión en la talla sino por los cambio psicosociales y la repercusión de estos sobre el paciente y su entorno.

Weise ⁶⁰ y cols analizaron 100 niñas con edad de 5.8 \pm 2.1 años, con pubertad precoz central, que fueron tratadas con análogos de GNRH. Durante el tratamiento se analizó la velocidad de crecimiento para la edad (-1.6 \pm 1.7 SD). La severidad de anomalías en el crecimiento se correlaciona y se concluye que de manera inversa con los marcadores de severidad como la exposición por

⁵⁹ Lazar L, Kauli, Pertzalan and Phillip. Gonadotropin- suppressive therapy in girls with and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(5) 2090-2094.

⁶⁰ Weise Martina, Flor Armando, Barnes Kevin, Determinants of growth during gonadotropin –releasing hormone analog therapy for precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1) 103-107.

tiempo prolongado a estrógenos (el tiempo de duración de la pubertad precoz) por lo que lo anterior es un factor pronóstico determinante en la talla final.

Los datos que se tienen sobre el incremento de la talla final con el uso de agonistas de GnRH, son que con el uso de preparaciones de depósito se preserva la talla potencial final y en algunos estudios se menciona que hay un incremento de la talla final en la mayoría de las niñas tratadas comparando con las que no reciben tratamiento. Sin embargo, no hay suficientes estudios aleatorizado en la literatura donde reporten la talla final en pacientes con PPC.

Por los resultados expuestos en dos estudios resulta claro que el uso de GnRH no mejora la talla final en niñas entre 8 años (con una edad ósea de 10.9 y 10.6 años). En los niños con PPC el resultado es menos positivo comparado con las niñas cuando la talla final se compara con la talla inicial predicha.^{61 62}

Sin embargo los resultados son positivos comparando pacientes que recibieron tratamiento vs. los que no. Existen discrepancias ya que hay estudios donde se muestra que la talla está sobrestimada ya que se obtienen por arriba de 13 cm.⁶³⁶⁴ y otros en que la talla tiene una pequeña subestimación.⁶⁵ Se sugiere el uso de las tablas Bayley- Pinneau, en general tanto en niños como en niñas da una estimación certera de la talla.¹⁰⁹ Para la interpretación de la ganancia de talla en pacientes con PPC se debe de tomar en cuenta que hay inexactitud en la

⁶¹ Bouvattier, C., Coste, J., Rodriguez, D., Teinturier, C., Carel, J.C., Chaussain, J.L. & Bougneres, P.F. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 3575–3578.

⁶² Cassio, A., Cacciari, E., Balsamo, A., Bal, M. & Tassinari, D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years. *Arch Dis Child*, 1999, 81, 329–332.

⁶³ Bar, A., Linder, B., Sobel, E.H., Saenger, P. & Dimartino-Nardi, J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: Correlation with adult height. *J Pediatric*, 1995, 126, 955–958.

⁶⁴ Lazar, L., Pertzalan, A., Weintrob, N., Philipp, M. & Kauli, R. Sexual precocity in boys: Accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 4127–4132.

⁶⁵ Zachmann, M., Sobradillo, B., Frank, M., Frisch, H. & Prader, A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatrics*, 1978, 93, 749–755.

predicción de esta y se puede sobrestimar cuando se utilizando las tablas promedio.

Con agonistas de GnRH más del 75% de los pacientes alcanzan su talla genética, aproximadamente el 40% de los pacientes logran una talla mejor a la individual, y más del 90% de los pacientes alcanzan una talla por arriba de 150 cm.^{66, 67}. Esto es superior a los pacientes que no han recibido tratamiento.

Uno de los estudios más recientes fue el realizado en el 2006 por Vottero⁶⁸ en el cual estudian niñas con PPC tratadas con análogos de GNRH más oxandrolona. Eran 20 pacientes en las cuales se les administró acetato de leuprolide 3.75mg IM cada 28 días y se dividieron en dos grupos en los que recibieron oxandrolona y lo que no. Los resultados fueron que la talla que se alcanzó en los pacientes con terapia combinada fue significativamente mayor que aquellos que no (162.6 ± 2.3 vs 154.8 ± 1.7 $p > .05$), por lo que confirma que el uso de ambos es un buen tratamiento para mejorar la talla final.

Uso de análogos y repercusión en la densidad mineral ósea.

La densidad mineral ósea se incrementa con la edad al diagnóstico de PPC y disminuye durante el tratamiento con agonistas⁶⁹, o no muestra cambios⁷⁰. Sin

⁶⁶ Arrigo, T., Cisternino, M., Galluzzi, F., Bertelloni, S., Pasquino, A.M., Antoniazzi, F., Borrelli, P., Crisafulli, G., Wasniewska, M. & De Luca, F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 1999, 141, 140–144

⁶⁷ Antoniazzi, F., Arrigo, T., Cisternino, M., Galluzzi, F., Bertelloni, S., Pasquino, A.M., Borrelli, P., Osio, D., Mengarda, F., De Luca, F. & Tato, L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 13 (Suppl. 1), 773–780.

⁶⁸ Votteron Alessandra, Simona Pedori, Vena Marta, Pagano Blandina et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analog an oxandrolone. 2006 *J Clin Endocrinol Metab*,

⁶⁹ Neely, E.K., Bachrach, L.K., Hintz, R.L., Habiby, R.L., Slemenda, C.W., Feezle, L. & Pescovitz, O.H. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*, 1995a 127, 819–822.

embargo a pesar de un tratamiento por largo plazo no hay alteración en la densidad mineral ósea. El uso de agonistas de GnRH no causa osteopenia u osteoporosis. En contraste hay desproporción no favorable en las proporciones corporales en pacientes no tratadas, comparadas con aquellas que reciben tratamiento con GnRH cuyas proporciones son normales.

En cuanto al aspecto psicosocial se ha reportado que en general tiene una buena calidad de vida y se adaptan al medio de una manera adecuada

Tabla secuencia de aminoácidos de GNRH nativo y sus agonistas

Nombre	Estructura
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
GNRH	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Deslorelina	D-Trp
Buserelina	D-Ser
Leuprolide	D-Leu
Nafarelina	D-Nal
Triptorelina	D-Trp.

⁷⁰ Boot, A.M., De Muinck Keizer-Schrama, S., Pols, H.A., Krenning, E.P. & Drop, S.L. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 83, 370–373.

Tabla agonistas de GNRH , uso genérico , dosis , laboratorio, vía.

Agonista	Laboratorio	Dosis	Ruta
Preparaciones diarias			
Deslorelina	Salk, Roberts	4-8mcg/kgdia	Subcutanea (s.c)
Buserelina	Hoechst actualmente Aventis, syntax	20-40mcg/kgdia 1200-1800mcgdia	Sc intranasal
Nafarelina	Syntax actualmente Roche	4mcg/kgdia 800-1600mcgdia	s.c intranasal
Leuprolide	Abbott, asofarma.	20-50mcgkgdia 7.5mg	s.c
Triptorelina	Pharma, Ferring	20-40mgkgcía	s.c
Preparaciones de deposito			
Triptorelina	Pharma, Ferring	50-100mcg/kg mes	IM
Leuprolide	Abbott	140-300mcgkg mes	IM

Tabla 4 Preparaciones aprobadas y usadas en los estados unidos.

Nombre	Nombre químico	Dosis	Vía de administración
Lupron Depot	Acetato de lueprolide	7.5-15mg c/4semanas	IM
Lupron	Acetato de leuprolide	50mgckgdia	Sc
Suprelina	Acetato de histerelina	10mckgd	Sc
Synarel	Acetato de nafarelina	1.6-1.8mg día	Intranasal

Otros tratamientos

Acetato de medroxiprogesterona

Es un progestágeno que suprime las gonadotropinas, se ha utilizado tanto en pubertad precoz central como periférica. Es efectivo ya que disminuye la progresión de las características sexuales secundarias, y previene sangrados menstruales. Sin embargo; a diferencia de los análogos es menos efectivo en cuanto su uso en la progresión de la madurez esquelética, por lo que la talla final no se mejora.

Se ha usado con eficacia en el tratamiento de ovario poliquístico, síndrome de McCune Albright y Testotoxicosis.

La medroxiprogesterona tiene débil efecto androgénico y es un glucocorticoide débil. Los efectos adversos son supresión adrenal con datos cushinoides a dosis altas.

Ketoconazol

Usado para pubertad precoz periférica, es un agente antimicótico, inhibe la esteroidogénesis, se bloquea la 17-20 liasa.

Es hepatotóxico.

Testolactona

Es un inhibidor competitivo de la enzima aromatasa que convierte los andrógenos a estrógenos se usa para PPP. La dosis es 20mg/kg oral 4 veces al día y se incrementa de la 3 a la 4ta semana con un máximo de 40mg/kg.

Antagonistas androgénicos

Acetato de ciproterona a dosis de 70-150mg/2d disminuye la progresión de las características sexuales secundarias, suprime el eje ACTH adrenal y gonadal.

Espironolactona

Inhibe la unión de la dihidrotestosterona a su receptor.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los pacientes con pubertad precoz central es multidisciplinario ya que incluye una evaluación clínica adecuada, hormonal, sonográfica y radiológica. En cada una de las áreas se requiere una evaluación adecuada para establecer el diagnóstico evitando hacer un diagnóstico inadecuado y por lo tanto un inadecuado pronóstico. La decisión de inicio de tratamiento se debe de individualizar y requiere la observación por un período de 6 a 12 meses para definir la progresión de la pubertad precoz central. Una vez que la decisión del tratamiento se ha establecido, los agonistas de GNRH se ha comprobado que es el tratamiento de elección, ya que con este se logra una supresión efectiva de la función pituitaria gonadal en todos los pacientes que se les inicia el tratamiento. Los efectos adversos son menores por lo que el tratamiento es tolerado de una manera adecuada. El tratamiento se ha observado que es flexible y bien tolerado. Al suspender el tratamiento se obtiene reversibilidad completa de la supresión hormonal. No hay secuelas con el uso por largo tiempo. La fertilidad no se observa comprometida. Para evitar el efecto de incremento inicial con el uso de análogos de GNRH el uso en un futuro de antagonistas de GNRH evitaria esto sin embargo; estos compuestos no están disponibles por el momento en preparaciones de depósito lo cual es un prerrequisito para uso en niños.

Anexos

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS EN EL TEXTO

GNRH= LHRH	HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS
HCG= B HCG	HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA SUBUNIDAD BETA
LH=	HORMONA LUTEINIZANTE
FSH=	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE
GH=	HORMONA DEL CRECIMIENTO
IGF-1	FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA 1
TSH	HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES
TRH	HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA
AMP	ADENOSIN MONOFOSFATO
POMC	PROPIOMELANOCORTINA
PSU	UNIDAD PIELOSEBACEA
CRH	HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA
NPY	NEUROPEPTIDO Y
HSC	HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
PPC	PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
PPP	PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA
PPI	PUBERTAD PRECOZ IDIOPÁTICA
RIA	RADIO INMUNO ENSAYO
SD	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Z	PUNTUACION Z

Tabla 5: Talla final en niñas con pubertad precoz central progresiva después del tratamiento con agonistas de GNRH o sin tratamiento

Tabla 6

REFERENCIA	N. (n)	Talla blanco familiar cm	Talla inicial predecida cm	Talla final Cm	Tratamiento
Cacciari (1994)	12	162.5	156.7	159.5	Buserelina i.n.
Weder (1974)	7	161 : 8	-	154: 0	Ninguno
Thamdrup (1961)	15	-	-	150 5	Ninguno
Sjigurjonsdotirr (1968)	21	-	-	153 2	Ninguno
Sin tratamiento					
Paul . (1995)	20	-	-1.5 SD	160.5	Naf/Des/Leu
Oostdijk (1996)	31	168.7	158.2	161.6	Triptorelina
Oerter y cols(1991)	38	165*	151.8	157.0	Deslorelina s.c.
Mul (2000)	87	168*	155.3¶	162.5	Triptorelina
Lee (1981)	15	164:3	156:3	155:3	Ninguno
Kauli . (1990)	8	-	145.3	151.2	Triptorelin
Kauli (1997)	28	159:3	161:4	155:5	Ninguno
Kauli (1997)	48	157.7	154.4¶	159.6	Triptorelina
Heger (1999)	50	163.6	154.9	160.6	Triptorelina
Galluzzi. (1998)	22	163.5	155.2	158.5	Triptorelina
Cassio. (1999)‡	20	157.0	157.8	158.1	Triptorelina
Cassio (1999)	18	158:5	159:3	158:6	Ninguno
Carel (1999)	58	160.1	156.4	161.1	Triptorelina

Brauner (1994)	19	160.2	152.1	159.0	Triptorelina
Bouvattier (1999)†	20	157.6	154.1	157.6	Triptorelina
Bouvattier (1999)	10	157.8	155.2	156.1	Ninguno
Boepple <i>ycols</i> (1991)	27	-	147.5	149.9	Des/ His s.c.
Bertelloni. (1998)	14	161.0	153.5	158.1	Bus ® Tripto
Arrigo. (1999)	71	161.5	155.5	158.4	Triptorelina
Antoniazzi . (1994)§	15	155.5	152.9	153.2	Buserelina i.n.
Antoniazzi (2000)	15	155.5	–	153.2	Buserelina i.n.
Antoniazzi 1994§	15	157.6	154.1	160.6	Triptorelina
Agonistas de GNRH aplicacion diaria o intranasal					
Agonista de GNRH depot i.m. o s.c.					

Bus: buserelina, Des: deslorelina; His: Histrelina; Leu: Leuprorelina;Naf: nafarelina;Tripto:triptorelina

Tabla 5: Talla final en niñas con pubertad precoz central progresiva después del tratamiento con agonistas de GNRH o sin tratamiento

Talla final en niños con puertad precoz central progresiva después de tratamiento y sin tratamiento con agonistas de GNRH

Referencia	N (n)	Talla blanco familiar en cm	Talla inicial cm	Talla final cm	Tratamiento
Thamdrup (1961)	8	–	–	155·4	ninguno
Sigurjonsdottir & Hayles (1968)	14	–	–	156·1	ninguno
Paul (1995)	23	–	–	155·6	ninguno
Agonistas de GnRH aplicación diaria s.c o i.nasal.					
Oerter (1991)	6	180*	161·3	168·0	Deslorelina
Paul (1995)	6	–	172·8	166·3	Naf/Des/Leu
Agonistas de GnRH (deposito i.m. or s.c.)					
Oostdijk (1996)	5	178*	177·4	171·5	Triptorelina
Galluzzi (1998)	11	174·5	168·3	175·5	Triptorelina
Mul . (2000)	9	179*	171·5†	170·8	Triptorelin
Rizzo (2000)	12	174·2	169·9	176·1	Bus ® Tripto
Lazar . (2001)	11	170·6	174*†	172·3	Triptorelin

Resumen de la literatura sobre el Tratamiento en niños con pubertad temprana

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Métodos	Resultados	Tratamiento y Dosis
Año Publicación	Grado de Evidencia	Edad (años)			Duración (años)
Año Realización					
País					
Zvi Laron y cols 1981	Reporte de un caso VII(pobre)	1 niñas de 6 años de edad con pubertad precoz central	Medición de gonadotropinas basales y post estimulación con LHRH, citología vaginal, edad ósea.	Disminución de los niveles de gonadotropinas, con disminución de la velocidad de crecimiento y progresión de la edad ósea.	LHRH 20mcg con aplicación subcutánea.
Comité y cols 1981 1981	Serie de casos VII pobre	5 niñas con edades de 2 a 8 años	Evaluación de características sexuales de acuerdo a Tanner, edad ósea, citología vaginal, medición de gonadotropinas basales y secreción nocturna y respuesta puberal a LHRH - 30,-15, 0, 15, 30, 45, 60 minutos.	Con el uso de análogos hubo disminución de los niveles basales de gonadotropinas ($p < 0.025$). Y post estimulación ($p < 0.01$). Con niveles de estradiol disminuidos ($p < 0.005$). El índice de madurez vaginal disminuyo por debajo del 25%, 8 semanas después de haber suspendido el tratamiento los niveles de estradiol y de LH, FSH regresaron a niveles puberales.	LHRH 4mcgkgpor día.
Rasche Gonzalez 1982 Estados unidos	Opinión de expertos regular	80 pacientes con pubertad precoz	Diagnóstico de pubertad precoz de acuerdo a mediciones antropométricas, medición de gonadotropinas, basales y después de inicio de tratamiento	En todos los estudios mostraron regresión de las características sexuales con disminución de las gonadotropinas al iniciar el tratamiento	Análogo de LHRH si especifica la dosis

<p>Ora Hisch y Cols 1983</p> <p>1979</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Longitudinal VI (regular)</p>	<p>129 pacientes: 107 con pubertad precoz central. 24 hamartoma hipotalámico 21 otra lesión del SNC 62 idiopática 95 niñas con pubertad precoz: 63% pubertad precoz idopática en niños solamente el 6% idiopáticos. 9 pacientes con pubertad central y periférica.</p>	<p>Mediciones antropométricas, resonancia magnética, evaluación del eje hipotálamo hipofisiario, medición de esteroides gónadales, de función suprarrenal. Edad ósea.</p>	<p>El inicio de tratamiento con análogo causó supresión de los niveles de esteroides sexuales ($p < 0.001$) estabilización y regresión de las características sexuales y disminución de la velocidad de crecimiento al igual que la madurez ósea. ($p < 0.005$). sin embargo los pacientes con pubertad precoz periférica no tuvieron cambios en los niveles de gonadotropinas, en la velocidad de crecimiento,</p>	<p>Análogo de LHRH (D-Trp-Pro- Net- LHRH) 4mcgkg diario subcutánea.</p>
<p>Comité Florence Y cols 1984</p> <p>1982</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado IV (Buena – regular)</p>	<p>6 hombres de 1-6 años con hamartoma hipotalámico</p>	<p>Medición antropométrica, con evaluación de gonadotropinas basales y con estimulación por prueba de LHRH. Evaluación clínica con somatometría de acuerdo a la escala de Tanner, secreción nocturna de LH y FSH. niveles de testosterona</p>	<p>Al iniciar el tratamiento hubo una disminución significativa de los niveles de LH basales ($p < 0.005$). Y FSH ($p < 0.01$). Los niveles postestimulación ($p < 0.005$). Y los niveles de testosterona ($p < 0.005$).hubo disminución del tamaño testicular ($p < 0.005$). La velocidad de crecimiento disminuyó comparado con la velocidad de crecimiento antes de tratamiento ($p < 0.01$). Detención de la progresión de la edad ósea. En todos los pacientes regresión de las características sexuales.</p>	<p>Análogo LHRH inyección 4mcgkg diaria subcutánea</p>

<p>Styne Dennis y cols 1985 1984</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado IV (Buena – regular)</p>	<p>19 niños : 12 niñas y 7 niños 14 pacientes con pubertad precoz idiopática, 4 con hamartoma 1 astrocitoma.</p>	<p>Niveles basales de gonadotropinas y medición de la respuesta a LHRH, evaluación de tamaño uterino mediante ultrasonido tamaño y forma en 11 pacientes antes y después del tratamiento. Tamaño ovárico, características sexuales.</p>	<p>En todos los pacientes hubo disminución del tamaño uterino regresión de las características sexuales, con regresión de los folículos ováricos, con disminución de niveles de estradiol, disminución de la velocidad de crecimiento, con disminución de la edad ósea después de 12 meses de tratamiento. En 4 pacientes con disminución de la velocidad de crecimiento a niveles subnormales por debajo de 4.5cm por año que ocurrió con tratamiento con LHRH. 6 pacientes con reacción cutánea al aplicarlo suspendiendo en 2 pacientes.</p>	<p>Análogo de LHRH (D-Trp-Pro-N- etilamina)</p>
<p>Brauner y cols 1985 1984</p> <p>Suiza</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena – regular)</p>	<p>6 niñas con pubertad precoz edad de 5 a 8 años.</p>	<p>Niveles basales de gonadotropinas, madurez vaginal, mediciones antropométricas</p>	<p>Al administrar el análogo de manera diaria, disminuyo los niveles séricos de estradiol e índice vaginal, con disminución de la progresión de la edad ósea y mejoría de la talla final.</p>	<p>Bruserelina 20mcgkgdía</p>

<p>Roger y cols 1986 1985 EE.UU.</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)</p>	<p>16 niñas con PPC con edad 0.9 ± 8.8 años y 10 hombres 2.0 ± 10.5 años.</p>	<p>Edad ósea, se valoro crecimiento mamario, testicular, y respuesta puberal a LHRH con medición de LH.</p>	<p>Medición de LH por radioinmunoensayo en el día 3, 7, 14 y 21 con concentraciones fueron 295 ± 44, 218 ± 31, 215 ± 45 y 224 ± 39 pg/ml respectivamente. En las niñas el crecimiento mamario desapareció y el tamaño uterino disminuyo de 44.4 ± 2.5 a 38.1 ± 3.1 mm con media \pm; ($p < 0.02$). A los 6 meses de tratamiento. El tamaño ovárico disminuyo de 23.0 ± 1.5 a 16.2 ± 1.5 mm ($p < 0.01$). En los niños el volumen testicular disminuyo de 8.1 ± 1.2 a 6.7 ± 1.2 ml ($p < 0.02$). A los 6 meses. En ambos sexos disminuyo la velocidad de crecimiento de manera significativa, los niveles de FHS y testosterona disminuyeron después de 3 semanas de aplicación. Los niveles de LH disminuyeron después de 7 semanas de tratamiento</p>	<p>LHRH a dosis de 60mcg/kg a dosis total de 1500mcg.</p>
---	--	---	---	---	---

Paul y Cols 1995 1985	Ensayo clínico no aleatorizado IV (Buena Regular)	Grupo 1 ;26 pacientes 20 femeninos edad promedio 4.7 años 6 masculinos edad promedio 6.2 años Grupo 2: 116 pacientes sin tratamiento 93 niñas 23 niños	Medición nocturna de LH y FHS y depuse de aplicación de LHRH a 100mcg post estimulación, edad ósea, talla inicial , pronostico de talla final, talla blanco familiar	La talla media en las niñas que iniciaron tratamiento antes de los 5 años (157.6±6.6 cm) es mayor que la talla en las niñas no tratadas (152.7± 8.6 cm), la talla final de las niñas c menores de 5 años fue mejor que aquellas que iniciaron tratamiento en mayores de 5 años (p 0.0006) en los hombres que recibieron tratamiento la talla fue 166.3±12.2 en contraste con los que no recibieron tratamiento 155.6±7.7cm	Agonistas (deslorelina, nafarelina y leucporlide Acetato de leuprolide 30-50mcgkgdía Nafarelina intranasal 600-800mcg intranasal Desloreliina sc 4-8mckgdía Leuprolide de depósito 0.3mgkgcada 4 semanas.
Parker y cols 1989 1988	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	6 pacientes con PPC niñas con 5.9 años en promedio	Medidas antropométricas, edad ósea, características sexuales de acuerdo a clasificación de Tanner, niveles plasmáticos de LH, FSH y estradiol antes de tratamiento y postratamiento con determinación urinaria de LH y FSH.	Los niveles de LH y FSH disminuyeron después de 4 semanas de LHRH exógeno y mediciones urinarias semanales mostraron supresión de los niveles de LH y FSH.	Acetato de leuprolide de depósito 7.5mg.
Manasco Penélope y Cols 1989 1984	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	26 pacientes 20 niñas 6 niños	Medidas antropométricas, edad ósea, velocidad de crecimiento, mediciones de LH, FSH, estradiol y testosterona basal y después de prueba con análogo.	No cambios significativos en el tamaño de vello púbico y del estadio mamario en los 6 años de tratamiento. El volumen gonadal disminuyo aproximadamente al 505 en ambos sexos, con una disminución significativa (p<0.01). En los niños no se observo significancia estadística por tratarse de un grupo pequeño.	LHRH 4mcgkg subcutánea diaria.

Maesaka y Cols 1990 1989 Japón	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena – regular)	22 pacientes sano con edades 3-16 años 2 adultos 27-35 años 6 pacientes con pubertad precoz idiopática	Medición urinaria diaria por 30 días consecutivos en los pacientes sanos, con mediciones antropométricas, edad ósea, prueba de GNRH para diagnóstico de pubertad precoz en los 6 pacientes.	Se observo buena correlación entre la relación de gonadotropinas y creatinina en la medición de la primera orina y a las 24 horas. En las niñas normales los niveles de LH urinaria fue menor que en las niñas con PPC con fluctuaciones durante las 24 horas.	
Wheeler y Cols 1991 1989 EE UU	Descripción de la literatura. VIII (pobre)	No especifican	Descripción de las preparaciones de agonistas de LHRH diario y mensual. Además de otros agentes como medroxiprogesterona, ketoconazol, testolactona, y antagonistas de andrógenos.	Los análogos de LHRH de depósito son los que mejor resultados obtuvieron y menos efectos adversos.	Triptorelina 50-100 ug/kg/mes. Leuprolide 140-300 ug/kg/mes
Oerter y cols 1991 1988 E U A	Ensayo clínico no aleatorizado IV buena - regular	Grupo 1: 44 pacientes 38 niñas 6 niños Grupo 2 : 161 pacientes	Medidas antropométricas, velocidad de crecimiento edad ósea, niveles de FSH y LH, edad ósea postratamiento con mediciones antropométricas después de haber finalizado el tratamiento	La talla final alcanzada en promedio fue de -1.1 SD comparado con la talla adulta de la población normal. La talla fue significativamente mayor al final que al inicio del tratamiento -1.1 vs -2.0 p <0.001. Pero significativamente menor que la talla pronóstico.	Deslorelina 4mcgkgdía subcutánea.
DiMartino-Nardi y Cols. 1991 1990	Ensayo clínico NO aleatorizado IV (Buena Regular)	5 sujetos con pubertad precoz central. 4 femeninos < 8 años. 1 masculino < 9 años	Medición de FSH y LH a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min. después de estimulación con LHRH. Niveles de DHEAS	Mediciones de GH basales y a los 6 meses pos tratamiento. Antes del tratamiento la Velocidad de crecimiento promedio fue de 10.5 ± 3.3 cm y disminuyó a 6.7 ± 1.6 cm /año a los 6 meses de tratamiento	Acetato de Leuprolide (Lupron) dosis Niñas: 30 ug/kg/día Niños: 20 ug/kg/día

<p>Cara y Cols</p> <p>1991</p> <p>1988</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo clínico NO aleatorizado</p> <p>IV (Buena Regular)</p>	<p>- Grupo 1: 5 sujetos con deficiencia de GH y PPC; con edades entre 9.5 ± 1.8 años</p> <p>3 femeninos</p> <p>2 masculinos</p> <p>- Grupo 2: 12 sujetos femeninos con PPC; 6.5 ± 1.3 años</p> <p>- Grupo 3: 8 sujetos con deficiencia de GH; 9.6 ± 2.1 años.</p> <p>1 femenino</p> <p>7 masculinos.</p>	<p>Grupo 1: se diagnosticó deficiencia de GH con valores $< 7\text{ug/L}$ por 2 métodos de estimulación.</p> <p>Además se realizó RMN</p>	<p>Los niños con deficiencia de GH eran mayores que los sujetos con pubertad precoz, pero las edades óseas eran comparables.</p> <p>La velocidad de crecimiento disminuyó de 6.7cm/año, con un promedio de 3.7 cm/año durante la terapia con agonistas de LHRH y aumenta después del uso de GH a 7.4 cm/año.</p> <p>Pacientes con deficiencia de GH y coexistencia de PPC tienen un pronóstico de talla final pobre. Sin embargo el tratamiento combinado con GH y análogos de LHRH mejora el pronóstico.</p>	<p>Nafarelina (Synarel) $1200\text{-}1600\text{ ug/día}$.</p> <p>Leuprolide (Lupron) 40 ug/kg/día</p>
<p>Conn Michael</p> <p>1991</p> <p>1990</p>	<p>Descripción de la literatura</p> <p>pobre</p>	<p>No especifican</p>	<p>Explicación de GNRH su síntesis , sus características fisiológicas , el patrón de secreción</p>	<p>El uso de administración pulsátil en pacientes con deficiencia de GNRH causa normalización del eje en cambio en pacientes que se da tratamiento prolongado causa supresión del eje por lo que se ha usado para el tratamiento de PPC</p>	<p>Uso de análogos de GNRH aplicación intranasal y aplicación intramuscular.</p>
<p>Boepple y cols</p> <p>1991</p> <p>1985</p> <p>EE.UU.</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>IV (buena-regular)</p>	<p>87 niñas con pubertad precoz central con edad de 6.3 años en promedio.</p>	<p>Edad ósea, esteroides sexuales, velocidad de crecimiento. Gonadotropinas pre y post tratamiento.</p>	<p>Durante 6 años consecutivos se observó secreción completa gonadal y de esteroides sexuales, al igual con disminución de la velocidad de crecimiento de 10 cm años a rangos prepuberales. La velocidad de crecimiento se correlaciono de manera inversa con la edad ósea, este no progresa al estar con tratamiento con análogo.</p>	<p>Análogo de LHRH.</p>

Starceski Philip 1990 1989 EE.UU.	Serie de casos	4 pacientes con hamartomas hipotalámicos asociado con pubertad precoz	Diagnóstico de pubertad precoz con determinación de gonadotropinas, y realización de resonancia magnética.	Reporte de 4 casos con hamartoma hipotalámico, que habían sido sometidos 2 en resección quirúrgica, evaluando el tratamiento con análogos de GNRH. Este tratamiento fue efectivo reduciendo los niveles de LH, FSH y testosterona. La necesidad de realizar una cirugía se debe de reevaluar.	Acetato de leuprolide sin especificar la dosis.
Nelly y Cols 1992 1989 EE UU	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena Regular)	15 sujetos con PPC Edades entre 1.9 y 9.7 años. 13 femeninos 2 masculinos. 2 pacientes femeninas fueron excluidas posteriormente por reacción cutánea en los sitios de inyección del medicamento.	Mediciones de LH post estimulación con LHRH > 10UI/L; además mediciones de estradiol o testosterona, IGF-1, se midieron basales, a los 2 y a los 6 meses de tratamiento.	4 pacientes tuvieron regresión de la pubarca y en un paciente siguió progresando. El promedio de velocidad de crecimiento fue de 5.77 ± 2.0 cm/año. No hubo diferencias entre IGF-1 previo y durante el tratamiento. Niveles de LH, FSH, Estradiol y Testosterona disminuyeron durante el tratamiento.	Acetato de Leuprolide 7.5 mg/mes con promedio de 6-15 mg IM c/4 semanas por 2 años.
Manasco y cols 1993 EE.UU.	Serie de casos malo	3 pacientes PPC: 1 hamartoma 1 irradiación 1 idiopática	Mediciones antropométricas, con realización de resonancia magnética	En los 3 pacientes presentaron abscesos estériles, cultivos negativos. Todos los pacientes induración, dolor, con aumento de volumen, cambios de coloración.	Acetato de leuprolide de depósito 0.2- 1mg kg cada 28 días.
Clemons y cols 1993 1986 EE.UU.	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	10 pacientes pubertad precoz niñas.	Edad ósea, con mediciones de gonadotropinas pre y post después de test de gonadotropinas	Las concentraciones séricas de FSH y LH disminuyeron de manera significativa después de la dosis inicial de 21.8 ± 4.5 a 2.4 ± 0.2 UI/L para FSH y niveles de LH 50.5 ± 11.2 a 5.0 ± 0.8 UI/L y se mantuvieron suprimidas durante el tratamiento. La mejoría de la talla final fue de 3.4cm para todos los pacientes. No efectos adversos se observaron en los pacientes.	Leuprolide de depósito con aplicación mensual.

Ibáñez y Cols 1993 1991 EE UU	Ensayo clínico NO Aleatorizado. IV (Buena Regular)	32 sujetos 11 masculinos 21 femeninos Grupo C: 9 sujetos control prepuberales. 4 masculinos 5 femeninos Grupo D: 10 femeninos y 6 masculinos	Efectos de una única inyección de agonista de GnRH (500 ug sc) contra la inducción de test de GnRH en la medición de FSH y LH	Grupo A > respuesta plasmática de LH después de estimulación de acetato de Leuprolide. Grupo B y C tienen respuestas de LH similares con ambas pruebas. El acetato de Leuprolide puede ser útil para el diagnóstico de PPC.	Acetato de Leuprolide 500 ug SC dosis única.
Brauner y Cols 1992 1994 Francia	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	34 pacientes PPC Las cuales todas femeninas Se agruparon en 2 : Grupo 1 19 Grupo 2 15	Análisis de velocidad de crecimiento en ambos grupos, y talla final Evaluación inicial incluye medición de LH, FSH, estradiol, citología vaginal.	Grupo 1 tratados con análogo tuvieron una talla final mayor que la predicha comprado con el grupo 2 que no recibieron tratamiento. La diferencia entre la talla adulta fue de 6.5cm, las niñas del grupo 2 tuvieron una talla más baja de la talla final predecida.	Grupo 1 recibió Decapeptil análogo de larga duración a 3.75mg cada 25 días con inicio a edad de 7.5 años ± 0.4 años y terminaron a los 10.6 ± .2 años.
Rosenfield y cols 1994 EE.UU.	Opinión de expertos	No especifican	Pacientes con pubertad precoz diagnóstica	El inicio de tratamiento debe de ser antes de los 9 años en los niños con crecimiento testicular y en las niñas antes de los 8 años de edad que presenten crecimiento mamario de manera bilateral, además aquellos que presenten un patrón rápidamente progresivo con deterioro en la talla final	Ninguno
Cacciari y cols 1994 1990 Italia	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	41 pacientes con PPC	Niveles basales de FSH y LH, al igual que después de administración con test de GNRH al igual que medición de estradiol por radioinmunoensayo.	Los niveles de gonadotropinas tras el inicio del análogo suprimen de manera significativa $p < 0.001$. A los tres meses después de tratamiento. El volumen uterino y el volumen ovárico disminuyen. La talla final fue de 159.5 ± 6.1 cm. $p < 0.001$.	Acetato de bruserelina spray nasal 1800 mcg/día dividido en 6 dosis.

<p>Hintz y cols 1992 1990 Estados unidos</p>	<p>Longitudinal regular</p>	<p>13 niñas con PPC 2 niños con PPC</p>	<p>Medidas antropométricas, medición de velocidad de crecimiento, medición de gonadotropinas basal y después de GNRH, con mediciones después de 2 meses y a intervalo de 6 meses una vez iniciado el tratamiento, con determinación de edad ósea.</p>	<p>La progresión puberal disminuyo no se presento menstruación una vez iniciado el tratamiento, con incremento de la talla de 5.77 a 2.0 cm por año, la talla pronostico incremento de la basal 5.52 ± 1.16 cm a los 18 meses. Los niveles de estradiol en las niñas disminuyeron de 3.3 ± 0.6 a 0.60 ± 0.03 ng/dl, al igual de disminución de niveles de LH, estradiol, e IGF-1. En dos niñas se tuvieron reacción cutánea en la piel con formación de un absceso estéril.</p>	<p>Acetato de leuprolide 6 a 15mg IM cada 4 semanas</p>
--	-----------------------------	---	---	--	---

<p>Antoniazzi y cols 1994</p> <p>1990</p> <p>Italia.</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>IV buena regular</p>	<p>40 niñas con PPC</p> <p>Grupo A : 15 pacientes con bruserelina intranasal</p> <p>Grupo B: 15 pacientes con triptorelina</p> <p>Grupo C : 10 pacientes sin tratamiento</p>	<p>Medidas, velocidad de crecimiento, edad ósea, medición de gonadotropinas basales y postestímulo con GNRH. Medidas antropométricas.</p>	<p>Pacientes del grupo A iniciaron tratamiento a edad cronológica 7.7 ±0.9 años, de edad ósea tenía 10.2 ±1.1 años, talla 131.9 ± 5.0 cm.</p> <p>Grupo B la edad cronológica 7.6 ±0.5 años, edad ósea 9.8±1.0 años y talla 133.2 ± 7.6 cm. el diagnóstico de las pacientes del grupo C se realizo cuando tenían 7.2±0.9 años, edad ósea 9.6 ± 2.2 años y talla 130.2 ±8.6cm. La talla en el grupo B (160.6±5.7cm) fue significativamente mayor que el grupo A (153.2±5.0cm: p <0.05).y el grupo C (149.6±6.3cm p <0.01) sin embargo no se observaron diferencias estadísticas entre el grupo A y C. El grupo B tuvo diferencias positivas entre la talla final (160.6.±5.7cm) y la talla blanco familiar (157.6±5.9cm) a contrario en el grupo A y C la talla final fue menor que la talla blanco familiar (155.5±5.3 y 156.4±1.3 cm respectivamente) pero no hubo diferencia estadística con el grupo C p <0.001. El mejor resultado se obtuvo con análogo de depósito y se asocio con niveles más estables de gonadotropinas.</p>	<p>LHRH</p> <p>Subcutánea aplicación diaria</p> <p>Intranasal 35mcgkgdía im. cada 28 días</p> <p>60mcgkg</p>
--	---	--	---	--	--

<p>Pasquino y Cols</p> <p>1995</p> <p>1993</p> <p>Italia</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (buena- Regular)</p>	<p>14 sujetos con PPC + tratamiento con GH</p> <p>10 femeninos</p> <p>4 masculinos</p> <p>14 sujetos con PPC sin tratamiento con GH</p> <p>10 femeninos</p> <p>4 masculinos</p>	<p>Velocidad de Crecimiento en ambos grupos,</p> <p>Medición de edad ósea por Greulich y Pyle.</p> <p>Mediciones de LH, FSH, estradiol y testosterona</p>	<p>Reducción del tamaño de ovarios en ambos grupos.</p> <p>Valores de testosterona y estradiol se redujeron después de iniciar el tratamiento con análogos de LHRH</p>	<p>Depot-triptorelina 100 ug/kg cada 21 días.</p> <p>GH 0.3 mg/kg/semana</p>
<p>Ecketer Kathryn y colaboradores</p> <p>1995</p> <p>1996</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Ensayo clínico No aleatorizado</p> <p>IV buena- regular</p>	<p>22 pacientes niñas con sospecha diagnóstica de PPC</p>	<p>Tanner mamario, desarrollo puberal, edad ósea utilizando Greulich and Pyle,</p> <p>Administración de GNRH subcutáneamente con medición después de 40 minutos de LH, después de dos semanas administración IV de GNRH con medición a los 0 30 40 y 60 minutos de LH</p>	<p>El pico de LH después de administración IV fue idéntica a la subcutánea, con una correlación significativa (r 0.88), el diagnóstico de PPC se hizo con una LH mayor de 8UI/L.</p>	<p>GNRH 100mcg subcutáneas o intravenosa.</p>
<p>Adan y Cols</p> <p>1996</p> <p>1994</p> <p>Francia</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (Buena- Regula)</p>	<p>24 pacientes con Deficiencia de GH y PPC</p> <p>15 femeninos</p> <p>9 masculinos</p>	<p>Medidas Antropométricas</p> <p>Velocidad de Crecimiento en ambos grupos,</p> <p>Medición de edad ósea por Greulich y Pyle.</p> <p>Mediciones de LH, FSH, estradiol y testosterona.</p> <p>Niveles de GH post estimulación con 2 diferentes pruebas.</p>	<p>Aumento de la velocidad de crecimiento con el uso combinado de análogo de LHRH y GH, además de disminución de los niveles de gonadotropinas, estradiol y/o testosterona con el tratamiento</p>	<p>Decapeptyl 3.75 mg IM cada 24-26 días.</p> <p>GH 0.4-0.6 U/kg/ semana con aplicación diaria 6 días a la semana.</p>

<p>Witchel Selma y cols 1996 1994</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)</p>	<p>18 pacientes con PPC niñas</p>	<p>Medidas antropométricas, edad ósea, velocidad de crecimiento, evolución de gonadotropinas basales y post prueba de estimulación. Medición urinaria de gonadotropinas a las 24 horas.</p>	<p>El uso de análogos causó supresión adecuada del eje hipotálamo gonadal, con disminución de los niveles urinarios con relación entre lo sérico y urinario en 68%. La sensibilidad y la especificidad de determinación urinaria de LH detecto de manera inadecuada la supresión en 75% y 64% respectivamente. Las determinaciones urinarias de FHS la sensibilidad y la especificidad 90% a 28% respectivamente. La toma de una sola colección urinaria tiene falla en la sensibilidad y especificidad para monitorización de la supresión del eje.</p>	<p>GNRH cada 28 días, el rango de la dosis 2.5-10mg/ inyección.</p>
<p>Galluzi y cols 1998 1996 Italia</p>	<p>Longitudinal</p>	<p>22 niñas con PPC edad 7.32±1.06 11 niños con PPI edad 7.61±0.84</p>	<p>Medidas antropométricas Edad ósea, velocidad de crecimiento, gonadotropinas basales y post estimulación con LHRH, esteroides sexuales, DHEAS, GH IGF-1</p>	<p>Al final del tratamiento se observó un incremento en la talla pronostico final en ambos sexos, con mayor ganancia en cm. en los hombres. Al año de suspensión los niños mejoraron la velocidad de crecimiento a diferencia de las niñas. La z final fue mejor en los niños (0.13±0.91) y las niñas (-0.62±0.88) p<0.05. Los niveles de estradiol y testosterona se encontraron disminuidos durante el primer año de tratamiento. El pico de GH y de IGF-1 no cambio en ninguno de los dos sexos</p>	<p>Análogo de GNRH IM cada 28 días.</p>

<p>Feuillan y Cols</p> <p>1998</p> <p>1993</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (Buena-Regula)</p>	<p>18 niñas con pubertad precoz secundaria a Hamartomas Hipotalámicos.</p> <p>32 niñas con pubertad precoz idiopática.</p> <p>Edades entre 3.1-10.3 años</p> <p>14 niñas premenárquicas normales</p>	<p>Medición de LH, FSH y estradiol basales y posterior a 1 año de tratamiento.</p> <p>Medición de edad ósea.</p> <p>Ultrasonido pélvico para medición de volumen ovárico.</p>	<p>Niveles de LH fueron más altos en las niñas con pubertad precoz secundaria a Hamartomas que en aquellas con pubertad precoz idiopática.</p> <p>Niveles de FSH, LH y estradiol estuvieron en rangos prepuberales después de iniciar tratamiento.</p> <p>El volumen ovárico promedio fué mayor en niñas con hamartomas que en las que presentaron pubertad precoz idiopática al final del tratamiento.</p>	<p>Deslorelina 4-8 ug/kg/día o histrelina 10 ug/kg/día y fueron observadas a los 1,2,3,4 y 5 años de tratamiento</p>
<p>Paterson y Cols</p> <p>1998</p> <p>1996</p> <p>Inglaterra</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (Buena-Regular)</p>	<p>12 niñas con pubertad con pubertad precoz (antes de los 8 años) o pubertad temprana (entre los 8 y 10 años)</p>	<p>Medidas auxológicas, etapa puberal, ultrasonido pélvico a las semanas 0, 4, 8,10 y 12 (primer ciclo); y semanas 8,10 y 12 (segundo ciclo) para evaluar el requerimiento de la frecuencia de las aplicaciones del medicamento.</p>	<p>Un control satisfactorio se obtuvo en 8 pacientes y 3 pacientes requirieron aplicaciones más frecuentes. Una paciente fue sacada del estudio por progresión de la pubertad y cambios en el humor.</p> <p>El promedio de velocidad de crecimiento fue de 4.5 cm/año (3.1-6.6 años) comparados con 6.5 cm/año.</p>	<p>Goserelina (Zoladex) 10.8 mg C/12 semanas SC</p>
<p>Back Jensen Y cols</p> <p>1998</p> <p>1996</p> <p>Dinamarca</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>IV (buena – regular)</p>	<p>33 niñas con PPC</p>	<p>Medidas antropométricas, ultrasonido pélvico y ovárico antes y después del tratamiento, con cálculo de los volúmenes, tamaño y presencia folicular.</p>	<p>En el 50% de la pacientes al diagnóstico del PPC el útero y los ovarios se encontraron aumentados de tamaño, a los tres meses de tratamiento estos disminuyeron de manera significativa a tamaño acorde con la edad de la paciente $p < 0.01$. Ninguno de los pacientes presento ovarios poliquísticos durante el tratamiento.</p>	<p>Decapetilo depot 75mcgkg cada 4 semanas</p>

Pasquino y Cols 1998 1996 Italia	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena-Regula)	10 sujetos con pubertad precoz sin tratamiento con GH 10 sujetos con pubertad precoz con tratamiento con GH	Velocidad de crecimiento. Medidas auxológicas	Velocidad de crecimiento en Grupo de pacientes tratadas con análogos de GnRH + GH fue de 7.9 ± 1.1 cm/año. Velocidad de crecimiento en grupo tratados con GnRH sólo fue de 1.6 ± 1.2 cm/año	Triptorelina Depot 100 ug/kg/21 días GH 0.3 mg/kg/sem
Brito y cols 1999 1998 Brasil	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	8 pacientes: 3 niños 5 niñas Todos con pubertad precoz secundaria a hamartoma	Medidas auxológicas, resonancia magnética, examen físico, edad ósea	Todos los pacientes recibieron tratamiento con análogo, la duración del tratamiento fue de 2.66 a 8.41 años, en 7 pacientes hubo regresión de los datos clínicos, supresión de los niveles hormonales, y mejoría de la talla final y de la talla pronostico.	Acetato de leuprolide, goserelina y triptorelina.

<p>Oostdijk y cols 1991</p> <p>1989</p> <p>Alemania</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>IV Buena - regular</p>	<p>19 pacientes con PPC: 14 niñas 5 niños</p>	<p>Medias antropométricas, con medición de edad ósea, medición de gonadotropinas, basales y después de estimulación con GNRH al igual que mediciones después de finalizar el tratamiento de edad ósea, velocidad de crecimiento niveles de IGF-1 y Gh</p>	<p>Después de 3 años de tratamiento la velocidad de crecimiento se estabilizó a 4 cm por año, la talla pronostico incremento de 158.9 ± 6.8 cm a 164.9 ± 6.6 en niñas $p < 0.01$. Y 174.4 ± 185.5 a 184.3 ± 17.1 cm en niños $p < 0.05$. La menstruación se presentó después de 9.8 ± 3.7 meses, la velocidad de crecimiento incremento después de 6 meses de suspendido el tratamiento de 3.6 a 5.4 cm por año y fueron mayores que los encontrados antes del tratamiento pero después de 6 meses disminuyó la velocidad. De manera concomitante se inicio tratamiento con Gh en pacientes con una velocidad de crecimiento de 3.2 a 3.6 cm por año después de 3 años de tratamiento con triptorelina, antes de iniciar tratamiento se obtuvieron mediciones de GH con niveles subnormales en respuesta a Test de provocación con arginina, con mejoría de la talla fina utilizando ambos tratamiento con respecto ante un solo.</p>	<p>Triptoerlina por 4 años y Gh en algunos pacientes.</p>
---	---	---	---	--	---

Oerte y cols 1998 1996 EE.UU.	Ensayo clínico No aleatorizado IV (Buena – Regular)	20 niñas con pubertad precoz	Monitorización de niveles de gonadotropinas y de estradiol mediante técnica de RIA.	Las pacientes recibieron deslorelina por 9 meses a dosis diferentes con medición de estradiol observando que los niveles de estradiol fueron de 16.7 ± 6.1 , 7.9 ± 1.6 y 6.5 ± 0.7 pmol/L a dosis de 1, 2 y 4 mcg/kg/día respectivamente con una $p < 0.001$. La dosis mas alta de supresión de los niveles de estradiol fue de 0.07pmol/l	Desloreina por 9 meses a dosis de 1, 2, y 4 mc/kg/día.
Maesaka y Cols 1998 1996 Japón	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena-Regula)	23 femeninas con pubertad precoz central. Grupo 1: 7 tratadas con buserelina intranasal. Grupo 2: 7 con inyecciones diarias de buserelina. Grupo 3: 9 con inyecciones de depósito cada 28 días.	Mediciones de LH, FSH y estradiol urinarios.	Grupo 1: niveles de gonadotropinas aumentaron y se mantuvieron así por un largo tiempo y también los niveles de Estradiol. Grupo 3: después de la primera inyección los niveles de gonadotropinas urinarias aumentaron, pero menos el estrógeno. Los quistes ováricos fueron más grandes en el grupo 1 que en el grupo 3.	Grupo 1: (acetato de buserelina) 900 ug/día 3-6 veces. Grupo 2: Buserelina 10 ug/kg/día una o dos veces) Grupo 3: Buserelina MP 35 ug/kg/dosis.
De Brito y Cols 1998 1991 Brasil	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena-Regular)	8 sujetos con pubertad precoz secundaria a Hamartomas Hipotalámicos. 5 masculinos 3 femeninos	Medidas antropométricas. RMN. Niveles de Gonadotropinas, estradiol o testosterona y DHEAS	Disminución de los niveles de gonadotropinas, estradiol o testosterona a niveles prepuberales. El tamaño del Hamartoma se mantuvo entre 8 y 15 mm	Duración del tratamiento 2.66 a 8.41 años.

Werber y Cols 1998 1991 EE UU	Serie de Casos VIII (Pobre)	10 masculinos con pubertad precoz	Medidas antropométricas. Edad ósea	El tratamiento a largo plazo con espironolactona, testolactona y después de pubertad precoz el uso de deslorelina normaliza la velocidad de crecimiento y edad ósea y mejora la talla fina en pacientes con pubertad precoz limitada a los varones familiar.	Espironolactona 5.7 mg/kg/día Testolactona 40 mg/kg/día Por al menos 6 años Deslorelina 4 ug/kg/día iniciado 2.6 ± 1.3 años después de espironolactona y testolactona.
Galluzi y cols 1998 1996 Italia	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena-regular)	22 niñas con PP idiopática			
Lawson y Cols 1999 1996 Canadá	Serie de Casos VIII (Pobre)	11 sujetos con pubertad precoz 9 femeninos 2 masculinos	Medidas antropométricas. Edad ósea Niveles de Gonadotropinas, estradiol o testosterona	Disminución de los niveles de gonadotropinas, estradiol o testosterona a niveles prepuberales. La edad ósea progresó más lentamente	Lupron Depot 7.5 mg/mes durante 2-36 meses
Arrigo y Cols 1999 1989 Italia	Serie de Casos VIII (Pobre)	71 pacientes femeninos con pubertad precoz	Medidas Antropométricas Niveles de FSH Edad ósea	Desaceleración de la edad ósea y la velocidad de crecimiento durante la terapia. Las pacientes tratadas tuvieron su talla final dentro del promedio de su talla blanco familiar	Decapeptil Depot 60 ug/kg/IM cada 28 días.
Cassio y Cols 1999 1997 Italia	Ensayo Clínico Aleatorizado II (Adecuada)	46 niñas con pubertad precoz divididas en dos grupos: Grupo 1: (n=23) tratadas con triptorelina IM 3.75mg cada 4 semanas. Grupo 2: (n=23) Sin tratamiento Edades entre 7.5-8.5 años	Medidas antropométricas. Velocidad de Crecimiento	La menarca se presentó más tardía en el grupo 1 que en el 2, el promedio de velocidad de crecimiento antes y después de la menarca fue similar en ambos grupos. La talla final fue similar en ambos grupos.	Triptorelina Depot 3.75 mg cada 4 semanas

Grimbizis y Cols 1999 1992 Grecia	Estudio Prospectivo	56 pacientes con hiperplasia endometrial divididas en dos grupos: Grupo 1: (n=39) con hiperplasia simple. Grupo 2: (n=14) con hiperplasia compleja. Grupo 3: (n=3) hiperplasia compleja atípica.	Histología endometrial	Regresión de la hiperplasia en 32 (86.5%) de las 39 pacientes del grupo 1 y 12 (85.7%) de las 14 del grupo 2. Persistencia de la hiperplasia compleja se observó en e de las 39 pacientes del grupo 1; y en una paciente del grupo 2. en el grupo 3 ninguna de las tres pacientes tuvo una histología endometrial normal después del tratamiento	Triptorelina 3.75 mg cada 4 semanas por 6 meses.
Feuillan y Cols 1999 1996 EE UU	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena- Regular)	12 niñas con Síndrome de McCune-Albright con pubertad precoz por quistes ováricos	Velocidad de Crecimiento Frecuencia de las menstruaciones Edad ósea Ultrasonido pélvico Niveles de estradiol, LH, FSH	Disminución en los niveles de estradiol, volumen ovárico, frecuencia de las menstruaciones, velocidad de crecimiento y maduración ósea.	Testolactona 40 mg/kg/día dividido 4 veces al día
Walvoord y cols 1999 Estados Unidos	Ensayos clínicos no aleatorizados V regular	Diversos estudios	Mediadas antropométricas, evaluación del eje hipotálamo hipofisiario gonadal antes y después de tratamiento. Predicción de la talla, medición de IGF-1 , Gh con prueba de estimulación	Algunos pacientes muestran al iniciar tratamiento con análogos desaceleración en la velocidad de crecimiento con disminución de los niveles de GH e IGF-1, por lo que se inicia tratamiento mejorando la talla final predicha.	Análogo de GNRH y GH.
Kohn Brenda y cols 1999 1989 Estados Unidos	Opinión de autoridades expertas VII pobre	509 pacientes: 139 con pubertad precoz diagnosticada. 82% con deficiencia de GH 370 pacientes no tenían pubertad precoz. 200 pacientes con pubertad precoz que solamente tratados con GH sin GNRH.	Mediciones antropométricas, niveles de IGF-1 IGBP3 evaluación completa del eje hipotálamo gonadal tras estimulación con LHRH, prueba para evaluación de deficiencia de GH.	En pacientes con pubertad precoz y déficit de GH se predijo la talla final en pacientes que recibieron tratamiento con análogo de GNRH y GH, estos alcanzaron una talla mayor significativamente a la de los pacientes que no tenían pubertad precoz (5.4 + 4.3 cm) y sin pubertad precoz (3.0 + 6.1 cm) en los niños lograron hasta 7 cm mas de los predicho agregando GH	GH y análogo de GNRH (leuprolide)

Bouvattier y cols	Ensayo clínico no aleatorizado	30 niñas con PPC (9.4±0.1 años) Grupo 1: 20 niñas con tratamiento Grupo 2 : 10 niñas sin tratamiento	Datos auxiológicos, datos clínicos, ultrasonograficos, edad ósea mayor 10.9 años	La talla al inicio fue de 135.2±4.3cm (0.6sd) en el grupo 1, 136.1±4.2 (0.8sd) en el grupo 2, con talla blanco 157.6±4.3cm en el grupo 1 y 157.8±4.7cm en el grupo 2 con talla pronóstico 154.1±3.9cm y 155.2±3.7cm. La talla final en las pacientes que recibieron tratamiento vs. Las que no fue 157.6±4 cm. 156.1±5.3cm respectivamente.	Triptorelina 3.75mg IM cada 4 semanas por 2 años
1999	IV (buena – regular)				
1992					
Francia					

<p>Klein 1999 1997 EE UU No. 19</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado II Adecuada</p>	<p>46 sujetos con SPW (5-16 años) 24 masculinos 22 femeninos Los 46 recibieron tratamiento con GH (1mg/m2/día) por 24 meses; luego fueron aleatorizados en 3 grupos recibiendo dosis diferentes.</p>	<p>Niveles de IGF-1, Osteocalcina, Procolágeno tipo I. Perfil de lípidos. Pruebas de Tolerancia a la glucosa. Medidas antropométricas. Niveles estimulados de GH <10ng/ml</p>	<p>La velocidad de crecimiento promedio antes del tratamiento fue de 4.7 ± 2.2 cm/año. Niveles de IGF-1 pretratamiento promedio 127 ± 68 ng/dl. Pacientes dosis (0.3 mg/m2/día) crecieron 3.7 ± 1.9 cm/año; porcentaje de grasa corporal $49 \pm 5.0\%$; colesterol total 176 ± 51 mg/dl; osteocalcina 9.5 ± 4.3 nmol/l; procolágeno 288 ± 79 ug/l. Pacientes dosis (promedio) Crecieron 5.3 ± 2.8 cm/año; porcentaje de grasa corporal $43.1 \pm 8.6\%$; colesterol total 167 ± 31 mg/dl; osteocalcina 11.2 ± 5.9 nmol/l; procolágeno 317 ± 150 ug/l Pacientes dosis (altas) crecieron 6.5 ± 3.1 cm/año; porcentaje de grasa corporal $39.1 \pm 10.2\%$; 153 ± 30 mg/dl; osteocalcina 11.7 ± 5.7 nmol/l; niveles de procolágeno 403 ± 205 ug/l El porcentaje de masa grasa disminuyó marcadamente en los primeros 12 meses de tratamiento. Mejoría en la actividad física después de 24 meses de tratamiento. 9% de los pacientes con niveles de glucosa postprandial entre 130-144 mg/dl y 18% con niveles de insulina postprandial >60 mU/</p>	<p>Dosis de 1mg/m2/día en los 46 sujetos por 24 meses. Luego de 24 meses adicionales Dosis 0.3mg/m2/día (n=14) Dosis 1mg/m2/día (n=18) Dosis 1.5mg/m2/día (n=14)</p>
---	---	--	--	--	---

Carel y Cols 1999 1973-1978 Francia	Ensayo Clínico NO Aleatorizado IV (Buena- Regular)	64 sujetos con pubertad precoz central 58 femeninos 8 masculinos	Medidas antropométricas. Velocidad de Crecimiento	La talla final se mantuvo dentro de la talla blanco familiar en las niñas tratadas	Triptorelina
Bouvattier y Cols 1999 1989 Francia	Ensayo Clínico Aleatorizado II Adecuada	30 niñas con pubertad precoz central, divididas en 2 grupos, con edades entre 8.4 y 10 años. Grupo 1: 20 pacientes con tratamiento. Grupo 2: 10 niñas sin tratamiento.	Medidas antropométricas. Edad ósea. Ultrasonido pélvico	Promedio de talla para el Grupo 1 fue de 135.2 ± 4.3 cm. Promedio de talla para el Grupo 2 fue de 136.1 ± 4.2 cm. Aunque los análogos de LHRH retrasan la maduración ósea y sexual, no tienen efectos a largo plazo y la talla final es similar en ambos grupos.	Triptorelina 3.75mg cada 28 días IM
Heger y Cols 1999 1992 Alemania	Ensayo Clínico NO aleatorizado retrospectivo V (Regular)	50 mujeres jóvenes con edades entre 12.9-23.4 años	Medidas antropométricas Densitometría ósea Niveles de gonadotropinas	78% de las pacientes alcanzaron la talla blanco familiar. La densidad mineral ósea estuvo dentro de límites normales. El índice de masa corporal antes y después del tratamiento sin diferencias importantes.	Triptorelina 3.75mg cada 28 días IM por 4.4 ± 2.1 años.
Klein 1999 1996 EE UU	Series clínicas sin grupo control. VIII Pobre	20 niñas con pubertad precoz 10 de ellas iniciaron la pubertad antes de los 5 años de edad. 13 de las 20 con edad ósea avanzada más de 2 años con respecto a su edad cronológica.	Medidas antropométricas Niveles de gonadotropinas Ultrasonido pélvico	No todos los niños con aparente pubertad precoz deben ser tratados	No especifican
Lee 1999 1997 EE UU	Opinión de autoridades respetadas VIII Pobre	No especifican	Medidas antropométricas Niveles de gonadotropinas Ultrasonido pélvico	Los tratamientos de elección son los análogos de la LHRH	No especifican

Root 2000 1997 EE UU	Opinión de autoridades respetadas VIII Pobre	No especifican	Medidas antropométricas Niveles de gonadotropinas Ultrasonido pélvico	Los tratamientos de elección son los análogos de la LHRH	No especifican
Oerter y cols 2001 1995 Holanda	Longitudinal IV Buena a Regular	98 niños 18 niños 80 niñas	Medidas antropométricas , velocidad de crecimiento, edad ósea, niveles de gonadotropinas	Se inicio tratamiento a los 5.3 ± 2.1 años en un promedio de 6.1 ± 2.5 años. La talla final en promedio fue de 159.8 ± 7.6 cm en niñas que fue significativamente mayor de la talla pronosticada antes del tratamiento 149.3 ± 9.6 cm pero menor de la talla blanco familiar 163.7 ± 5.6 . En los niños el promedio de talla 171.1 ± 8.7 cm que fue mayor de la talla pronostico 156.1 ± 4.2 cm pero menor que la talla blanco familiar 178.3 ± 5.2 cm. Sin embargo en 21 niños la talla se excedió de la blanco familiar. La talla final se correlaciono de manera positiva con la duración de tratamiento ($p < 0.01$), con talla media parenteral ($p < 0.001$) la talla predicha al inicio del tratamiento ($p < 0.001$) y la velocidad de crecimiento ($p < 0.001$) y se correlaciono de manera inversa con la edad del inicio del tratamiento, la edad ósea, al final del tratamiento. ($p < 0.001$)	Deslorelina 4mcg/kgd sc o histerelina 4-10mcg/kgd.

Lazar y cols 2001 2000 Israel	Ensayo clínico no aleatorizado IV (buena – regular)	81 niños con pubertad precoz central: 27 pubertad precoz verdadera. 54 con pubertad precoz temprana	Mediadas antropométricas, análisis y pronostico de talla final Edad ósea de mano no dominante ,	Los niños con pubertad acelerada tenían niveles más elevados de testosterona, la talla final fue mejor que en los pacientes no tratados, la predicción de la talla fue sobrestimada $p < 0.001$.	Análogo de GNRH no especifican dosis ni cual
Roth y cols 2001 2000 Alemania	Ensayo clínico no aleatorizado IV (Buena – regular)	5 grupos prepubertades /peribuberales 25- 36 días de edad postnatal	Inicio de la pubertad con examinación vaginal, expresión de los niveles de GNRH receptor usando PCR.	La expresión de GNRH en el área preoptica no tuvo diferencias significativas en los pacientes que recibieron tratamiento en lo grupos que recibieron antagonistas de GNRH. GNRH no se detecto en el útero de las ratas con PCR. Los receptores de GNRH.	Cetrorelix antagonista a dosis 10-100mcgkgdia o placebo o triptorelina 10mcgkgdia.
Partsh 2001 1999 Alemania	Opinión de expertos	No especifican	Hallazgos clínicos. Prueba de estimulación con análogo de GNRH , estudio ultrasonografico	La contaminación alimenticia por estrogenotes importante pero el riesgo de adquirir pubertad precoz es baja.	Análogo de GNRH.

Lazar y cols 2000 1980 Israel	Estudio longitudinal	126 niñas: 63 tratadas con análogos de GNRH con Tanner 3 por 2- 4 años. 63 no tratados	Hallazgos clínicos , sonograficos,	Las niñas que se les dio GNRH tuvieron un curso más prolongado puberal, comparado con los que no recibieron tratamiento que tuvieron un curso rápido (4.7 ± 0.4 vs. 2.45 ± 0.4 años, ($p < 0.001$)). después del tratamiento la talla final fue mas significativa en el grupo que recibió tratamiento vs el no tratado ($p < 0.001$), y la presentación de la menarca fue (12.8 ± 0.6 vs 10.8 ± 0.5). la talla final en centímetros alcanzada fue de 10.4 ± 2.7 vs 11.2 ± 3.1 cm . el peso que se alcanzo fue mayor en las pacientes que recibieron tratamiento ($p < 0.0016$) Al final las pacientes que recibieron tratamiento vs las que no mostraron diferencia significativa en la talla final.	Análogo de GNRH 1.5 -3.0 mcg kg a dosis máxima 3.75mg cada 4 semanas IM.
Lampit y cols 2002 Israel	Estudio clínico no aleatorizado IV (buena – regular)	13 niñas con pubertad precoz central se dividieron en dos grupos Grupo 1: agonista de GNRH con dosis de estrógeno 8mcg y grupo 2 solamente GNRH agonista.	Medidas antropométricas. Edad ósea, niveles de gonadotropinas, velocidad de crecimiento.	El grupo 2 disminuyo su velocidad de crecimiento de 2.0 ± 1.4 a -1.6 ± 1.2 comparado con el grupo1 que mantuvieron su velocidad de crecimiento 1.3 ± 1.5 SD. En el grupo 1 la relación de cambios edad ósea/edad cronológica disminuyo de 1.2 ± 0.7 a 0.75 ± 0.3 y en el grupo 2 disminuyo de 0.6 ± 0.3 y 0.4 ± 0.2 ($p < 0.05$) durante el primer y segundo año de tratamiento respectivamente.	Análogo de GNRH a 3.75mg cada 28 días IM Estrógeno (premaril) 8mcg.

Jean – Claude Carel y cols 2002 2000 Francia	Estudio clínico no aleatorizado IV (Buen- regular)	44 niños 40: niñas 4: niños	Medidas antropométricas, edad ósea, niveles gonadotropinas, crecimiento uterino de 36mm, niveles de testosterona mayores de 1.7nmol (litro en niños, respuesta puberal de GNRH, con pico de LH mayor de 5 UI/litro, niveles de leupolide.	Se midieron niveles plasmáticos de leuprolide cada 30 días y se observo que se mantuvieron estables después de 60 días, al administrar cada 3 meses las reacciones adversas observadas fue intolerancia local en 10 casos de 86 inyecciones el 12%, se observo que con aplicación trimestral hubo una adecuada inhibición del eje de gonadotropinas en el 95% de los pacientes con pubertad precoz después de 6 meses de tratamiento.	Análogo de GNHR 11.25 mg cada 3 meses.
Partsch y cols 2002 2001 Alemania	Revisión de la literatura	No especifican	230 artículos de toda parte del mundo desde 1976 a 2002	Análisis de la literatura sobre el uso de manejo de la pubertad precoz.	
Inge y cols 2002 2001 Holanda	Longitudinal VI (regular)	47 pacientes 5 niños, 42 niñas. Con pubertad precoz	Medidas antropométricas, medición de composición corporal, densidad mineral ósea durante y después del tratamiento con GNRH.	Medición de columna lumbar, medición de la densidad ósea lumbar, no se mosto diferencia significativa entre el inicio de análogos de GNRH y al final.	Agonista de GNRH 3.75mcg IM cada 4 semanas.

Bhatia Surushi y cols 2002 2001	Estudio clínico no aleatorizado IV (bueno-regular)	14 pacientes niñas	Medidas antropométricas, medición de gonadotropinas con estimulación de análogo de GNRH de manera subcutánea, IV , IM	Niveles séricos de leuprolide de LH y FSH aumentan de manera rápida depuse d la inyección inicial a los 30 a 120 minutos, los niveles de LH incrementan de 2.1 mluml a nivel basal con incremento de 27.5 mUI/ml a los 45 minutos y FSH con incremento 5.2 a 16.5 mUI/ml , después de tres meses de tratamiento las mediciones de Lh fueron después de tratamiento 0.83 mUI/ml similar a los que se había observado con inyección intravenosa o subcutánea de análogo liberador de gonadotropinas	Leuprolide de depósito a 3.75mg a 15 mg.
Salerno y cols 2002	Opinión de expertos Regular	22 pacientes niñas con PPC.	medición de gonadotropinas antes del tratamiento y a las 12 horas depuse de inyección del análogo	Una sola medición después de 12 horas de aplicación de análogo se observa adecuada supresión con monitorización de los niveles de estradiol, se logra observar una adecuada supresión del eje.	Triptorelina de larga duración.
Arrigo y cols 2004 2002 Italia	Ensayo clínico no aleatorizado IV (bueno – regular)	101 niñas con PPC	Esteroides gonadales basales y post estimulación con mediciones después del tratamiento.	Al inicio del tratamiento el 23.8% de las niñas tenían un IMC que excedía 2 SD y se clasificaron como obesas, durante el tratamiento la prevaecía de obesidad disminuyo y solamente 4% de las pacientes continuaron con obesidad al final del tratamiento	Decapeptilo 60mcgkg cada 28 días IM.

Hirsch Harry 2005 2002 Israel	Estudio longitudinal VI (regular)	11pacientes con pubertad precoz central con media de 6 y medio años.	Medidas antropométricas , test de estimulación con GHRH con medición de LH Y FSH , todos los sujetos previamente recibieron tratamiento con análogo de depósito	A 6 niñas se les dio seguimiento por 15 meses (grupo 1) el grupo 2 se les dio por 9 meses y se removió después de este tiempo con nueva inserción de uno nuevo. En las niñas se observo regresión de las características sexuales con ausencia de progresión de la edad óseas , los niveles de gonadotropinas se suprimieron basales y después de estimulación al igual que los niveles de estradiol	Implante histerelina contiene 50mg de hidrogel, con un promedio de 65mcg/día.
Toshiaki Tanaka 2005 1989 Japón	Estudio longitudinal VI regular	76 niños: 63 niñas y 13 niños.	Medidas antropométricas, con evaluación de características sexuales, edad ósea, velocidad de crecimiento , respuesta puberal de LH y FSH con test de GNRH , relación de LH/FSH, velocidad de crecimiento	Se evaluaron a las niñas por una duración de tratamiento de 3.8 ± 2.0 y 4.1 ± 2.5 años con un seguimiento por tratamiento de 3.5 ± 1.3 años y 2.6 ± 1.1 años para niñas como para niños respectivamente. La talla fina 154.5 ± 5.7 cm. para niñas y para niños 163.2 ± 13.0 cm. En 90.9%. La menarca ocurrió después de suspender el tratamiento en el 96.8%. Al suspender el tratamiento también hubo normalización de los niveles de testosterona y estradiol.	Análogo de GNRH a dosis 10, 30 o 90mcgkg cada 4 semanas de manera subcutánea.
Carel Jean Claude y cols 2006 2005 Francia	Ensayo clínico no aleatorizado VI (buena . regular)	64 pacientes con pubertad precoz 54 niñas edad menor de 8 años 10 niños edad menor de 9 años	Medidas antropométricas, respuesta puberal de LH con estimulación con GNRH, edad ósea avanzada mayor de 1 año, crecimiento uterino mayor de 36 mm y niveles de testosterona 0.5ng/ml, mediciones de LH, FSH y estradiol a los 3, 6 y 12 meses	El pico de LH menor de 3IU/L se encuentro en 53 de 62 pacientes (85%), los niveles de FSH y esteroides sexuales disminuyeron de manera significativa, con regresión de las características sexuales. Con mediciones a los 3 y 12 meses.	Triptorelina de depósito cada 3 meses con 11.25mg

<p>Vottero Alexandra 2006</p> <p>2004</p> <p>Italia</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>VI (buena- regular)</p>	<p>20 pacientes ; 10 pacientes con oxandrolona y análogo de GNRH 10 pacientes con análogo de GNRH únicamente.</p>	<p>Medidas antropométricas, velocidad de crecimiento, edad ósea</p>	<p>La talla final de los pacientes tratados con análogos mas oxandrolona fue significativamente mejor que la talla que se había pronosticado (162.2 ±2.3 vs. 154.8±1.9 (p<0.05). Los pacientes que recibieron tratamiento con análogo únicamente tuvieron una talla pretratamiento similar a la pronostico (151.9± 1.2 vs 156.6±1.4cm (p<0.005). No se observaron efectos adversos con la terapia combinada</p>	<p>Leuprorelina 3.75mg IM cada 28 días y oxandrolona 0.06mg/kgd</p>
<p>Badaru y cols 2006</p> <p>2005</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p>VI(buena- regular)</p>	<p>30 pacientes: 24 niñas 6 niños</p>	<p>Medidas antropométricas, niveles de gonadotropinas basales y post estimulación. Con medición de LH después de iniciados el tratamiento a las 12 semanas después</p>	<p>Los niveles de LH y FSH fueron significativamente mayores durante el tratamiento con 3.75mg y 11.25mg cada 3 meses comparado con 7.5mg.</p>	<p>Acetato de leuprolide 7.5-15mg</p>

BIBLIOGRAFIA

1. ¹ Arey L : Development of the female reproductive system, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders , 1974.
2. Schwanzel- Furukuda M, Jorgerson K , Bergen H, et al : Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocrin Rev* 1992, 13:623.
3. Tapanainen J, Koivosto M, Vihko R, et al : Enhance activity of the pituitary- gonadal axis in premature human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52: 235.
4. Raisman G, Field P: Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res* 1973, 54:1,.
5. Gulyas B, Hodgen G, Tullner, et al: Effects of fetal or maternal hypophysectomy on endocrine organs and body weight in infant rhesus monkeys: With particular emphasis on oogenesis. *Biol Reprod* 1977 16: 216,.
6. Conte F , Grumbach M , Kaplan S, et al : Correlation of luteinizing hormone releasing factor induced luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in gonadal patients: Relation to restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50:163.
7. Winter J, Fauman C: Pituitary – gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res* 1973 7 : 948, .
8. Bourguignon J- P, Hoyoux C , Reuter A, et al : Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone releasing hormone like material and gonadotropins at different stages of life . *J Clin Endocrinol Metab* 1979 48:78 .
9. Rifkind A, Kulin H, Ross G : Follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the urine of prepubertal children . *J Clin Invest* 1967, 46: 1925.
10. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S: Gonadotropin –releasing girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1074.
11. Mitamura R, Yano K, Susuki N , et al : Diurnal rhythms of luteinizing hormone , follicle stimulating hormone , testosterone and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1074.
12. Pescovitz O, Comité F, Cassorla F, et al : True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ,58:857.
13. Wilson ME, Tanner JM : Somatostatin analog treatment slows growth and the tempo of reproductive maturation in female rhesus monkeys . *J Clin Endocrinology*,1996, 137: 3717.
14. Simmons K, Greulich W: Menarcheal age and height , weight, and skeletal age of girls age 7 to 17 years. *J Pediatr* 1943, 22:518, .
15. Boyar R , Finkelstein J, David R , et al : Twenty two patterns of plasma luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in sexual precocity. *N England J Med* 1973, 289:282.
16. Tanner J, Whitehouse R: a note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 , 41: 788.
17. Andrelli F, Hanaire – Broutin H , Lavilla M, et al . Normal reproductive function in leptin deficient patients with lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85 :715.
18. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N et al Accelerated puberty and late onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000, 105:749
19. Reiter R : The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980 1:109.
20. Bucholtz DC, VidaWNS, Herbosa CG et al . Metabolic interface between growth and reproduction: Pulsatile luteinizing hormone secretion is depending on glucose availability. *Endocrinology* 1996, 137:601
21. Rosenfield RL, Fang VS : The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teenagers. *J Pediatr* 1974, 85:830.
22. Terasawa E, Noonana J, Nass t, Loosse M : Posterior hypothalamic lesion advance the onset of puberty in the female rhesus monkey. *Endocrinology* 1984, 115:2241.
23. Claypool LE , Kasuya E, Sayito Y et al : N- Methyl. D, l- aspartate induces the release of luteinizing hormone in the prepuberal and puberal female rhesus monkey as measured by in vivo push – pull perfusion in the stalk- median eminence. *Endocrinology* 2000, 141:219.
24. Krsmanovicl , Stojilkovic SS, Catt KJ: Pulsatile gonadotropin releasing hormone release and its regulation . *Trends Endocrinol Metab* 1996, 7: 56.

25. Roy D Angelini NL , Belsham DD: Estrogen directly represses gonadotropin releasing hormone gene expresión in estrogen receptor alfa y ERb expressing GT1-7 GnrH neurons. *Endocrinology* 1999 140:5045.
26. Turgeon JL Warning DW : Androgen modulation of luteinizing hormone secretion by female rat gonadotropes. *Endocrinology* 1999 140:1767.
27. Garcia A Herbon L, Barkan A et al : Hyperprolactinemia inhibits gonadotropin releasing hormone stimulation of the number of pituitary GnRH receptors. *Endocrinology* 1985, 117: 954.
28. Pertraglia F, Sutton S Vale W et al : Corticotropin releasing factor decrease plasma luteinizing hormona levels in female rats by hypophysial portal circulation. *Endocrinology* 1987, 120: 1083,.
29. Rivest S, Lee S Attardi B River C: The chronic intra cerebroventricular infusión of interleukin 1 B alters the activity of the hypothalamic pituitary gonadal axis of cycling rats. Effect on LHRH and gonadotropin biosynthesis and secretion. *Endocrinology* 1993, 133: 2424.
30. Schwartz J , Cherny R : Intercellular communication within anterior pituitary influencing the secretion of hypophysial hormones. *Endocr Rev* 1992,13:453.
31. Conn P , Crowly WJ Gonadotropin releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991, 324-93.
32. Wildt L Hutchison J Marshall C et al On the site of action of progesterone in the blockade of estradiol – induced gonadotropin discharge in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1981, 109: 1293.
33. Hirono M Igarashi M Matsumoto S : Short and auto feedback mechanism of LH. *Endocrinology* 1971,18:175.
34. Mc Ardle C: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide : A key player in reproduction , *Endocrinology* 1981, 108 :413.
35. Griffin L Mellon SH: Biosíntesis of the neurosteroid 3 alfa hydroxy 4 pregnen 20 one a specific inhibitor of FSH release . *Endocrinology* 2001, 142:4617.
36. Lumpkin M , Negro Vilar A Franchimont P , et al : Evidence for hypotalamic site of action of inhibin to suppress FSH release. *Endocrinology* 1981, 108: 1101.
37. Merrigiola M Dahl Mather J Bremmer : Follistatin decrease activin stimulated FSH secretion with no effect on GnRH stimulate FSH secretion with no effect on GnRH stimulated FSH secretion in prepubertal male monkeys . *Endocrinology* 1994, 134:1967.
38. Rosenfield RL, Fang VS Dupon C, et al: The effects of low doses of depot estradiol and testosterona in teenagers with ovarian failure and Turner syndrome . *J Clin Endocrin Metabol* 1973, 37: 574.
39. Rilemma J : Development of the mammary gland and lactation . *Trends Endocrinol Metabo* 1994, 5:149.
40. Seminara, Messenger, Chatzidaki , Thresher The GPR54 gene as regulator of puberty. *NEngl J Med* 2003, 349;17.1614-1627.
41. Ojeda, Lomniczi, Mastronardi, Heger , Roth Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for systems biology approach? *Endocrinology* 2006, 147. 1166-1174.
42. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Cameron, N., Marshall, W.A., Healy, M.J.R. & Goldstein, H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method), 2nd edn. Academic Press, London.1983
43. Brito, V.N., Batista, M.C., Borges, M.F., Latronico, A.C., Kohek, M.B.,Thirone, A.C., Jorge, B.H., Arnhold, I.J. & Mendonca, B.B. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 3539–3544.
44. Partsch, C.J., Huemmelink, R. & Sippell, W.G. Reference ranges of lutropin and follitropin in the luliberin test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 1990, 28, 49–52.
45. Neely, E.K., Hintz, R.L., Wilson, D.M., Lee, P.A., Gautier, T., Argente, J.& Stene, M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *Journal of Pediatrics*,1995b, 127, 40–46
46. Eckert, K.L., Wilson, D.M., Bachrach, L.K., Anhalt, H., Habiby, R.L., Olney, R.C., Hintz, R.L. & Neely, E.K. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*, 1996, 97, 517–519.
47. Garibaldi, L.R., Aceto, T., Weber, C. & Pang, S. The relation ship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,1993, 76, 851–856
48. Partsch, C.-J., Dreyer, G., Gosch, A., Winter, M., Schneppenheim, R.,Wessel, A. & Pankau, R. Longitudinal development of height, growth rate, bone maturation and puberty in girls and boys with Williams–Beuren syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1999b ,134, 82–89.

49. Stanhope, R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000, 13 (Suppl. 1), 827–830.
50. Stanhope, R., Abdulwahid, N.A., Adams, J. & Brook, C.G. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *European Journal of Pediatrics*, 1986, 145, 190–194.
51. Stanhope, R., Adams, J., Jacobs, H.S. & Brook, C.G. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. *Archives of Disease in Childhood*, 1985, 60, 116–119.
52. Bridges, N.A., Cooke, A., Healy, M.J., Hindmarsh, P.C. & Brook, C.G. Growth of the uterus. *Archives of Disease in Childhood*, 1996, 75, 330–331.
53. Inoue, H.K., Kanazawa, H., Kohga, H., Zama, A., Ono, N., Nakamura, M. & Ohye, C. Hypothalamic hamartoma: Anatomical, immunohistochemical and ultrastructural features. *Brain Tumor Pathology*, 1995, 12, 45–51.
54. Albright, A.L. & Lee, P.A. Hypothalamic hamartoma and sexual precocity. *Pediatric Neurosurgery*, 1992, 18, 315–319
55. Cascino, G.D., Andermann, F., Berkovic, S.F., Kuzniecky, R.I., Sharbrough, F.W., Keene, D.L., Bladin, P.F., Kelly, P.J., Olivier, A. & Feindel, W. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology*, 1993, 43, 747–750.
56. Cacciari, E., Zucchini, S., Carla, G., Pirazzoli, P., Cicognanni, A., Mandini, M., Busacca, M. & Trevisan, C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamic–pituitary area: a study with magnetic resonance. *Archives of Disease in Childhood*, 1990, 65, 1199–1202.
57. Starceski, P.J., Lee, P.A., Albright, A.L. & Migeon, C.J. Hypothalamic hamartomas and sexual precocity. Evaluation of treatment options. *American Journal of Diseases in Children*, 1990, 144, 225–228.
58. Stewart, L., Steinbok, P. & Daaboul, J. Role of surgical resection in the treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *Journal of Neurosurgery*, 1998, 88, 340–345
59. Zuniga, O.F., Tanner, S.M., Wild, W.O. & Mosier, H.D. Hamartoma of CNS associated with precocious puberty. *American Journal of Diseases in Children*, 1983, 137, 127–133
60. Feuillan, P.P., Jones, J.V., Barnes, K.M., Oerter-Klein, K. & Cutler, G.B. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85, 4036–4038
61. Kaplan S.L. and Grumbach M.M. Clinical review 14 : pathophysiology and treatment of sexual precocity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1990, 71, 785–789.
62. Legar J Reynaud, Czernichow P. . Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin releasing hormone agonist treatment? *Journal of Pediatrics* 2000, 137, 819–825.
63. Rosenfield, R.L. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *Journal of Pediatrics*, 1994, 124, 989–991
64. Klein, Karen Oerter M.D. Editorial: Precocious Puberty: Who Has It? Who Should Be Treated? *J Clin Endocrinol Metab.*, 1999, 84(2):411–414.
65. Galatzer, A., Beth-Halachmi, N., Kauli, R. & Laron, Z. Intellectual function of girls with precocious puberty. *Pediatrics*, 1984, 74, 246–249.
66. Ehrhardt, A.A., Meyer-Bahlburg, H.F., Bell, J.J., Cohen, S.F., Healey, J.M., Stiel, R., Feldman, J.F., Morishima, A. & New, M.I. Idiopathic precocious puberty in girls: psychiatric follow-up in adolescence. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 1984, 23, 23–33.
67. Savage, D.C. & Swift, P.G. Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. *Arch of Dis Child*, 1981 56, 218–222.
68. Werder, E.A., Murset, G., Zachmann, M., Brook, C.G. & Prader, A. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. *Pediatr Res*, 1974, 8, 248–256.

69. Savage, D.C. & Swift, P.G. Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. *Arch Dis Child*, 1981, 56, 218–222.
70. Crowley, W.F., Comite, F., Vale, W., Rivier, J., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, 52, 370–372.
71. Comite, F., Cutler, G.B. Jr, Rivier, J., Vale, W.W., Loriaux, D.L. & Crowley, W.F. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1981, 305, 1546–1550.
72. Laron, Z., Kauli, R., Ben Zeev, Z., Comaru-Schally, A.M. & Schally, A.V. D-Trp6-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet*, II, 1981, 955–956.
73. Pescovitz, O.H., Comite, F., Hench, K., Barnes, K., Mcnemar, A., Foster, C., Kenigsberg, D., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr*, 1986 108, 47–54.
74. Brauner R, Thibaud E , et al Long term results of GnRH analogue (bruserelina) treatment in girl with central precocious puberty. *Acta Paediatr Scand* 1985, 74, 945-949.
75. Styne, D.M., Harris, D.A., Egli, C.A., Conte, F.A., Kaplan, S.L., Rivier, J., Vale, W. & Grumbach, M.M. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61, 142–151.
76. Roger, M., Chaussain, J.-L., Berlier, P., Bost, M., Canlorbe, P., Colle, M., Francois, R., Garandeau, P., Lahlou, N. & Morel, Y. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp-6-LHRH microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62, 670–677.
77. Parker, K.L. & Lee, P.A. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* ,1989, 69, 689–691.
78. Neely, E.K., Hintz, R.L., Parker, B., Bachrach, L.K., Cohen, P., Olney, R. & Wilson, D.M. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr*, 1992, 121, 634–640.
79. Clemons, R.D., M.S., Stuart, T.E., Perelman, A.H. & Hoekstra, F.T. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child*, 1993, 147, 653–657.
80. Oostdijk, S.L.S Drop, Odink R. Hummelink Long term results with slow release gonadotrophin releasing hormone agonist in central precocious puberty. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1991, 372:39-45
81. Paterson, E McNeill, S Reid, A S Hollman, MDC Donaldson. Efficacy of Zoladex (goserelin) in the treatment of girls with central precocious or early puberty. *Arch Dis Child* 1998, 79;323-327.
82. Carel Jean Claude, Najba Lahlou, Jaramillo Orlando, Montauban Vincent et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuproline 3 month depot (11.25mg) .*J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9):4111-4116.
83. Carel Jean-Claude, Blumberg Joelle, Seymour Christine et al : Three month sustained release triptorelin (11.25mg) in treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2006, 154 119-124.
84. Hirsch Harry, Bilis David, Strich David, Chertin Boris et al The Histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics*, 2005, 116;798-802.
85. Badaru Angela, Wilson Darrell, Bachrach Laura , Fechner Patricia, Gandrud Laura. Sequential comparisons of one month and three month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* , 2006, 91(5)1862-1867.

86. Oostdijk, W., Rikken, B., Schreuder, S., Otten, B., Odink, R., Rouwe, C., Jansen, M., Gerver, W.J., Waelkens, J. & Drop, S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child*, 1996, 75, 292–297.
87. Huemmelink, R., Oostdijk, W., Partsch, C.J., Odink, R.J., Drop, S.L. & Sippell, W.G. Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty. *Horm Metabol Res*, 1992, 24, 122–126.
88. Carel, J.-C., Roger, M., Ispas, S., Tondou, F., Lahlou, N., Blumberg, J. & Chaussain, J.L. Final height after long-term treatment with Triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1999, 84, 1973–1978
89. Parker, K.L. & Lee, P.A. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1989, 69, 689–691.
90. Neely, E.K., Hintz, R.L., Parker, B., Bachrach, L.K., Cohen, P., Olney, R. & Wilson, D.M. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatrics*, 1992, 121, 634–640.
91. Partsch, C.-J., Huemmelink, R., Peter, M., Sippell, W.G., Oostdijk, W., Odink, R.J. & Drop, S.L. Comparison of complete and incomplete suppression of pituitary-gonadal activity in girls with central precocious puberty: influence on growth and predicted final height. The German-Dutch Precocious Puberty Study Group. *Horm Res*, 1993, 39, 111–117.
92. Antoniazzi, F., Bertoldo, F., Lauriola, S., Sirpresi, S., Gasperi, E., Zamboni, G. & Tato, L. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1999, 84, 1992–1996.
93. Oostdijk, W., Huemmelink, R., Odink, R.J.H., Partsch, C.J., Drop, S.L.S., Lorenzen, F. & Sippell, W.G. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release GnRH agonist. *European J Pediatrics*, 1990, 149, 308–313.
94. Kappy, M., Stuart, T., Perelman, A. & Clemons, R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1989, 69, 1087–1089
95. Partsch, C.-J., Heger, S. & Sippell, W.G. and the German Decapeptyl Study Group Treatment of central precocious puberty: Lessons from a 15-year prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metabol*, 2000, 13, 747–758.
96. Manasco, P.K., Pescovitz, O.H. & Blizzard, R.M. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr*, 1993, 123, 334–335.
97. Tonini, G., Marinoni, S., Forleo, V. & Rustico, M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr*, 1995, 126, 159–160.
98. Lee, P.A. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatric Adolesc Med*, 1994, 148, 369–376.
99. Maesaka, H., Suwa, S., Tachibana, K. & Kikuchi, N. Monthly urinary LH and FSH secretory patterns in normal children and patients with sexual disorders. *Pediatr Res*, 1990, 28, 405–410.
100. Witchel, S.F., Baens-Bailon, R.G. & Lee, P.A. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1996, 81, 1353–1356
101. Bhatia Suruchi, Neely K, Wilson Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics* 2002, 1091-6.
102. Oerter K, Baron J, Barnes K, Hirsch Pescovitz, Gordon B Cutler Jr. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone- releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metabo* 2002, 83;2387-2389.

103. Salerno M, Di Maio S, Tenore Alfred Neely K. Monitoring therapy for central precocious puberty, *Pediatrics* 2002; 110 1255-
104. Manasco, P.K., Pescovitz, O.H., Feuillan, P.P., Hench, K.D., Barnes, K.M., Jones, J., Hill, S.C., Loriaux, D.L. & Cutler, G.B. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 67, 368–372
105. Jay, N., Mansfield, M.J., Blizzard, R.M., Crowley, W.F., Schoenfeld, D., Rhubin, L. & Boepple, P.A. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 890–894.
106. Feuillan Penelope, Jones Janet, Barnes Kevin, Oerter-Klein Karen Cutler Gordon Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: Long term follow up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:44-49
107. Heger S, Partsch Carl Joachim and Sippell. Long term outcome after depot gonadotropin releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 (84) 4583-4590.
108. Tanaka , Niimi H, Mastou N. Results of long term follow up after treatment of central precocious puberty with leuprolin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144 SR Japanese study group on central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90; 1371-1376.
109. Bridges, N.A., Cooke, A., Healy, M.J., Hindmarsh, P.C. & Brook, C.G. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol*, 1995, 42, 135– 140.
110. Jensen, A.M., Brocks, V., Holm, K., Laursen, E.M. & Muller, J. 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.
111. Oerter, K.E., Manasco, P., Barnes, K.M., Jones, J., Hill, S. & Cutler, G.B. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, 1235–1240.
112. DiMartino Nardi J, Wu R, Fishman K and Saenger P. The effect of long acting analog of luteinizing hormone releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73 902-906.
113. Antoniazzi, F., Cisternino, M., Nizzoli, G., Bozzola, M., Corrias, A., De Luca, F., De Sanctis, C., Rigon, F., Zamboni, G. & Bernasconi, S. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr*, 1994, 83, 1052–1056.
114. Cacciari, E., Cassio, A., Balsamo, A., Colli, C., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Tani, G., Brondelli, L., Mandini, M. & Bovicelli, . Long-term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue nasal spray. *Arch Pediatric Adolesc Med*, 1994, 148, 1194–1199.
115. Brauner, R., Adan, L., Malandry, F. & Zantleifer, D. (2004) Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 , 79, 415–420.
116. Cara Jose, Kreiter Mary, Rosenfield L. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: effect of combination Therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *Pediatr Res* 2000, 709-715.
117. Paul, D., Conte, F.A., Grumbach, M.M. & Kaplan, S.L. Longterm effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 80, 546–551.
118. Galluzzi, F., Salti, R., Bindi, G., Pasquini, E. & La Cauza, C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*, 2002, 87, 521–527

119. Lazar L, Kauli, Pertzalan and M Phillip Gonadotropin- suppressive therapy in girls with and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5) 2090-2094.
120. Weise Martina, Flor Armando, Barnes Kevin, Cutler Determinants of growth during gonadotropin – releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, , 89(1) 103-107.
121. Bouvattier, C., Coste, J., Rodriguez, D., Teinturier, C., Carel, J.C., Chaussain, J.L. & Bougneres, P.F. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 3575–3578.
122. Cassio, A., Cacciari, E., Balsamo, A., Bal, M. & Tassinari, D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7·5–8·5 years. *Arch Dis Child*, 1999, 81, 329–332.
123. Bar, A., Linder, B., Sobel, E.H., Saenger, P. & Dimartino-Nardi, J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: Correlation with adult height. *Journal of Pediatrics*, 1995, 126, 955–958.
124. Lazar, L., Pertzalan, A., Weintrob, N., Philipp, M. & Kauli, R. Sexual precocity in boys: Accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 4127–4132.
125. Zachmann, M., Sobradillo, B., Frank, M., Frisch, H. & Prader, A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatrics*, 1978, 93, 749–755.
126. Arrigo, T., Cisternino, M., Galluzzi, F., Bertelloni, S., Pasquino, A.M., Antoniazzi, F., Borrelli, P., Crisafulli, G., Wasniewska, M. & De Luca, F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141, 140–144
127. Antoniazzi, F., Arrigo, T., Cisternino, M., Galluzzi, F., Bertelloni, S., Pasquino, A.M., Borrelli, P., Osio, D., Mengarda, F., De Luca, F. & Tato, L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 13 (Suppl. 1), 773–780.
128. Votteron Alessandra, Simona Pedori, Vena Marta, Pagano Blandina et al. (2006) Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analog an oxandrolone.
129. Neely, E.K., Bachrach, L.K., Hintz, R.L., Habiby, R.L., Slemenda, C.W., Feezle, L. & Pescovitz, O.H. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*, 1995a, 127, 819–822.
130. Boot, A.M., De Muinck Keizer-Schrama, S., Pols, H.A., Krenning, E.P. & Drop, S.L. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 83, 370–373.