

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

FACTORES PREDICTORES DE MALIGNIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH

MARTA LÓPEZ ÚBEDA

18441127A

Máster en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del
crecimiento y desarrollo

Curso 2013/2014



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA
FÍSICA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TUTORES:

GERARDO RODRIGUEZ MARTINEZ. Profesor del Departamento de
Pediatria.

ANTONIO DE ARRIBA MUÑOZ. FEA unidad de Endocrinología Pediátrica
del Hospital Universitario Miguel Servet.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	5
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODO.....	16
RESULTADOS.....	23
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	24
ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	33
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	54

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar criterios predictores de alteraciones patológicas en las Resonancias Magnéticas cerebrales en niñas afectas de Pubertad Precoz Central y analizar la respuesta a largo plazo del tratamiento con análogos LHRH y la evolución del Índice de Masa Corporal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, mediante revisión de historias clínicas de pacientes afectas de Pubertad Precoz Central. Se analizó la muestra global y por subgrupos según sexo con el programa estadístico SPSS 18.0 para Windows.

RESULTADOS: Muestra de 139 pacientes (90,6% mujeres y 9,4% varones) de los cuales 24,5% eran pacientes adoptados. Se realizó resonancia magnética a 59,7% de los pacientes encontrándose alteraciones en un 20,5% de los casos, todos ellos mujeres. El 82,7% recibieron tratamiento con análogos de la LHRH. Los únicos factores asociados a anomalía orgánica en la neuroimagen en mujeres fueron la ausencia de antecedentes familiares y un estadio puberal avanzado al diagnóstico. Las mujeres alcanzaron su pronóstico de crecimiento inicial (TA SDS – PC SDS= 0,65 SDS), no así los varones (TA SDS – PC SDS= -5,14). Ninguno de ellos alcanzó la talla genética (TA SDS – TH SDS= -4,98 en mujeres y -5,42 SDS en varones). Se observó un aumento progresivo del IMC desde el inicio del tratamiento hasta su finalización en ambos sexos (IMC fin tratamiento SDS – IMC inicio de tratamiento SDS= 0,54 SDS en varones y 0,27 SDS) con mejoría al alcanzar la talla adulta.

CONCLUSIONES: No hay factores determinantes que permitan predecir con fiabilidad las anomalías orgánicas en la Resonancia Magnética. Tras el tratamiento no se consigue alcanzar la talla genética en ambos sexos pero sí el pronóstico de crecimiento inicial en las mujeres. Existen variaciones en el IMC durante el tratamiento con mejoría posterior.

TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
PPC	Pubertad precoz central
LH	Hormona luteoestimulante
FSH	Hormona foliculoestimulante
TA	Talla adulta
TH	Talla genética
PC	Pronóstico de crecimiento
IMC	Índice de masa corporal

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La pubertad es una fase biológica compleja del desarrollo humano que lleva a la adquisición de la madurez sexual completa y supone el periodo de transición que va desde la infancia hasta la edad adulta. En dicha fase se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se obtiene la maduración sexual completa alcanzándose la fertilidad y capacidad reproductiva. Además, se producen cambios en la composición corporal, un rápido incremento de la estatura hasta alcanzar la talla adulta y se originan importantes cambios en la esfera psicoemocional ^(1,2).

A nivel hormonal el primer elemento clave que acontece en el inicio de la pubertad es un incremento en la secreción pulsátil de GnRH (hormona hipotalámica liberadora de las gonadotropinas) por parte de las neuronas hipotalámicas y secundariamente de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteoestimulante) y FSH (hormona foliculoestimulante), que van a ser las responsables de la estimulación de la producción de los esteroides gonadales que van a provocar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Este proceso requiere un eje hipotálamo-hipofiso-gonadal intacto, tanto funcional como anatómicamente, y cualquier agente que interfiera sobre este eje puede determinar un daño temporal o permanente en la secuencia puberal y/o en la función reproductiva ⁽³⁾.

Existe una aceptación unánime sobre la no existencia de un único factor encargado de desencadenar la pubertad, sino que son varias las señales que determinan el momento de ese inicio. Todas estas señales están integradas y conectadas para que en un determinado momento se produzca el aumento en la secreción y liberación de GnRH. Por tanto, se dice que la neuroregulación de la pubertad viene determinado por un sistema complejo de genes reguladores, organizados jerárquicamente actuando en concierto y sincronizadamente, que recibe señales neuronales transinápticas y gliales. Estos cambios coordinados entre sinapsis y comunicación neuronal glial, tanto de tipo estimulador como inhibitorio, determinan la reactivación funcional del eje GnRH. Este evento parece estar iniciado por dos mecanismos complementarios como son una pérdida del tono inhibitorio transináptico y una activación de los estímulos favorecedores, que provienen tanto de señales transinápticas como de la glia.

a) Cambios transinápticos: Existe un incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH en los que destaca la transmisión

glutamatérgica (activación de receptores de glutamato NMDA – N-metil-D-aspartato que aumentan la secreción de GnRH) y el péptido kisspeptina y de su receptor GPR54 - receptor de proteína G- (las neuronas secretoras de GnRH expresan receptores GPR54 y liberan GnRH como respuesta a la estimulación con kisspeptina y se ha demostrado un aumento de los niveles de kisspeptina y GPR54 en la pubertad) ^(5,6). Además también existe una disminución de los estímulos inhibitorios, en los que destaca el ácido γ -aminobutírico (GABA) siendo el factor inhibitorio más importante en el control de la secreción de GnRH y los péptidos opiáceos endógenos que ejercen también un efecto inhibitorio.

b) Cambios en células gliales: las células gliales contribuyen a la activación de la secreción de GnRH por dos mecanismos relacionados: uno a través de la liberación de factores de crecimiento que actúan sobre receptores de las neuronas GnRH (factor de crecimiento transformador tipo β [TGF β], factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1), y otro merced a cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas GnRH a través de la molécula de adhesión celular tipo 1 y del receptor tipo de la proteína tirosinfosfatasa β .

Cualquier anomalía en los mecanismos anteriormente descritos puede condicionar alteraciones en el desarrollo puberal ⁽⁷⁻⁹⁾.

Una vez que la pubertad se ha iniciado la secuencia es progresiva y habitualmente difícil de predecir; se puede decir que la pubertad es un periodo dinámico con cambios marcados en el tamaño y composición corporal y todo ello con un importante dimorfismo sexual.

2. DEFINICIÓN

Una característica de la maduración puberal del ser humano es su amplia variabilidad en la edad de inicio que puede llegar a ser de 4-5 años de diferencia entre individuos normales de la misma población. La cronología de la pubertad es pues extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (nutricional-afectivo y psicosocial-enfermedades crónicas).

La mejor manera de conocer la secuencia puberal es mediante la realización de estudios longitudinales que permitan saber con exactitud la secuencia y cronología de este periodo del desarrollo humano. Se define pubertad precoz como aquella que se inicia a una edad inferior a - 2 desviaciones estándar de la media poblacional ^(10,11).

Desde un punto de vista fisiopatológico, en función de la activación de la liberación de gonadotropinas, la pubertad precoz puede clasificarse en ⁽¹²⁾:

- Pubertad Precoz Central (PPC): es aquella dependiente de la activación completa del eje hipotálamo hipofiso gonadal, esto es, dependiente de gonadotropinas. Es la causa más frecuente de pubertad precoz.
- Pubertad Precoz Periférica (PPP): es aquella que resulta de la exposición a esteroides sexuales, sean éstos de origen gonadal o no, sin objetivar elevación de gonadotropinas, esto es, independiente de gonadotropinas.
- Pubertad Precoz Mixta: la maduración del eje hipotálamo hipofisario se produce tras el estímulo de cualquier pubertad precoz de causa periférica, produciéndose secundariamente una pubertad precoz central.

Por tanto, definiremos la pubertad precoz central (PPC) como una activación precoz del eje hipotálamo-hipofisario con aparición progresiva de caracteres sexuales (inicio del desarrollo mamario en las niñas y el aumento del volumen testicular en los niños $\geq 4\text{ml}$) antes de -2 desviaciones estándar para los estándares poblacionales, que se acompaña de un adelanto en la edad ósea y una aceleración de la velocidad de crecimiento ^(2, 12-13).

Se trata de una entidad poco frecuente, con una prevalencia global estimada de 19 por 100000 (niñas 37; niños 0,46) y una incidencia anual que oscila entre 0,02 y 1,07 nuevos casos por 100000 (niñas: 0,13-2,17; niños: 0-0,23) y una tasa de incidencia de 1997 a 2009 de 5,66 casos por millón de personas a riesgo/año (niñas: 11,23; niños: 0,96). Si bien, aún siendo una enfermedad rara, se intuye un aumento de los casos en los últimos años.

Presenta un claro predominio femenino (10:1), con un riesgo 25 veces mayor de desarrollar PPC en los pacientes adoptados (tanto nacional como extranjero). En cambio, la inmigración no asocia mayor riesgo de PPC que la población autóctona española ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

3. ETIOLOGÍA

La etiología suele ser idiopática en la mayoría de las ocasiones siendo la prevalencia de patología orgánica notablemente inferior entre las niñas con pubertad precoz central.

En el sexo masculino, la prevalencia de patología endocraneal oscila entre un 33% a un 90%, mientras que en el sexo femenino la frecuencia varía entre un 8 a un 30%, dependiendo de las series ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. No obstante, queda plasmada la elevada prevalencia de patología orgánica entre los pacientes varones afectados de PPC.

Es por ello que la realización de resonancia magnética (RM) en varones afectados de PPC está fuera de toda duda, pero dada la menor frecuencia de patología craneal en las niñas, se ha intentado validar un algoritmo de decisión diagnóstica para seleccionar a qué niñas realizar RM craneal. La controversia existe sobre todo en el grupo de edad de 6 a 8 años, ya que la frecuencia de pubertad precoz central neurogénica disminuye a partir de los 7 años. Sin embargo, no se han descrito variables predictoras lo suficientemente seguras para desarrollar un modelo predictivo de presencia o ausencia de patología endocraneal (orgánica) y de esta forma seleccionar a qué tipo de niñas se les debe realizar una prueba de imagen ⁽¹⁹⁻²²⁾.

La RM es la técnica de imagen de elección en el estudio de las alteraciones endocrinas centrales, fundamental para la valoración del eje hipotálamo-hipofisario. Los hallazgos más frecuentes en los pacientes con pubertad precoz central de causa orgánica son ⁽²³⁾:

- Lo más habitual es demostrar una adenohipófisis hiperplásica por hiperestimulo hormonal.
- Tumores de hipotálamo:
 - Hamartoma hipotalámico es una ectopia de tejido neuronal secretor que estimula la pubertad a edades muy tempranas. La posición y la forma del hamartoma pueden condicionar su expresividad clínica; así el parahipotalámico y de forma pedunculada se asocia con mayor frecuencia a pubertad precoz, mientras que los hamartomas de localización intrahipotalámica y mayores de 10mm tienen mayor riesgo de desarrollar patología epiléptica y, más típicamente, las crisis gelásticas (risa incontrolable) ^(24,25).
 - Gliomas del quiasma-hipotálamo son los tumores que con mayor frecuencia originan pubertad precoz por infiltración del hipotálamo. En un tercio de los casos en el contexto de una neurofibromatosis tipo I ⁽²⁶⁾.
 - Tumores germinales supraselares que infiltran el tuber cinereum.
- Patología compresiva y residual del hipotálamo:

- Quiste aracnoideo supraselar: en un 33% produce pubertad precoz
- Hidrocefalia cuando incluye el III ventrículo por compresión del hipotálamo.
- Secuela de patología hipóxico- isquémica cerebral, traumatismo craneoencefálico, encefalitis por citomegalovirus.

4. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un cuadro clínico de pubertad precoz es preciso realizar una anamnesis meticulosa haciendo hincapié entre otras cosas, en si existe historia de pubertades tempranas en la familia. Además es imprescindible un examen clínico para determinar el estadio puberal (según Tanner) y el tamaño testicular según orquidómetro de Prader.

Por tanto, ante todo paciente con signos de pubertad precoz (aparición telarquía avanzada o aumento del volumen testicular mayor a 4ml) con o sin otros signos de pubertad se debe constatar una aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea y realizaremos una serie de pruebas complementarias que puedan orientarnos al diagnóstico:

- **Análisis hormonal:** La herramienta utilizada para el diagnóstico de Pubertad Precoz Central (PPC) es la determinación de hormonas sexuales (estradiol, testosterona) y de gonadotropinas basales (FSH, LH) y tras estímulo con LHRH (100 µg/m² iv, test de Luforán o test de Procrín). El test de LHRH es el gold estándar aunque existe controversia sobre el punto de corte del pico de LH a partir del cual se considera activación central de la pubertad precoz. Se considera la existencia de una activación central de la pubertad cuando la respuesta en la prueba de estimulación con LHRH de la LH es superior al pico de hormona FSH y el pico de LH es mayor a 7 mUI/ml. Además los niveles de testosterona en el niño son de utilidad para el diagnóstico, sin embargo, en las niñas la 17-β-estradiol presenta escasa sensibilidad por lo que valores normales no descartan una pubertad precoz.

- **Ecografía pélvica:** Nos permite descartar por un lado patología causante de pubertad precoz periférica (tumores ováricos, quistes ováricos) y por otro nos permitirá además valorar signos de impregnación estrogénica.

- **Resonancia magnética craneal (RM):** para descartar patología orgánica (ya comentada anteriormente). Las recomendaciones actuales sugieren la prescripción de RM siempre a todos los niños y en las niñas, a las menores de 6

años. En aquellas niñas entre 6 y 8 años se individualiza en base a hallazgos neurológicos en la exploración y avance puberal rápido.

5. TRATAMIENTO

La terapia medica utilizada para frenar la activación central de la pubertad consiste en el empleo de análogos de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (análogos de LHRH) que producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias produciendo una desensibilización de las mismas y por tanto, una disminución de la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Este tratamiento se ha mostrado eficaz evitando la progresión puberal y suprimiendo la aceleración de la maduración esquelética, teniendo como principal objetivo preservar el potencial de crecimiento estatural para mejorar el pronóstico de talla adulta previo al tratamiento, así como evitar las consecuencias psicosociales relevantes asociadas a un inicio precoz de la pubertad (trastornos de comportamiento, depresión, mal adaptación social y agresividad entre otras) ^(18,27-28).

Aunque tradicionalmente la tendencia era a tratar a todas las niñas diagnosticadas de Pubertad Precoz Central (PPC), actualmente, se plantea establecer criterios para determinar qué pacientes se beneficiarían de este tratamiento con un riesgo-beneficio y coste-eficacia adecuado teniendo en cuenta una serie de variables como ⁽¹⁸⁾:

- La edad de inicio del tratamiento: en menores de 6 años, mayor beneficio del pronóstico de talla adulta. Este hecho, no es extrapolable a varones, ya que existen pocos datos de talla final.
- Estado emocional.
- El pronóstico de talla: mayor beneficio a peor pronóstico de crecimiento respecto a su talla genética.

El fármaco más utilizado es la triptorelina en forma depot mensual a una dosis que se individualiza entre 80-120 mcg/kg/28 días.

Otro motivo de controversia es el momento idóneo para la retirada del tratamiento ya que no existe un consenso en la literatura ^(18,28-29). Actualmente se aconseja individualizar teniendo en cuenta el pronóstico de talla adulta y la edad de inicio puberal medio en la población general. Teniendo en cuenta el crecimiento residual tras suspender el tratamiento algunos autores abogan por

una retirada del tratamiento a los 11 años de edad cronológica en las niñas y 12 en los niños ^(12,29).

Tras suspender el tratamiento se recupera la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la pubertad progresa. Existen escasos estudios hasta el momento que hayan recogido el tiempo de transición entre el abandono del tratamiento y la aparición de la menarquía hablándose de un tiempo medio que oscila entre 2 a 61 meses, sin encontrarse ningún factor asociado a este intervalo de tiempo, ni objetivar diferencias en cuanto a la regularidad de los ciclos ováricos respecto a la población normal ⁽³⁰⁾.

Los datos disponibles en la literatura especializada sobre la influencia del tratamiento con análogos de LHRH en la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) son dispares ^(18,30-32). La mayoría han encontrado una asociación entre el aumento ponderal y del IMC y el tratamiento con análogos, mientras hay otros que no han demostrado una relación estadísticamente significativa. Incluso algún estudio, ha observado una relación inversa de estos parámetros.

En algunos pacientes, esta enfermedad puede tener consecuencias a largo plazo. La consecuencia más evidente asociada a la Pubertad Precoz Central (PPC) es la pérdida de potencial de talla. Además también parece haberse visto implicado en un mayor riesgo de alteraciones emocionales y de comportamiento así como un aumento de la morbimortalidad por mayor riesgo de hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular ⁽³³⁻³⁶⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Establecer criterios predictores de patología endocraneal en las Resonancias Magnéticas cerebrales solicitadas en pacientes afectas de Pubertad Precoz Central.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar los antecedentes familiares y personales y las características clínicas al diagnóstico de pacientes afectos de pubertad precoz central.

2. Analizar la respuesta a largo plazo del tratamiento con análogos de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas y los indicadores de buena/mala respuesta en las pacientes que hayan alcanzado talla adulta.

3. Analizar las características de las pacientes tratadas con análogos de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas y la evolución del Índice de Masa Corporal durante el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo de 139 pacientes afectas de Pubertad Precoz Central controladas en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza durante los últimos 10 años. Se analizó la muestra total y por subgrupos según el sexo, estadio puberal y si habían recibido tratamiento con análogos LHRH.

Para la selección de casos se revisó la base de datos de la Unidad de Endocrinología Pediátrica de los pacientes afectos de Pubertad Precoz Central.

PACIENTES

○ Criterios de inclusión:

- Inicio de telarquia en niñas o aumento de volumen testicular >4ml en niños con una edad cronológica menor a -2 desviaciones estándar para los estándares poblacionales (según los datos de referencia del estudio longitudinal en niños sanos del Centro Andrea Prader).
- Edad ósea adelantada mayor a un año respecto a la edad cronológica.
- LH pico mayor que FSH pico, con LH pico mayor de 7 mU/mL en la prueba de estimulación con LHRH o sospecha de pubertad franca o presencia de menarquía al diagnóstico.

○ Criterios de exclusión:

- Ausencia de alguno de los criterios de inclusión.
- Falta de seguimiento del paciente durante la evolución.

2. **MÉTODO**

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las Historias Clínicas, fueron los que a continuación se detallan:

2.1 Datos de registro, comorbilidad y antecedentes perinatales:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Adopción y procedencia.

- Comorbilidad (sistémica y neurológica).
- Auxología perinatal (en valor absoluto y SDS): Edad gestacional, expresada en semanas de edad gestacional (SEG) y clasificada en término (37-40 SEG), pretérmino (<37 SEG) o postérmino (>40 SEG), peso de recién nacido en kilos y longitud de recién nacido en cm.

2.2. Parámetros familiares (potencial genético):

- Antecedentes de pubertad precoz.
- Auxología familiar (en valor absoluto y SDS): talla padre y talla madre.
- Talla genética o diana (en valor absoluto y SDS): calculada como la media entre la talla paterna y la materna, más 6,5 en el varón o menos 6,5 en la mujer.

2.3. Parámetros al diagnóstico:

- Edad cronológica (en años) al inicio de la pubertad y en la primera exploración.
- Talla (en valor absoluto y SDS): Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en bipedestación.
- Peso (en valor absoluto y SDS): Se ha obtenido con los niños desnudos utilizando básculas modelo SECA. El niño debe estar de pie permaneciendo quieto y sin tener ningún punto de apoyo añadido. La báscula empleada precisa fracciones de 100 gramos.
- Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m^2) (IMC): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Permite valorar el peso en relación con la talla. Este índice cambia con la edad, por lo que para establecer los límites de sobrepeso y obesidad han de utilizarse puntos de corte que también varíen en función de la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Ha de tenerse en cuenta que estos límites pueden variar de unas poblaciones a otras.
- Edad ósea: Se obtuvo mediante la comparación de la radiografía de mano izquierda del niño examinado con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niños normales norteamericanos (método de Greulich y Pyle).
- Predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento (en valor absoluto y SDS): Se estableció con el método de Bayley y Pinneau, basado en la

alta correlación existente entre el porcentaje de la talla adulta alcanzado y la edad ósea determinada por el método de Greulich y Pyle. Es capaz de proporcionar para cada edad ósea el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento, estableciendo tres categorías según la edad ósea se encuentre retrasada, normal o adelantada respecto a la cronológica.

- Estadio puberal: Se valoró siguiendo la escala de Tanner de 5 estadios y volumen testicular mediante orquidómetro de Prader.
 - Estadio I: Infantil. En la mujer no existe ningún grado de desarrollo mamario. En el varón el volumen testicular es inferior a 4ml. En ningún caso existe vello pubiano.
 - Estadio II: En la mujer se inicia la telarquia, palpándose un pequeño nódulo (botón mamario), con discreto aumento de diámetro de la areola. En el varón el volumen testicular es igual o mayor de 4ml. Comienza a aparecer vello pubiano en ambos sexos. Éste estadio representa la puesta en marcha del eje hipofisario- gonadal, es decir, el inicio de la pubertad.
 - Estadio III: En la mujer la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. En el varón el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml. En ambos, el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, más oscuro y fuerte.
 - Estadio IV: En la mujer la areola y el pezón crecen formando una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. En el varón el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml. El vello pubiano es similar al del adulto, ocupando menor superficie.
 - Estadio V: En la mujer se objetiva una mama adulta. En el varón el volumen testicular es superior a 15ml, con vello pubiano adulto.
- Parámetros analíticos: hormonas sexuales (estradiol, testosterona, (pg/mL), y de gonadotropinas basales (FSH, LH) y tras estímulo con LHRH (100 µg/m² iv, test de Luforán o test de Procrín).

Como posibles variables a analizar se propuso determinar las características clínicas y los resultados analíticos en función del sexo y estadio puberal.

2.4 Realización de Resonancia Magnética cerebral y hallazgos patológicos.

Como posibles variables a analizar se propuso comparar entre pacientes con hallazgos patológicos en la resonancia magnética con aquellos sin alteraciones: antecedentes personales y familiares, medidas antropométricas, edad ósea, niveles analíticos de estradiol, testosterona, LH, FSH, hallazgos radiológicos y necesidad de tratamiento.

2.5 Tratamiento con análogos de LHRH.

- Edad cronológica de inicio (años).
- Edad ósea y pronóstico de crecimiento (en valor absoluto y SDS): al inicio, al año, a los dos años y al finalizar el tratamiento.
- Auxología (en valor absoluto y SDS): peso (kg), talla (cm), IMC (Kg/m^2) al inicio, al año, a los dos años y al finalizar el tratamiento.
- Dosis de tratamiento ($\text{mcg}/\text{kg}/28$ días): al inicio, al año, a los 2 años.
- Velocidad de crecimiento ($\text{cm}/\text{año}$): Durante el primer y segundo año de tratamiento. El intervalo ideal de observación es de un año, y en ningún caso inferior a seis meses, ya que el ritmo de crecimiento puede experimentar grandes fluctuaciones en cortos periodos de tiempo. Si no se poseen datos de todo un año completo, se extrapola el crecimiento obtenido en el periodo de observación a un año mediante una regla de tres.
- Duración del tratamiento (meses).

2.6 Parámetros de evaluación de respuesta.

En el grupo de pacientes tratados con análogos de LHRH y seguidos hasta la talla adulta (definida como velocidad de crecimiento inferior a $2 \text{ cm}/\text{año}$, con edad ósea superior a 14 años en niñas y 16 años en niño que corresponde con el cierre de la placa de crecimiento epifisaria (98% de la talla adulta). Las desviaciones estándar de los datos auxológicos se ha realizado en base a la edad ósea.

Como posibles variables de respuesta a analizar se propusieron las siguientes:

- Talla adulta.
- Ganancia de talla respecto a la talla inicial.

- Ganancia de talla (en cm) respecto al pronóstico de crecimiento al diagnóstico.
- Ganancia de talla (en cm) respecto a la talla genética.
- Determinar el tiempo transcurrido tras retirar el tratamiento hasta la aparición de la menarquía.
- Determinar si existen las variaciones en el IMC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizaron el programa Microsoft Excel 2007 y SPSS 18.0 para Windows.

- Tipos de variables: cuantitativas (discreta o continua) y cualitativas.
- Los resultados descriptivos se expresaron mediante medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar, SDS).
- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
 - Test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas (Si $p > 0,05$ se asume normalidad; si $p < 0,05$ no se asume normalidad).
 - Variables cualitativas:
 - Test paramétrico (si menos del 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) análisis mediante el test de chi cuadrado.
 - Test no paramétrico (si más de 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) análisis mediante prueba exacta de Fisher.
 - Variables cuantitativas:
 - Test paramétricos (en aquellas donde se asume normalidad): t-student para 2 variables y ANOVA para más de 2 variables.
Cuando se utiliza el test de ANOVA y $p < 0,05$, se realiza el test post-hoc para hallar las variables entre las que existe realmente significación, para lo cual se ha utilizado el test de Tuckey.

- Test no paramétricos (en aquellas donde no se asume normalidad): U de Mann-Whitney para 2 variables continuas independientes y Kruskal-Wallis para más de 2 variables continuas independientes.
- Test de T-Student para datos apareados para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que cumplieran el criterio de distribución normal.
- Correlación:
 - Test de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente.
 - Test de regresión lineal en los casos de dos variables cuantitativas en las que se halló correlación lineal, y también para el análisis de relación entre una variable dependiente cuantitativa y una variable independiente cualitativa.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1 SEXO

El estudio se realizó sobre un total de 139 pacientes, de las cuáles el 90,6% fueron mujeres y el 9,4% varones (gráfico y tabla 1).

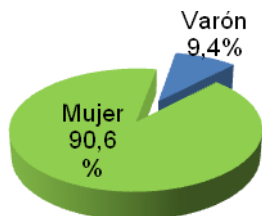


Gráfico 1. Descriptivo sexo

	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
SEXO		
VARÓN	13	9,4
MUJER	126	90,6

Tabla 1 Descriptivo de la muestra según sexo

1.2 ANTECEDENTES PERSONALES

Si analizamos las características relativas al nacimiento observamos que la mayoría (57,8%) fueron recién nacidos a término, considerando como tales aquellos que nacieron entre las 37 y 40 semanas de edad gestacional (SEG), ambas incluidas (tabla 2).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
SEG		
PRETÉRMINO	10	22,2
A TÉRMINO	26	57,8
POSTTÉRMINO	9	20
NO CONSTA	94	67,6

Tabla 2. Descriptivo edad gestacional. SEG: semanas de edad gestacional.

El 6,2% y el 24,5% del total de pacientes eran inmigrantes y adoptados respectivamente. Si lo separamos por sexos, un 15,5% (N=2) de los varones eran adoptados, frente a un 25,4% (N=32) de las mujeres. La procedencia de los pacientes adoptados era el 58,8% del Sureste Asiático (India principalmente y Nepal), 11,8% de Asia Oriental (China), 11,8% de América del Sur (Bolivia, Colombia) 5,9% de África (Etiopia, Costa Marfil, Guinea) y un 2,9% España.

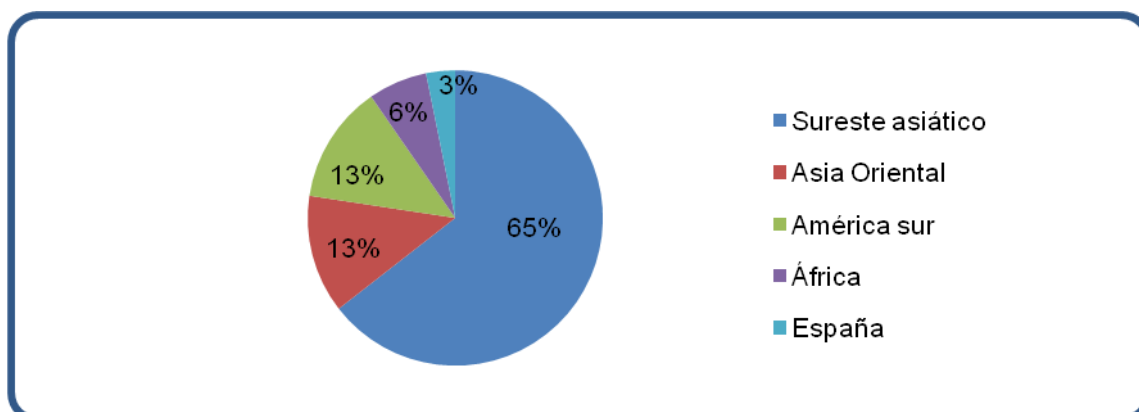


Gráfico 2. Procedencia de los pacientes adoptados

En la siguiente tabla se analizan los datos antropométricos al nacimiento según el sexo:

	VARONES		MUJERES	
	N	Media±SDS	N	Media±SDS
SEG	6	36,6±2,77	39	38,4±2,54
PRN (Kg)	11	2,51±0,73	85	3,07±0,52
PRN (SDS)	6	-1,94±1,36	39	-0,08±1,21
LRN (cm)	10	47,53±2,42	66	49,13±1,96
LRN (SDS)	5	-1,49±1,63	32	-0,13±1,30

Tabla 3 Antropometría al nacimiento según sexo. SEG: semanas de edad gestacional; PRN: peso recién nacido; LRN: Longitud recién nacido.

Un 12,2% de los pacientes presentaban antecedentes neurológicos (23,1% varones vs 11,1% mujeres). Los antecedentes neurológicos encontrados fueron: neurofibromatosis tipo 1 (3 pacientes), retrasos psicomotores (2 pacientes), encefalopatías con parálisis cerebral infantil (3 pacientes), TDHA (4 pacientes), esclerosis tuberosa, toxoplasmosis congénita, narcolepsia, crisis de ausencia y autismo.

1.3 ANTECEDENTES FAMILIARES

La talla genética media de los pacientes fue de $161,6 \pm 6,39$ ($-0,64 \pm 0,87$ SDS).

	VARONES		MUJERES	
	N	Media \pm SDS	N	Media \pm SDS
Talla padre (cm)	11	173,4 \pm 9,56	93	173,3 \pm 6,59
Talla padre (SDS)	11	-0,44 \pm 1,57	93	-0,44 \pm 1,06
Talla madre (cm)	11	158,4 \pm 6,49	94	160,5 \pm 6,55
Talla madre (SDS)	11	-0,86 \pm 0,99	94	-0,56 \pm 1,01
Talla genética (cm)	11	172,41 \pm 4,01	93	160,3 \pm 5,33
Talla genética (SDS)	11	-0,79 \pm 0,63	93	-0,63 \pm 0,89

Tabla 4. Antecedentes familiares auxológicos según sexo

1.4 EXPLORACIÓN FÍSICA

La edad media de inicio de la pubertad fue de $8,9 \pm 0,89$ en los varones y $7,2 \pm 1,1$ en las mujeres.

La edad media al diagnóstico (1^o consulta) fue de $9,1 \pm 0,9$ en los varones y $7,7 \pm 1,2$ en las mujeres con un adelanto de la edad ósea de 2 años y 2,2 respectivamente.

El 37,5% de los pacientes presentaba antecedentes familiares de pubertad precoz. Si lo comparamos por sexos, varones N=4 (36,4%) vs mujeres N=35 (37,6%).

En la tabla 5 y 6 se exponen los datos auxológicos al diagnóstico, al inicio del tratamiento, al año y dos años de inicio de tratamiento, al finalizar el tratamiento y con talla adulta.

	DIAGNÓSTICO				INICIO TRATAMIENTO LHRH				1º AÑO DE TRATAMIENTO				2º AÑO DE TRATAMIENTO			
	VARONES		MUJERES		VARONES		MUJERES		VARONES		MUJERES		VARONES		MUJERES	
	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS	N	Media ±SDS
EC (años)	13	9,1 ±0,9	126	7,7 ±1,2	13	9,4 ±1,0	102	7,8 ±1,2								
EO (años)	13	11,1 ±1,6	126	9,9 ±1,6	13	11,4 ±1,7	102	10,0 ±1,5	10	12,7 ±1,5	85	10,8 ±1,3	7	12,4 ±1,06	52	11,1 ±1,3
PC (cm)	13	169,6 ±8,8	124	156,9 ±7,0	13	170 ±8,0	100	154,8 ±6,71	10	168,9 ±7,7	83	157,5 ±6,3	7	168,4 ±4,1	50	158,3 ±5,6
PC (SDS)	13	-1,2 ±1,3	124	-1,2 ±1,1	13	-1,1 ±1,26	100	-1,5 ±1,1	10	-1,3 ±1,2	83	-1,1 ±1,06	7	-1,4 ±0,6	50	-0,9 ±0,9
Talla (SDS)	13	-0,04 ±1,1	126	0,8 ±1,2	13	0,05 ±1,1	102	0,71 ±1,2	10	0,1 ±1,1	85	0,6 ±1,2	7	-0,1 ±0,9	52	0,5 ±1,2
Peso (SDS)	13	-0,1 ±0,9	126	0,6 ±1,1	13	-0,1 ±0,8	102	0,4 ±1,1	10	-0,02 ±0,84	85	0,57 ±1,03	7	0,06 ±0,5	52	0,5 ±1,04
IMC (SDS)	13	-0,1 ±0,7	126	0,2 ±0,9	13	-0,2 ±0,7	102	0,2 ±0,9	10	-0,1 ±0,7	85	0,35 ±0,86	7	0,2 ±0,35	52	0,43 ±0,87
Dosis (mcg/kg)					13	87,1 ±7,2	102	91,9 ±13,5	10	86,3 12,9	85	87,9 ±15,1	7	85,8 ±13,5	52	84,1 ±13,04
VC (cm/año)									10	5,1 ±2,1	85	6,2 ±1,5	7	4,1 ±1,5	52	5,4 ±1,7

Tabla 5. Datos auxológicos al diagnóstico, al inicio, año y dos años de tratamiento según sexo. EC: edad cronológica; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; IMC: Índice de Masa Corporal; VC: velocidad de crecimiento.

	FIN DE TRATAMIENTO				TALLA ADULTA			
	VARONES		MUJERES		VARONES		MUJERES	
	N	Media \pm SDS	N	Media \pm SDS	N	Media \pm SDS	N	Media \pm SDS
EC (años)	10	11,6 \pm 1,1	64	10,6 \pm 0,9	5	13,2 \pm 1,79	22	13,0 \pm 1,28
EO (años)	10	12,9 \pm 1,1	64	11,9 \pm 0,6	5	16,5 \pm 0,83	22	14,6 \pm 0,61
PC (cm)	10	169,7 \pm 7,3	64	159,6 \pm 6,1	5	168,0 \pm 4,98	22	156,3 \pm 6,90
PC (SDS)	10	-1,1 \pm 1,1	64	-0,7 \pm 1,05	5	-1,46 \pm 0,77	22	-1,30 \pm 1,16
Talla (SDS)	10	-0,09 \pm 1,1	64	0,2 \pm 1,18	5	-1,22 \pm 0,75	22	-1,21 \pm 1,02
Peso (SDS)	10	0,1 \pm 0,69	64	0,5 \pm 1,04	5	-0,73 \pm 0,58	22	-2,25 \pm 0,87
IMC (SDS)	10	0,18 \pm 0,65	64	0,4 \pm 0,9	5	-0,24 \pm 0,83	22	0,31 \pm 0,90

Tabla 6. Datos auxológicos al finalizar el tratamiento y con talla adulta según sexo. EC: edad cronológica; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; IMC: Índice de Masa Corporal.

El estadio puberal por sexos al diagnóstico (tabla 7):

	VARONES		MUJERES	
	N	%	N	%
Testes 4-6 cc /Telarquia II	7	53,8%	69	54,8%
Testes 7-12 cc /Telarquia III	4	30,8%	50	39,7%
Testes 13-15 cc /Telarquia IV	1	7,7%	6	4,8%
Testes >15 cc /Telarquia V	1	7,7%	1	0,8%

Tabla 7. Estadio puberal al diagnóstico según sexo

1.5 DATOS ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO

Los datos analíticos por sexos al diagnóstico (tabla 8):

	VARONES		MUJERES	
	N	Media±SDS	N	Media±SDS
Testosterona/ Estradiol (pg/mL)	12	2,16±2,08	115	26,89±28,12
LH basal (mUI/mL)	13	1,51±1,04	124	1,65±3,30
LH pico (mUI/mL)	13	16,79±6,83	109	15,32±11,90
FSH basal (mUI/mL)	13	2,47±1,75	124	4,36±2,51
FSH pico (mUI/mL)	13	5,13±3,21	109	12,97±6,05

Tabla 8. Datos analíticos al diagnóstico según sexo LH: hormona luteoestimulante; FSH: hormona foliculoestimulante.

1.6 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Se realizó RM en 59,7% de los pacientes objetivándose alteraciones en un 20,5% de los casos en los que se realizó (tablas 9 y 10 y gráficos 3 y 4).

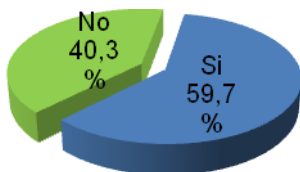


Gráfico 4 Realización de RM

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
REALIZACIÓN RM	SI	83	59,7
	NO	56	40,3

Tabla 9. Realización de Resonancia Magnética (RM).

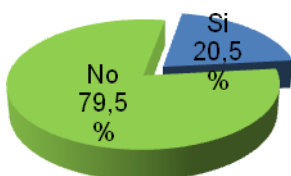


Gráfico 5 Alteración de RM

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
RM ALTERADA	SI	17	20,5
	NO	66	79,5

Tabla 10. Alteración en Resonancia Magnética (RM).

En la tabla 11, se pueden ver los resultados al distribuirlo por sexo.

	VARONES		MUJERES	
	N (%)	Media±SDS	N (%)	Media±SDS
RM realizada	10 (76,9%)		73 (57,9%)	
RM alterada	0 (0%)		17 (23,3%)	
Edad media RM realizada (años)	10	9,2±0,95	73	7,4±1,41
Edad media RM no realizada (años)	3	8,9±0,81	53	8,2±0,67

Tabla 11. Resonancia magnética según sexo. RM: resonancia magnética

Los hallazgos patológicos encontrados en las resonancias magnéticas fueron: 9 tumores (1 pinealoma, 3 microadenomas hipofisarios y 5 hamartomas -2 de ellos en contexto de neurofibromatosis tipo 1 y otro de esclerosis tuberosa-), 2 quistes (glándula pineal y 3º ventrículo), un engrosamiento del tallo hipofisario, una ectopia amigdalara, 2 dilataciones ventriculares secundaria a patología perinatal y 2 tumoraciones con posible adenoma vs quiste de la bolsa de Rathke.

No se consideró patológica el hallazgo en una resonancia magnética de lesiones isquémicas crónicas de periodo neonatal en sustancia blanca periventricular.

1.7 TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH

En el 82,7% de los pacientes se inició tratamiento con análogos de LHRH (gráfico 5 y tabla 12).

La duración media del tratamiento fue de $32,4 \pm 12,05$ meses (varones $29,2 \pm 9,73$ vs mujeres $32,9 \pm 12,37$).

La edad media de inicio de tratamiento fue de $9,4 \pm 1,05$ en varones frente a $7,8 \pm 1,21$ en las mujeres con una edad ósea de $11,4 \pm 1,77$ en varones y de $10,0 \pm 1,52$ en mujeres.

El tiempo transcurrido entre el fin de tratamiento y la menarquía fue de $13,2 \pm 4,47$ meses.

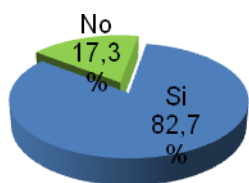


Gráfico 5. Tratamiento con análogos LHRH

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH	SI	115	82,7%
	NO	24	17,3%

Tabla 12. Tratamiento con análogos LHRH.

Cuando se distribuye por sexo, todos los varones recibieron tratamiento frente a un 81% de las mujeres (tabla 13):

	VARONES		MUJERES	
	N	%	N	%
TRATAMIENTO	13	100%	102	81%
NO TRATAMIENTO	0	0%	24	19%

Tabla 13. Tratamiento con análogos LHRH por sexo.

Si comparamos las mujeres que han recibido tratamiento con aquellas que no, podemos observar una edad cronológica al inicio del tratamiento menor en aquellas que han recibido tratamiento con un peor pronóstico de crecimiento.

	TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH	NO TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH
Edad cronológica (años)	7,6±1,18	8,5±0,99
Pronóstico de crecimiento (cm)	155,8±6,95	161,2±6,03
Pronóstico de crecimiento (SDS)	-1,37±1,16	-0,47±1,01

Tabla 14. Diferencias entre edad cronológica y pronóstico de crecimiento según hayan recibido o no tratamiento con análogos LHRH en mujeres.

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

2.1 RESULTADOS ANALÍTICOS EN FUNCIÓN DEL SEXO Y ESTADIO PUBERAL (tabla 15.1).

	VARONES					MUJERES				p
	N TOTAL	Volumen testes 4-6cc	Volumen testes 7-12cc	Volumen testes 13-15cc	Volumen testes >15 cc	N TOTAL	Telarquia II	Telarquia III	TelarquiaIV	
	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	Media±SDS	
Testosterona/ Estradiol(pg/mL)	1,11±2,08	0,84±2,30	2,55±2,07		3,22	19,00±28,1	15±15,50	24±37,24	57,00±34,1	0,002 ^{a,b,c}
LH basal (mUI/mL)	1,47±1,04	0,80±1,16	2,09±0,89	2,30	1,47	0,95±3,30	0,53±1,04	1,38±4,93	3,01±1,79	0,000 ^{a,b,c}
LH pico (mUI/mL)	19,5±6,83	19,50±6,72	17,59±8,17	21,60	12,19	11,90±11,9	9,50±9,66	14,72±13,81	34,80±13,4	0,007 ^{a,b}
FSH basal (mUI/mL)	1,81±1,75	2,20±2,23	1,81±0,94	1,41	1,46	3,87±2,51	3,40±2,26	4,71±2,74	5,17±2,57	ns
FSH pico (mUI/mL)	3,82±3,21	5,84±3,63	3,50±1,98	2,26	2,79	11,35±6,05	11,37±6,60	11,85±5,02	6,30±3,04	ns

Tabla 15. Resultados de hormonas sexuales y gonadotropinas basales y tras estímulo en función de sexo y estadio puberal. LH: hormona luteoestimulante; FSH: hormona foliculoestimulante; ns: no significativo.

a: diferencias entre telarquia II y III

b: diferencias entre telarquia II y IV

c: diferencias entre telarquia III y IV

En las mujeres existen diferencias significativas entre los niveles de estradiol, LH basal y pico en función del estadio puberal.

Además, a mayor estadio puberal mayores niveles de gonadotropinas basales y tras estímulo así como de hormonas sexuales.

2.2 VARIABLES PREDICTORAS DE HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN MUJERES.

En la tabla 16, se han analizado antecedentes familiares y personales, medidas antropométricas, edad ósea, hallazgos analíticos, y necesidad de tratamiento como posibles variables que podrían influir en la predicción de la presencia de hallazgos patológicos en la RM.

Se realizó RM a un 57,9% de las mujeres, con 23,3% (17 casos) de hallazgos radiológicos.

La proporción de antecedentes familiares de pubertad precoz es mayor en las RM normales frente las alteradas (45,5% vs 14,3%) ($p= 0,03$). En cambio, hay una mayor proporción de antecedentes personales neurológicos en las alteradas que en las normales (35,3% vs 8,9%) ($P=0.008$).

Las pacientes con pubertad precoz central con RM alterada presentan un estadio de telarquía más avanzado al diagnóstico ($p<0,05$); también presentan unas mayores concentraciones plasmáticas de estradiol, LH y FSH pico aunque esta diferencia no es significativa.

	RM REALIZADA ALTERADA (N=17)		RM REALIZADA NO ALTERADA (N=56)		p
	N (%)	Media±SDS	N (%)	Media±SDS	
Antecedentes familiares PP	2/14(14,3%)		20/44 (45,5%)		0,036
Antecedentes personales neuroológicos	6 (35,3%)		5 (8,9%)		0,008
Adopción	2 (11,8%)		12 (21,4%)		ns
Edad cronológica (años)	17	7,6±1,97	56	7,4±1,21	ns
Edad ósea (años)	17	10,2±2,56	56	9,6±1,71	ns
Pronóstico de crecimiento (cm)	16	155,7±6,11	55	156,9±7,79	ns
Pronóstico de crecimiento (SDS)	16	-1,40±1,02	55	-1,19±1,30	ns
Talla genética (cm)	14	160,4±5,66	44	160,9±5,10	ns
Talla genética (SDS)	14	-0,60±0,95	44	-0,52±0,85	ns
Estradiol (pg/mL)	15	31,06±30,93	55	23,51±17,91	ns
LH basal (mUI/mL)	16	1,56±1,16	56	1,77±4,58	ns
LH pico (mUI/mL)	14	20,78±14,92	50	16,86±13,29	ns
FSH basal (mUI/mL)	16	4,15±2,29	56	4,15±2,84	ns
FSH pico (mUI/mL)	14	14,59±7,22	50	12,75±5,78	ns
Estadio puberal al diagnóstico					0,000
II	3 (17,6%)		32 (57,1%)		
III	10 (58,8%)		24 (42,9%)		
IV	3 (17,6%)		0 (0%)		
Tratamiento con análogos LHRH	12 (70,6%)		50 (89,3%)		ns

Tabla 16. Comparación de distintas variables según alteración de la resonancia magnética en mujeres. PP: pubertad precoz; LH: hormona luteoestimulante; FSH: hormona foliculoestimulante; ns: no significativo.

2.3 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH.

En la tabla 17 se observan las diferencias entre la talla adulta alcanzada con la talla genética y el pronóstico de crecimiento al inicio de tratamiento así como la ganancia de talla. Se realizó en 27 pacientes (22 mujeres y 5 varones) que habían alcanzado la talla adulta (TA) (definida como velocidad de crecimiento < a 2 cm/año, con edad ósea superior a 14 años en niñas y 16 años en niños, calculando las desviaciones estándar de los datos auxológicos en base a la edad ósea).

		VARONES	MUJERES
		Media±SDS	Media±SDS
INICIO DE TRATAMIENTO	Edad cronológica (años)	9,4±0,62	8,1±0,87
	Edad ósea (años)	12,1±1,51	10,4±0,86
	Pronóstico de crecimiento (PC) (cm)	170,3±4,49	152,9±6,41
	Pronóstico de crecimiento (SDS)	-1,11±0,70	-1,86±1,07
	Talla genética (TH) (cm)*	170,8±5,26	160,0±5,65
	Talla genética (SDS)*	-1,02±0,82	-0,66±0,94
	Talla (cm)	141,0±7,41	131,6±7,58
	Talla (SDS)	0,53±1,10	0,48±1,15
	Talla adulta (cm)	165,1±4,63	153,4±6,63
	Talla adulta (SDS)	-1,22±0,75	-1,21±1,02
Talla adulta – talla inicial (cm)		24,18±8,24	21,80±6,35
Talla adulta – talla inicial (SDS)		-1,76±1,55	-1,69±0,95
Talla adulta – PC inicial (cm)		-5,14±4,48	0,47±3,51
Talla adulta – PC inicial (SDS)		-0,10±0,52	0,65±0,60
PC 1º año – PC inicial (cm)		1,40±5,87	3,33±2,24
PC 1º año – PC inicial (SDS)		0,22±0,92	0,52±0,38
PC 2º año – PC inicial (cm)		-0,70±7,13	4,94±2,80
PC 2º año – PC inicial (SDS)		-1,11±1,11	0,82±0,47
Talla adulta –TH (cm)*		-5,42±7,15	-4,98±3,63
Talla adulta – TH (SDS)*		-0,17±0,81	-0,26±0,53

Tabla 17. Respuesta al tratamiento con análogos de LHRH por sexo.

*Dado que 10 pacientes eran adoptados, disponemos de talla genética de 4 varones y 13 mujeres. Por tanto, la diferencia entre talla adulta y talla genética se ha realizado sobre estos 17 pacientes.

Tras el tratamiento se observa una talla próxima a la adulta acorde con el pronóstico de talla inicial en las mujeres, no así en los hombres. El tratamiento con análogos de LHRH no consigue alcanzar la talla genética.

En el gráfico 6 se observa la evolución de la talla en SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta.

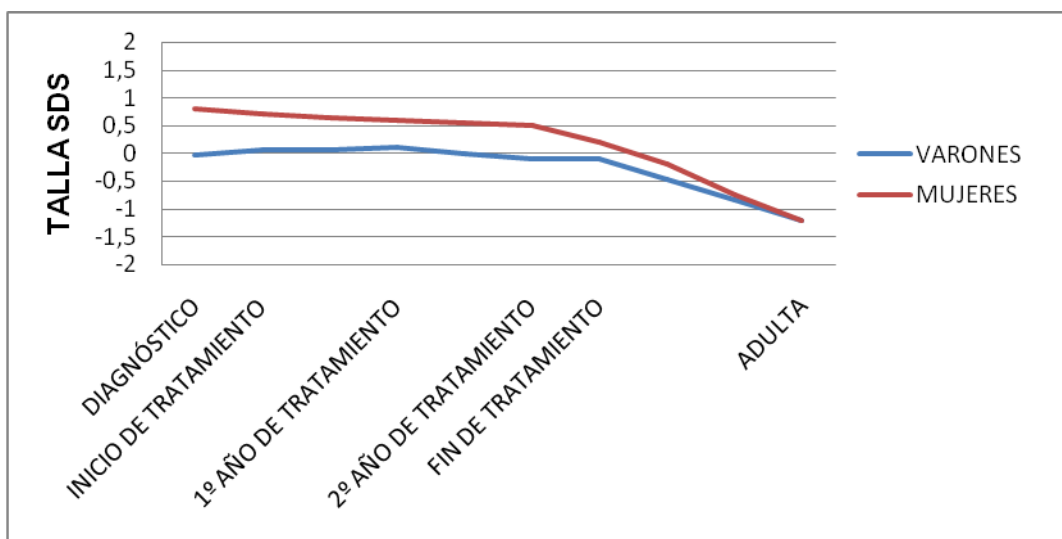


Gráfico 6 Evolución de la talla en SDS por sexo

Si comparamos entre las mujeres la talla en SDS al inicio del tratamiento con el resto de momentos evolutivos:

MUJERES		p
TI SDS	T1A SDS	0,954
TI SDS	T2A SDS	0,295
TI SDS	TF SDS	0,001
TI SDS	TA SDS	0,000

Tabla 18. Comparación de medias de talla en SDS en las mujeres en distintos momentos evolutivos. TI: Talla al inicio de tratamiento; T1A: Talla 1º año de tratamiento; T2A: talla 2º año de tratamiento; TF: talla final de tratamiento; TA: talla adulta.

Existen diferencias significativas en las medidas de talla de las mujeres al inicio del tratamiento y al final del tratamiento, así como entre la talla al inicio del tratamiento y la talla adulta.

Si comparamos la talla adulta de mujeres con patología orgánica y las que presentan pubertad precoz idiopática se evidencian diferencias entre ambos grupos: $150,1 \pm 5,86$ (n=4) frente a $155,0 \pm 8,37$ (n=9), respectivamente ($p > 0,05$).

En el gráfico 7 se observa la evolución del pronóstico de crecimiento en SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta.

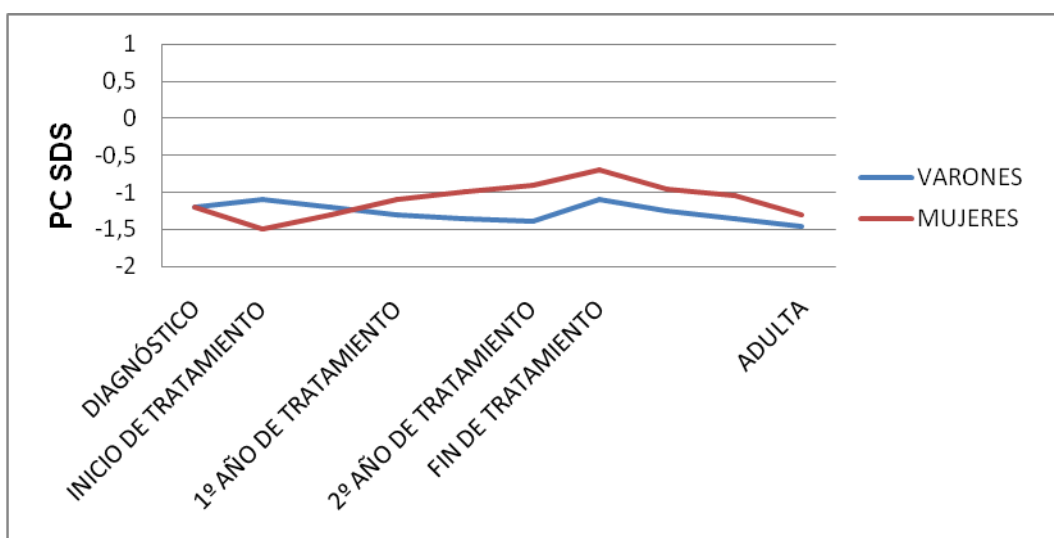


Gráfico 7 Evolución del pronóstico de crecimiento en SDS por sexo

2.4 VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL IMC TRAS TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH.

En 27 pacientes (22 mujeres y 5 varones) con pubertad precoz central que habían alcanzado la talla adulta (TA) se evaluó la respuesta a largo plazo sobre la composición corporal tras tratamiento con análogos LHRH.

		VARONES	MUJERES
		Media±SDS	Media±SDS
INICIO DE TRATAMIENTO	Edad cronológica (años)	9,4±0,62	8,1±0,87
	Talla (cm)	141,0±7,41	131,6±7,58
	Talla (SDS)	0,53±1,10	0,48±1,15
	Peso (SDS)	0,06±0,97	0,29±0,90
	IMC (SDS)	-0,15±0,95	0,11±0,74
	IMC 1º año de tratamiento(SDS)	0,02±0,81	0,22±0,66
	IMC 2º año de tratamiento (SDS)	0,43±0,43	0,26±0,56
	IMC fin de tratamiento (SDS)	0,38±0,71	0,38±0,69
EXPLORACIÓN ADULTA	Edad cronológica (años)	13,2±1,79	13,0±1,28
	Talla (cm)	165,1±4,63	153,4±6,63
	Talla (SDS)	-1,22±0,75	-1,21±1,02
	Peso (SDS)	-0,73±0,58	-0,25±0,87
	IMC (SDS)	-0,24±0,83	0,31±0,90
IMC fin tratamiento – IMC inicial (SDS)		0,54±0,76	0,27±0,44
IMC adulta – IMC inicial (SDS)		-0,09±0,98	0,19±0,82
IMC 1º año de tratamiento – IMC inicial (SDS)		0,17±0,21	0,18±0,38
IMC 2º año de tratamiento – IMC 1º año de tratamiento (SDS)		0,14±0,47	0,01±0,26

Tabla 19. Diferencias en el IMC durante, al finalizar el tratamiento y al alcanzar talla adulta con análogos LHRH según sexo. IMC: Índice de masa corporal.

Se observa un aumento progresivo del Índice de masa corporal (IMC) desde el inicio de tratamiento hasta su finalización en ambos sexos (0,54±0,76 en varones p=0,189 vs 0,27±0,44 en mujeres p=0,009). Al alcanzar talla adulta, las mujeres presentan mejoría del IMC sin llegar a alcanzar el IMC al inicio del

tratamiento. En cambio, los varones si que consiguen alcanzar el IMC al inicio del tratamiento.

En el gráfico 8 se observa la evolución del IMC en SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta.

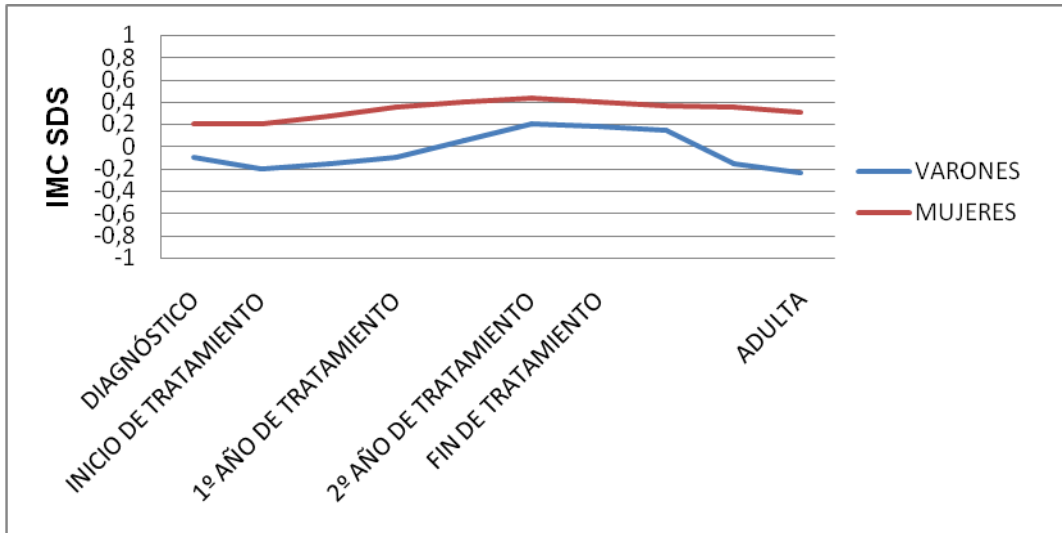


Gráfico 8 Evolución de índice de Masa Corporal en SDS por sexo

Si comparamos entre las mujeres el IMC en SDS al inicio del tratamiento con el resto de momentos evolutivos:

MUJERES		p
IMCi SDS	IMC1A SDS	0,051
IMCi SDS	IMC2A SDS	0,265
IMCi SDS	IMCF SDS	0,009
IMCi SDS	IMCA SDS	0,277

Tabla 20. Comparación de medias de IMC en SDS en las mujeres en distintos momentos evolutivos. IMCi: IMC al inicio de tratamiento; IMC1A: IMC 1º año de tratamiento; IMC2A: IMC 2º año de tratamiento; IMCF: IMC final tratamiento; IMCA: IMC adulta.

Existen diferencias significativas en las medidas de IMC de las mujeres al inicio del tratamiento y al final del tratamiento.

2.5 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH A LARGO PLAZO.

Se llevaron a cabo una serie de correlaciones mediante el test de Correlación de Pearson ya que las variables seguían una distribución normal.

Como variables de respuesta (dependientes) se utilizaron: ganancia de talla respecto a la talla de inicio del tratamiento (en valor absoluto y SDS) y ganancia de talla respecto a talla genética (en valor absoluto y SDS).

Como posibles factores predictores (variable independiente) se utilizaron: edad cronológica y ósea al inicio de tratamiento, LH pico al diagnóstico, duración y dosis del tratamiento, pronóstico de crecimiento inicial (en valor absoluto y SDS) y talla genética inicial (en valor absoluto y SDS).

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos, resaltando la que $p < 0,05$ y que, por tanto, podrían emplearse como factores predictores de la respuesta al tratamiento con LHRH.

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p	R ²	b
TA – TI	EC inicio tratamiento	-0,334	0,088		
TA – TI	EO inicio tratamiento	-0,634	0,000	0,401	-3,566
TA – TI	LH pico	0,045	0,830		
TA – TI	Duración tratamiento	0,654	0,000	0,427	0,418
TA – TI	Dosis tratamiento	-0,212	0,289		
TA – TI	PC (cm)	0,136	0,498		
TA – TI	Talla genética (cm)	0,225	0,385		

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p	b	R ²
TA – TI SDS	EC inicio tratamiento	0,214	0,283		
TA – TI SDS	EO inicio tratamiento	-0,519	0,006	-0,477	0,269
TA – TI SDS	LH pico	-0,075	0,721		
TA – TI SDS	Duración tratamiento	0,320	0,104		
TA – TI SDS	Dosis tratamiento	0,094	0,641		
TA – TI SDS	PC (SDS)	0,100	0,620		
TA – TI SDS	Talla genética (SDS)	0,164	0,531		
TA – TH	EC inicio tratamiento	0,137	0,60		
TA – TH	EO inicio tratamiento	-0,042	0,872		
TA – TH	LH pico	0,007	0,980		
TA – TH	Duración tratamiento	-0,115	0,659		
TA – TH	Dosis tratamiento	-0,234	0,366		
TA – TH	PC (cm)	0,218	0,401		

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p	b	R ²
TA – TH SDS	EC inicio tratamiento	0,291	0,257		
TA – TH SDS	EO inicio tratamiento	-0,025	0,925		
TA – TH SDS	LH pico	-0,004	0,987		
TA – TH SDS	Duración tratamiento	-0,159	0,543		
TA – TH SDS	Dosis tratamiento	-0,246	0,340		
TA – TH SDS	PC (SDS)	0,377	0,136		

Tabla 21. Factores predictores de buena respuesta al tratamiento con análogos de LHRH en función de la ganancia de talla desde talla al inicio del tratamiento y desde talla genética (en valor absoluto y SDS). TA: Talla adulta; TI: Talla al inicio del tratamiento; TH: Talla genética; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; LH: hormona luteoestimulante; PC: pronóstico de crecimiento; R: Coeficiente de correlación; b: coeficiente b; R²: Coeficiente de determinación.

Se ha encontrado correlación positiva de la ganancia de talla respecto a la talla al inicio de tratamiento en cm con la duración del tratamiento y con la edad ósea, de manera que a menor edad ósea y mayor duración del tratamiento mayor ganancia de talla.

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

1.1 CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES

La pubertad precoz es una enfermedad rara con un claro predominio femenino (90,6% mujeres frente a un 9,4% en varones) y con un alto porcentaje de pacientes adoptados (24,5%). Estos hallazgos coinciden con datos previamente comunicados por el grupo danés y por el Registro Español de Pubertad Precoz ^(15, 16).

La edad media al diagnóstico fue de $9,1 \pm 0,9$ en los varones y $7,7 \pm 1,2$ en las mujeres con un adelanto de la edad ósea de 2 años y 2,2 años respectivamente. Este dato contrasta con lo descrito previamente, donde la edad media al diagnóstico es más temprana (6,75 en los niños y 6,98 en las niñas), con una edad ósea adelantada similar ^(16,32). La falta de unos criterios universales para el diagnóstico de pubertad precoz puede ser la causa de esta diferencia, ya que en este estudio se han incluido pacientes con inicio de la pubertad con una edad cronológica menor a -2 desviaciones estándar para los estándares poblacionales propios, según los datos de referencia del estudio longitudinal en niños sanos aragoneses del Centro Andrea Prader ^(10,11), por lo que algunos de los pacientes incluidos, podrían haber sido etiquetados por algunos autores como pubertad adelantada.

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio puberal temprano (telarquia II/testes 4-6 cc).

1.2 DATOS ANALÍTICOS

Por otro lado, junto a los datos clínicos, es importante la confirmación biológica de la activación central de la pubertad mediante la realización de un test de LHRH, donde el LH pico en nuestros pacientes mostraban unos valores > de 7 ($16,79 \pm 6,83$ en varones y $15,32 \pm 11,90$ en mujeres).

Si comparamos en las mujeres los resultados analíticos en función del estadio puberal se observan diferencias significativas entre los niveles de estradiol, LH basal y pico. De forma que, a mayor estadio puberal mayores niveles de gonadotropinas basales y tras estímulo así como de hormonas sexuales.

1.3 EVOLUCIÓN DE LOS DATOS AUXOLÓGICOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Antes de iniciar el tratamiento con análogos de LHRH la talla era de $0,05 \pm 1,1$ en varones y $0,71 \pm 1,2$ en las mujeres, descendiendo progresivamente durante la terapia. Así mismo, se objetivó una disminución de la velocidad de crecimiento en ambos sexos y una mejoría en el pronóstico de crecimiento desde el inicio de tratamiento hasta su finalización en las niñas, sin empeoramiento del pronóstico de crecimiento en el caso de los niños. La diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica también se fue reduciendo de forma paulatina durante el tratamiento.

1.4 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Ante el desarrollo de una pubertad precoz en un varón, todos los datos disponibles en la literatura médica apuntan hacia la necesidad de realizar prueba de neuroimagen, por el riesgo elevado de lesión intracraneal. Este dato contrasta con lo visto en nuestra serie, donde no se objetivó patología de base en ningún caso. Estas diferencias pueden ser debidas a que la edad media del inicio de la pubertad en nuestra cohorte fue de $9,1 \pm 0,9$ años frente a una edad media muy inferior en las distintas series de la literatura ^(17,18, 27).

Además, llama la atención, que la edad media de RM realizada (77%) en los varones fue de $9,2 \pm 0,95$ frente a $8,9 \pm 0,81$ en aquellos varones que no se realizó (23%, 3 casos). Probablemente esto se deba a que 2 de los pacientes presentaban importante patología de base y el otro paciente presentaba una edad cronológica muy próxima a pubertad adelantada.

En las mujeres, la ausencia de lesión subyacente a la pubertad precoz central es más frecuente. En el presente estudio, el porcentaje de casos de pubertad precoz debida a patología del sistema nervioso central es de un 23,3%, cifra que es acorde con la mayoría de las series publicadas ^(17,18, 32). Con una edad media de realización de RM menor que aquellas mujeres en las que no se realizó ($7,4 \pm 1,41$ vs $8,2 \pm 0,67$, $p=0,715$).

1.5 TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH

El 100% de los varones recibió tratamiento con análogos de la LHRH frente un 81% de las mujeres. El 19% de las mujeres que no recibió tratamiento presentaban una edad cronológica de inicio de pubertad mayor ($8,5 \pm 0,99$ vs

7,6±1,18) y un mejor pronóstico de crecimiento (161,2±6,03 vs 155,8±6,95) lo que justificaría este hecho.

La dosis utilizada en ambos sexos oscila entre 85-90 mcg/kg/28 días.

La duración media del tratamiento fue de 32,41±12,05 meses siendo la edad cronológica al finalizarlo de 11,6±1,1 en varones y 10,6±0,9 en mujeres correspondiendo a una edad ósea de 12,9±1,1 y 11,9±0,6 respectivamente. En las distintas series de pacientes, se habla de una duración media del tratamiento en torno a 45 meses (teniendo en cuenta que la edad media al diagnóstico y por tanto, de inicio del tratamiento es más temprana), coincidiendo la edad de finalización del tratamiento con los autores que recomiendan no continuar el tratamiento más allá de los 11 años de edad cronológica en niñas y 12 años en los niños ^(12, 29).

El tiempo transcurrido entre el fin de tratamiento y la menarquía fue de 13,29±4,47 meses. Escasos estudios hasta el momento han recogido el tiempo de transición entre el abandono del tratamiento y la aparición de la menarquía. Paterson et al ⁽²⁹⁾ refieren un tiempo medio más largo de 1,46 años y Martín Díaz et al reflejan un tiempo medio de 13,3 meses similar a los de este trabajo ⁽³²⁾.

1.6 VARIABLES PREDICTORAS DE HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN MUJERES

Aunque la mayor parte de los casos de pubertad precoz de origen central en las niñas son idiopáticas, entre las causas intracraneales se incluyen neoplasias primarias, alteraciones congénitas y enfermedades adquiridas. Algunos grupos de trabajo han intentado desarrollar un modelo predictivo de presencia o ausencia de patología orgánica para seleccionar a que mujeres se les debería realizar una prueba de imagen sin encontrar variables predictoras lo suficientemente seguras ^(19,22).

El principal objetivo del estudio fue tratar de encontrar distintas variables predictoras fiables para el diagnóstico de pubertad precoz central de causa orgánica, para seleccionar a que mujeres se les debe realizar RM craneal disminuyendo así las RM innecesarias.

Se analizaron antecedentes familiares y personales, medidas antropométricas, edad ósea, hallazgos analíticos y necesidad de tratamiento como posibles variables que pudieran influir en la predicción de la presencia de hallazgos patológicos en la resonancia magnética.

Al comparar la edad al diagnóstico entre las que presentaban RM normal y patológica, no se encontraron diferencias significativas: $7,6 \pm 1,97$ frente $7,4 \pm 1,21$. Así mismo, tampoco se encontraron diferencias significativas con la adopción, la edad ósea, pronóstico de crecimiento, talla genética, haber recibido tratamiento con análogos LHRH ni con los niveles de gonadotropinas basales y tras estímulo ni hormonas sexuales.

Únicamente se encontraron diferencias significativas en los antecedentes familiares de pubertad precoz, antecedentes personales neurológicos y en el estadio puberal. De tal forma, que no presentar antecedentes familiares de pubertad precoz, así como un estadio puberal avanzado al diagnóstico fueron los factores asociados con anomalía orgánica en la neuroimagen.

Lamentablemente, no se encontraron variables capaces de predecir en el 100% de los casos la presencia o ausencia de patología endocraneal, por lo que no es posible determinar un algoritmo diagnóstico para determinar a qué mujeres realizar la prueba diagnóstica.

1.7 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 27 pacientes alcanzaron la talla adulta (22 mujeres y 5 varones).

Las mujeres presentaban una talla adulta de $153,4 \pm 6,63$, la cual no difería del pronóstico de crecimiento antes del tratamiento ($152,9 \pm 6,41$). En cambio en los hombres, presentaban una talla adulta de $165,1 \pm 4,63$ que sí difería del pronóstico de crecimiento antes del tratamiento ($170,3 \pm 4,49$).

En ambos sexos, no se consiguió alcanzar la talla genética con una diferencia entre talla adulta y talla diana de $-5,42 \pm 7,15$ en los varones y de $-4,98 \pm 3,63$ en las mujeres.

Estos datos contrastan con las revisiones recientes donde Carel et al ⁽²⁹⁾ analizaron los resultados de varios estudios descriptivos mostrando una talla media aproximada de 400 niñas tratadas hasta los 11 años de 160 cm, y Heger et al en un metaanálisis ⁽³⁷⁾ hablan de 637 niñas que alcanzan su talla genética. Sin embargo, no se puede extrapolar a los varones, ya que existen pocos datos de talla adulta.

Probablemente estas diferencias sean debidas a que los pacientes con Pubertad Precoz Central son muy heterogéneos en términos de edad de inicio del tratamiento (en las niñas se ha demostrado que presentan mayor beneficio

del tratamiento las menores de 6 años [ganancia media de 9-10 cm sobre predicción de talla antes del tratamiento] frente al grupo de 6 a 8 años [ganancia media de 5 cm] ⁽²⁸⁾, sin encontrar eficacia alguna en aquellas entre 8 y 10 años⁽³⁷⁾ como de la dosis y su duración. Además esta diferencia podría ser también debidas a que otros autores hayan utilizado la edad cronológica para estimar las desviaciones estándar respecto a la talla adulta y el pronóstico de crecimiento lo que produciría una sobreestimación de la misma, sin tener en cuenta que la maduración ósea es determinante de este parámetro en cada edad. Tomando como talla adulta una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año, con edad ósea superior a 14 años en niñas y 16 años todavía quedaría un crecimiento residual de 1 ± 2 cm, hecho que muchas veces no es tenido en cuenta.

Hay que tener presente el escaso número de pacientes en ambos grupos sobre todo en los varones que han alcanzado talla adulta. Además, solo disponemos talla genética de 17 pacientes (4 varones y 13 mujeres) ya que 10 pacientes eran adoptados, lo que supone un inconveniente a la hora de comparar y poder generalizar.

Es de interés destacar la diferencia observada entre la talla final de las niñas con pubertad precoz central idiopática con los casos de pubertad precoz orgánica [(155,0 \pm 8,37 (n=9) vs 150,1 \pm 5,86 (n=4) respectivamente] ($p>0,05$).

1.8 VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) TRAS TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH

Los datos disponibles sobre la influencia del tratamiento con análogos de LHRH con respecto al peso corporal son dispares, si bien en la mayoría de los estudios sí que se ha encontrado asociación ente el tratamiento y el aumento del IMC^(18,30,31,32).

En el estudio se objetiva un aumento progresivo del IMC desde el inicio de tratamiento hasta su finalización en ambos sexos (0,54 \pm 0,76 en varones $p=0,189$ vs 0,27 \pm 0,44 en mujeres $p=0,009$). Al alcanzar talla adulta, las mujeres presentan mejoría del IMC sin llegar a alcanzar el IMC al inicio del tratamiento. En cambio, los varones sí que consiguen alcanzar el IMC al inicio del tratamiento.

La causa de esta diferencia podría ser que otros autores hayan utilizado la edad cronológica para estimar las desviaciones estándar respecto al IMC

poblacional, sin tener en cuenta que el estadio puberal y la maduración ósea que son determinantes de este parámetro en cada edad.

1.9 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS LHRH A LARGO PLAZO

Existen datos contradictorios en la literatura sobre factores asociados a una mayor ganancia de talla con el tratamiento con análogos de LHRH. Se han propuesto en distintos estudios que el inicio de la clínica antes de los 6 años, un pico elevado de LH tras test de estimulación, una talla adulta estimada menor de 155 cm y una edad ósea acelerada al menos 2 años al inicio del tratamiento podrían ser alguno de ellos⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

En este estudio sólo se ha encontrado una correlación positiva de la ganancia de talla respecto a la talla al inicio de tratamiento en cm con la duración del tratamiento y con la edad ósea, de manera que a mayor duración del tratamiento y menor edad ósea, mayor ganancia de talla.

2 PERSPECTIVAS DE FUTURO

1. Aunque es evidente el riesgo de desarrollar pubertad precoz entre los adoptados, no se conoce todavía cuál es el mecanismo por el que se produce. Por tanto, realizar estudios de seguimiento prospectivos de estos niños desde su llegada al país hasta la pubertad, evaluando periódicamente datos antropométricos y psicológicos podría ser el siguiente paso.
2. Ya se están realizando estudios en los que se evalúa la utilidad en el diagnóstico de los niveles de LH basal sin precisar un test de estímulo de LHRH que es más molesto para el paciente y más costoso económicamente. Harrington et al⁽³⁸⁾ proponen un punto de corte de LH de LH basal $\geq 0,3$ UI/L para el diagnóstico de Pubertad Precoz Central y únicamente realizar un test de estímulo con GnRH en aquellas pacientes con LH $\leq 0,2$ UI/L que a los 3-6 meses de observación progrese la pubertad.
3. Realizar estudios multicéntricos que nos permitan llegar a encontrar variables predictoras de patología endocraneal como línea de mejora de la calidad asistencial en el seguimiento de estos pacientes.

4. Intentar encontrar factores predictores de la talla final que asocien una mayor ganancia de talla con el tratamiento con análogos de LHRH.
5. Realizar estudios prospectivos que nos permitan aclarar la influencia real sobre el IMC y la composición corporal controlando múltiples factores de confusión como la dieta y actividad física de cada paciente, las recomendaciones médicas etc... todo ello para plantearnos la necesidad de efectuar recomendaciones higiénico-dietéticas en futuros tratamientos para intentar prevenirlo.

CONCLUSIONES

- ✓ La pubertad precoz central es una entidad más frecuente en el sexo femenino. La mayoría de los casos, tienen una etiología idiopática, al no asociar alteraciones en la neuroimagen.
- ✓ Los únicos factores asociados con anomalía orgánica en la neuroimagen son la ausencia de antecedentes familiares de pubertad precoz y un estadio puberal avanzado al diagnóstico. Sin embargo, no se han encontrado variables capaces de predecir en el 100% de los casos la presencia o ausencia de patología endocraneal, por lo que no es posible determinar un algoritmo diagnóstico para determinar a qué mujeres realizar la prueba diagnóstica.
- ✓ El tratamiento con análogos de LHRH no consigue que los pacientes alcancen su talla genética. Sin embargo, las mujeres sí consiguen el pronóstico de crecimiento inicial.
- ✓ La respuesta al tratamiento con análogos de LHRH en cuanto al crecimiento parece mejor en pacientes afectas de pubertad precoz central idiopática, que en las que presentan patología orgánica.
- ✓ La principal variable predictiva de buena respuesta al tratamiento con análogos de LHRH ha sido la duración del tratamiento y la edad ósea.
- ✓ El tratamiento con análogos de LHRH no se asocia con una modificación del IMC al alcanzar la talla adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal puberty. *Rev Prat* 2008; 58: 1311-6.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty: variations around the World, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
3. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 2:2-14.
4. Terasawa E, Fernández DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-151.
5. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2129-2134.
6. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1 derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972-76.
7. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147: 1166-74.
8. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 3-11.
9. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 7-12.
10. Ferrández Longás A. Estudio Longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Fundación Andrea Prader. Zaragoza. ISBN: 609-3217-6.
11. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood: anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Ped Endocrinol Rev* 2005; 2 (suppl 4): 425-462.
12. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-77.
13. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52: 18-31.

14. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006; 118: 391-9.
15. Soriano Guillen L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central Precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4305-13.
16. Teilmann G, Pedersen C, Kold T, Skakkebaek E, Juul A. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Paediatrics* 2005; 116: 1323-28.
17. Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. Central precocious puberty is associated with a high prevalence of organic disease. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(5): 434-8.
18. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 336.
19. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adán L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: An evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109: 61-7.
20. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of european evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr*. 2003; 143: 445-50.
21. Stanhope R. Gonadotropin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuroimaging? *J Pediatr* 2003; 143: 426-7.
22. Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, Lowe L. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 775-80.
23. Esparza J, Elduayen B, de Arriba C. Estudio por Resonancia Magnética del eje hipotálamo- hipofisario en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4.
24. Jung H, Neumaier-Probst E, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4590-5.

25. Rivero MJ, Alcázar MJ, Nieto N, Sanz M, Cueto M, Muñoz MJ. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 8.

26. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011: 184502.

27. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostkijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res.* 2002; 58:1-7.

28. Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123 (4): 752-762.

29. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update.* 2004; 10: 135- 47.

30. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 626-34.

31. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin- suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 533-7.

32. Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. Triptorelin therapy in girls with central precocious puberty increases body mass index. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(5): 428-33.

33. Thornton P, Silverman LA, Geffner ME, Neely EK, Gould E, Danoff TM. Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 11(3): 306-17.

34. Patton GC, Vinner R. Pubertal transitions in health. *Lancet.* 2007; 369: 1130-9.

35. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S218-30.

36. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early Age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953-60.

37. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev* 2005; 8: 94-125.

38. Harrington J, Palmert M, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child* 2014; 99:15–20.

39. Arrigo T, Cisternino M, Galluzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. 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; 79: 415-20.

40. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 103-7.