

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

14
29

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General Centro Médico "La Raza"

**" RESPUESTA DE LA SECRECION DE
GONADOTROPINAS (LH/FSH) AL ESTIMULO CON
ANALOGO DE LH-RH (D-Trp6-Pro9-NET-LH-RH) EN
LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :**

DR. OSCAR EDUARDO OCHOA BARAJAS



IMSS

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado

México, D. F.

1991



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 está 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.

INDICE:

TITULO	1
OBJETIVO	2
INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
HIPOTESIS	7
IDENTIFICACION DE VARIABLES	8
MATERIAL Y METODOS	9
METODO ESTADISTICO	14
CONSIDERACIONES ETICAS	15
RESULTADOS	16
GRAFICAS	19
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35
RESUMEN	38

TITULO:

"RESPUESTA DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS (LH/FSH) AL ESTIMULO CON -
ANALOGO DE LH-RH (D-Trp6-Pro9-NEΓ-LH-RH) EN LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL -
VERDADERA".

OBJETIVO:

Conocer la respuesta de la secreción de gonadotropinas al estímulo con análogo de LH-RH en pacientes con pubertad precoz central verdadera.

SERVICIO PARTICIPANTE:

Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

Laboratorio de Endocrinología del Hospital General Centro Médico La Raza.

INTRODUCCION:

La secreción de gonadotropinas en el ser humano varía de acuerdo con el estado de su desarrollo, es decir, de acuerdo a la edad es el patrón observado. Es característico de la pubertad la presencia de descargas rítmicas de hormona liberadora de gonadotropinas (LH-RH) que conduce a la liberación pulsátil de las mismas. Sabemos que en la pubertad precoz central idiopática existe una activación prematura del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada (Gónadostato), por un mecanismo hasta el momento desconocido y que clínicamente se manifiesta por inicio temprano de los caracteres sexuales secundarios.

Los primeros informes sobre el uso de análogo de LH-RH se publicaron por Comité y Col.(35) en 1981, con resultados positivos en el tratamiento de la pubertad precoz central verdadera. Al efectuar modificaciones en su molécula se obtienen análogos con propiedades especiales, como el análogo agonista de acción prolongada, que al administrarse en forma aguda inicialmente estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias, en tanto que la administración crónica y a dosis elevadas bloquea dicha liberación.

Aunque algunos estudios en el extranjero demuestran que la estimulación aguda intravenosa con análogo de LH-RH incrementa los niveles de gonadotropinas a rangos puberales en pacientes con pubertad precoz central verdadera, en nuestro medio no contamos hasta el momento con ningún estudio que demuestre la cuantía de dicha elevación.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La diferenciación sexual del ser humano es un largo proceso que se inicia desde el momento mismo de la fertilización, que continúa con la diferenciación gonadal y que culmina con la aparición de la pubertad. Se entiende como pubertad al período comprendido entre la etapa de la infancia y la etapa del adulto, que se caracteriza por la aparición de los caracteres sexuales secundarios y que termina con la adquisición de la capacidad reproductiva(1-3).

Estudios en animales y observaciones clínicas en el hombre han evidenciado que la pubertad se manifiesta por cambios neuroendócrinos traducidos por reactivación de descargas rítmicas de hormona liberadora de gonadotropinas (LH-RH) que conduce a la liberación pulsátil de las mismas, debido a un sistema de retroalimentación negativo altamente sensible de Hipotálamo-Hipófisis-Gónada y que depende de esteroides sexuales. En el momento actual, se tiene plenamente comprobada la existencia de una secreción pulsátil de gonadotropinas en niños de todas las edades y es característico de la pubertad un incremento en la secreción de estos pulsos, lo cual ocurre inicialmente durante el sueño(4-7).

Los signos físicos de pubertad y la cronología de estos eventos han sido descritos por Tanner(8). En las niñas el signo más temprano de pubertad es el crecimiento del botón mamario que ocurre en promedio a la edad de 11 años con un rango que va de los 9 a los 13 años. El primer signo de pubertad en el niño es el incremento del tamaño testicular, que ocurre en promedio a los 11 años de edad - con un rango que va de los 10 a los 14 años(9-11).

Se define como pubertad precoz central verdadera al desarrollo de las glándulas mamarias antes de los 8 años de edad en la mujer ó el crecimiento de los testículos antes de los 9 años en el varón, seguido en cada caso por instalación progresiva de otros signos asociados con pubertad normal. Lo anterior implica que la pubertad es consecuencia de la activación prematura del gonadostato. En contraste, se entiende como Pseudopubertad precoz o falsa pubertad cuando el incremento de esteroides sexuales es independiente de este eje, como ocurre en tumores autónomos adrenales y gonadales(12,13).

La pubertad precoz verdadera se clasifica en orgánica e idiopática de acuerdo con su etiología. Dentro de las causas orgánicas se mencionan tumoraciones, infecciones y traumatismos, así como anomalías congénitas del sistema nervioso central. Rosenfeld, en 1980 y Hopwood, en 1981 describieron dos casos de pubertad precoz central verdadera de tipo familiar con transmisión hereditaria, probablemente de tipo dominante (12-17). Cabe mencionar que en el varón predomina la pubertad precoz central verdadera de tipo orgánica, principalmente de tipo tumoral, en más del 50%. Por el contrario, en la mujer hasta el 95% es de tipo idiopático siendo la incidencia de cuatro a cinco veces más frecuente en las niñas que en los niños, de acuerdo a estadísticas norteamericanas(18,19).

El diagnóstico de pubertad precoz verdadera se realiza ante la presencia del cuadro clínico antes mencionado y la comprobación laboratorial de niveles de gonadotropinas (LH y FSH) y de esteroides sexuales (17 β estradiol o testosterona) en rangos francamente puberales. Dada la secreción pulsátil de las gonadotropinas, generalmente es difícil que una sola determinación sea de confiabilidad diagnóstica, por lo que se ha venido utilizando la determinación en muestra de sangre tomada cada 20 ó 30 minutos en un lapso no menor de 24hrs, con el pa

ciente debidamente hospitalizado; procedimiento cuestionable sobre todo para -- los pacientes de corta edad(12,13).

El reciente desarrollo de análogos agonistas de acción prolongada de hormona li -- beradora de gonadotropinas LH-RH, trajo consigo cambios muy positivos en el -- diagnóstico y tratamiento de pacientes con pubertad precoz central verdadera, -- entre otros padecimientos. El uso de estos agentes se basa sobre el hecho de -- que utilizados en infusión continua o administrados en forma intermitente, ini -- cialmente estimulan pero posteriormente inhiben la secreción de LH y FSH(20-28).

Estudios realizados por Reiter en 1975, Zipf en 1979 y más recientemente por -- Rosenfield en 1988, demostraron que la administración de una sola dosis en bolo -- intravenoso de análogo agonista de acción prolongada de LH-RH, provoca una -- respuesta en la secreción de gonadotropinas que es característica del estadio -- del desarrollo puberal y que debidamente estandarizada puede ser utilizada con -- fines diagnósticos(29-31).

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H_0):

En la pubertad precoz central verdadera el estímulo intravenoso con análogo de LH-RH no eleva los niveles de gonadotropinas a rangos puberales.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1):

En la pubertad precoz central verdadera el estímulo intravenoso con análogo de LH-RH eleva los niveles de gonadotropinas a rangos puberales.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Los niveles séricos de gonadotropinas medidos a través de radioinmunoanálisis -- (RIA).

VARIABLE INDEPENDIENTE:

El análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (LH-RH).

MATERIAL Y METODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se estudiaron 11 pacientes con sospecha diagnóstica de pubertad precoz central verdadera que se presentaron a la consulta externa del servicio de endocrinología pediátrica de enero a agosto de 1990.

RECURSOS HUMANOS:

Médicos de base adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Residente de tercer año de pediatría médica.

Química Farmaco Bióloga del laboratorio de endocrinología del Hospital General del Centro Médico La Raza.

RECURSOS MATERIALES:

Para la determinación de gonadotropinas (LH/FSH) se utilizó el método de radioinmunoensayo con reactivo comercial.

El análogo LH/RH (D-Trp 6-Pro-9-NET-LH-RH) se proporcionó por el servicio de -- Endocrinología del Hospital General Centro Médico La Raza.

Para la medición del botón mamario, tamaño del pene y tamaño de los testículos se utilizó el aparato de medición Vernnier marca Scala.

Hoja de recolección de datos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes femeninos: Desarrollo de glándulas mamarias seguidos de otros signos asociados a pubertad normal (pubarquia, adrenarquia, menarquia, etc.) antes de los 8 años de edad.

Pacientes masculinos: Incremento del tamaño testicular (más de 2.5 centímetros de diámetro) seguido de instalación progresiva de otros signos asociados a pubertad normal (incremento de diámetro y longitud del pene, pubarquia, adrenarquia, incremento de la masa muscular, etc.) antes de los 9 años de edad.

Estudio ultrasonográfico de pelvis normal.

Estudios radiográficos simples de cráneo normal.

Tomografía axial computarizada de cráneo normal.

Pacientes captados en la consulta externa de endocrinopediatría en el período comprendido de enero a agosto de 1990.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz secundaria a:

- Presencia de tumoración en sistema nervioso central comprobada mediante tomografía axial computarizada de cráneo.
- Presencia de tumoración pélvica o adrenal comprobada mediante ultrasonografía.
- Hiperplasia suprarrenal congénita comprobada por niveles elevados de 17 alfa-OH progesterona, testosterona y ACTH elevados.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes admitidos al estudio en los cuales:

- Las muestras sanguíneas no se obtengan de la manera señalada.
- Procesamiento inadecuado de las muestras sanguíneas por razones técnicas.

M E T O D O:

Una vez sospechado el diagnóstico de pubertad precoz central verdadera, con los criterios antes señalados se internó a el (la) paciente en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza y se realizó lo siguiente:

PRIMER DIA: Se canalizó y permeabilizó una vena cubital con cateter de plástico y con solución salina. A partir de las 22 horas y hasta las 2 horas del día siguiente se tomaron muestras de sangre de 2 ml en tubo seco cada 30 minutos. Una vez tomada la muestra y antes de la medja hora, se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos, se separó y se colectó el plasma en tubo seco para almacenamiento y congelación.

SEGUNDO DIA: A partir de las 10 horas y hasta las 11:30 horas se continuó con la toma de muestras sanguíneas cada 30 minutos y en la misma cantidad. Una vez tomada la última muestra se aplicó de manera inmediata 1 ml (100mcg) de análogo de LH-RH por vía intravenosa, y se tomaron muestras sanguíneas a los 0, 20, 40, 60 y 120 minutos después de aplicado el análogo.

Realizado el procedimiento se egresó al paciente del Hospital.

METODO ESTADISTICO:

Para la comparación de los valores basales y postestimulación se utilizó la t de student para muestras independientes (n < 30).

Para la comparación entre los valores máximos pre y postestimulación de cada uno de los pacientes se utilizó t de student para muestras pareadas.

Para evaluar el incremento de los niveles de gonadotropinas se utilizó el método porcentual, y se tomó como medida de referencia los niveles máximos de LH y FSH registrados durante el rastreo matutino y nocturno.

COSIDERACIONES ETICAS:

Se solicitó autorización por escrito de los padres de los propósitos.

RESULTADOS:

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Endocrinología Pediátrica - del Hospital General Centro Médico La Raza del IMSS, entre los meses de enero a agosto de 1990.

Se estudiaron 11 pacientes comprendidos entre un año siete meses y ocho años - cuatro meses de edad con una media de 5.05, diez corresponden al sexo femenino y uno al sexo masculino con una relación 10:1 a favor del femenino (Gráfica N°1).

Los datos clínicos de cada uno de los pacientes así como los niveles basales de gonadotropinas, se ilustran en la tabla número 1. El 90% de los pacientes del sexo femenino (9 pacientes) presentaban desarrollo puberal estadio II de Tanner a nivel mamario y el 50% (5 pacientes) habían presentado sangrado transvaginal -- por lo menos en una ocasión, ninguna paciente presentó pubarquía. El paciente masculino presentaba desarrollo puberal estadio III de Tanner a nivel de pubarquía y estadio IV a nivel testicular.

La tomografía axial computerizada de cráneo y silla turca, las RX de cráneo, el ultrasonido de pelvis y los niveles de 17 alfa OH progesterona se reportaron todos dentro de la normalidad.

El 72.72% de los pacientes resultaron con niveles basales de LH considerados dentro del rango puberal (3-5 mU/ml) y solo el 27.27% resultaron con niveles basales de FSH considerados dentro de este mismo rango.

Por otra parte el 27.27% (pacientes 1 a 3) resultaron con niveles tanto de LH como de FSH menores de 3 mU/ml en determinaciones basales. Cabe mencionar que para el diagnóstico de pubertad precoz central verdadera, es necesaria la elevación a rangos puberales de cualquiera de las gonadotropinas (LH ó FSH) en de -- terminaciones basales.

Analizando por separado el comportamiento de cada una de las gonadotropinas - en los 11 pacientes tenemos que el rastreo previo a la aplicación de análogo de LH-RH, la LH resultó con una media de 2.71 ± 0.322 mU/ml y posterior a la aplica -- ción del mismo análogo la media se incrementó a 8.42 ± 4.28 mU/ml, resultando una $T=23.306$ y una $p > 0.05$ es decir, estadísticamente significativa (Tabla Nº 2, gráfi -- ca Nº 2). Por otra parte durante el rastreo previo a la aplicación de análogo, la FSH resultó con una media de 1.51 ± 0.278 mU/ml y posterior a la aplicación del aná -- logo la media se incrementó a 4.56 ± 7.55 mU/ml, resultando una $T=14.26$ y una $p > 0.05$, es decir también estadísticamente significativa (Tabla Nº 2, gráfica Nº 2).

En la comparación de los niveles máximos de cada uno de los pacientes, pre y -- postestimulación con análogo de LH-RH, la LH resultó con una media de 5.93 ± 5.52 con una $T=3.5722$ y una $p > 0.05$ es decir estadísticamente significativa (Tabla Nº 3 gráfica Nº 3). Por otra parte la FSH resultó con una media de 16.6 ± 13.54 con una $T=4.06$ y una $p > 0.05$, es decir, igualmente significativa (Tabla Nº 4, gráfica Nº 4).

Si analizamos por separado los resultados de los niveles máximos pre y postesti -- mulación con análogo de LH-RH en los 8 pacientes (pacientes 4 a 11) que tuvieron niveles basales en rango puberal (3-5 mU/ml), tenemos que la LH resultó con una -- media de 6.07 ± 5.75 con una $T=2.98$ y una $p > 0.05$ con significancia estadística -- (Tabla Nº 3, gráfica Nº 5), por otra parte la FSH resultó con una media de 15.77 ± 11.29 con una $T=3.95$ y una $p > 0.05$ también con significancia estadística (Tabla Nº 4, gráfica Nº 6).

En el análisis de los resultados de los niveles máximos pre y postestimulación -- con análogo LH-RH de los 3 pacientes (pacientes 1 a 3) que tuvieron niveles bajos de gonadotropinas por abajo de rango puberal (3 mU/ml) tenemos que la LH -- resultó con una media de 4.56 ± 2.29 con una $T=3.45$ y una $p < 0.05$ es decir sin significancia estadística; por otra parte la FSH resultó con una media de 19.03 ± 21.41 con una $T=1.53$ y una $p < 0.05$ igualmente no significativa (Tablas 3.4 y gráfica -- N°7).

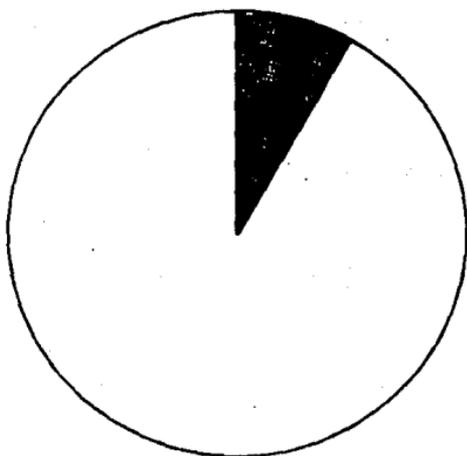
Si tomamos la cifra de 5 mU/ml como referencia para nivel puberal en ambas gonadotropinas (LH y FSH) tenemos que con estímulo del análogo de LH-RH, la LH se incrementó como máximo en un 21.4% mientras que la FSH se incrementó como máximo en un 215%, es decir dos veces por arriba del nivel de referencia (Gráfica -- N°8).

T A B L A 1
D A T O S C L I N I C O S

PACIENTES	EDAD	SEXO	MENARCA	ESTADIO DE DESARROLLO PUBERAL			LH	FSH
				MAMARIO	PUBICO	TESTICULAR		
1	2 6/12	F	+	II	I	—	2.8	<1.0
2	4 4/12	F	+	II	I	—	2.7	2.3
3	7 años	F	+	II	I	—	1.7	<1.0
4	8 4/12	M	-	-	III	III/IV	10.5	3.7
5	5 4/12	F	+	II	I	—	4.2	6.1
6	6 6/12	F	+	I	I	—	4.4	0
7	2 años	F	-	II	I	—	4.6	9.1
8	6 5/12	F	-	II	I	—	4.6	<1.0
9	6 años	F	-	II	I	—	4.6	1.6
10	5 años	F	+	II	I	—	3.9	2.9
11	1 7/12	F	-	II	I	—	3.6	2.6

GRAFICA 1

SEXO



FEMENINO 90.90 %



MASCULINO 9.09 %

TABLA 2
RASTREO PRE Y POST ANALOGO LH-RH.

H O R A	\bar{X} LH mU/ml	\bar{X} FSH mU/ml
22:00	2.72	1.40
22:30	2.57	<1.0
23:00	2.62	2.13
23:30	2.45	1.70
24:00	2.61	1.59
24:30	2.47	1.45
1:00	2.36	1.41
1:30	2.47	1.70
2:00	3.46	1.61
10:00	2.78	1.36
10:30	2.54	1.32
11:00	3.16	1.33
11:30 *	3.11	1.76
12:00	9.13	9.26
12:20	8.53	14.20
12:40	8.76	15.04
13:00	8.30	16.11
14:00	7.41	17.70

* ANALOGO LH-RH

G R A F I C A 2

RASTREO PRE Y POST ANALOGO LH-RH.

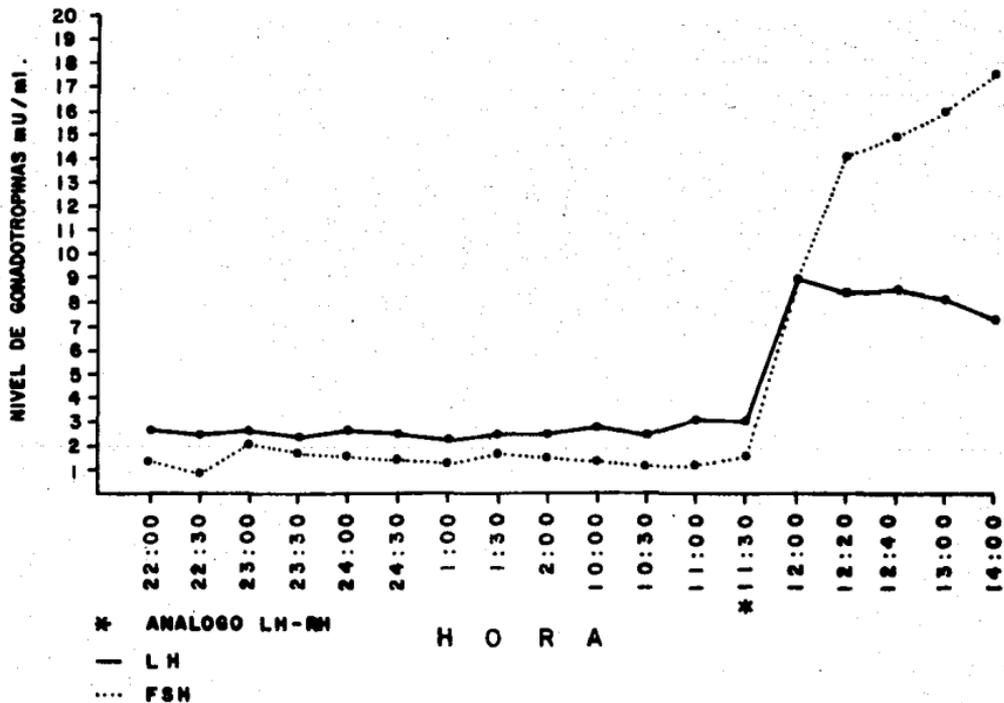


TABLA 3

PICOS MAXIMOS DE LH PRE Y POST ANALOGO

PACIENTES	PICO MAXIMO DE LH mU/ml.	
	PRE ANALOGO	POST ANALOGO
1	2 . 8	4 . 1
2	2 . 1	6 . 7
3	1 . 7	9 . 5
4	10 . 5	27 . 7
5	4 . 2	4 . 5
6	4 . 4	6 . 0
7	4 . 6	8 . 2
8	4 . 6	7 . 8
9	4 . 6	11 . 1
10	3 . 9	8 . 0
11	3 . 6	18 . 7

G R A F I C A 3

L H

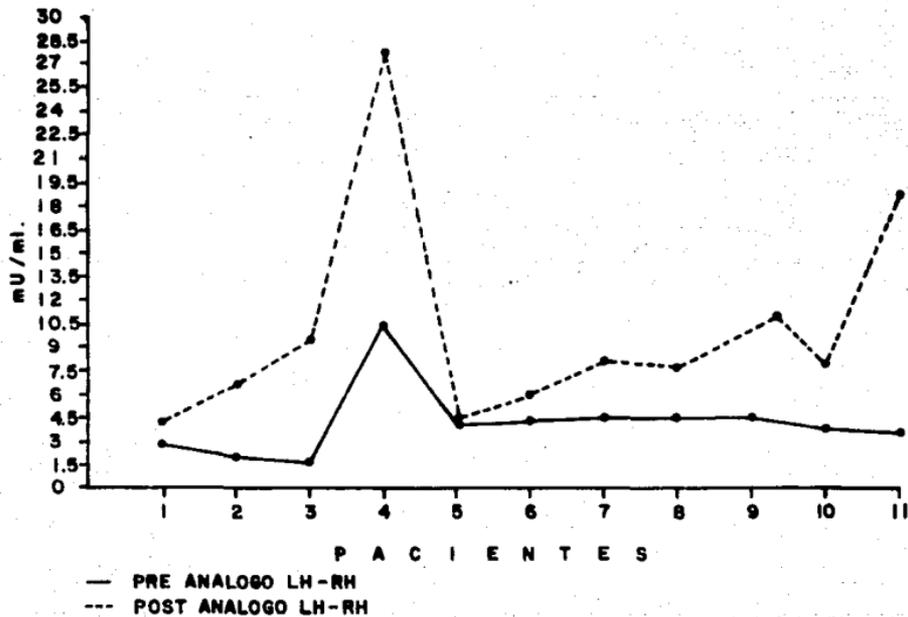
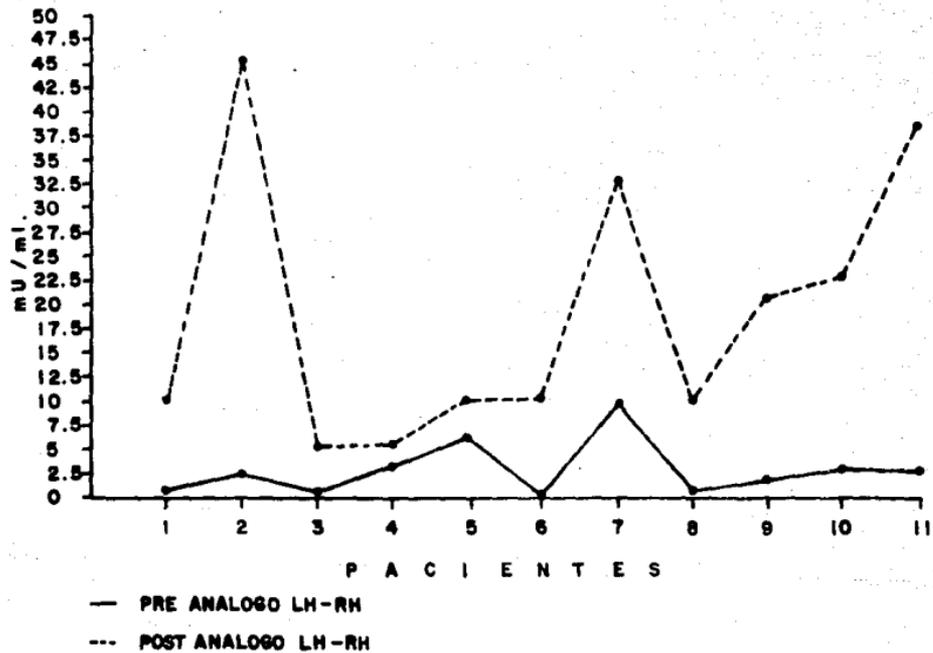


TABLA 4
PICOS MAXIMOS DE FSH PRE Y POST ANALOGO

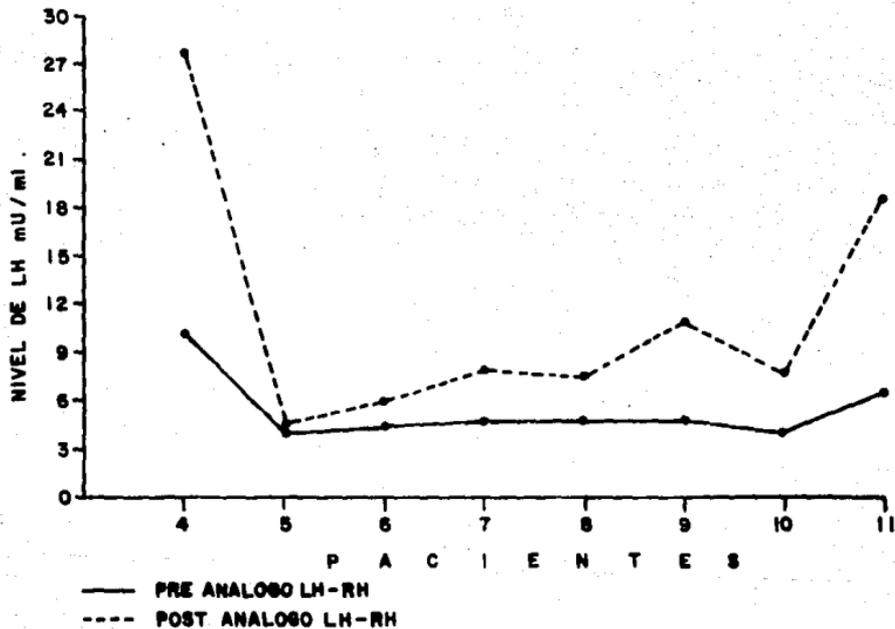
PACIENTES	PICO MAXIMO DE FSH mU/ml.	
	PRE ANALOGO	POST ANALOGO
1	1 . 0	1 0 . 2
2	2 . 3	4 5 . 9
3	1 . 0	5 . 3
4	3 . 7	5 . 8
5	6 . 1	1 0 . 8
6	0 . 0	1 0 . 3
7	9 . 1	3 3 . 4
8	1 . 0	1 0 . 4
9	1 . 6	2 1 . 1
10	2 . 9	2 2 . 8
11	2 . 6	3 8 . 6

G R A F I C A 4
F S H



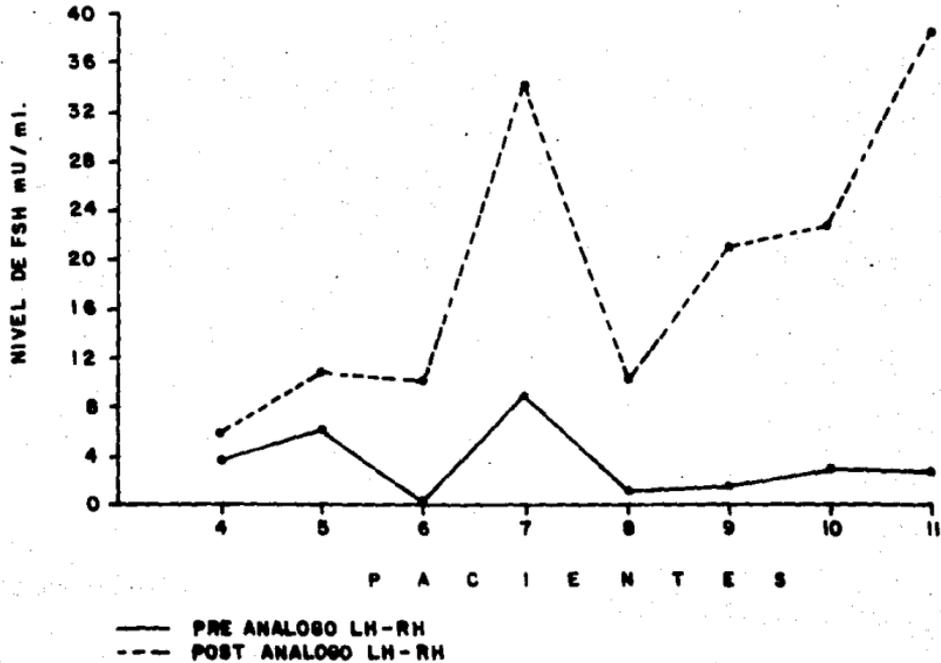
GRAFICA 5

NIVELES BASALES EN RANGO PUBERAL DE LH PRE Y POST ANALOGO LH-RH



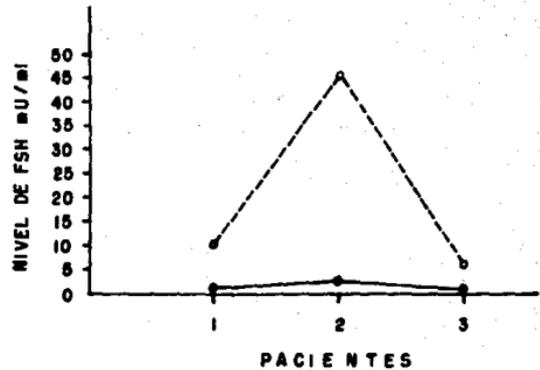
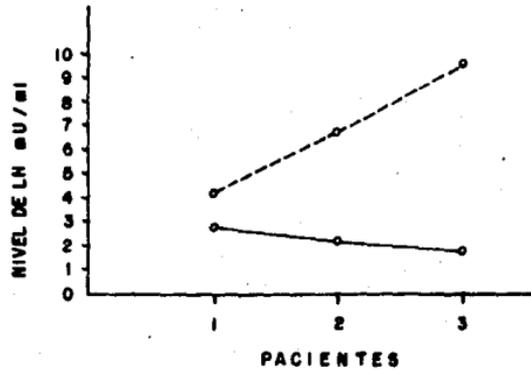
GRAFICA 6

NIVELES BASALES EN RANGO PUBERAL DE FSH PRE Y POST ANALOGO LH-RH



GRAFICA 7

NIVELES BASALES EN RANGO NO PUBERAL DE LH / FSH PRE Y POST ANALOGO LH-RH

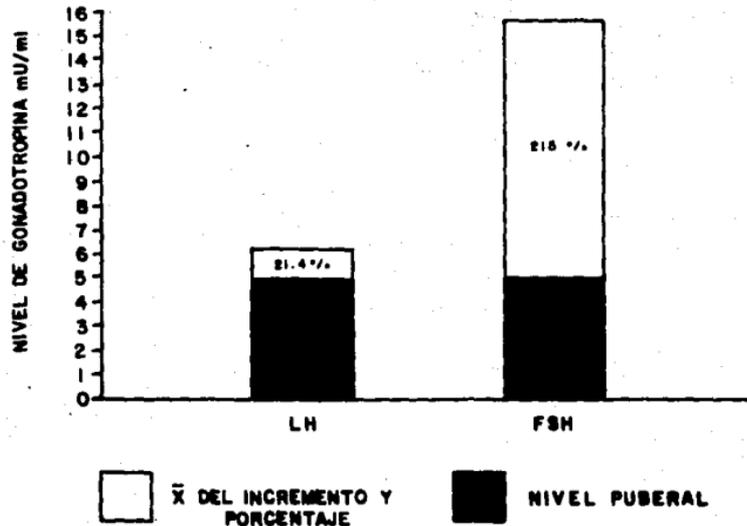


— PRE ANALOGO LH-RH
- - - POST ANALOGO LH-RH

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 8

MEDIA Y PORCENTAJE DEL INCREMENTO DE GONADOTROPINAS POST ANALOGO LH-RH



DISCUSION:

Los resultados del presente trabajo concuerdan con lo reportado por autores - como Hughes, Allen y Rudd(3,12,13), en cuanto a la mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino con una relación 10:1 a favor de este.

Desde finales de la década de los 60 Johanson y Raiti (32,33), entre otros autores describieron en forma detallada el comportamiento de las gonadotropinas - (LH y FSH), a través de las diferentes edades del ser humano. Se ha documentado que en el sexo masculino los niveles de FSH aumentan rápidamente durante las fases iniciales de la pubertad (Fase II y III de la clasificación de Tanner) alcanzando niveles estables durante las fases finales de la maduración sexual (Fases IV-V). Mientras que los niveles de LH presentan un incremento continuo y progresivo alcanzando su nivel máximo al final de la pubertad. Por otra parte - en el sexo femenino, los niveles de FSH se incrementan en las primeras 3 fases de la maduración sexual sin apreciarse ninguna variación significativa después de la fase IV, mientras que la LH, al igual que en el varón, se incrementan sin cesar durante la época de maduración sexual, sin embargo, durante la transición de la fase IV a la V cuando tiene lugar la primera menstruación se observa un rápido aumento de los niveles de LH.

En nuestro estudio de los niveles de LH durante el monitoreo nocturno y matutino resultaron con una media de 2.71 ± 0.3224 y los niveles de FSH resultaron -- con una media de 1.51 ± 0.78 , es decir con franco predominio de la LH sobre FSH.

En cuanto a la respuesta de las gonadotropinas al estímulo agudo intravenoso - del análogo agonista LH-RH, Dickerman(34) en 1974 y más recientemente --- Rosenfield(30) en 1988 reportaron la amplia variación que sufre dicha respuesta

dependiendo del grado de maduración sexual. Se documentó que al inicio de la pubertad provoca variación significativa de la respuesta de las gonadotropinas a la administración de análogo LH-RH por vía intravenosa, de forma que en la pubertad temprana (Fase II de Tanner) una dosis de 25 a 100 mcg de LH-RH (Depen--diendo del análogo utilizado) da lugar a una pequeña pero significativa libera --ción de LH y a una mayor respuesta de FSH. Por el contrario cuando el individuo entra en las siguientes etapas de desarrollo puberal (Fases III, IV y V), la respu--esta de la LH aumenta de modo progresivo, mientras que la variación de FSH, no--resulta estadísticamente significativa.

Los resultados encontrados en el presente trabajo corroboran fielmente lo en --contrado por los autores antes mencionados, ya que el 90% de nuestras pacien--tes del sexo femenino presentaron desarrollo puberal estadio II de Tanner como grado máximo de maduración sexual y la respuesta de la LH, como ya se mencionó en los resultados, se incrementó únicamente en un 21.4% mientras que la FSH se incrementó en un 215%. Es decir con franca predominancia de la respuesta de --FSH sobre la respuesta de LH.

Si analizamos por separado al paciente del sexo masculino, cuyo grado de maduragción sexual se encontraba en estadio III de Tanner a nivel de pubarquia y en es--tadio IV a nivel gonadal encontramos que, efectivamente el nivel basal máximo --de LH fué de 10.5 mU/ml (el doble del valor de referencia considerado puberal-5 mU/ml) y posterior al estímulo con análogo de LH-RH se disparó hasta 27.7 mU/ml --(5 veces arriba del valor de referencia), en cambio el nivel basal máximo de FSH --fué de 3.7 mU/ml, se incrementó a solo 5.8 mU/ml posterior al estímulo, lo que --muestra claramente que a partir del estadio III de Tanner en adelante, la respu--esta de LH predomina importantemente sobre la de FSH.

En base a todo lo anteriormente mencionado, podemos considerar como indicador de pubertad temprana o inicio de la pubertad, la respuesta de FSH al estímulo intravenoso agudo con análogo de LH-RH, en cuando menos un 200% por arriba del valor de referencia como nivel puberal considerado para esta hormona acompañado de una pobre respuesta por parte de la LH. Cabe mencionar que este mismo patrón de respuesta se ha reportado en pacientes con telarquía transitoria, por lo que todos los pacientes que registren esta respuesta deben ser sujetos a estímulos intravenosos con análogo de LH-RH, cuando menos cada 6 meses, considerando que ante el incremento de la respuesta de LH es indudable el diagnóstico de pubertad precoz central verdadera y por lo tanto meritoria de tratamiento.

CONCLUSIONES:

- 1.- La relación de la presentación de la pubertad precoz central verdadera es de 10:1 a favor del sexo femenino.
- 2.- La respuesta de las gonadotropinas al estímulo agudo intravenoso del análogo de LH-RH está condicionada por el grado de maduración sexual.
- 3.- La respuesta de las gonadotropinas al estímulo agudo intravenoso del análogo de LH-RH, en la fase inicial de la pubertad, se caracteriza por el mayor incremento de FSH (Por arriba del triple del rango puberal) con pobre respuesta de LH.
- 4.- El incremento mayor de LH sobre FSH, posterior al estímulo agudo intravenoso con análogo LH-RH, es indicativo de desarrollo puberal avanzado, es decir, -- cuando menos de estadio III de Tanner.
- 5.- Dada la dificultad que implica el monitoreo nocturno y matutino de gonadotropinas (LH/FSH) para el diagnóstico de pubertad precoz central verdadera, consideramos que el estímulo agudo intravenoso de análogo de LH-RH, realizado en forma adecuada, es de mayor utilidad para el diagnóstico de dicho padecimiento.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Saegner P. Abnormal sex differentiation. J Pediatr 1984;14:1-17.
- 2.- Chaussain JL, Savge MD, Nahoul K. Hipotalamo-pituitary-gonadal function in -- male central precocious puberty. Clin Endocrinol 1978;8:437-44.
- 3.- Hughes IA. Precocious puberty and its management. Arch Dis Child 1983;53:233-40
- 4.- Mendoza MF, Segovia RJ, Mariscal MJ. Concentración de gonadotropinas y testosterona en el suero de varones durante la etapa pediátrica. Arch Inv Med - 1986;17:253-61.
- 5.- Mendoza MF, Pérez CP, Mariscal MJ. Concentración de gonadotropinas y 17 beta estradiol en niños desde el nacimiento hasta la pubertad. Arch Inv Med -- 1986;17:167-15.
- 6.- Wu F, Butler G, Keinar C, Sellar RE. Patterns of Pulsatile Luteinizing Hormone secretion before and during the onset of Puberty in Boys: A Study Using an - Immunoradiometric Assay. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:629-37.
- 7.- Dunkel L, Algthan H, Stenman UH, Perheentupa J. Gonadal control of Pulsatile Secretion of Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone in prepubertal Boys Evaluated By Ultrasensitive Time-Resolved Immunofluoremetric Assays J Clin Endocrinol Metab 1990;70:107-13
- 8.- Tanner JM. Growth at adolescence. 2ª Edición Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962.
- 9.- Zachmann M, Prader A, Kind HP. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. Helv Paediatr Acta 1974;29:61-72
- 10.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys Arch Dis Child 1970;45:13-23.
- 11.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls Arch Dis Child 1970;45:13-23.
- 12.- Allen w, Root MD, Dorothy I Shulman MD. Isosexual precocity current and recent advances. Fertil and Steril 1986;45:749-66.
- 13.- Rudd BT. Precocious and delayed sexual development in children. Acta Endocrinol 1988;288:66-78.
- 14.- Sockalosky J, Kriel R, Krach L, Sjeehan M. Precocious puberty after traumatic brain injury. J Pediatr 1987;110:373-7.
- 15.- Rosenfeld RG, Reitz RE, King AB, Hintz RL. Familial precocious puberty associated with isolated elevation of luteinizing hormone. N Engl J Med 1980;33:859-62.
- 16.- Hopwood NJ, Kelch RP, Helder LJ. Familial precocious puberty in a brother and - sister. Am J Dis Child 1981;135:78-9.

- 17.- Nakayama Y, Wondisford F, Lash A, et al. Analysis of Gonadotropin Releasing Hormone Gene Structure in Families Central Precocious Puberty and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1233-38.
- 18.- Chaussain JL, Couprie C, Lacaille E, Simon D, Job C. Growth and Precocious Puberty. *Acta Paediatr Scand* 1988;347:38-43.
- 19.- Fontoura M, Brauner R, Provot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: Early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-76.
- 20.- Manasco P, Pescovitz O, Hill S, et al. Six year results of luteinizing hormone releasing hormone (LH RH) agonist treatment in children with LH-RH dependent precocious puberty. *J Pediatr* 1989;115:105-8.
- 21.- Kappy MS, Stuart T. Efficacy of leuprolide Therapy in children with Central Precocious Puberty. *AJDC* 1988;142:1061-64.
- 22.- Pescovitz O, Hench K, Barnes K, LOriaux L, Cuttler G. Premature Thelarche and Central Precocious Puberty: The relationship Between Clinical Presentation and Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-79.
- 23.- Lin TH. Intranasal nafarelin; an LH-RH analogue treatment of gonadotropin dependent precocious puberth. *J Pediatr* 1986;19:954-58.
- 24.- Lee PA, Page J. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1989;114:321-4.
- 25.- Manasco P, Pescovitz O, Feuillan P, et al. Resumption of puberty After Long Term Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Treatment of central Precocious Puberty. *J. Endocrinol Metab* 1988;67:368-72.
- 26.- 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 Metab* 1989;69:1987-9.
- 27.- Parker K, Lee P. Depot Leuprolide Acetate for treatment of Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:689-91.
- 28.- Reiter EO, Kaplan SL, Conte FA, et al. Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarce, and in patients with medroxyprogesterone acetate. *Pediatr Res* 1975;9:111-15.
- 29.- Zipf WB, Kelch RP, Hopwood NJ, et al. Suppressed responsiveness to gonadotropin-releasing hormone in girls with unsustained isosexual precocity. *J Pediatr* 1979;95:38-43.
- 30.- Rosenfield RL, Burstein S, Cuttler L, et al. The use of Nafarelin for testing pituitary-ovarian function. *Fertil Steril* 1988-Press.
- 31.- Partsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LH-RH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137:284-8.

- 32.- Johanson A, Guyda H, Light C, Migeon C, Blizzard M. Serum luteinising hormone by radioimmunoassay in normal children. *J Pediatr* 1969;74:416-424.
- 33.- Raiti S, Johanson A, Light C, Migeon C, Blizzard M. Measurements of immunologically reactive follicle stimulating hormone in serum of normal male children and adults. *Metabolism* 1969;18:234-240.
- 34.- Dickerman Z, Prager-Lewin R, Hilaron Z. Response of plasma LH and FSH to synthetic LH-RH in children at various pubertal stages. *Am J Dis Child* 1974; 130:634-38.
- 35.- Comite and et al. Short-term treatment of Idiopathic precocious puberty with a long acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Eng J Med* 1981;305:1546-55.

RESUMEN:

Se estudiaron 11 pacientes captados en la consulta externa de Endocrinología - Pediatría del Hospital General Centro Médico La Raza, en el periodo de enero a agosto de 1990. Diez corresponden al sexo femenino (90.90%) y uno al masculino -- (9.09%), con edades comprendidas entre un año siete meses y ocho años cuatro meses. Todos ellos con diagnóstico de pubertad precoz central verdadera, en base a los datos clínicos, así como los niveles basales de gonadotropinas, nueve de las pacientes femeninas presentaban Tanner mamario II, y cinco presentaron cuando menos en una ocasión sangrado trasvaginal, ninguna presentó pubarquia. El masculino presentó Tanner pubico III, y testicular IV. A todos se les realizó Tomografía axial computarizada de cráneo, ultrasonido pélvico y niveles de 17 alfa OH progesterona reportándose todos dentro de la normalidad. Se realizó rastreo nocturno y matutino de gonadotropinas, así como la prueba de estimulación con análogo de LH-RH, encontrando que la respuesta de las gonadotropinas está condicionada por el grado de maduración sexual. En las fases iniciales de la pubertad (estadio II de Tanner) se observa un incremento significativo de la FSH (al triple del valor de referencia basal como rango puberal), con pobre respuesta de la LH. Cuando encontramos un incremento mayor de LH sobre FSH nos indica desarrollo puberal avanzado (arriba del estadio III de Tanner). Debido a la dificultad que implica el rastreo de gonadotropinas, el estímulo agudo intravenoso de análogo de LH-RH realizado en forma adecuada, es de mayor utilidad para el diagnóstico oportuno de pubertad precoz verdadera.