

11253

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

NIVELES DE IGFBP-3 EN NIÑAS CON MADURACION SEXUAL PRECOZ

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. ALMA ATRIANO PONCE

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO

ASESOR:
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ.

MEXICO D.F

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Garibay

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA



YRP

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

Dorantes

ASESOR:
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ.
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

[Handwritten signature]

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

Con especial agradecimiento
Dra. G. Nayely Garibay Nieto
QFB. Emilia Martinez Miranda
Dra. Ma. Lola Evia Viscarra.
Dra. Marcela Tavera Hernandez

INDICE

I.- MARCO TEORICO	3
a) Planteamiento del problema	
b) Antecedentes	
c) Justificación del problema	
d) Objetivo	
e) Hipótesis	
II.- METODOLOGIA	9
a) Diseño de estudio	
b) Definición del universo de trabajo	
c) Criterios de inclusión	
d) Grupo experimental	
e) Criterios de exclusión	
f) Grupo control	
g) Medidas auxilológicas	
h) Estudios auxiliares	
i) Métodos de ensayo	
III.- CONSIDERACIONES ETICAS	13
IV.- RESULTADOS	14
V.- CONCLUSIONES	21
VI.- BIBLIOGRAFIA	22

NIVELES DE IGFBP-3 EN NIÑAS CON MADURACION SEXUAL PRECOZ.

I. MARCO TEORICO

a) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La telarca prematura en la mayoría de los casos, se ha considerado como benigna y autolimitada, sin embargo, hay un grupo de pacientes en las que se ha observado progresión a pubertad sexual precoz, en las cuales se activa el eje hipotálamo hipofisario gonadal, probablemente como sucede en la pubertad fisiológica. Investigamos si existe alguna diferencia en los niveles de IGFBP-3 en las pacientes que presentan progresión o no de la maduración sexual.

b) ANTECEDENTES

FISIOLOGIA DE LA PUBERTAD

En la pubertad normal, el hipotálamo secreta de forma pulsátil la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH), que a su vez, induce un aumento de la síntesis y secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y de la gametogénesis gonadales (ovario o testículo), que conducirán al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a los cambios morfológicos característicos de cada sexo y a la capacidad eventual de reproducción. ¹⁻³

En el ovario, la FSH, estimula la maduración folicular y la producción de estrógenos a través de la aromatización de los andrógenos, mientras la LH, estimula la producción de andrógenos por las células de la teca, induce la ovulación y mantienen la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. ¹

En las niñas, la pubertad suele iniciarse con el aumento mamario (telarquia), y posteriormente con la aparición de vello pubiano (pubarquia), en última instancia, aparece la primera menstruación (menarquia), y después de un periodo aproximado de dos años se completan los ciclos con la ovulación (gametogénesis). ²

Estos cambios se acompañan de un aumento en la velocidad de crecimiento lineal, debido al aumento en la secreción de esteroides gonadales que originan el estímulo del eje somatotropo, con mayor síntesis y secreción de hormona de crecimiento (GH) y aumento en la amplitud de sus pulsos fisiológicos. Los factores de

crecimiento periféricos, (IGF-1) y sus proteínas transportadoras (IGFBP-3) están igualmente elevados.^{2,4}

Durante la adolescencia normal los estrógenos fomentan el desarrollo mamario, la maduración de los genitales externos vagina y útero, así como el comienzo de la menstruación. El incremento de los andrógenos suprarrenales provoca la aparición de vello púbico y axilar. Sin embargo el exceso de andrógenos de origen ovárico o suprarrenal ocasiona acné, hirsutismo, cambios en la voz, aumento de la masa muscular y clitoromegalia.

PUBERTAD PRECOZ

El diagnóstico de pubertad precoz central es definido por la presencia de un patrón de secreción puberal de las gonadotropinas que se acompaña de aparición de caracteres sexuales secundarios, aumento de la velocidad de crecimiento, aumento de la maduración esquelética y aumento del volumen de los genitales internos antes de los 8 años de edad en niñas. Es más frecuente en las niñas que en los niños 23:1.^{3,5-6}

La definición clásica considera pubertad precoz la que aparece antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños.⁶⁻⁸

Herman-Giddens, Kaplowitz, Viner, proponen que el límite inferior considerado como normal para el comienzo de la pubertad (con un solo signo de pubertad) son los 7 años de edad cronológica en la raza caucásica, disminuyendo incluso hasta los 6 años para la afroamericana, lo cual aún es controversial.⁸⁻¹⁰

Palmert et al. evaluaron a 20 niñas de 5 a 7 años con algún dato de pubertad las siguieron por 12 años sin tratamiento, encontrando que no había una diferencia significativa en la talla final ya que algunas progresaban lentamente y dos de ellas incluso, presentaron regresión de los datos de pubertad.¹¹

Para observar la activación del eje Hipotálamo-hipófisis-gónada, se ha usado la estimulación con acetato de leuprolide observando un pico máximo de LH en pacientes con pubertad precoz en rangos puberales ≥ 8 IU/L.¹²

En el estudio de maduración sexual precoz se estableció que el pico de LH que correlaciona con progresión de los signos puberales es de ≥ 10 IU/L.¹³⁻¹⁴

TELARCA PREMATURA

La telarquia precoz fue descrita por primera vez por Wilkins como aparición del desarrollo mamario en niñas menores de 8 años, generalmente de 1 a 4 años. No suele ser superior a un estadio 2 de Tanner y no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal, es una condición autolimitada que generalmente no necesita

tratamiento. Es considerada una condición benigna que raramente progresa a pubertad precoz.^{2,15-17} En la mayoría de los casos, no guarda relación con el inicio de la pubertad. No hay aceleración de la velocidad de crecimiento, y la edad ósea es normal o no más de dos desviaciones estándar de la media para la edad.

Los niveles de estradiol suelen ser manifestarse, en límites prepuberales. Sin embargo, Klein describe en niñas con telarca prematura un incremento en los niveles de estradiol basal en comparación con niñas prepúberes ($p < 0.01$).¹⁸

En algunas niñas se puede observar ligera impregnación estrogénica intermitente o permanente de la mucosa urogenital. Los niveles de LH y FSH basales y tras el estímulo con GnRH son prepuberales, aunque en algunas niñas se ha descrito un aumento de la secreción nocturna de LH y progresión a pubertad precoz.²

La ecografía abdominal puede mostrar quistes foliculares ováricos.

El mecanismo por el que se produce la telarquia precoz es desconocido, se han propuesto:

Aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos.

Secreción transitoria de estrógenos por quistes foliculares ováricos.

Aumento de la producción de estrógenos desde precursores suprarrenales.

Aumento de estrógenos en la dieta por contaminación de alimentos con anabolizantes hormonales, o fitoestrógenos naturales adquiridos de la dieta.

Activación parcial del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico con excesiva producción de gonadotropinas (evento fisiológico posnatal que persiste en los primeros años de vida).^{2,17}

En estudios de seguimiento de 3 a 5 años, la niñas con telarca precoz permanecen sin variación del desarrollo mamario en un 57%; en un 32%, éste desaparece espontáneamente y en un 11 a 14%, progresa a una pubertad precoz verdadera. En estadios iniciales, las niñas que evolucionan a PPC tienen respuestas de FSH y LH al test de GnRH indistinguibles de la respuesta con predominio de FSH que presentan las niñas con telarquia precoz. La presencia de una respuesta predominante de FSH no excluye la posibilidad de que pueda darse una activación precoz de la neuronas de GnRH y evolución a pubertad precoz central.¹⁵

En la telarquia precoz se distinguen diferentes etapas o variantes, Prescovitz¹⁹, la divide en 6 grupos:

- a) telarquia aislada sin pubarquia, sin aumento de la VC y sin aceleración EO
- b) telarquia con EO acelerada sin pubarquia ni aumento de la VC
- c) telarquia y pubarquia sin aceleración de la EO ni la VC
- d) telarquia, con aumento de VC y la VC sin pubarquia;
- e) telarquia pubarquia y EO acelerada o aumento de la VC
- f) telarquia y pubarquia con aceleración de la VC y EO

Los grupos a y b tienen respuesta predominante de FSH en el test de GnRH

En el grupo f predomina la respuesta de LH

En los grupos d-e, la respuesta es variable con predominio indistinto de FSH sobre LH.

La telarquia exagerada fue definida por Garibaldi et al²⁰ como una telarquia precoz generalmente con mamas bien desarrolladas, asociada a signos de efectos estrogénicos sistémicos (edad ósea acelerada o aceleración de la velocidad de crecimiento) aunque sin progresión a pubertad completa, con aumento potencial de producción de estrógenos y una respuesta predominante de FSH en el test de GnRH.

Stanhopey Brook²¹ han descrito una variante de telarca cíclica con secreción espontánea de gonadotropinas y morfología ovárica con hallazgos intermedios entre la telarquia precoz y la PCC. Estas pacientes no respondieron al tratamiento con análogos de GnRH, con una alteración probable de la foliculogénesis.

Pulmer et al, describen telarquias lentamente progresivas, que coincidirían con los grupos intermedios de Pescovitz²²

La telarca precoz se define como el desarrollo mamario en ausencia de otros signos de pubertad, aceleración de la velocidad de crecimiento o en la maduración ósea, es más común en niñas menores de dos años de edad. Algunas veces la hipertrofia mamaria neonatal no sufre regresión dentro de los primeros 10 meses después del nacimiento; este desarrollo mamario persistente, también se clasifica como telarca precoz. La niña con telarca precoz típica, posee botones mamarios bilaterales de 2 a 4 cm de diámetro con muy pocos cambios en el pezón y la areola. El tejido mamario se palpa granular y a veces es ligeramente doloroso. En algunos casos el desarrollo es muy asimétrico; un lado se desarrolla entre 6 y 12 meses antes que el contralateral. Este crecimiento no es acelerado y la edad ósea es normal para la edad y la talla. No se acompaña de otros datos de pubertad; los labios casi siempre permanecen prepuberales sin evidencia de efecto estrogénico. El frotis vaginal con índice de maduración muestra atrofia o datos ligeros de estrogenización. Así mismo, en algunos casos se incrementa discretamente el estradiol sérico. Algunas niñas evolucionan a pubertad precoz.¹⁶

En niñas con TP las concentraciones de LH y FSH basales y después de administrar GnRH se encuentran dentro de límites prepuberales.

Illicki et al²³ observaron que la concentración basal de FSH y la respuesta a GnRH es mayor que en los controles prepuberales. Suponen que la telarca precoz es ocasionada por alguna alteración en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, con una secreción mayor de FSH e hipersensibilidad periférica a las hormonas sexuales. Esta hipótesis explicaría este problema en niñas de 1 a 4 años de edad.

La telarca es más frecuente en niñas con bajo peso al nacer² por lo tanto se explicaría parcialmente por insensibilidad periférica pero la evidencia cada vez señala

más la importancia de la secreción ovárica transitoria de estrógenos bajo control hipotalámico e hipofisario. La evolución clínica habitual es la regresión, o cuando menos la contención, del desarrollo mamario que se correlacionaría con la reducción progresiva de los estrógenos conforme el folículo ovárico sufre atresia.

FACTORES DE CRECIMIENTO

IGF-1

Es un péptido promotor del crecimiento con un peso molecular de 7.5 kDa., forma un complejo con proteínas de unión, principalmente IGFBP-3.²⁴

Los niveles de IGF-1 correlacionan con la edad, sexo y los estadios de Tanner con un pico máximo en la pubertad.⁴

IGF-1, IGFBP3 y su subunidad ácido lábil, son sintetizados en el hígado bajo la regulación de la GH. Se ha observado también la IGF-1 como factor de crecimiento a nivel de cartílago bajo estimulación de GH.²⁵

Existe variabilidad genética de hasta 38% en IGF-1, 66% IGF-2, y de 60% para IGF-3 mostrando ésta última cifras mayores en mujeres.²⁶

La IGFBP-3 está compuesta por una cadena de unión glucosilada, tiene un peso de 29 KDa. Es la proteína de unión predominante y constituye el 95% del total de la IGFBP. Se ha observado en cantidades bajas en RN incrementando a los 4 años con un pico máximo en la pubertad, no tiene ciclo circadiano. los niveles están influenciados por la nutrición aunque no tan relevante como lo observado con IGF-1. Se ha observado una correlación entre los pulsos de secreción de GH y los niveles de IGFBP-3, lo cual sugiere que los niveles de IGFBP-3 son GH dependiente, pueda ser un marcador para deficiencia de GH.²⁷

Buckway y col En un estudio de provocación con GH con altas dosis (0.05mg/Kgd) en 198 sujetos con deficiencia, insensibilidad, talla baja idiopática y normales, encontraron que IGFBP3 tiene mayor sensibilidad y especificidad que IGF1.²⁸

La IGF-1 promueve el desarrollo folicular y estimula la producción de plasminógeno. Localmente en el ovario, específicamente en la células de la granulosa, se producen factores IGFs y sus proteínas transportadoras IGFbps así como en SRAA los cuales han mostrado un papel importante en la foliculogénesis y la ovulación. La IGF-1 actúa sinérgicamente con las gonadotropinas al estimular varias funciones de las células de la granulosa, incluyendo la producción de estrógenos y progesterona así como la formación de receptores para LH. La GH amplifica las acciones de las gonadotropinas en el proceso de desarrollo folicular y la ovulación y por otra parte estimula la producción local de IGF-1. La IGFBP-3 en el ovario parece neutralizar las acciones de las gonadotropinas e IGF-1 probablemente por su unión (secuestro de IGF-1).²⁹

Bideciy col. Estudiaron a 42 pacientes obesos y 40 no obesos, en edades de 6 a 14 años, encontrando que los niveles de IGF-1 eran más altos en los obesos ($p < 0.05$), pero los niveles de IGFBP3, no mostraron diferencia, encontraron también una correlación entre el índice de masa corporal y los niveles de IGF-1. Encontraron niveles más altos de IGF-1 e IGFBP-3 en pacientes puberales vs prepuberales. Los niveles de IGFBP-3 fueron más bajos en pacientes prepuberales que en el grupo control ($p < 0.05$).³⁰

La IGF-1 e IGFBP3 se encuentran incrementadas en pacientes con pubertad precoz. Los niveles de IGFBP3 incrementan con la edad con un pico máximo en la pubertad. El tratamiento con agonista de GnRH más acetato de ciproterona, disminuye significativamente los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 a lo normal después de dos años de tratamiento ($p < 0.0001$). La IGF-1 permanece normal los primeros meses con análogo de GnRH de depósito, mientras que la IGFBP-3 aumenta en el primer año de tratamiento a pesar de niveles subóptimos de estradiol.^{26,32}

Andrade y col. En un estudio de cohorte de 181 niñas y 173 niños encontraron que los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 correlacionan con la pubertad ($p < 0.001$).³¹

En un estudio, Sales y col, encontraron que los niveles de IGF1 en telarca prematura fueron más bajos (155 ± 61 mcgr/Lt) que en pacientes con pubertad precoz central (337 ± 149 mcgr/L), o en aquellas controles con pubertad tardía (355 ± 84 mcgr/Lt) y similares a aquellos encontrados en niñas prepuberales (113 ± 72 mcgr/Lt) y las de pubertad temprana (222 ± 81 mcgr/L) considerando la desviación estandar de la IGF-1 para la edad cronológica, los valores observados en telarca prematura tuvieron un valor intermedio entre pacientes con pubertad precoz central y valores prepuberales y estadísticamente semejantes a aquellos observados en pubertad precoz central y en niñas en etapa prepuberal. Los niveles de IGFBP3 en la telarca prematura (2.1 ± 0.5 mg/L) fueron similares a los observados con pubertad precoz central (2.5 ± 0.8 mg/L), pero solamente estos últimos fueron más elevados que en niñas prepuberales (1.9 ± 0.9 mg/L), la relación molar IGF1 /IGFBP-3 en la telarca prematura se encontraban en un valor intermedio entre las pacientes con pubertad precoz central y sus controles prepuberales. Los valores de IGF-1 y la relación IGF-1 /IGFBP-3 en la telarca prematura son intermedios entre aquellos valores que se presentan en pacientes prepuberales y en aquellas con pubertad precoz central, sugiriendo que la telarca prematura podría ser un estadio muy temprano de la pubertad con cambios sutiles pero reales en el eje GH - IGF.

c) JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Algunas niñas que cursan con algún dato de maduración sexual precoz y particularmente telarca prematura, tienen un riesgo de 14 a 25 % de progresar a

pubertad precoz. Por lo tanto es importante conocer si la IGFBP-3 puede ser utilizada como un factor predictivo de progresión de la pubertad en estas niñas.

d) OBJETIVO

Evaluar si los niveles de IGFBP-3 pueden ser utilizados, como una prueba predictiva de progresión de la pubertad, en pacientes con maduración sexual precoz.

e) HIPOTESIS

Las pacientes con pubertad progresiva tienen niveles significativamente más altos de IGF BP3 en comparación con las pacientes con pubertad no progresiva.

II.- METODOLOGIA

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo de investigación es un tipo de cohorte observacional y prospectivo.

b) DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.

Se incluyeron en el estudio a 30 pacientes que acudieron a la clínica de maduración sexual precoz entre 2002 y 2004 por evidencia de algún dato de maduración sexual precoz. Estas pacientes fueron estudiadas de manera inicial en forma completa estableciéndose el diagnóstico clínico de telarca prematura aislada o pubertad precoz en base a los criterios que serán especificados posteriormente. Una vez clasificadas, las pacientes fueron seguidas por un lapso mínimo de un año y hasta 3 años con la finalidad de evaluar si había existido progresión de la pubertad. A todas ellas se les realizaron determinaciones basales de IGFBP-3. Una vez establecido el diagnóstico de pubertad progresiva o no progresiva se realizó el análisis de los valores basales de IGFBP-3 para valorar si existía correlación entre los niveles de ésta y la evolución de las pacientes.

c) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del sexo femenino que acudan en forma regular a la Clínica de Maduración Sexual del Departamento de Endocrinología de este Hospital.

Edades entre los 1 año y 7 años 11 meses.

Pacientes con algún signo de desarrollo sexual caracterizado por telarca, pubarca o menarca

Sin enfermedades concomitantes graves
Hoja de consentimiento informado firmada

d)GRUPO EXPERIMENTAL

Criterios clínicos de Telarca aislada:

Presencia de telarca con ausencia de otro carácter sexual secundario como pubarca o menarca, con velocidad de crecimiento normal para la edad, maduración esquelética acorde a la edad cronológica, sin evidencia de actividad apócrina, con dimensiones de los genitales internos en rangos prepuberales y citología vaginal con un índice estrogénico <30%.

Criterios clínicos de Pubertad precoz:

Presencia de telarca y algún otro dato de maduración sexual como pubarca o menarca, edad ósea acelerada de más de 2 desviaciones estándar con respecto a la media y/o velocidad de crecimiento acelerada para la edad, presencia o no de actividad apócrina, ultrasonido pélvico con genitales internos en rangos puberales y un índice estrogénico de >30%

Pubertad progresiva:

aparición de algún carácter sexual secundario antes de los 8 años, con progresión de un estadio de tanner en un periodo de 6 meses, velocidad de crecimiento mayor de dos desviaciones estándar para la edad, maduración esquelética mayor de dos desviaciones estándar respecto a la edad, curva de estimulación con análogo de GnRH en rangos puberales (en caso de haberse realizado), índice estrogénico mayor de 30% y ultrasonido con genitales internos de dimensiones puberales.

e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN/ELIMINACIÓN

Pubertad precoz central de etiología establecida como tumores del SNC o daño neurológico.

Pubertad precoz periférica de etiología establecida (p.e Tumores ováricos o Sd de Mc-Cune Albright, o bien tumoración suprarrenal).

Administración exógena de estrógenos.

Menarca secundaria a trastornos anatómicos locales del aparato genital, alteración hematológica, o proceso infeccioso local.

f)GRUPO CONTROL

Se seleccionaron pacientes sanas en diferentes estadios de Tanner: Tanner 1 (n=10), Tanner 2 (n=9) y Tanner 3-5 (n=8), a quienes se les realizó determinación de IGFBP-3, con la finalidad de tener un patrón de referencia en niñas con desarrollo puberal normal. Las pacientes prepuberes tenían menos de 8 años y ninguna evidencia de desarrollo sexual precoz. El peso de las pacientes correlacionaba con un índice de masa corporal por debajo de la Pc 85 en el 92% de las pacientes. (1 paciente con sobrepeso y 1 paciente con obesidad).

g) MEDIDAS AUXIOLÓGICAS

Edad medida en meses

Percentila de peso: en base a tablas del CDC del 2000

Percentila de talla :en base a tablas del CDC del 2000

Índice de masa corporal (peso/talla²); en base a tablas del CDC del 2000

Velocidad de crecimiento. en base a tablas del CDC del 2000, se reportará en cm crecidos durante los últimos meses

Telarca: de acuerdo a la escala de Tanner

Pubarca: de acuerdo a la escala de Tanner púbico

h) ESTUDIOS AUXILIARES A REALIZAR

Edad ósea, evaluada de acuerdo al Atlas de Greulich y Pyle, especificando el tipo de placa radiográfica utilizada para cada grupo de edad. Se reportará en años

Ultrasonido pélvico: se realizará por la misma persona en cada paciente. Se tomarán volúmenes ováricos y describir presencia de quistes y sus dimensiones dentro de los mismos. El volumen ovárico prepuberal es menor de 2ml y el tamaño uterino menor de 35mm en su diámetro mayor.

i) MÉTODOS DE ENSAYO

Curva de estimulación con acetato de Leuprolide: se administra 500µg de Lucrin subcutáneo. Se toman muestras basales de LH, FSH y E2, a las 3 hrs LH, FSH y a las 24 hr E2. Se considera curva puberal cuando la paciente

presenta LH a las 3 hrs mayor de 7.8 ng/ml por RIA y más de 8.5 ng/ml por ICMA.

Los niveles de IGFBP-3 se midieron con IMMULITE/IMMULITE 1000 IGFBP-3 que es una prueba inmunométrica quimioluminiscente, marcada enzimáticamente de fase sólida, se reportó en unidades mg/L.

Los niveles de estradiol se midieron con el método de inmunoensayo quimioluminiscente competitivo de IMMULITE/Estradiol, se reportó en pg/ml

Los niveles de LH se midieron por quimioluminiscencia de IMMULITE/LH, se reportó en mIU/ml.

Los niveles de IGF-1 se midieron por IRMA, de Diagnostic Systems Laboratorios, Inc. Se reportó en ng/ml.

Citología se secreción vaginal: tomada con un hisopo húmedo a nivel de la parte externa del orificio del himen. La muestra obtenida se coloca en una laminilla y se realiza el conteo de las células basales, parabasales, intermedias y cornificadas, obteniéndose el índice estrogénico sumando la mitad de las intermedias más las cornificadas. El índice estrogénico debe ser menor del 30% en etapa prepuberal.

j) DEFINICIÓN DE VARIABLES

Telarca: Aparición del desarrollo mamario en niñas menores de 8 años sin otros signos de desarrollo puberal.

Pubertad precoz central: El diagnóstico de pubertad precoz verdadera es definido por la presencia de telarca y pubarca acompañándose de aumento de la velocidad de crecimiento antes de los 8 años en niñas. El diagnóstico de pubertad precoz verdadera es definido por la presencia de telarca y pubarca acompañándose de aumento de la velocidad de crecimiento antes de los 8 años en niñas

Prueba de estimulación con acetato de Leuprolide: posterior a la estimulación con acetato de leuprolide, se consideró una respuesta puberal valores de LH \geq 10 UI/L por quimioluminiscencia.

Edad ósea acelerada: Se define como edad ósea mayor a dos desviaciones estandar respecto a la edad de la paciente. Utilizando como referencia el Atlas de Greulich y Pyle.

Velocidad de crecimiento acelerada: Se define como el incremento en la velocidad de crecimiento mayor a dos desviaciones estandar para la edad y sexo.

Valoración de Tanner: Evalúa clínicamente el desarrollo mamario y púbico según los estadios descritos por Tanner.

III. CONSIDARACIONES ETICAS

El estudio se realizará apegado a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 2000.

Los individuos deben ser participantes voluntarios y con previa información de los objetivos del estudio, métodos, beneficios y consentimiento firmado de los padres, del paciente en caso de que lo pueda hacer y de un testigo.

Se efectuará una evaluación clínica minuciosa, protegiendo la intimidad del paciente, realizada por un médico pediatra endocrinólogo, estando el familiar siempre presente durante los estudios y se explicará de forma detallada que las pruebas de laboratorio realizadas como es la prueba con acetato de Leuprolide se realiza en este Departamento en forma habitual, sin que hayamos detectado, como se refiere en la literatura, efectos secundarios graves secundarios a la aplicación de este análogo. Se elimina del organismo en 4-6hrs posterior a la aplicación, así como los efectos secundarios a la administración del acetato de Leuprolide reportados son mínimos, tales como irritación y dolor en el sitio de aplicación y no afectan el estado de salud de la paciente.

Se tomó 2 cc de sangre para medir los niveles de IGFBP-3 en la toma basal de la prueba con acetato de Leuprolide.

La toma de citología de exudado vaginal no representa un estudio invasivo ya que se toma una muestra, con un hisopo humedecido en agua destilada, de la secreción que se encuentra en la entrada del orificio del himen, tal y como se realiza en la toma de cultivos de secreción vaginal. Se explica previamente a la madre y a la paciente sobre el procedimiento, ante lo cual, en nuestra experiencia no han manifestado inconvenientes para que éste sea realizado. El estudio de citología de secreción vaginal que se ha utilizado en la Clínica de Maduración Sexual por más de 20 años, es un método sencillo, no invasivo y barato que se correlaciona en forma importante con el estado de estrogenización en la paciente y su evolución.

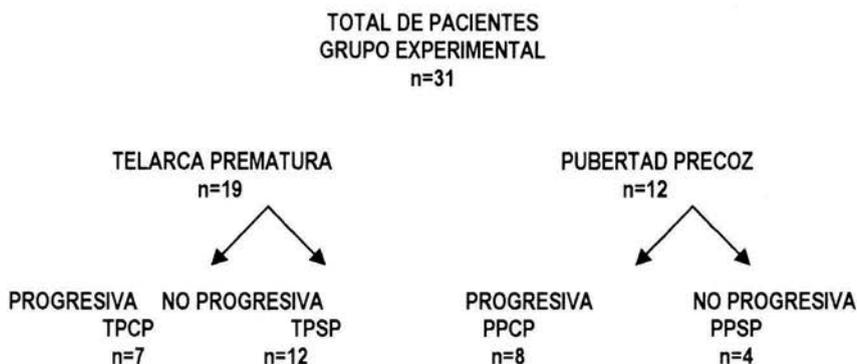
Se dará información a los familiares y al paciente de los resultados obtenidos.

Se explicarán los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación.

IV.RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 59 pacientes que correspondieron al grupo experimental (n=31) y al grupo control (n=27).

Los diagnósticos clínicos iniciales fueron clasificados de la siguiente forma:



Se compararon de manera inicial en las valoraciones transversales los niveles de IGFBP-3 en ambos grupos de diagnóstico clínico: sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas al mediante prueba de T de student.

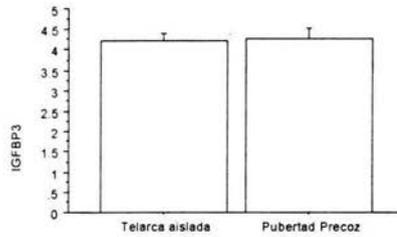
Análisis de IGFBP3 por Telarca Aislada o Pubertad Precoz

- Prueba t de Student
– $t=0.131$, $p=0.8969$

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
Telarca aislada	19	4.226	.645	.803	.184
Pubertad Precoz	12	4.267	.792	.890	.257

Análisis de IGFBP3 por Telarca Aislada o Pubertad Precoz

- Prueba t de Student
- $t=0.131$, $p=0.8969$
- Barras son Medias \pm error estándar



Grafica 1.

Se evaluaron las diferencias entre las medias de IGFBP-3 en los diferentes grupos clínicos que manifestaron progresión y no progresión.

TGFBP3 por Progresión y telarca aislada o pubertad precoz

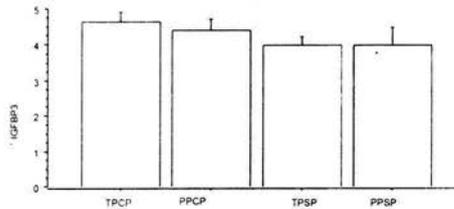
- ANOVA Factorial
- $F=1.157$, $p=0.344$

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
TPSP	7	4.629	.685	.259
PPCP	8	4.412	.851	.301
TPCP	12	3.992	.798	.230
PPSP	4	3.975	1.021	.511

TGFBP3 por Progresión y telarca aislada o pubertad precoz

ANOVA Factorial
- F=1.157, p=0.344

Barras son Medias \pm error estándar



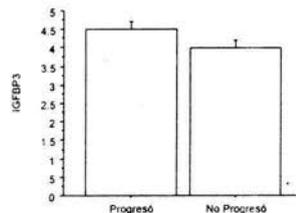
Gráfica 2

Dado que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en la gráfica 3 se hace una comparación de los niveles de IGFBP3 tomando a todo el grupo experimental como uno solo y evaluando si existió progresión o no. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de este grupo y la presencia o no de progresión.

IGFBP3 por grupo sin controles

Prueba t de Student
- t=1.847, p=0.075

Barras son Medias \pm error estándar

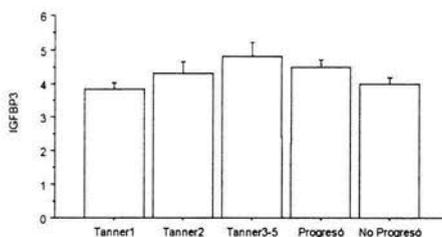


Gráfica 3.

Para evaluar cual es el comportamiento de los niveles de IGFBP-3 en diferentes estadios puberales estudiamos pacientes estadios en diferentes estadios de tanner. En la gráfica 4 se evidencia que no existen diferencias significativas en los distintos grupos (experimental y controles sanos).

IGFBP3 por grupo con controles

• ANOVA Factorial
 - F=2.041, p=0.102
 Barras son Medias ± error estándar



Gráfica 4

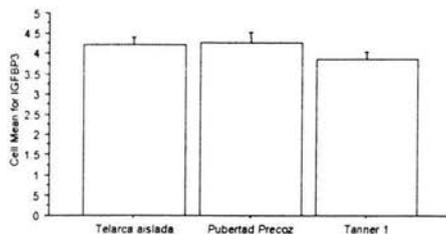
IGFBP3 por grupo

• ANOVA Factorial
 - F=2.041, p=0.102

	N	Media	Desv Est	Error est.
Tanner1	10	3.850	.568	.180
Tanner2	9	4.300	1.058	.353
Tanner3-5	8	4.800	1.199	.424
Progresó	15	4.513	.759	.196
No Progresó	16	3.988	.822	.206

Al analizar los niveles basales de los grupos clinicos con el grupo de control Tanner 1 (prepuberal), no evidenciamos que exista diferencia estadísticamente significativa, tal como lo observamos en la gráfica 5.

IGFBP-3 POR GRUPO CLINICO EN COMPARACION CON CONTROL PUBERAL



Gráfica 5.

IGFBP3 EN GRUPOS CLINICOS Y PREPUBERAL

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
Telarca aislada	19	4.226	.803	.184
Pubertad Precoz	12	4.267	.890	.257
Tanner 1	10	3.850	.568	.180

COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS

Scheffe for IGFBP3

Effect: Telarca

Significance Level: 5 %

Row exclusion: igfbp3.svd

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value
Telarca aislada, Pubertad Precoz	-.040	.734	.9903
Telarca aislada, Tanner 1	.376	.778	.4751
Pubertad Precoz, Tanner 1	.417	.853	.4680

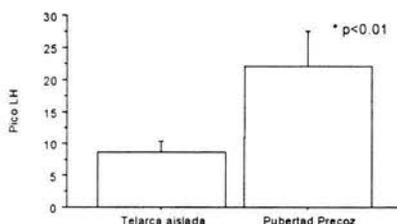
Dado que hemos encontrado en estudios previos que los niveles pico de LH posterior al estímulo con acetato de leuprolide realizado en etapas iniciales de la maduración sexual precoz tiene un efecto predictivo positivo sobre la evolución a progresión o no progresión, decidimos comparar la respuesta de LH y los niveles de IGFBP-3 y evaluar que parámetro predice en forma más confiable la progresión.

Se muestra en la gráfica 6 el comportamiento de la media del pico de LH en ambos grupos de diagnóstico clínico inicial.

Análisis de Pico LH por Telarca Aislada o Pubertad Precoz

• Prueba t de Student
- $t=2.78$, $p<0.01$

Barras son Medias \pm error estándar

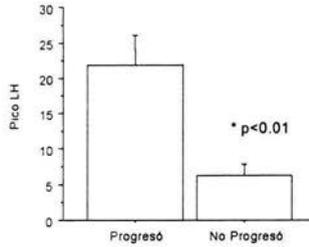


Gráfica 6

Al analizar el grupo experimental como uno solo, evidenciamos diferencias significativas en los niveles pico de LH entre el grupo que progresó y el de no progresión. (gráficas 7 y 8)

Pico LH por grupo sin controles

- Prueba t de Student
– $t=3.548$, $p=0.0013$

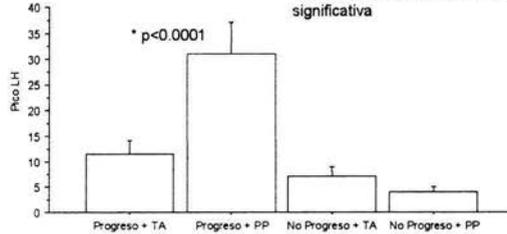


Gráfica 7

Pico LH por Progresión y telarca aislada o pubertad precoz

- ANOVA Factorial
– $F=10.42$, $p<0.0001$

Barras son Medias \pm error estándar
Progresó+PP es diferente de cada una de las demás barras, pero ninguna otra combinación es estadísticamente significativa



GRAFICA 8

V. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados encontrados en este estudio podemos concluir que:

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles promedio de IGFBP-3 en pacientes con telarca prematura aislada y pacientes con pubertad precoz clínica. ($p=0.089$).

Los niveles de IGFBP-3 no correlacionaron con la evolución observada en un tiempo de seguimiento promedio de 1-3 años, en el cual se estableció el diagnóstico de maduración sexual progresiva o no progresiva. En la mayoría de los casos ésta evolución se correlacionaba con un patrón de secreción de gonadotropinas en rangos puberales.

En estudios previos hemos establecido la significativa correlación entre el pico de secreción de LH posterior al estímulo con un análogo de GnRH como factor predictivo de progresión puberal. Estos hallazgos han sido replicados en este estudio. ($p<0.001$), de tal forma que, al comparar las diferencias encontradas entre los niveles basales de IGFBP-3 y el nivel pico de LH podemos concluir que el primero no puede ser utilizado como prueba predictiva de la progresión de la maduración sexual. No se observan diferencias significativas en los niveles de IGFBP-3 en el grupo de pacientes controles en etapas prepuberales y en distintos estadios de Tanner, lo cual nos hace inferir que no tendrían tampoco porque existir diferencias en los diferentes estadios patológicos de maduración sexual precoz.

No se encontró correlación entre los niveles de IGFBP-3 y LH en todos los casos (control y experimental).

DISCUSION

No encontramos diferencias significativa de IGFBP-3 en los diferentes grupos.

En pacientes con pubertad precoz se encuentran niveles elevados de LH en rangos puberales, no encontramos esta diferencia en cuanto a los niveles de IGFBP-3

Los resultados de Moreira y col, hacen referencia a diferencia semejante pero no significativa de la pacientes con telarca en comparación con prepuberes (Tanner 1), nosotros no encontramos esta diferencia, sin embargo hemos dado seguimiento a estas pacientes y podemos decir que no existe diferencia significativa en cuanto a progresión o no en los niveles de IGFBP-3.

En las pacientes que mostraron progresión tampoco encontramos diferencia significativa de IGFBP-3; por lo que concluimos que IGFBP-3 no es un parámetro en progresión o nó de la maduración sexual temprana.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Kalantaridou S, Chrousos G. Monogenic Disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2481-2494
- 2.-Pombo M, Audí L, Diéguez C, Moya M, Bregada C, Fernández A, Sáez J M, Bueno M, Molina J A, Sandrini R, Calzada R, Tojo R. *Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera Edición. McGraw-Hill Interamericana.* 2002:719-741
- 3.-Palmert MR, Boepple. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:2364-2368.
- 4.-Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Müller J, Hall k, Skakkebaek NE. Serum insuline-like factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.*1994;78:744-752
- 5.-Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics.* 2002;109:61-67
- 6.-Midyett K, Moore W, Jacobson J. Are pubertal changes in girls before age 8 benign?. *Pediatrics.* 2003;111:47-51.
- 7.-Marsall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303
- 8.-Viner R. Is a puberty getting earlier in girls?.*Arch Dis Child* 2002;86:10-12
- 9.-Herman-Giddes ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeir CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics.* 1997;99:505-512
- 10.-Kaplowitz P, Oberfield S. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States : Implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104(4):936-941
- 11.-Palmert M, Malin H, Boepple P. Unsustained or slowly pregressive puberty in young girls : initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):415-423
- 12.-Ibañez L, Potau N, Zampolli M, Viridis R, Gussinyé M, Carrascosa A, Saenger, Vincens-Calvet E. Use of Leuprolide Acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.*1994;78:30-35.

- 13.-Tavera M, Garibay N, Dorantes LM. Telarca prematura frecuencia y progresión a pubertad precoz. Experiencia de 10 años en la clínica de maduración sexual. Hospital infantil de México Federico Gómez. 2001.
- 14.- Evia L, Garibay GN, Dorantes LM. Niveles de LH en pubertad temprana. Tesis. 2002
- 15.-Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-14
- 16.-Emmans SJ, Laufer MR, Goldestein DP. Ginecología en pediatría y la adolescente. Cuarta Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2001: 81-124
- 17.-Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Segunda Edición. 2000:867-881
- 18.-Klein K, Mericq V, Brown-Dawson J, Larmore K, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr*. 1999;134:190-192
- 19.-Pescovitz O, Hench K, Barnes K, Loriaux D, Cutler G. Premature thelarche and central precocious puberty : the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Met.* 1988;67(3):474-479
- 20.-Parent A, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity : variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668-693
- 21 Stanhope R, Brook CGD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol.* 1990;123:481-486.
- 22 Pescovitz OR, Hench Barnes. Premature thelarche and central precocious puberty: the relation between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;67:474-479.
- 23.- Illicki, Lewin RP, Kauli R et al. Premature thelarche-natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:756.
- 24-Guler HP, Schmid C, Zapf J, Froesch E.R. Effects of insulin-like growth factor I in Man. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990;367:52-54
- 25-Daughaday W. Clinical perspective. Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF Binding protein 3 complex formation. *J Clin Endocrinol Met.* 2004;89(1):3-5.
- 26.-Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, Lehtovirta M, Tuomilehto J, Eriksson J, Toivanen L, Koskenvuo, Leinonen P, Koistinen R, Seppälä M. *J Clin Invest.* 1996;98:2612-2615.
- 27.-Blum WF, Ranke. insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special reference to IGFBP-3. *Acta paediatr Scand (Suppl).* 1990;367:55:62.

- 28 Buckway CK, Selva A, Prat KL. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4754-4765.
- 29-Yoshimura Y, Auki N, Sueoka K, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M, Kobayashi T. Interactions between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and the renin-angiotensin system in follicular growth and ovulation. *J Clin Invest.* 1996;98:308-316
- 30.-Bideci A, Cinaz P, Hasanoglu A, Elbeg S. serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in obese children. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 1997;10(3):295-299
- 31.- Andrade S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli. Outcome of premature thelarche : relation to puberty and final height. *Arch Dis Child.* 1998;79:173-174
- 32.-Juul A, Delgaard P, Blum W, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) Binding Protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2534-2542
- 33.-Sales D, Moreira A, Camacho-Hübner C, Ricco R, Daneluzzi J, Campos A, Martinelli Jr C. Serum insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-Binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatric Endocrinol and Metab.* 2003;16:827-833