

Marta López Ubeda

Efectos a largo plazo del  
tratamiento con análogos de la  
hormona liberadora de  
gonadotropinas en mujeres  
adultas con antecedente de  
pubertad precoz o adelantada en  
la infancia

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Labarta Aizpún, Jose Ignacio  
de Arriba Muñoz, Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EFECTOS A LARGO PLAZO DEL  
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE  
LA HORMONA LIBERADORA DE  
GONADOTROPINAS EN MUJERES  
ADULTAS CON ANTECEDENTE DE**

Autor

Marta López Ubeda

Director/es

Labarta Aizpún, Jose Ignacio  
de Arriba Muñoz, Antonio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Pediatria, Radiología y Medicina Física

2017





Departamento de  
Pediatria, Radiología  
y Medicina Física  
**Universidad** Zaragoza

---

**EFFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO  
CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA  
LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN  
MUJERES ADULTAS CON ANTECEDENTE DE  
PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA EN LA  
INFANCIA**

---

**MARTA LÓPEZ ÚBEDA**

**TESIS DOCTORAL**

Para optar al grado de  
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA  
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Zaragoza, Octubre 2017



El **Dr. José Ignacio Labarta Aizpún**, Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado y Titular Acreditado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN

que Doña Marta López Úbeda, Licenciada en Medicina y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza la memoria de la tesis doctoral titulada “EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN MUJERES ADULTAS CON ANTECEDENTE DE PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA EN LA INFANCIA”, dando su conformidad para que sea oportunamente defendida y juzgada para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado.

En Zaragoza, a 9 de octubre de 2017.

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

El **Dr. Antonio de Arriba Muñoz**, Profesor Asociado de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICAN

que Doña Marta López Úbeda, Licenciada en Medicina y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza la memoria de la tesis doctoral titulada “EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN MUJERES ADULTAS CON ANTECEDENTE DE PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA EN LA INFANCIA”, dando su conformidad para que sea oportunamente defendida y juzgada para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado.

En Zaragoza, a 9 de octubre de 2017.

Dr. Antonio de Arriba Muñoz



*A mi abuelo Félix*



## **Agradecimientos**

Estas líneas son para transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas, que de una forma u otra, me han ayudado a poder realizar este trabajo.

En primer lugar a mis directores de tesis, por su tiempo y dedicación, por acompañarme durante todo este tiempo y por ser capaz de transmitirme su entusiasmo contagioso por la Endocrinología Pediátrica. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

A la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet, por enseñarme gran parte de lo que sé, y haberme hecho sentir una más del equipo.

Al Dr. Javier Armesto, por su inestimable colaboración en la recogida de las pacientes adultas que recibieron tratamiento.

A la Dra. Cristina Vera Sáez-Benito, por su ayuda con la revisión de historias.

A todas las pacientes que han sido objeto de este estudio, por haber participado y dedicarme una pequeña parte de su vida.

Al Servicio de Ginecología del Hospital Miguel Servet, en especial a Laura Rodríguez Lázaro y Olga Redrado Gimenez, por su inestimable ayuda y disponibilidad mediante la realización de las pruebas de imagen.

Al Servicio de Bioquímica del Hospital Miguel Servet, por su colaboración mediante la realización del estudio analítico.

Al Servicio de Radiología del Hospital Miguel Servet, y en especial al equipo técnicos y sanitarios de la Unidad de densidad mineral ósea por su aportación en las pruebas de imagen.

A mi familia, por compartir la vida conmigo y quererme siempre de una forma incondicional. Y en especial, a mi padres, por su amor tan grande. Son un ejemplo para mí de responsabilidad en el trabajo, y esfuerzo diario. A ellos les debo todo lo que soy.

Y por último, y más importante a Lorenzo, mi marido, por su paciencia e insistencia, y por confiar en mí más que yo misma. Gracias por ser un marido maravilloso, y por darme a MiniLoren, nuestra gran ilusión ya en camino.

# ÍNDICE

---



	Página
<b>ABREVIATURAS</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
1. PUBERTAD: GENERALIDADES Y NEUROREGULACIÓN	7
2. NIÑAS: PUBERTAD PRECOZ Y VARIANTES	9
2.1 Epidemiología	11
2.2 Etiología	12
2.3 Diagnóstico	13
2.4 Tratamiento	14
3. EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN LA PUBERTAD	16
3.1 Densidad mineral ósea	16
3.1.1 Absorciometría de energía dual de rayos X	17
3.1.2 Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	21
3.1.2.1 Densidad mineral ósea al inicio y durante el tratamiento con aLHRH	21
3.1.2.2 Densidad mineral ósea una vez alcanzada la talla adulta	22
3.2 Síndrome de ovario poliquístico	23
3.2.1 Etiología	23
3.2.2 Diagnóstico	24
3.2.2.1 Disfunción ovulatoria	28
3.2.2.2 Hiperandrogenismo clínico	28
3.2.2.3 Hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia)	30
3.2.2.4 Ecografía ginecológica	31
3.2.3 Patología asociada al síndrome de ovario poliquístico	32
3.2.3.1 Insulinorresistencia	32

3.2.3.2	Obesidad	33
3.2.3.3	Síndrome metabólico	33
3.2.3.4	Cáncer	35
3.2.4	Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y síndrome de ovario poliquístico	35
3.3	Función gonadal	36
3.3.1	Tiempo hasta la menarquia tras el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	36
3.3.2	Función reproductiva tras el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	37
3.3.3	Reserva ovárica	38
3.3.3.1	Estradiol sérico basal	39
3.3.3.2	Hormona foliculoestimulante	40
3.3.3.3	Inhibina B	41
3.3.3.4	Hormona antimulleriana	41
3.3.3.4.1	Hormona antimulleriana y síndrome de hiperestimulación ovárica	43
3.3.3.5	Marcadores ecográficos	43
3.3.3.5.1	Medición del volumen ovárico	44
3.3.3.5.2	Recuento de folículos antrales	44
3.4	Estado de salud y calidad de vida	45
3.4.1	Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y problemas psicosociales	47
3.4.2	Cuestionario de salud percibida SF-36	48
3.4.2.1	Contenido del SF-36	49
3.4.2.2	Desarrollo de las versiones españolas del SF-36	51
	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>53</b>
	<b>OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
1.	MATERIAL	63



1.1 Población a estudio	63
1.2 Criterios de inclusión	63
1.3 Criterios de exclusión	64
<b>2. MÉTODO</b>	<b>64</b>
2.1 Cronograma	64
2.2 Variables	65
2.2.1 Variables recogidas en la pubertad	65
2.2.2 Variables en la edad adulta	66
<b>3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>72</b>
<b>4. ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>73</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>75</b>
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	77
2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	78
2.1 Características de la muestra previo al estudio	78
2.2 Características de la muestra en el momento del estudio	80
3. DENSIDAD MINERAL ÓSEA	81
3.1 Valoración de la densidad mineral ósea obtenida en la muestra total y por subgrupos	81
3.1.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en la muestra total y por subgrupos	81
3.1.2 Clasificación mediante los criterios densitométricos de la OMS en la muestra total y por subgrupos	83
3.2 Valoración de la densidad mineral ósea en función de haber recibido o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	85

3.2.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en función de haber recibido o no tratamiento con aLHRH	85
3.2.2 Comparación de la clasificación densitométrica según la OMS en función de haber recibido o no tratamiento con aLHRH	87
3.3 Valoración de la densidad mineral ósea según el momento de inicio de la pubertad	88
3.3.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en función del momento de inicio de la pubertad	88
3.3.2 Comparación de la clasificación densitométrica según la OMS en función del momento de inicio de la pubertad	90
3.4 Variables predictoras de alteración en la densidad mineral ósea	90
4. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO	92
4.1 Características clínicas de los pacientes	92
4.2 Prevalencia de los criterios internacionales de síndrome de ovario poliquístico	93
4.2.1 Disfunción ovulatoria	93
4.2.2 Hiperandrogenismo clínico	95
4.2.3 Hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia)	97
4.2.3.1 Otros estudios analíticos hormonales	100
4.2.4 Ecografía ginecológica	103
4.3 Fenotipos de los pacientes con ovario poliquístico según las 3 clasificaciones	105
4.3.1 Criterios del Instituto Nacional de la Salud (NIH) (1990)	107
4.3.2 Criterios de Rotterdam (2003)	108
4.3.3 Criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (2006)	110
4.4 Factores de riesgo de síndrome de ovario poliquístico	111
4.5 Patología asociada al síndrome de ovario poliquístico	112
5. FUNCIÓN GONADAL	115
5.1 Tiempo hasta la menarquia tras tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	115

5.2 Embarazos	116
5.3 Marcadores de reserva ovárica	116
5.3.1 Marcadores bioquímicos	116
5.3.1.1 Hormona antimulleriana y síndrome de ovario poliquístico	121
5.3.2 Marcadores ecográficos	122
6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA	123
6.1 Valoración de la calidad de vida en la muestra total	123
6.2 Valoración de la calidad de vida en función de los subgrupos	124
6.3 Valoración de la calidad de vida en función del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	124
6.4 Valoración de la calidad de vida en función del momento de inicio de la pubertad	125
6.5 Valoración de la calidad de vida en función de la edad	133
6.6 Estado de transición	134
6.7 Entrevista personal	135
<b>DISCUSIÓN</b>	137
1. DENSIDAD MINERAL ÓSEA	139
2. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO	142
3. FUNCIÓN GONADAL	149
4. ESTADO DE SALUD Y CALIDAD DE VIDA	158
5. LIMITACIONES Y APLICABILIDAD DEL ESTUDIO	163
<b>CONCLUSIONES</b>	165
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	169
<b>ANEXOS</b>	209



## **ABREVIATURAS**

---



## ABREVIATURAS

aLHRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

CFA: contaje folículos antrales

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato

DMADv: densidad mineral ósea volumétrica

DMO: densidad mineral ósea

DXA: absorciometría de energía dual de rayos X

FSH: hormona folículoestimulante

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico

HAM: hormona antimulleriana

HH: hamartoma hipotalámico

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina

IAL: índice de andrógenos libres

IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IMC: índice de masa corporal

IR: insulinoresistencia

LH: hormona luteoestimulante

LHRH: hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas

NIH: Instituto Nacional de la Salud

NMDA: N- metil – D – aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA-a: pubertad adelantada tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

PP-a: pubertad precoz tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

PPC: pubertad precoz central

PP/PA-na: pubertad precoz o adelantada no tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

PPP: pubertad precoz periférica

RM: resonancia magnética

SEA: Sociedad de Exceso de Andrógenos

SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica

SOP: síndrome de ovario poliquístico

TGF  $\beta$ : factor de crecimiento transformador tipo  $\beta$

*T-Score*: puntuación T

UCA: Unidad de Calidad Asistencial del Hospital Miguel Servet

VO: volumen ovárico

*Z- Score*: puntuación Z



# INTRODUCCIÓN

---



# 1. PUBERTAD: GENERALIDADES Y NEUROREGULACIÓN

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 <sup>(1,2)</sup>. De esta forma, la pubertad puede considerarse el punto final de un proceso madurativo que se inicia en etapas tempranas del desarrollo, regulado por la interacción dinámica entre diversos factores genéticos y ambientales <sup>(3)</sup>.

Tras el nacimiento, los niveles circulantes de la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteoestimulante (LH) se incrementan debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales que el recién nacido estaba recibiendo de la madre. A los 2 años de edad en las niñas, los niveles de FSH y LH disminuyen, y quedan prácticamente suprimidos (“prepuberales”) hasta el comienzo de la pubertad, que vuelven a elevarse.

Desde hace varias décadas, se ha propuesto que el fenómeno final clave que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción y la pulsatibilidad de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH) por parte de las neuronas hipotalámicas y secundariamente de las gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH, 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 <sup>(4,5)</sup>. La FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, al tiempo que estimula la secreción de estradiol. Este es responsable del desarrollo de las mamas, de los cambios sobre los genitales externos e internos, de la distribución de la grasa corporal, del cierre del cartílago de crecimiento y, en combinación con la FSH y LH, intervienen en la maduración de los folículos primordiales. 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 <sup>(6)</sup>.

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 LHRH. 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 inhibidor, determinan la reactivación funcional del eje LHRH. 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 <sup>(7-14)</sup>:

a) Cambios transinápticos: Existe un incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de LHRH en los que destaca la transmisión glutamatérgica (activación de receptores de glutamato NMDA – N-metil-D-aspartato que aumentan la secreción de LHRH) y el péptido kisspeptina y de su receptor GPR54 - receptor de proteína G- (las neuronas secretoras de LHRH expresan receptores GPR54 y liberan LHRH como respuesta a la estimulación con kisspeptina y se ha demostrado un aumento de los niveles de kisspeptina y GPR54 en la pubertad). Además también existe una disminución de los estímulos inhibitorios, en los que destaca el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) siendo el factor inhibitorio más importante en el control de la secreción de LHRH 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 LHRH por dos mecanismos relacionados: uno a través de la liberación de factores de crecimiento que actúan sobre receptores de las neuronas LHRH (factor de crecimiento transformador tipo  $\beta$  [TGF  $\beta$ ], factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF1]), y otro merced

a cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas LHRH a través de la molécula de adhesión celular tipo 1 y del receptor tipo de la proteína tirosinofosfatasa  $\beta$ .

Cualquier anomalía en los mecanismos anteriormente descritos puede condicionar alteraciones en el desarrollo puberal <sup>(10-12, 15-16)</sup>.

## **2. NIÑAS: PUBERTAD PRECOZ Y VARIANTES**

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). 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 <sup>(16)</sup>.

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 mediante criterios estadísticos, como aquella que se inicia a una edad inferior a - 2,5 desviaciones estándar de la media poblacional <sup>(17-19)</sup>.

Cada vez más autores cuestionan estos límites en niñas, en las cuales parece que la edad del inicio puberal (al igual que la de la menarquia) se ha adelantado debido a cambios nutricionales y/o ambientales. De hecho, los límites de edad para definir la pubertad precoz fueron cuestionados en la última década, lo que alarmó a la comunidad científica internacional, tras la aparición de un documento de consenso publicado por el Comité de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Norteamericana (Lawson-Wilkins) para cambiar las edades que definían la presencia de pubertad precoz en la población norteamericana. Este consenso estaba

basado en un estudio transversal americano de Herman-Giddens <sup>(20,21)</sup> sobre una amplia población de más de 17.000 niñas y niños de diversos estados. Sin embargo, el estudio presentado en Estados Unidos presentaba errores metodológicos importantes, entre ellos la valoración de la telarquia por inspección y no por palpación, la presencia de sobrepeso y obesidad de la población y, aunque la telarquia se adelantara en su edad de presentación, no ocurría lo mismo con la edad de la menarquia. Estudios posteriores demostraron que hasta un 12% de las niñas con inicio puberal entre los 7 y 8 años presentaban endocrinopatías de base, por lo que si se adelantase la edad del criterio diagnóstico se perderían casos patológicos <sup>(22,23)</sup>.

En consecuencia, los límites anteriormente citados para el diagnóstico de pubertad precoz siguen vigentes en la comunidad científica internacional mientras estas hipótesis no se demuestren con mayor grado de evidencia <sup>(17,19,24)</sup>.

Desde un punto de vista fisiopatológico, en función de la activación de la liberación de gonadotropinas, la pubertad precoz puede clasificarse en <sup>(25-27)</sup>:

- Pubertad Precoz Central (PPC): Algunos autores la denominan también pubertad precoz verdadera o gonadotropin-dependiente. Es aquella dependiente de la activación completa del eje hipotálamo hipofiso gonadal, esto es, dependiente de gonadotropinas. Existe una activación precoz de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas y, por ende, de FSH y LH. Es la causa más frecuente de pubertad precoz. Es isosexual.

- Pubertad Precoz Periférica (PPP): También llamada gonadotropin-independiente. 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. Puede ser isosexual o no (y ser, entonces, virilizante o feminizante).

- 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, se define PPC como una activación precoz del eje hipotálamo-hipofisario con aparición progresiva de caracteres sexuales (inicio del desarrollo

mamario en las niñas como primera manifestación de pubertad) antes de -2,5 desviaciones estándar para los estándares poblacionales que correspondería a una edad cronológica menor de los ocho años en niñas, y que se acompaña de un adelanto en la edad ósea y una aceleración de la velocidad de crecimiento (2, 17-19).

Entre pubertad normal y pubertad precoz, se encuentra una población con rango intermedio que correspondería al concepto de pubertad adelantada. La pubertad adelantada (28) se correspondería con el inicio del desarrollo puberal entre los ocho y los nueve años de edad en las niñas junto con aceleración del crecimiento y adelanto de la edad ósea. Es decir, están comenzando su desarrollo puberal en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal. Este cuadro, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales, y por ello debe individualizarse su manejo terapéutico, que es semejante a la pubertad precoz central.

## 2.1 Epidemiología

En 1995 aparece publicado un estudio epidemiológico de la prevalencia e incidencia de pubertad precoz utilizando el registro nacional danés (29,30), donde se incluyeron los casos diagnosticados y registrados como pubertad precoz desde 1993-2001 en niñas de 0 a 9 años (añadiéndose un año sobre la definición de pubertad precoz por el decalaje entre la aparición de síntomas y el diagnóstico). Se diagnosticaron 760 casos, lo que equivale a 50-70 casos nuevos al año, una prevalencia de 0,2% en niñas con una incidencia que oscilaba entre 0,5-8 casos por 10000/año. Si bien, al analizar la metodología utilizada por este grupo, se comprobó, que el diagnóstico de pubertad precoz englobaba varios trastornos: pubertad precoz central, pubertad precoz periférica, adrenarquia prematura, telarquia prematura y pubertad adelantada. Por ello, se considera que al incluir variantes de la normalidad, sin utilizar criterios bioquímicos, no se pueden extrapolar los resultados de este estudio a la población general.

En el año 2008 se constituyó el Registro Español de Pubertad Precoz y se configuró el programa informático PUBERE al amparo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) con el objetivo de conocer los primeros datos epidemiológicos sobre pubertad precoz central en nuestro país <sup>(12)</sup>. Dos años después, se publicaron los primeros resultados <sup>(31)</sup>: 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: 0,13-2,1) y una tasa de incidencia de 1997 a 2009 de 5,66 casos por millón de personas a riesgo/año (niñas: 11,23). Por tanto, estamos hablando de una enfermedad rara en la que se intuye un aumento de los casos en los últimos años.

En cuanto a la prevalencia de pubertad adelantada, es más difícil de concretar, pero teniendo en cuenta los estudios longitudinales, se calcula que en torno a un 2% de las niñas presentan una pubertad adelantada <sup>(31)</sup>.

La PPC 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 <sup>(31-32)</sup>. Estos datos, coinciden con los datos previamente comunicados por el grupo danés <sup>(30)</sup>.

## 2.2 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 <sup>(32)</sup>.

En el sexo femenino la prevalencia de patología endocraneal varía entre un 8 a un 30%, dependiendo de las series <sup>(12, 33-34)</sup>. Estas diferencias existentes entre los distintos trabajos publicados puede deberse a diferencias entre los criterios clínicos y bioquímicos de selección de pacientes, así como a la influencia de factores geográficos y raciales, y a la inclusión de mayor o menor número de pacientes adoptados.



Es por ello que 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 resonancia magnética (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 orgánica 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 <sup>(35-36)</sup>.

Es desconocido cual es el mecanismo íntimo por el cual un insulto endocraneal produce una activación precoz de la pubertad, aunque se especula en que, por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de las neuronas liberadoras de LHRH y, por otro, en función del tipo de lesión, pueda predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas <sup>(37,38)</sup>.

La RM craneal 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 encontrar una adenohipófisis hiperplásica por hiperestimulo hormonal. El tumor hipotalámico más frecuente es el hamartoma hipotalámico (HH) que es una malformación congénita no neoplásica compuesta por tejido hipotalámico heterotópico <sup>(37-49)</sup>.

## 2.3 Diagnóstico

Ante una paciente con sospecha nítida de pubertad precoz (aparición de caracteres sexuales secundarios con aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea), se dispone de una serie de pruebas complementarias que pueden ser de utilidad para el diagnóstico diferencial entre PPC y PPP: La determinación de estradiol y gonadotropinas basales (FSH, LH) y tras estímulo con LHRH (100 µg/m<sup>2</sup> iv) <sup>(25,26, 50-56)</sup>, son las herramientas primordiales para el diagnóstico de PPC.

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. Así, distintos trabajos han mostrado unos umbrales de pico de LH para considerar PPC que oscilan entre 3,3 y 15 U/l. Esta variabilidad entre los distintos estudios puede estar mediada por factores raciales, diferencias en el tamaño muestral, así como el método utilizado <sup>(50-54)</sup>. Cambios en el punto de corte del pico de LH condicionan cambios en la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por ello, 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 U/l.

En los últimos años, en parte gracias al avance en las técnicas que cuantifican las gonadotropinas basales (ensayos de tercera generación: utilizando anticuerpos monoclonales tales como inmunofluorimetría, inmunoquimioluminiscencia y electroquimioluminiscencia), ha surgido el debate de la utilidad de LH basal como método de cribado de PPC sin precisar un test de estímulo de LHRH que es más molesto para el paciente y más costoso económicamente. Estos métodos novedosos disponen de mayor sensibilidad para la detección de valores muy bajos y son capaces de diferenciar cambios tan sutiles como 0,1 U/l. Sin embargo, resulta muy difícil diferenciar niñas en estadio prepuberal de los que presentan activación de la pubertad en estadios iniciales, por el solapamiento de los datos hormonales. Harrington *et al* <sup>(56)</sup> proponen un punto de corte de LH basal  $\geq 0,3$  UI/l para el diagnóstico de pubertad precoz central y únicamente realizar un test de estímulo con LHRH en aquellas pacientes con LH  $\leq 0,2$  UI/l que a los 3-6 meses de observación progrese la pubertad.

## 2.4 Tratamiento

La terapia médica utilizada para frenar la activación central de la pubertad es el empleo de análogos de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (aLHRH) que producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias produciendo una desensibilización de las mismas y por tanto, una disminución de la secreción LH y, en menor medida de la 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) <sup>(12, 22,56-64)</sup>.

Aunque tradicionalmente la tendencia era a tratar a todas las niñas diagnosticadas de 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 <sup>(12,22)</sup>:

- La edad de inicio del tratamiento: en menores de 6 años, mayor beneficio del pronóstico de talla adulta.

- Evaluación psicológica: para conocer el estado emocional de la niña y de su familia. Las niñas adoptadas, suelen presentar con relativa frecuencia problemas de adaptación social que pueden agravarse con un marcado adelanto puberal.

- El pronóstico de talla: mayor beneficio a peor pronóstico de crecimiento respecto a su talla genética.

El fármaco más utilizado en Europa, es la triptorelina en forma depot mensual a una dosis que se individualiza entre 80-120 mcg/kg/28 días. No obstante, en los últimos años han ido surgiendo otras opciones terapéuticas que se encuentran en fase de investigación tales como el acetato de leuprolide de forma trimestral o los implantes subcutáneos de histerelina anuales. Pero todavía no se dispone de experiencia en nuestro país.

Otro motivo de controversia es el momento idóneo para la retirada del tratamiento ya que no existe un consenso en la literatura. Actualmente se aconseja individualizar teniendo en cuenta el pronóstico de talla adulta y la edad de inicio puberal medio en la población general <sup>(12,22)</sup>.

Tras suspender el tratamiento se recupera la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la pubertad progresa. La consecuencia más evidente asociada a la PPC es la pérdida de potencial de talla <sup>(12,58-64)</sup>. Los datos disponibles en la literatura especializada sobre la influencia del tratamiento con aLHRH en la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) son dispares <sup>(12,65-66)</sup>: la mayoría han encontrado una asociación entre el aumento ponderal y del IMC y el tratamiento con aLHRH, mientras hay otros que no han demostrado una relación estadísticamente significativa. Incluso algún estudio, ha observado una relación inversa de estos parámetros.

Sin embargo, todavía no son del todo conocidos los efectos a largo plazo del tratamiento con los aLHRH sobre distintos aspectos: densidad mineral ósea, síndrome de ovario poliquístico, función gonadal y alteraciones emocionales y calidad de vida <sup>(67-70)</sup>.

### **3. EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN LA PUBERTAD**

#### **3.1 Densidad mineral ósea**

Aunque todavía queda por aclarar algunos factores implicados en la ganancia de masa ósea, hoy en día es conocido, que los factores que juegan un papel fundamental en la adquisición de la masa ósea son: factores genéticos (determinan un 60-80% del pico de masa ósea), factores hormonales (hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico tipo 1, esteroides sexuales), nutrición y actividad física <sup>(71-73)</sup>.

Los estrógenos, en particular, se consideran un factor determinante de la mineralización y desarrollo del hueso. La densidad mineral ósea aumenta significativamente durante la pubertad; se acepta que aproximadamente el 40% del pico de masa ósea se adquiere entre los estadios de Tanner II y V <sup>(71,74)</sup> y que la tasa

de adquisición es particularmente alta entre el estadio III y el estadio IV <sup>(75,76)</sup>. A partir de entonces, se desacelera la adquisición de hueso, y el aumento continúa a una velocidad lenta hasta que la consolidación ósea se ha completado, alcanzándose el nivel máximo de densidad ósea aproximadamente entre los 20 y 40 años <sup>(76)</sup>. Los esteroides gonadales pueden afectar a la adquisición del pico de masa ósea, ya sea de forma directa o indirectamente a través de la hormona de crecimiento, el IGF1, y el 1- $\alpha$ ,25-dihidroxicolecalciferol <sup>(77-80)</sup>. En circunstancias normales, en las mujeres, la producción de gonadotropinas durante la pubertad produce un aumento de la conversión de los esteroides C19 (androstendiona y testosterona) a los estrógenos, lo que a su vez se traduce en una aceleración del crecimiento, maduración esquelética y fusión epifisaria <sup>(81)</sup>.

Los niveles de densidad mineral ósea (DMO) a nivel lumbar se ha visto que son significativamente mayores en niñas con pubertad precoz en comparación con las niñas prepúberes de la misma edad cronológica, que todavía no han iniciado la pubertad <sup>(82-84)</sup>.

La pubertad es considerada como un periodo crucial para la adquisición de la masa ósea, por lo que es importante saber, si los pacientes con una alteración del desarrollo puberal alcanzan un pico de masa ósea adecuada <sup>(85)</sup>. Además, el tratamiento con aLHRH inhibe la secreción de gonadotropinas hipofisarias, por lo que existe una disminución de los niveles de esteroides sexuales que podría tener efectos perjudiciales sobre la densidad ósea pudiéndose afectar la adquisición del pico de masa ósea <sup>(86)</sup>. Y es que, la adquisición del pico de masa ósea es muy importante para determinar la fortaleza ósea futura, ya que la osteoporosis se ha considerado como un trastorno pediátrico con repercusiones (por ejemplo, aparición de fractura) en la población anciana <sup>(87-88)</sup>.

### **3.1.1 Absorciometría de energía dual de rayos X**

Para la medición de la DMO se acepta que la técnica de absorciometría de energía dual de rayo X (DXA) es el *gold estándar*. Es la única técnica aceptada y reconocida según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que representa buenos resultados, tanto en términos de precisión como de fiabilidad (coeficiente

de variación: 0,5-3%, error de exactitud: 3-5%). Se trata de una técnica segura y rápida, en la que se utiliza radiación ionizante en bajas dosis (de 0,5 microSV) (en torno al 10% de una radiografía de tórax). Para ello, se generan dos haces de rayos X, absorbidos por las partes blandas y el hueso respectivamente, y con esta información se puede calcular mediante un proceso matemático la densidad mineral ósea; por el contrario, es costosa, y requiere de personal especializado para su realización. Presenta una alta especificidad, pero su sensibilidad de forma aislada para predecir fracturas es baja <sup>(88-94)</sup>.

Este estudio tiene gran importancia pues permite <sup>(89-94)</sup>:

- 1) Confirmar o descartar el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.
- 2) Valorar de forma segura y reproducible el riesgo relativo de presentar fractura antes de que se produzca e iniciar medidas preventivas.
- 3) Confirmar el diagnóstico de fragilidad ósea ante la presencia de fractura.
- 4) Monitorizar los cambios óseos, ya sean fisiológicos o derivados de la respuesta a tratamientos de osteoporosis.

De forma general, las regiones óseas de mayor interés clínico, mayor rendimiento diagnóstico y con mayor valor predictivo son a nivel de la columna lumbar y/o tercio proximal del fémur. La región lumbar informa sobre el estado del hueso trabecular y la región cervical femoral informa del estado del hueso cortical. En la columna lumbar se utiliza el resultado promedio de varias vértebras (y no de cada vértebra), que pueden ser del sector L1-L4 o L2-L4 y en el caso de la región femoral, el cuello, el trocánter o el triángulo de Ward. En las personas jóvenes, resulta de mayor utilidad realizarla a nivel de la columna lumbar, aunque no está definida una edad concreta para esto. De la misma forma, en la interpretación de la densitometría se deben excluir zonas óseas con alteraciones crónicas, fracturas o artefactos <sup>(89-95)</sup>.

La densitometría ósea aporta los siguientes datos <sup>(95-96)</sup>:

1) Contenido mineral óseo o *bone mineral content*: se presenta expresado en gramos.

2) Densidad mineral ósea o *bone mineral density*: es el parámetro más utilizado para valorar la masa ósea y se presenta expresado en gramos por centímetro cuadrado.

3) Puntuación T (*T-score*): número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. A medida que la edad del paciente avanza, la densidad mineral ósea va disminuyendo y la *T-score* se va modificando.

4) Puntuación Z (*Z-Score*): número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo. Debe utilizarse cuando no se ha alcanzado el pico máximo de densidad ósea.

5) Densidad mineral ósea volumétrica (DMADv): Expresada en gr/cm<sup>3</sup>. Calculada con los datos obtenidos con la DXA, tomando el cuerpo vertebral como un cilindro elipsoide y calculado:  $DMO (4/\pi \cdot Anchura)$  <sup>(97)</sup>.

Las propiedades mecánicas del esqueleto, y especialmente la resistencia ósea, se justifican en un 75-80% por la densidad mineral de los huesos. De los distintos datos, la *T-score* es el parámetro fundamental para valorar en una DMO por ser la determinación que aporta la información necesaria para establecer un diagnóstico densitométrico.

La OMS, a través de un grupo de expertos, estableció unos criterios densitométricos que utilizan como parámetro la mencionada *T-Score* y que estratifican el riesgo de fractura, siendo dichos criterios los que mayoritariamente son aceptados en la actualidad (Tabla 1) <sup>(98)</sup>.

**Tabla 1. Criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud**

<i>T- Score</i>	<i>Interpretación</i>	<i>Riesgo de fractura</i>
<b>Entre +1 y -1 DE</b>	Normal	Normal
<b>Entre -1 y -2,5 DE</b>	Osteopenia	Doble de lo normal
<b>&lt; de -2,5 DE</b>	Osteoporosis	Cúadruple de lo normal
<b>&lt; de -2,5 DE y presencia de fractura relacionada con fragilidad ósea</b>	Osteoporosis establecida	Por cada DE de disminución, el riesgo se multiplica por 1,5-2
<b>&lt; 3,5 DE</b>	Osteoporosis severa	

DE: desviación estándar. WHO Study Group, 1994 <sup>(98)</sup>

Se define como umbral de fractura el valor de densidad ósea por debajo del cual aumenta el riesgo de fractura no traumática; existen diversos estudios que han verificado que por cada desviación estándar que disminuye el *T-score* de la masa ósea, el riesgo relativo de sufrir una fractura aumenta aproximadamente 1,5-2 veces <sup>(93, 99)</sup>.

Dado que la densidad mineral ósea disminuye con la edad, la *Z-Score* (que relaciona el valor en cada persona con los individuos de su edad y sexo) complementa y relativiza (sin que por ello la sustituya) los valores de la *T-Score*, ya que éstos, al aumentar con la edad de las personas, tienden a alejarse del valor medio <sup>(94, 100-101)</sup>.

Dentro de las limitaciones de la DXA, hay que tener en cuenta en primer lugar, que la DMO informa sobre la densidad mineral del hueso, pero no sobre la arquitectura de dicho hueso, lo cual condiciona que la técnica no permita diferenciar



osteoporosis de osteomalacia. Además existen potenciales falsos positivos y negativos ocasionados por osteofitos, calcificaciones de las partes blandas, obesidad, técnica incorrecta... etc. En segundo lugar, hay que tener presente que la densidad ósea es diferente en cada localización, existiendo únicamente una correlación relativa entre los resultados de los diferentes puntos de medición. Ello conlleva que el resultado de una DMO aporta información básicamente de la localización donde se realizó y que para controles evolutivos debería utilizarse siempre la misma localización <sup>(89-93)</sup>.

### **3.1.2 Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**

#### **3.1.2.1 Densidad mineral ósea al inicio y durante el tratamiento con aLHRH**

Escasos estudios han evaluado la DMO durante el tratamiento con aLHRH <sup>(82, 102-110)</sup>, señalando desde una disminución, hasta la no existencia de cambios en la DMO.

En los primeros estudios publicados, Saggese *et al* <sup>(82,102)</sup> vieron que las niñas con PPC, presentan un aumento de la mineralización ósea inducida por la activación de los esteroides gonadales y que el tratamiento con aLHRH, al suprimir estos estrógenos, producían una disminución significativa de la DMO. Boot *et al* <sup>(103)</sup>, realizaron un estudio longitudinal con 34 pacientes (32 niñas y 2 niños) que habían sido tratadas con aLHRH por pubertad precoz o adelantada y realizaron estudio de DMO al inicio, a los 6 meses, al año y a los 2 años del tratamiento, encontraron una DMO normal para la edad cronológica, pero disminuida para la edad ósea después de 2 años de tratamiento. Por el contrario, Assa *et al* <sup>(105)</sup>, realizaron un estudio longitudinal de 26 mujeres con pubertad precoz y adelantada, en la que vieron que al inicio del tratamiento había una menor densidad ósea y fuerza ósea para la edad cronológica y durante el primer año de tratamiento se producía una normalización de los parámetros.

La mayor prevalencia de DMO disminuida fue observada por Kaya *et al* <sup>(111)</sup> durante el tratamiento en un grupo de 23 pacientes comparado con un grupo control

(n=17), que determinaron una osteopenia de 56,5% (n=13) y una osteoporosis del 4,3% (n=1) en el grupo tratado frente a un 41,2% (n= 7) y 0% respectivamente en el grupo control, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. En un grupo de 10 niñas tailandesas, Wacharasindhu *et al* <sup>(112)</sup>, no encontraron diferencias en la DMO durante el tratamiento. Ko *et al* <sup>(113)</sup> evaluaron a 121 mujeres coreanas con pubertad precoz antes y un año después del tratamiento y hablan de que la densidad mineral ósea fue mayor de 0 para la edad cronológica, pero menor de 0 para la edad ósea al inicio del tratamiento y estas diferencias se iban igualando después de un año de tratamiento.

### 3.1.2.2 Densidad mineral ósea una vez alcanzada la talla adulta

Las consecuencias del tratamiento de la pubertad precoz respecto a la adquisición del pico de masa ósea están pendientes de ser aclaradas, ya que los estudios previos han demostrado resultados contradictorios.

La mayoría de los estudios hablan de una adquisición del pico de masa ósea dentro de la normalidad <sup>(68,114-122)</sup>. De esta forma, tras la activación completa del eje hipotálamo hipofisario, se incrementa la densidad mineral ósea a valores similares a los controles, de tal forma, que el contenido mineral óseo es restaurado y se alcanza el pico de masa ósea. Uno de los estudios más importantes, fue el llevado a cabo por Pasquino *et al* <sup>(114)</sup>, que realizaron un estudio retrospectivo de 87 mujeres con antecedente de pubertades precoces centrales tratadas y seguidas casi 10 años después de la interrupción del tratamiento, encontrando que la DMO tras la interrupción del tratamiento (n=66), fue significativamente menor en pacientes afectos de pubertad precoz central tratada que en los controles no tratados, pero tras la reactivación del eje, ambos grupos incrementaron la DMO a valores similares.

Del mismo modo, en un estudio comparativo de DMO entre un grupo de pacientes tratadas con aLHRH y otro grupo de pacientes tratadas con aLHRH y suplementación de calcio, Antoniazzi *et al* <sup>(122-123)</sup> informaban que todas las mujeres que habían sido tratadas y que habían alcanzado la talla adulta, los parámetros densitométricos óseos estaban en rango normal para la edad y el sexo. Sin embargo,

la adquisición de la masa ósea parecía estar mejor conservada en el grupo de pacientes suplementadas con calcio.

Sin embargo, también existen estudios <sup>(124,125)</sup>, como el de Sàgodi *et al* <sup>(124)</sup>, que encontraron que, las pacientes afectas de PPC una vez alcanzada la talla adulta, si las comparáramos con grupo control, tuvieron una disminución de la densidad mineral ósea (-0,27 vs 0,5 respectivamente, p=0,03).

## 3.2 Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico complejo que fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935 <sup>(126)</sup> y es considerado como la principal causa de anovulación, hirsutismo e infertilidad en mujeres en edad reproductiva <sup>(127,128)</sup>.

La prevalencia de este síndrome depende en gran medida del criterio que utilicemos para definirlo, pero de forma general, se estima que esta presente en hasta un 10% de las mujeres en edad reproductiva <sup>(129-132)</sup>.

Azziz *et al* <sup>(133)</sup> estimaron que la identificación y el manejo del SOP podría costar al sistema de salud de Estados Unidos 4 billones de dólares anuales. En Europa, no se disponen de estos datos.

### 3.2.1 Etiología

Hasta el momento, la causa del SOP no es del todo conocida, pero evidencia creciente sugiere que el SOP se produce como consecuencia de tanto causas genéticas como ambientales <sup>(134-136)</sup>. Factores poligénicos suponen sobre un 70% de la patogénesis.

Algunos de los factores de riesgo del SOP que se han identificado son los trastornos virilizantes congénitos, un bajo peso para la edad gestacional, una adrenarquia prematura, la precocidad sexual en la infancia y una obesidad grave con acantosis nigricans <sup>(137,138)</sup>.

Entre las muchas causas que producen el síndrome de ovario poliquístico, se postula si la pubertad precoz central y el síndrome de ovario poliquístico son el resultado de una alteración común en la neuroregulación de la hormona luteinizante. En el SOP, se produce una hipersecreción de LH relativa a la FSH que tiene un mecanismo similar a la activación del eje hipotálamo-pituitaria en pacientes con PPC, y algunos investigadores han explicado que la PPC precede al SOP a través de la disregulación neuroendocrina <sup>(139-145)</sup>.

Sin embargo, la evidencia acumulada reporta que el defecto subyacente en el SOP es un hiperandrogenismo producido por una disregulación de la esteroidogénesis. En el eje hipotálamo-hipofisario, el ovario ejerce una regulación sobre el hipotálamo inhibiendo la secreción de LHRH (feedback negativo). El aumento de andrógenos producido por el ovario, y en menor proporción por la glándula suprarrenal y los tejidos periféricos, aumenta la frecuencia de la secreción de LHRH e inhibe el feedback negativo que el ovario ejerce sobre el hipotálamo. Simultáneamente, la disminución relativa de la secreción de FSH, al aumentar la LH, provoca una menor aromatización de andrógenos a estradiol, deteriorando el desarrollo folicular, lo que conduce a oligomenorrea y anovulación, aumentando la secreción de LH, lo que estimula a las células ováricas de la teca, produciéndose más andrógenos.

Además, queda por aclarar si el desarrollo del SOP no es más que una mera coincidencia, dado que este trastorno se produce en un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva <sup>(146-152)</sup>.

Por todo ello, la determinación de gonadotropinas podría proporcionar información adicional para el diagnóstico si los niveles de LH o la relación LH/FSH están elevados. Pero no se podría excluir en el caso que estos valores no se encontrasen elevados.

### **3.2.2 Diagnóstico**

El SOP se trata de un conjunto de síntomas, signos y características bioquímicas que pueden ocurrir en diversas combinaciones <sup>(153)</sup>. La definición de

SOP ha sido un tema de debate en cuanto de los criterios usados para diagnosticarla (154).

Hasta el momento existen varias definiciones sobre este diagnóstico, lo que refleja la heterogenicidad fenotípica de este síndrome:

La primera definición proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (Criterios del NIH, 1990) (155), y propone dos criterios (en orden de importancia):

- 1) Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia.
- 2) Anovulación.

En esta definición no se hacía referencia a la morfología ovárica. Estos criterios fueron un paso importante para la estandarización del diagnóstico y gradualmente desde este momento, se fue tomando conciencia de que la expresión clínica de este síndrome podría ser más amplia que la definida por los criterios NIH (156,157).

La segunda definición, proviene de otra conferencia de expertos organizada por las sociedades europeas y norteamericana de reproducción (ESHRE/ASRM) en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003) (158,159) que determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios:

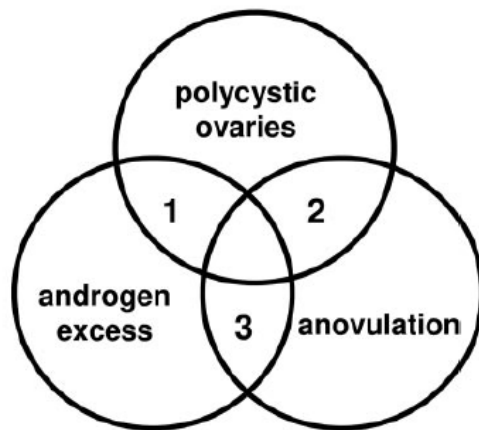
- 1) Oligo o anovulación.
- 2) Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
- 3) Ovarios poliquísticos por ecografía.

El impacto de usar una definición más amplia en comparación con criterios más restrictivos antes propuestos (NIH 1990) condujo a un aumento significativo en la población considerada afectada (160).

Los temas principales que ocasionaron discusión con esta nueva definición fueron, en primer lugar, que mujeres con ciclos regulares, hiperandrogenismo, y ovarios poliquísticos por ecografía podrían formar parte de este síndrome. A

propósito de este debate, ya cuando se describió por primera vez el SOP <sup>(126)</sup>, el hallazgo más común fue la morfología ecográfica de ovario poliquístico en un grupo de pacientes que tenía amenorrea e hiperandrogenismo clínico. Sin embargo, incluso en esta serie antigua, la heterogenicidad clínica era evidente.

En segundo lugar, lo que originó mayor controversia es que se incluirían a mujeres sin evidencia de hiperandrogenismo, pero con evidencia de disfunción ovárica <sup>(161-165)</sup> (Figura 1). A propósito de esto, Adams *et al* <sup>(161)</sup>, en una serie de pacientes con anovulación y ovarios poliquísticos, se encontró, que aunque menos de la mitad presentaban hirsutismo, solo un 3% no tenía hiperandrogenismo bioquímico.



**Figura 1. Diagrama de**

**Venn.** Ilustra los 3 elementos de diagnóstico de acuerdo con los criterios de Rotterdam, su interacción, y su relación con los criterios de NIH de 1990. El área 1 se refiere a la entidad de hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) en mujeres con ciclos regulares y ovarios poliquísticos. El área 2, muestra la entidad más polémica de mujeres con anovulación y ecografía compatible, pero sin evidencia clara de exceso de andrógenos, y el área 3, coincide con los criterios de Rotterdam. Franks *et al*, 2006 <sup>(164)</sup>.

El desacuerdo existente quedó plasmado en un estudio realizado en 2005 <sup>(166)</sup>, en el que se constató que la mayoría de los ginecólogos consideraron los ovarios poliquísticos por ecografía como una herramienta esencial para el diagnóstico de SOP, comparado con el punto de vista del endocrinólogo que se centraba en la anovulación y el hirsutismo.

Por todo ello, algunos investigadores argumentaban que dichos criterios pudiesen ser inespecíficos <sup>(167, 168)</sup> por lo que surge en 2006 la reunión de expertos de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (SEA) <sup>(169,170)</sup>, realizándose una revisión

sistemática de trabajos de investigación sobre los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome, con el fin de guiar el diagnóstico clínico y las futuras investigaciones sobre SOP. Así, SEA concluye que el SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y establece que el diagnóstico no puede ser establecido sin la evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo, por lo que es necesario el cumplimiento de 3 criterios:

- 1) Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia.
- 2) Disfunción ovárica: oligoanovulación y/o ovarios poliquísticos.
- 3) Exclusión de desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas.

Según esta definición, la SEA reconoce la presencia de 9 fenotipos distintos que podrían ser considerado SOP (tabla 2).

En todas las definiciones, siempre debe de excluirse otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, y disfunción tiroidea.

**Tabla 2. Fenotipos posibles según el criterio diagnóstico establecido.**

TABLE 5. All possible phenotypes based on the presence or absence of oligoanovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and PCOS

Features	Potential phenotypes															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutism	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligoanovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Rotterdam 2003 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
AES 2006 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

+, Presence; -, absence.

Azziz *et al*, 2006 <sup>(169)</sup>

### 3.2.2.1 Disfunción ovulatoria

Un sangrado menstrual normal y regular es el resultado de la acción coordinada de la ovulación y sus efectos sobre el endometrio. Esto se traduce en un ciclo que generalmente es regular y de duración y sangrado normal. La frecuencia normal del ciclo menstrual en una mujer adulta es entre 25 y 35 días.

Se define como oligomenorrea la presencia de menos de 9 menstruaciones al año o 3 ciclos de más de 35 días durante el último año. Hablaremos de amenorrea cuando hay ciclos mayores a 90 días <sup>(169,170)</sup>.

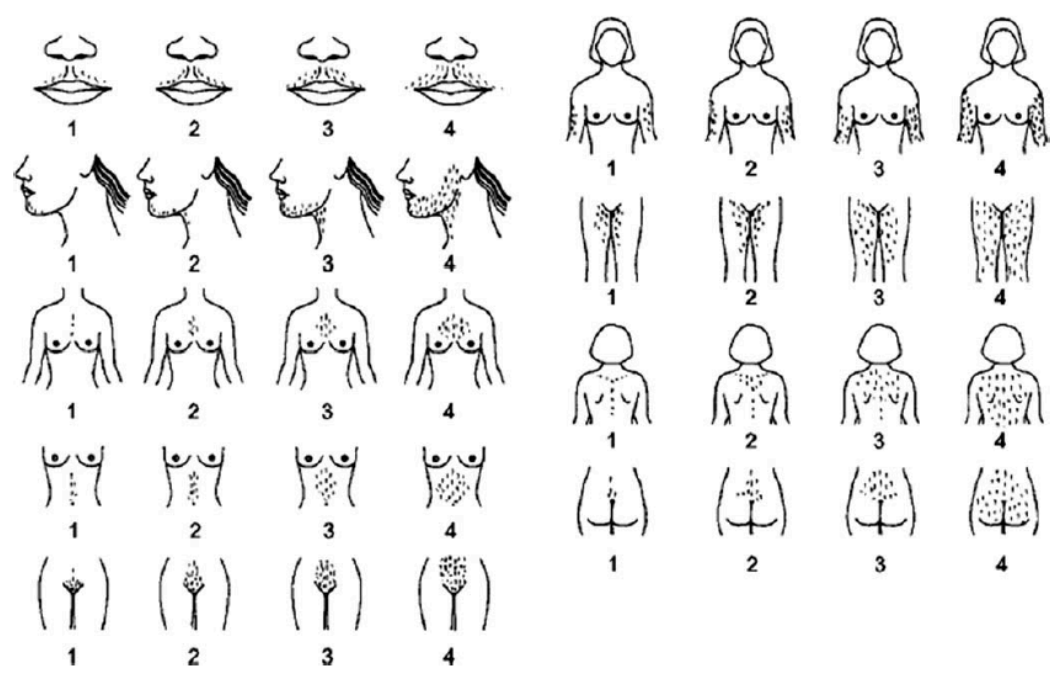
En una gran serie de pacientes diagnosticados de SOP, aproximadamente el 75% tenían evidencia de disfunción menstrual. Datos actuales también sugieren que una minoría de las mujeres con SOP podrían presentar una historia de eumenorrea aparente <sup>(129,171-173)</sup>.

### 3.2.2.2 Hiperandrogenismo clínico

El hiperandrogenismo clínico se define como las manifestaciones clínicas derivadas de un exceso o hipersensibilidad a los andrógenos. Dentro de estas manifestaciones se incluye principalmente el hirsutismo, el aspecto clínico del acné y la alopecia androgénica <sup>(174)</sup>.

El hirsutismo <sup>(175-178)</sup> es el crecimiento de pelo terminal en zona andrógeno-dependientes, donde habitualmente la mujer no posee. La evaluación del hirsutismo puede ser relativamente subjetiva, y para su diagnóstico y para valorar su magnitud es utilizado el score de Ferriman-Gallwey modificada (Figura 2). Este score divide la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas asigna un puntaje de 1 a 4 en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores o iguales a 8 son considerados positivos para determinar presencia de hirsutismo. Hay que tener en cuenta, que el hirsutismo en mujeres de origen asiático oriental puede ser menos prevalente <sup>(179)</sup> y que la escala no deja de ser un parámetro subjetivo con variaciones interobservadores <sup>(180)</sup>.





**Figura 2. Score de Ferriman-Gallwey modificada.** Nueve áreas corporales (labio superior, mentón, pecho, brazo, parte superior del abdomen, parte inferior del abdomen, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda, y los muslos) se les asigna un puntaje del 1 al 4. Si no se observan pelo terminal en el área corporal examinada, la puntuación es 0. Yildiz *et al* <sup>(178)</sup>.

El acné es la consecuencia de un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Es evaluado en forma independiente en cara y espalda. Una de las clasificaciones propuestas podría ser usando la clasificación de leve, moderado y severo, según la cantidad de lesiones y tipo de ellas:

- Leve: Microcomedones  $\leq$  de 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
- Moderado: Más de 20 comedones  $\geq$  de 2 mm con menos de 20 pústulas.
- Severo: Más de 20 comedones  $\geq$  de 2 mm con más de 20 pústulas.
- Quístico: Lesiones inflamatorias  $\geq$  a 5 mm en número variable.

Según la clasificación de Rotterdam, la presencia aislada de acné, como marcador de hiperandrogenismo clínico, es considerada aunque algunos estudios son contradictorios acerca de si la prevalencia en estos pacientes es mayor que la observada en la población general <sup>(130, 172, 181,182)</sup>.

Por otro lado, la alopecia androgénica que se caracteriza por una pérdida progresiva de pelo terminal en el cuero cabelludo, como indicador de hiperandrogenismo clínico ha sido menos estudiada. Representa la respuesta pilosebacea a los andrógenos, sin embargo, la sensibilidad a los andrógenos varía y existe poca correlación clínica. Por lo que parece ser un marcador no fiable del exceso de andrógenos, a menos que se presente en paciente con oligomenorrea <sup>(130, 183,184)</sup>.

La última clasificación de la SEA <sup>(169,170)</sup> sólo acepta como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo clínico la presencia de hirsutismo. Aunque muchos de estos pacientes con SOP pueden tener evidencia de acné o alopecia androgénica, constituye un signo inespecífico, y no pueden usarse de forma fiable como clínica de hiperandrogenismo ya que puede corresponder a otras etiologías no relacionadas. La variabilidad en la prevalencia del acné se ve agravada por el hecho, de que no existe un único sistema de puntuación.

### 3.2.2.3 Hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia)

Niveles elevados de andrógenos circulantes se observan en aproximadamente un 60-80% de los pacientes con SOP <sup>(171, 172, 185, 186)</sup>. La mayor limitación para definir el hiperandrogenismo bioquímico es debida en parte a <sup>(187-192)</sup>:

- La inexactitud y variabilidad de los métodos utilizados.
- Existen andrógenos que no pueden ser determinados.
- Existe una gran variabilidad en los valores de andrógenos entre la población normal.
- No existe estadificación por edad e IMC.
- Son más fácilmente suprimidos con tratamiento hormonal que las características clínicas pudiendo permanecer suprimido incluso después de la interrupción del tratamiento hormonal.

De los dosajes disponibles de andrógenos, según consta en las revisiones sistemáticas, se concluye que los dos mejores predictores para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo de índice de andrógenos libres y el dosaje de

testosterona libre <sup>(193-196)</sup>:

1) Índice de andrógenos libres (IAL): se calcula mediante la fórmula: (testosterona total x 3.47/ SHBG) x 100. Siendo la SHBG la globulina fijadora de hormonas sexuales. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para convertir el valor de testosterona a la expresión en nmol/l debe multiplicarse su valor por la constante 3.47. Se utiliza como valor de corte un resultado  $\geq$  a 4.5, siendo resultados mayores indicadores de hiperandrogenemia.

2) Testosterona libre: Los resultados pueden no ser fidedignos en la actualidad, debido a las dificultades surgidas de los kits comerciales.

Una pequeña parte de las mujeres con SOP puede tener elevaciones aisladas de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), aunque su valor diagnóstico es limitado <sup>(191)</sup>. En un 10% podría ser la única alteración analítica <sup>(129, 171)</sup>.

En cuanto a la androstendiona <sup>(129,157)</sup>, puede ser sintetizada por la corteza adrenal y por las células de la teca del ovario. Existen pocos datos disponibles acerca de su utilidad para la valoración del hiperandrogenismo, por lo que no se suele utilizar para la evaluación rutinaria.

#### 3.2.2.4 Ecografía ginecológica

Los datos actuales sugieren que los ovarios poliquísticos pueden encontrarse en aproximadamente un 75% de las mujeres con diagnóstico clínico de SOP, existiendo un alto porcentaje de falsos positivos (hasta un cuarto de mujeres en edad reproductiva presentan esta morfología ovárica). La ecografía compatible con síndrome de ovario poliquístico se establece cuando al menos uno de los dos ovarios debe tener un volumen ovárico mayor a 10 cm<sup>3</sup> y/o presentar 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro <sup>(159,169, 197-203)</sup>. Sólo es necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios. Esta definición es aplicable a mujeres que no están en tratamiento anticonceptivo oral, ya que su uso puede modificar la morfología ovárica <sup>(203)</sup>.

Para el cálculo del volumen ovárico y uterino, se realizara a través de la fórmula de elipsoide (0,5233 x longitud x ancho x alto –en centímetros-) <sup>(204-206)</sup>.

La distribución folicular, así como el aumento de la ecogenicidad estromal actualmente no son criterio de SOP, ya que se trata de una evaluación difícil y subjetiva. Si bien, el aumento del volumen estromal es una característica del SOP, se ha demostrado que la medición del volumen ovárico es un mejor sustituto en la práctica clínica <sup>(207, 208)</sup>.

Siempre que sea posible, se recomienda la realización de la ecografía por vía transvaginal, ya que posee una mejor resolución que la ecografía transabdominal, sobre todo en pacientes obesas <sup>(209)</sup>.

Los dosajes hormonales de laboratorio y la ecografía ginecológica, deberán de realizarse en fase folicular temprana (en los 5 primeros días de ciclo).

### **3.2.3 Patología asociada al síndrome de ovario poliquístico**

Las principales patologías asociadas a este síndrome son la insulinoresistencia, la obesidad, y el cáncer de endometrio. La presencia de estas patologías no debe considerarse para el diagnóstico del síndrome.

#### **3.2.3.1 Insulinoresistencia**

La insulinoresistencia <sup>(210,211)</sup> (IR) es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina. No hay test clínicos validados para detectar IR en la población general, el *gold estándar* para el diagnóstico es el clamp euglucémico, no utilizado en la práctica diaria, debido a lo costoso y dificultoso de su realización. Una determinación de fácil aplicación es el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), cuya fórmula es: (glucemia x insulinemia) / 405 que se correlaciona bien con los test dinámicos de valoración de insulina.

En la población general, la insulinoresistencia tiene una prevalencia del 10-25%. En mujeres con SOP se presenta en más del 50% de los casos; tanto en mujeres obesas como no obesas <sup>(212-216)</sup>. La detección y prevención precoz de estas patologías

asociadas son aspectos fundamentales como determinantes de patología cardiovascular a medio y largo plazo.

Curiosamente, las mujeres con ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, y ciclos regulares tienen con menos frecuencia resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que aquellos con anovulación crónica <sup>(217,218)</sup>.

### 3.2.3.2 Obesidad

Se considera sobrepeso un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, y obesidad un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. El IMC se calcula mediante la fórmula: peso (Kg) / talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) <sup>(219)</sup>.

En general, la obesidad suele acompañar al SOP y su prevalencia oscila entre un 30-50% aunque depende de la raza y de la zona geográfica. Alvarez Blasco *et al* <sup>(220)</sup>, realizaron un estudio en 113 mujeres españolas con sobrepeso y obesidad, encontrando un 28,3% de SOP. Por contra, Yildiz *et al* <sup>(221)</sup> incluyeron a 675 mujeres y vieron que la prevalencia en mujeres con bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad fue de 8,2%, 9,8%, 9,9% y 9% respectivamente.

En resumen, la obesidad exacerba aún más las enfermedades metabólicas y las anomalías reproductivas en mujeres con SOP.

### 3.2.3.3 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico. Existen diversas clasificaciones del síndrome metabólico (tabla 3).

**Tabla 3. Clasificación del síndrome metabólico en mujeres**

<i>Clasificación</i>	<i>NCEP ATP III</i>	<i>OMS</i>	<i>IDF</i>
<b>Criterios presentes</b>	3 o más	IR/ITOG/DBT* + 2 o más	Obesidad central* + 2 o más
<b>Obesidad</b>	Cintura > 88 cm	IMC >30 o Índice Cintura/Cadera >0,85	Cintura > 80 cm*
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	≥150	≥150	≥150
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	<50	<39	<40
<b>Tensión arterial</b>	≥130/85	≥160/90	≥130/85
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	≥100	Insulinorresistencia	≥100 o DBT previa
<b>Otros</b>		Microalbuminuria	

NCE ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: Federación Internacional de Diabetes; IR: Resistencia insulina; ITOG: Intolerancia a la glucosa/DBT: diabetes. \*Siempre deben estar presentes.

Los datos existentes <sup>(222-229)</sup> sugieren que el SOP puede afectar negativamente o acelerar el desarrollo de síndrome metabólico con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo la incidencia de disfunción metabólica significativamente mayor por la presencia concomitante de obesidad.

En 2012, Fauser *et al* <sup>(230)</sup> identificaron diferentes fenotipos que presentaban mayor riesgo de síndrome metabólico, y separaron el clásico fenotipo caracterizado por hiperandrogenismo y anovulación, del caracterizado por disfunción ovárica y morfología de ovario poliquístico. Del mismo modo, la SEA observó que existían datos que apoyaban que existía un aumento de riesgo de disfunción metabólica en mujeres con los siguientes fenotipos: 1) hirsutismo y/o hiperandrogenemia, y oligoanovulación con/sin ovario poliquísticos y 2) hiperandrogenemia y/o hirsutismo, con normoovulación con ovario poliquístico. La evidencia actual no

apoyaba una mayor disfunción metabólica entre las mujeres que sólo tenían ovario poliquístico, con o sin oligoanovulación <sup>(169,231)</sup>.

Estas alteraciones pueden ser modificadas mediante cambio en el estilo de vida etc... por lo que es importante una detección precoz de jóvenes en situación de riesgo de padecer este síndrome para prevenir el mayor riesgo de desarrollo de alteraciones cardiovasculares, y de síndrome metabólico.

#### 3.2.3.4 Cáncer

Los datos actuales <sup>(232,233)</sup> sugieren que las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de cáncer de endometrio por el estímulo constante estrogénico. Sin embargo, no se ha demostrado mayor riesgo de cáncer de ovario ni de mama.

En resumen, cuando hacemos el diagnóstico de una mujer con SOP, implica un mayor riesgo de infertilidad, hemorragia disfuncional, carcinoma de endometrio, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y síndrome metabólico. Además, tiene importantes implicaciones familiares, principalmente, pero no exclusivamente, para hermanas e hijas <sup>(133,234-236)</sup>.

### **3.2.4 Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y síndrome de ovario poliquístico**

Existen datos dispares en cuanto a la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico tras la retirada del tratamiento con aLHRH en función de las características de las pacientes, la duración de tratamiento, y los criterios no uniformes para el diagnóstico de SOP <sup>(116,237-245)</sup>.

De los primeros estudios que aparecieron, Boepple *et al* <sup>(237)</sup> observó SOP en la mitad de mujeres tras el tratamiento con aLHRH. Bridges *et al* <sup>(238)</sup> hablaban de una prevalencia del 24% durante el tratamiento con aLHRH frente un 2% en un grupo control, mientras que en otros estudios como los de Jay *et al* <sup>(239)</sup>, Heger *et al* <sup>(120,240)</sup> y Baek-Jensen *et al* <sup>(241)</sup> no observaron mayor prevalencia de SOP. Pasquino *et al* <sup>(114)</sup>, compararon 87 mujeres con una edad media de 16 años que habían llevado

tratamiento, con 32 mujeres sin tratamiento observando un patrón menstrual normal.

En estudios más recientes, Magiakou *et al* <sup>(116)</sup> referían un 11,1% de síndrome de ovario poliquístico en mujeres tratadas con aLHRH según los criterios de NIH, frente a un 32,1% de las no tratadas, sugiriendo que el tratamiento no predisponía a la aparición de SOP. Sin embargo, en este estudio existían una heterogeneidad clara de la muestra, ya que se realizó en mujeres afectas de pubertad precoz central, déficit de hormona de crecimiento idiopático y talla baja idiopática.

Por el contrario, Franceschi *et al* <sup>(243)</sup> y Chiavaroli *et al* <sup>(244)</sup> referían una prevalencia de SOP de 32% y 40% respectivamente según los criterios de Rotterdam y de 23% y 36% respectivamente según los criterios de la SEA.

Por lo tanto, parece que la asociación entre SOP y tratamiento con aLHRH continua sin ser aclarada y se desconoce si la prevalencia de SOP es mayor de la que se esperaría en la población general <sup>(129-132)</sup>.

### **3.3 Función gonadal**

#### **3.3.1 Tiempo hasta la menarquia tras el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**

Los datos disponibles en la actualidad tras la realización de estudios longitudinales, muestran que prácticamente la totalidad de las mujeres presentaron la menarquia tras la retirada del tratamiento con aLHRH, salvo en algunos casos excepcionales relacionados con pubertad precoz orgánica como el hamartoma hipotalámico <sup>(246)</sup>. Del mismo modo, Tanaka *et al* <sup>(247)</sup> realizó un seguimiento a largo plazo de 63 mujeres con pubertad precoz central observando que 2 mujeres no tuvieron la menarquia después del tratamiento (última visita a los 14,6 y 14,9 años). Una de ellas tenía un hamartoma hipotalámico y la otra, una alteración en el diencefalohipofisario debido a un tumor cerebral.



El tiempo medio en aparecen la menstruación, tras la retirada del tratamiento con los aLHRH oscila entre 2 a 61 meses (media 16 meses) <sup>(114,116,120,239,242,245-255)</sup>.

Se sugirió que un intervalo mayor hasta la menarquia, podría estar relacionado con una duración más larga del tratamiento y/o edad de inicio del tratamiento más joven <sup>(246)</sup>, pero esta hipótesis no se confirmó por otros autores <sup>(249)</sup>. La edad cronológica, la edad ósea, el estadio Tanner o el desarrollo uterino al finalizar el tratamiento, así como la frecuencia de las inyecciones necesarias para suprimir el eje hipotálamo hipofisarias se propusieron como potenciales predictores del intervalo de tiempo hasta la menarquia, sin encontrarse datos consistentes. Curiosamente, aquellas pacientes que habían tenido la menarquia antes del inicio del tratamiento, mostraban un intervalo más pequeño entre la última inyección y la reanudación de los ciclos que aquellas que no habían experimentado la primera menarquia antes del tratamiento (25 meses vs 63 meses respectivamente) <sup>(247)</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Magiakou *et al* <sup>(116)</sup>, entre los pacientes con pubertad precoz central, la edad media de la menarquia del grupo tratado fue entorno a 12 años, con un retraso significativo cuando se compara con la edad de 9,6 años del grupo sin tratar. De tal forma, que la edad media de la menarquia tras el tratamiento con aLHRH fue similar a la edad menarquia en niñas sanas sin patología.

### **3.3.2 Función reproductiva tras el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**

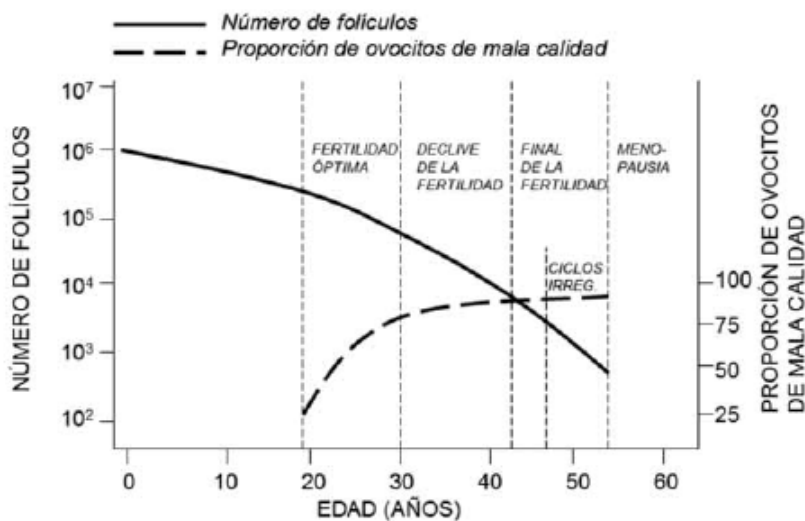
Otro motivo de preocupación entre la comunidad científica son las consecuencias que el tratamiento con aLHRH pudiese tener sobre la capacidad reproductiva. Ya que la disfunción neuroendocrina involucrada en la regulación de la pubertad podría afectar no solo a la infancia sino también a la competencia reproductiva en la edad adulta. Los estudios hasta el momento, abogan que la fertilidad en mujeres con antecedente de tratamiento con aLHRH es normal.

Existen cerca de 100 embarazos reportados en la literatura<sup>(114,120,239,240,242,245,246,252)</sup>.

### 3.3.3 Reserva ovárica

La reserva ovárica indica el potencial funcional del ovario, reflejando la cantidad y calidad de folículos presentes en un momento concreto en los ovarios de una mujer; es decir, es uno de los factores que participan en la capacidad de una mujer fértil para concebir <sup>(256)</sup>. La reserva ovárica guarda una relación inversa con la edad de la mujer.

La población de folículos ováricos en reposo establecida en el 5º mes de desarrollo fetal va a condicionar la posterior respuesta ovárica. En este momento el número de folículos primordiales es de unos 10 millones disminuyendo a 1,5 millones en el momento del nacimiento, llegando a la menarquia con unos entre 300000-600000 folículos primordiales en reposo. A partir de este momento, el número de folículos decae de manera constante a lo largo de la vida fértil de una mujer <sup>(257,258)</sup>. Cuando el número de los folículos disminuye por debajo de 25000 (alrededor de los 35 años), la pérdida se acelera hasta que quedan aproximadamente 1000 folículos, lo cual indica la inminencia de la menopausia, aunque existe cierta variabilidad individual en la velocidad con que esto ocurre <sup>(257,258)</sup> (Figura 3 <sup>(259)</sup>). La disminución de la reserva folicular lleva a distintos fenómenos reproductivos: disminuye la fecundidad, se produce la esterilidad natural, irregularidad menstrual, hasta finalmente alcanzar la menopausia.



**Figura 3: El descenso en el número de folículos y el incremento de la proporción de**

**folículos de mala calidad en relación con los eventos de fertilidad que ocurren al aumentar la edad de la mujer. Arreo et al, 2010 (259).**

Los principales marcadores de reserva ovárica y que por tanto, son predictores de la probabilidad de éxito o fracaso para la concepción son (260,261):

a) Determinaciones bioquímicas basales: Se puede llegar a valorar la reserva ovárica midiendo de manera directa los productos de las células de la granulosa: estradiol, hormona antimulleriana (HAM) o inhibina B; o determinando la FSH. El estradiol, la FSH y la inhibina B se deben determinar en fase folicular precoz, en cambio, la HAM puede evaluarse a lo largo de todo el ciclo.

b) Ecográficos en fase folicular precoz: Estimación ecográfica del volumen ovárico (VO) y el conteo de folículos antrales (CFA).

Estos marcadores de reserva óvarica forman parte de un sistema de retroalimentación; sus niveles en sangre son dependientes de los valores del resto. Cuando el pool folicular disminuye, también disminuyen las concentraciones de inhibina B y estradiol con el consecuente aumento de FSH.

En aquellas mujeres en tratamiento anticonceptivo no es posible evaluar la función de los ovarios de forma fiable sin la interrupción del tratamiento durante un periodo de 2 ciclos.

#### 3.3.3.1 Estradiol sérico basal

El estradiol es una hormona esteroidea producida por las células de la granulosa. Existe una relación directa entre la edad avanzada y los niveles séricos basales elevados. Las modificaciones de los niveles de estradiol basal asociados a la reducción de la reserva ovárica se deben al reclutamiento folicular precoz, debido al incremento de los niveles interciclo de FSH, que se traducen en una elevación de los niveles de estradiol basal. Niveles séricos muy elevados por encima de 60 pg/ml los primeros días del ciclo son consecuencia de un reclutamiento precoz e indican una foliculogénesis acelerada. Sin embargo, los niveles basales de estradiol como test predictivo de respuesta ovárica es escaso. Esta prueba tendría valor sólo como una

ayuda para corregir la Interpretación de un valor "normal" de FSH en suero basal (262,263).

### 3.3.3.2 Hormona foliculoestimulante

La FSH es un marcador que aumenta cuando decae la reserva ovárica porque hay menos folículos ováricos productores de estrógenos y se atenúa el feedback negativo que éstos realizan sobre la hipófisis para la secreción de dicha hormona. Es un método sencillo, ampliamente utilizado y relativamente económico, por lo que se ha utilizado ampliamente como indicador de reserva ovárica y método de screening en programas de infertilidad. Sin embargo tiene una capacidad predictiva moderada para la respuesta ovárica y una capacidad predictiva baja para el embarazo (260,264,265).

La elevación persistente de la FSH basal es un signo irrefutable de envejecimiento ovárico y se han relacionado de forma consistente con una disminución de la reserva ovárica (266). Su elevación en fase folicular precoz se produce como consecuencia de la retroalimentación producida por el estradiol, las activinas y la inhibina B al disminuir la cohorte de folículos preantrales y antrales dependientes de FSH (267).

No existe uniformidad de criterio en cuanto al punto de corte, existiendo diversos puntos de corte. Sin embargo, la mayoría de los autores establecen los siguientes puntos (262,268-271):

- FSH < 10 mUI/mL: se consideran normales, sobre todo asociado a estradiol basal < 60-65 pg/ml.

- FSH 10-20 mUI/mL: pueden corresponder a una baja respuesta a la estimulación.

- FSH > 20 mUI/mL: en una mujer menor de 35 años sugiere fallo ovárico oculto o baja respuesta y mal pronóstico reproductivo.

Los inconvenientes de este marcador, es que se trata de un marcador tardío. La gran variación de la FSH basal de un ciclo a otro (fluctuaciones séricas de isoformas de la misma), y las diferencias de valores umbrales de normalidad hace que actualmente se encuentre en entredicho su utilidad clínica como test de reserva ovárica aislado. Además, otro problema que presenta es que pese a que presenta una aceptable correlación con la cantidad de ovocitos (altos niveles de FSH implican menor cantidad de ovocitos) no ha demostrado presentar la misma correlación con la calidad de los mismos <sup>(272)</sup>.

#### 3.3.3.3 Inhibina B

Es una hormona glicoproteica secretada por las células de la teca y de la granulosa de los folículos preantrales y antrales predominantemente en la fase folicular temprana. Es la responsable de la inhibición de manera selectiva de la producción de FSH a nivel de la hipófisis. En ciclos normales, la concentración de inhibina B es inversamente proporcional a la concentración de FSH. En la mujer postmenopáusica y en casos de fallo ovárico prematuro los niveles séricos son prácticamente indetectables. La inhibina B en suero comienza a disminuir antes que el aumento de la FSH, por eso se trata de un marcador más temprano <sup>(273)</sup>.

Sus niveles basales están influidos por la fase del ciclo, siendo altos en los primeros días, descendiendo posteriormente en días previos a la ovulación. De esta forma, concentraciones séricas en los primeros días de ciclo inferiores a 45 pg/ml se asocian a baja reserva ovárica, siendo predictoras de pobre respuesta y fracaso de los tratamientos de fertilidad <sup>(274-275)</sup>.

En un estudio que empleaban la inhibina B como test de reserva ovárica se detectó que en mujeres mayores de 35 años, las concentraciones de esta proteína eran significativamente menores que en las mujeres más jóvenes <sup>(276)</sup>.

#### 3.3.3.4 Hormona antimülleriana

Se trata de una glicoproteína dimérica, que se relaciona con el crecimiento y diferenciación celular (componente de la familia de factores de crecimiento tipo

$\beta$ ), producida en las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales de menos de 6 mm de diámetro del ovario. Es secretada por el ovario a la circulación, por lo que sus niveles pueden determinarse en suero, siendo el ovario su único origen. Desempeña dos funciones importantes: actúa inhibiendo el reclutamiento de los folículos primordiales hacia la reserva de folículos primarios en crecimiento, y actúa también atenuando la fase de crecimiento folicular dependiente de FSH (disminuye la sensibilidad de los folículos a la FSH). Por tanto, los folículos de menos de 6 mm son los que producen HAM, y cuando superan este tamaño y son seleccionados por dominancia bajo la acción de la FSH, dejan de producir HAM. Al expresarse exclusivamente en las células granulosas de los folículos no seleccionados, sus niveles séricos se convierten en un candidato ideal que reflejarían, el pool de folículos ováricos; de ahí su potencial como marcador de la cantidad y calidad de los mismos. De esta forma, cuando existe una disminución del número de folículos preantrales y antrales, disminuye la producción de HAM, siendo un marcador de disminución de la reserva ovárica <sup>(277-281)</sup>.

Datos recientes refieren como el mejor parámetro bioquímico para predecir la reserva ovárica folicular ya que se correlacionan directamente con la proporción de folículos primordiales. Su secreción no guarda relación con el ciclo ovárico, por tanto es estable a lo largo del todo el ciclo, lo que supone una ventaja con respecto a los otros marcadores.

Los niveles de HAM se correlacionarían con la respuesta a la estimulación ovárica en aquellas mujeres que precisaran ser sometidas a técnicas de reproducción asistida <sup>(282-285)</sup>:

- HAM < 0,2 ng/mL: correspondería a respuesta mínima o ausente.
- HAM 0,2-1 ng/mL: correspondería a baja respuesta.
- HAM 1-3 ng/mL: correspondería a normorespuesta.
- HAM > 3 ng/mL: correspondería a alta respuesta con riesgo de hiperestimulación ovárica.

Por tanto, no solo las bajas concentraciones de HAM son patológicas, sino también los niveles séricos elevados.

#### 3.3.3.4.1 Hormona antimulleriana y síndrome de hiperestimulación ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una de las complicaciones más graves en pacientes sometidas a tratamientos inductores de la ovulación y técnicas de reproducción asistida producida por el uso de hormonas para la estimulación de la ovulación y desencadenada tras la administración de la gonadotropina coriónica, pero también puede presentarse en el curso de una gestación espontánea en pacientes con SOP. Se trata de una complicación que ocurre durante la fase lútea del ciclo ovárico en la que después de una alta respuesta a la estimulación hormonal, se presenta crecimiento ovárico persistente y prolongado, asociado a la acumulación de líquido en las cavidades recubiertas por mesotelio <sup>(286-288)</sup>.

Como factor de riesgo, se encuentra el SOP siendo el principal factor predisponente. Existe una mayor dotación de folículos antrales, con una alteración endocrina que modifica el umbral de respuesta a la estimulación con FSH, siendo más sensibles. De esta forma, el hiperandrogenismo, el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular, el hiperinsulinismo y el cociente LH/FSH > 2 son condiciones que predisponen a una respuesta exagerada y a la aparición del SHO en las pacientes diagnosticadas de SOP <sup>(286-288)</sup>.

Dado que en el SOP se producen mayores niveles de HAM, valores séricos elevados (por encima de 3,5 ng/ml) indicarían un alto riesgo de hiperestimulación ovárica <sup>(282-285)</sup>.

#### 3.3.3.5 Marcadores ecográficos

Su mayor ventaja es que son test no invasivos y de fácil realización. Todos los marcadores ecográficos tienen una reproductibilidad intraobservador e interobservador elevada.

#### 3.3.3.5.1 Medición del volumen ovárico

El VO se calcula midiendo cada ovario en los 3 planos y usando la fórmula para el volumen de un elipsoide ( $0,5233 \times \text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{espesor}$  –en centímetros-) (204-206). El VO medio es la media del volumen de ambos ovarios.

La valoración ecográfica del VO se ha relacionado con la capacidad de respuesta ovárica a las técnicas de reproducción asistida, de forma que un volumen inferior a 3 ml se acompaña de una reducción en el nivel de estradiol sérico, ovocitos reclutados y tasas de gestación, junto a elevadas tasas de cancelación. Si bien es conocido que tiene un valor limitado para la detección de la baja reserva ovárica (289-291).

#### 3.3.3.5.2 Recuento de folículos antrales

El CFA es el marcador ecográfico más aceptado. Se ha demostrado que refleja la cohorte de folículos primordiales en el ovario de forma precisa y se relaciona biológica e histológicamente de manera prácticamente exacta con el número de folículos ováricos. Presenta una buena correlación con la edad de la mujer y un mejor valor predictivo de la respuesta ovárica en un ciclo de fecundación in vitro que los valores de FSH, inhibina B y estradiol basal (292-295).

Su determinación resulta fácil de realizar. Son la suma de los folículos antrales en ambos ovarios mediante ecografía transvaginal durante la fase folicular precoz. La mayoría de los estudios definen los folículos como aquellos que miden entre 2 y 10 mm de diámetro medio. No obstante, existe una gran variabilidad en el valor umbral a partir del cual se pueda predecir baja respuesta. La mayoría de los autores establecen al punto de corte de 6 folículos antrales el mejor valor predictivo, por encima del cual hay más probabilidades de obtener una buena respuesta (290,296,297).

En resumen, la HAM parece ser mejor predictor que la edad y otros marcadores séricos (estradiol, inhibina B). Las ventajas de esta hormona respecto al resto de marcadores bioquímicos son (298):



a) Se expresan en las células de la granulosa desde los estadios primeros hasta su etapa antral.

b) Los folículos según van madurando pierden su capacidad para sintetizar HAM.

c) Aunque los mecanismos envueltos en la producción e inhibición de HAM son todavía desconocidos, todo indica que se trata de un proceso FSH independiente. Por lo que las pequeñas fluctuaciones de los niveles de HAM durante el ciclo menstrual aportan información acerca de la actividad y tamaño de los folículos independientemente de las hormonas que regulan la maduración folicular.

En cuanto a su comparación con marcadores ecográficos, algunos autores encuentran que la HAM es superior al CFA y otros opinan lo contrario. Las ventajas respecto al CFA, es el hecho de que no es necesario que se lleve a cabo un día específico del ciclo, porque los niveles fluctúan poco. Además, el CFA requiere profesionales capaces de interpretar y realizar el recuento folicular.

Estudios recientes apuntan que la combinación de ambos parece mejorar el valor predictivo de la respuesta ovárica a la inducción de la ovulación y son equivalentes como marcadores en cuanto a su alta precisión <sup>(299,300)</sup>.

### **3.4 Estado de salud y calidad de vida**

Los datos disponibles en la actualidad respecto a las consecuencias psicológicas a corto y largo plazo de la pubertad precoz central o adelantada son limitados, y los escasos estudios que existen tienen limitaciones que dan conclusiones inconsistentes.

El proceso biológico dinámico iniciado en la pubertad se relaciona con el desarrollo social y emocional que acontece en esta época de la vida. El inicio de la pubertad, es un marcador biológico de transición de un individuo a un estado adulto con capacidad para la reproducción. La adolescencia se asocia con cambios físicos, y aparición de nuevos comportamientos e intereses. Todos estos hechos convierten a la pubertad en un periodo de mayor riesgo de problemas de salud; muy en especial, si se produce un adelanto brusco de la misma, sobre todo en las mujeres, donde

puede existir un impacto negativo en la imagen corporal, importantes problemas emocionales, comportamientos antisociales o conflictos con los padres. Y es que la aparición de caracteres sexuales secundarios de manera precoz en sujetos con mentalidad infantil, es decir, que presentan cierto grado de inmadurez, puede acarrear problemas de agresividad, bajo rendimiento escolar y aumento de la actividad sexual <sup>(301-311)</sup>.

Algunos estudios han informado que las niñas con una pubertad temprana, lo que les preocupa es la aparición de los caracteres sexuales secundarios de manera precoz y esto puede generar una baja autoestima, sentimientos de soledad y de depresión <sup>(312-313)</sup>.

De los primeros estudios publicados, Ehrhardt *et al* <sup>(314)</sup> en 1986 realizaron un estudio de seguimiento en 16 adolescentes mujeres con historia de pubertad precoz central idiopática comparadas con adolescentes controles con pubertad normal. Se reportaron hallazgos en 4 áreas del comportamiento (secuelas psiquiátricas, desarrollo psicosexual, inteligencia, y alteración cognitiva). Las mujeres con pubertad precoz mostraron un aumento de los síntomas psicopatológicos menores, un mayor avance en los hitos psicosexuales (aunque en su mayoría dentro del rango normal de adolescentes) y unas puntuaciones menores en la percepción espacial con respecto a los controles. En cuanto a inteligencia, no se observaron diferencias.

Las adolescentes que experimentan la primera menarquia de forma precoz (antes de los 11 años), son conocidas por estar en riesgo de problemas como el excesivo consumo de drogas y alcohol, adelanto en la actividad sexual, y aumento de problemas psicosomáticos durante los periodos menstruales, así como menor interés en los estudios durante la adolescencia <sup>(315-318)</sup>. Sin embargo, en la edad adulta, no hubo diferencias en la esfera psicosocial entre las mujeres con menarquia precoz o tardía <sup>(315,319)</sup>.

Además, un estudio realizado <sup>(320)</sup> en pacientes con pubertad precoz, informaron que durante este periodo puede ocurrir un estrés debido al cambio corporal que se produce, asociado a problemas psicológicos por las discrepancias

entre la edad física y cronológica, problemas de comportamiento a largo plazo en la escuela, en la actividad sexual y en la adaptación social.

En un estudio longitudinal más recientemente publicado <sup>(321)</sup>, de 4983 niños desde los 4 años de edad, observaron que los niños que presentaron una pubertad precoz, tenían patrones de comportamiento y de adaptación diferentes ya desde la época preescolar hasta la adolescencia. De tal forma, que concluían que al menos en parte, el inicio precoz de la pubertad asociado a la afectación del comportamiento ya se detecta antes de la pubertad.

También existen estudios que concluyen que las pacientes con pubertad precoz no tienen psicopatología severa <sup>(322)</sup>, con puntuaciones de coeficiente intelectual medio-altos y sin problemas académicos <sup>(323-324)</sup>.

### **3.4.1 Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y problemas psicosociales**

Por otro lado, se sabe que frecuentemente el tratamiento con aLHRH es utilizado para justificar las potenciales consecuencias psicológicas derivadas de un inicio precoz de la pubertad, incluyendo riesgo de problemas emocionales y problemas de comportamiento.

El tratamiento con aLHRH se ha sugerido que pudiera afectar negativamente al estado de ánimo y la esfera cognitiva en mujeres adultas premenopausicas <sup>(325)</sup>, pero existen muy pocos estudios que hablen de los problemas psicosociales tras el tratamiento con aLHRH por pubertad precoz.

Un estudio que evaluó el comportamiento y la autoestima de los pacientes con pubertad precoz antes y durante el tratamiento durante 2 años, informó que aunque los pacientes habían estado muy preocupados por las diferencias físicas con sus compañeras, se recuperaron de la soledad y de los trastornos de conducta durante el tratamiento <sup>(326)</sup>.

En general, los datos disponibles en la literatura especializada sobre la influencia del tratamiento con aLHRH en la afectación psicológica son dispares: unos

han encontrado que los problemas de comportamiento revertían con el tratamiento<sup>(327)</sup>, y otros no producían cambios en la esfera psicosocial <sup>(328,329)</sup>.

### **3.4.2 Cuestionario de salud percibida SF-36**

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) deriva de la definición de salud de la OMS formulada en 1948, como “el estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad” <sup>(330)</sup>. En 1994, la OMS definió la calidad de vida como “la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses” <sup>(331)</sup>.

La calidad de vida es un concepto valorativo con una doble perspectiva: la objetiva y la subjetiva. La determinación objetiva se centra en lo que el individuo puede hacer mientras que la valoración subjetiva incluye la percepción o estimación personal de las condiciones de vida y se traduce en sentimientos positivos o negativos. Por tanto, la calidad de vida puede definirse como la evaluación subjetiva de la influencia del estado de salud, los cuidados sanitarios y la promoción de la salud, sobre la capacidad del individuo para mantener un nivel de funcionamiento que le permite realizar aquellas actividades que son importantes para él, y que afectan a su estado de bienestar <sup>(332)</sup>.

Una forma de evaluar la calidad de vida de la población, es mediante el cuestionario SF -36 que es uno de los instrumentos de CVRS validado más utilizados. Se trata de un instrumento genérico de medida del estado de salud percibida (en el que el propio sujeto valora su estado de salud según la percibe), diseñado originalmente como herramienta para valorar resultados clínicos <sup>(333-336)</sup> y validado en numerosos estudios internacionales <sup>(337-339)</sup>.

El cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS) <sup>(333, 340)</sup> a partir de una extensa batería de cuestionarios que incluía 40 conceptos relacionados con la salud. Ha resultado útil para evaluar la CVRS en la población general y en subgrupos específicos de edad y sexo, comparar

la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes, valorar el estado de salud de pacientes individuales, así como detectar variaciones en salud según el nivel socioeconómico, y cambios de salud de la población a través del tiempo <sup>(341-343)</sup>.

Sus buenas propiedades psicométricas, que han sido evaluadas en más de 400 artículos <sup>(336)</sup>, y la multitud de estudios ya realizados, que permiten la comparación de resultados, lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CVRS.

#### 3.4.2.1 Contenido del SF-36

En su formato definitivo, se trata de un instrumento genérico, que contiene 36 preguntas (ítems) que cubren 8 dimensiones o escalas de salud percibida que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento <sup>(341)</sup>.

Los 36 ítems del instrumento cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (tabla 4). Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna de las escalas pero proporciona información útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo a la administración del SF-36 <sup>(340)</sup>.

Sus ítems detectan tanto estados positivos como negativos de la salud física y del estado emocional.

Existen 2 versiones del cuestionario en cuanto al periodo recordatorio: la “estándar” (4 semanas) y la “aguda” (1 semana). El cuestionario está dirigido a personas de  $\geq 14$  años de edad y preferentemente debe ser autoadministrado, aunque también es aceptable la administración mediante entrevista personal y

telefónica. La consistencia interna no presentó diferencias entre los cuestionarios autoadministrados y los administrados mediante entrevista <sup>(340)</sup>.

**Tabla 4. Contenidos del cuestionario de salud percibida SF-36**

<i>Escala</i>	<i>Resumen del contenido</i>	<i>Nº de Items</i>
<b>Función Física</b>	Grado en que la salud limita las actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos moderados e intensos.	10
<b>Rol Físico</b>	Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, incluyendo rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de las actividades.	4
<b>Dolor Corporal</b>	Intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar.	2
<b>Salud General</b>	Valoración personal de la salud, que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar.	5
<b>Vitalidad</b>	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento.	4
<b>Función Social</b>	Grado en que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual.	2
<b>Rol Emocional</b>	Grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias.	3
<b>Salud Mental</b>	Salud mental general, incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta o bienestar general.	5
<b>Evolución de la Salud</b>	Valoración de la salud actual comparada con la de un año atrás.	1

*Alonso et al,1995 (344)*

### 3.4.2.2 Desarrollo de las versiones españolas del SF-36

En España se dispone de valores de referencia de la población española obtenidos a partir de las respuestas de 9151 españoles mayores de 18 años, proporcionando información sobre la distribución de las puntuaciones según los grupos de edad presentando niveles adecuados de validez y fiabilidad. El estudio proporciona información sobre la distribución de las puntuaciones de las escalas del SF-36 según el sexo, así como los percentiles de las puntuaciones según los grupos de edad (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74,  $\geq 75$  años) y sexo. Todas estas cualidades sumadas a la facilidad de su uso y al propio contenido del SF-36, que contempla aspectos de salud tanto física como psíquica y social, hacen de este cuestionario una herramienta potencialmente aplicable y muy útil para la valoración del estado de salud percibida <sup>(344-346)</sup>. En la actualidad se ha ampliado este estudio en la población española de  $\geq 60$  años de edad <sup>(347)</sup>.





# HIPÓTESIS

---



## HIPÓTESIS

La pubertad es una fase biológica compleja del desarrollo humano que lleva a la adquisición de la madurez sexual completa. La terapia médica utilizada para frenar la activación central precoz de la pubertad (análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas) evita la progresión puberal, intentando preservar el potencial de crecimiento estatural, si bien, los efectos a largo plazo de este tratamiento no son del todo conocidos y permanece en discusión sus consecuencias sobre la densidad mineral ósea, síndrome de ovario poliquístico, función gonadal y calidad de vida.

### Hipótesis nula ( $H_0$ )

Las pacientes en edad adulta tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia por pubertad precoz o adelantada presentan una densidad mineral ósea menor a la población normal, una mayor prevalencia de síndrome de ovario poliquístico y de disfunción gonadal (manifestado por una menor reserva ovárica), y mayores problemas emocionales y de comportamientos, que aquella población que no ha recibido tratamiento.

### Hipótesis alternativa ( $H_a$ )

Las pacientes en edad adulta tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia por pubertad precoz o adelantada presentan una densidad mineral ósea normal, y una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico, función gonadal, y de problemas emocionales y de comportamiento similar a la población general, que aquella población que no ha recibido tratamiento.



## OBJETIVOS

---



## OBJETIVOS

1. Analizar la densidad mineral ósea en mujeres en edad adulta que presentaron una pubertad precoz central o pubertad adelantada en función de si recibieron o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.
2. Evaluar la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico y los factores predictivos de riesgo en mujeres en edad adulta que presentaron una pubertad precoz central o pubertad adelantada en función de si recibieron o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.
3. Valorar la reserva ovárica en mujeres en edad adulta que presentaron una pubertad precoz central o pubertad adelantada en función de si recibieron o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.
4. Conocer la salud percibida física, psíquica y social en mujeres en edad adulta que presentaron pubertad precoz central o pubertad adelantada en función de si recibieron o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.





# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 1. MATERIAL

### 1.1. Población a estudio

La muestra estudiada comprende un total de 94 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 35 años de edad, que han sido diagnosticadas de pubertad precoz o pubertad adelantada central en el Hospital Infantil Miguel Servet durante la infancia, hayan sido tratadas o no con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. La muestra se divide en los siguientes grupos:

- a) 29 Mujeres con antecedente de pubertad precoz central tratada con análogos LHRH (PP-a).
- b) 35 Mujeres con antecedente de pubertad adelantada tratada con análogos LHRH (PA-a).
- c) 30 Mujeres con antecedente de pubertad precoz o adelantada que no recibieron tratamiento con análogos LHRH (PP/PA-na).

### 1.2 Criterios de inclusión

Mujeres adultas que fueron controladas en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet por pubertad precoz central o adelantada de causa idiopática durante la infancia y recibieron o no tratamiento con aLHRH.

A) Para las mujeres con antecedente de pubertad precoz:

- Aparición de caracteres sexuales secundarios (inicio de la telarquia) con una edad cronológica inferior a 8 años junto con aceleración de la velocidad de crecimiento.
- Edad ósea adelantada mayor a un año respecto a la edad cronológica.
- LH pico mayor que FSH, con LH pico mayor de 7 mU/mL en la prueba de estimulación con LHRH o presencia de menarquia al diagnóstico.

B) Para las mujeres con antecedente de pubertad adelantada:

- Aparición de caracteres sexuales secundarios (inicio de la telarquia) con una edad cronológica entre los 8 y los 9 años junto con aceleración de la velocidad de crecimiento.
- Edad ósea adelantada mayor a un año respecto a la edad cronológica.
- LH pico mayor que FSH, con LH pico mayor de 7 mU/mL en la prueba de estimulación con LHRH.

### **1.3 Criterios de exclusión**

- Presencia de algún síndrome asociado.
- Cualquier tipo de enfermedad que ocasione discapacidad intelectual en la paciente.
- Haber llevado tratamiento combinado con hormona de crecimiento.
- Mujeres embarazadas en el momento del estudio.
- Rechazo a participar.
- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.

## **2. MÉTODO**

### **2.1 Cronograma**

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de revisión de historias clínicas y selección de la cohorte, y estudio transversal en la edad adulta.

Para la inclusión de pacientes y obtención de la información se ha revisado en primer lugar, la base de datos de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet. Además, se han revisado las historias clínicas en formato papel para verificar que cumplían los criterios de inclusión.

Posteriormente se ha contactado telefónicamente con las pacientes, explicando de forma adecuada y en términos comprensibles, el objetivo del estudio, y la posibilidad de participar. Todo ello, una vez obtenida la correspondiente

aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y la Unidad de Calidad Asistencial del Hospital Miguel Servet (UCA) (Anexo I y II).

Las pacientes que aceptaron, se realizó una entrevista en la consulta, proporcionando hoja de información (Anexo III) y firma de un consentimiento informado (Anexo IV). En dicha entrevista, se procede a la recogida de datos personales y antropométricos y realización de cuestionario de calidad de vida SF-36 (Anexo V).

Posteriormente las pacientes contactaban telefónicamente el primer día de menstruación para realizar entre 2-4º día (fase folicular precoz) analítica sanguínea y ecografía ginecológica por parte del Servicio de Ginecología.

El estudio se completaba mediante la realización de una densitometría ósea por parte del Servicio de Radiología.

## **2.2 Variables**

Los parámetros a analizar de las diferentes pacientes, son los que a continuación se detallan:

### **2.2.1 Variables recogidas en la pubertad**

- Edad cronológica de inicio de la pubertad (edad decimal): determinado mediante la aparición del botón mamario.
- Edad cronológica de inicio de la pubarquia (edad decimal): determinado por la aparición de vello pubiano.
- Edad ósea: Mediante radiografía de mano y muñeca izquierda. Se ha comparado el estadio madurativo con los estándares radiográficos del atlas de *Greulich y Pyle* obtenido de niños normales norteamericanos <sup>(348)</sup>.
- Pronóstico de crecimiento (cm): El cálculo se ha realizado mediante los datos propios de talla del estudio de Andrea Prader <sup>(18)</sup> y en función de la edad ósea se determina el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento.

- Talla genética: calculada mediante la fórmula matemática  $\rightarrow (talla\ materna + talla\ paterna - 13)/2$ . Expresada en centímetros y desviación estándar. Los estándares de referencia pertenecen al Estudio Longitudinal de Andrea Prader <sup>(18)</sup>.
- PEG: peso y/o longitud al nacimiento se encuentran dos o mas desviaciones estándar por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional. Los estándares de referencia pertenecen al Estudio Longitudinal de Andrea Prader <sup>(18)</sup>.
- Fecha de inicio y fecha de fin de tratamiento con aLHRH.
- Edad de la primera menarquia (edad decimal).
- Tiempo transcurrido (en meses) desde la suspensión del tratamiento hasta la primera menarquia.

### 2.2.2 Variables en la edad adulta

- Edad en el momento de la entrevista (edad decimal).
- Entrevista personal:
  - ✓ Cuestionario de calidad de vida SF-36. (Anexo V). Para la puntuación de escalas <sup>(349-354)</sup>

Para cada dimensión del SF-36, las preguntas son de respuesta cerrada y con diferentes alternativas según el tipo de pregunta (Sí/No, Nada/Poco/Regular/Bastante/Mucho, Siempre/Casi siempre/Muchas veces/ Algunas veces/ Sólo alguna vez/ Nunca, etc).

El análisis de las respuestas al cuestionario se basa en el cálculo para cada dimensión, sin existir puntos de corte, con una escala entre 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud para esa dimensión). La tabla 5, contiene el número de ítems incluidos en las diferentes escalas del cuestionario, así como una breve descripción del significado de puntuaciones altas y bajas.

**Tabla 5. Significado de las puntuaciones del cuestionario SF-36.**

<i>Dimensión</i>	<i>Puntuaciones</i>	
	<i>“Peor” puntuación (0)</i>	<i>“Mejor” puntuación (100)</i>
<b>Función Física</b>	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
<b>Rol Físico</b>	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
<b>Dolor Corporal</b>	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debido a él
<b>Salud General</b>	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
<b>Vitalidad</b>	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
<b>Función Social</b>	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
<b>Rol Emocional</b>	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales

<b>Salud Mental</b>	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
<b>Ítem de transición de salud</b>	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

*Vilagut et al, 2005 (354)*

Para el cálculo de las puntuaciones, después de la administración del cuestionario, hay que realizar los siguientes pasos:

1. Homogeneización de la dirección de las respuestas mediante la recodificación de los 10 ítems que lo requieren, ya que en el cuestionario para evitar sesgos en la respuesta, este orden no es fijo. El fin es que todos los ítems sigan el gradiente de “a mayor puntuación, mejor estado de salud”.
2. Cálculo del sumatorio de los ítems que componen la escala (puntuación cruda de la escala).
3. Transformación lineal de las puntuaciones crudas para obtener puntuaciones en una escala entre 0 y 100 (puntuaciones transformadas de la escala).

Así pues, para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión), hasta 100 (el mejor estado de salud).

En caso de que falte información, si se han contestado al menos el 50% de los ítems de una escala, los autores recomiendan sustituir cualquier ítem ausente por el promedio de los ítems completados de ésta. En caso contrario (más del 50% de ítems no contestados), la puntuación de dicha escala no se debería calcular.



✓ Antecedente de trastornos psicológicos (trastornos de ansiedad, trastornos de comportamiento etc...)

✓ Historia Ginecológica:

❖ Ciclos menstruales: duración, intervalo de tiempo interciclos, síntomas asociados.

La frecuencia de los ciclos se clasificó como: regular (menstruación cada 25-35 días), oligomenorrea (3 ciclos de más de 35 días durante el último año), amenorrea (ciclos mayores a 90 días) y polimenorrea (ciclos < 25 días).

La dismenorrea se definió como dolor menstrual que precisa analgésicos y/o no permiten una actividad diaria normal.

❖ Toma y motivo de anticonceptivos orales.

✓ Historia de fertilidad: Embarazos previos, y problema de embarazo. Deseo de embarazo, y uso de técnicas de reproducción asistida.

✓ Antecedente familiar de síndrome de ovario poliquístico.

• Medidas antropométricas

✓ Peso: Mediante báscula modelo Amgi-Imsa (peso mínimo 100 g). La medida se expresó en kilogramos (kg). Se colocó en el punto medio de la plataforma de la báscula sin tocarla en parte alguna y se peso con ropa interior.

✓ Talla: Mediante tallímetro modelo Harpenden. Las medidas se expresaron en centímetros (cm). Se colocó de pie en el tallímetro, en posición erecta, de manera que los tobillos, nalgas y hombros estaban perfectamente alineados, las manos y los brazos relajados con las palmas vueltas hacia dentro y la cabeza con el plano de Frankfurt paralelo al suelo. La pieza horizontal del tallímetro se deslizo verticalmente hasta tocar la cabeza.

✓ IMC: se calculó mediante la fórmula de  $\text{Peso}/\text{Altura}^2$  (Kg/m<sup>2</sup>).

Para el análisis de las medidas antropométricas y el cálculo de las desviaciones estándar se han utilizado los estándares de crecimiento del Estudio Longitudinal de Niños Normales del Centro Andrea Prader<sup>(18)</sup>.

- Exploración física
  - ✓ Perímetro cintura: Con cinta métrica. El punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la espina ilíaca anterosuperior de cada lado, sin ropa y al final de la espiración normal.
  - ✓ Perímetro cadera: Con cinta métrica. Perímetro máximo por encima de los glúteos.
  - ✓ Índice cintura/cadera: Medida antropométrica para medir los niveles de grasa intraabdominal. Es la relación de dividir el perímetro de la cintura entre el de la cadera. Un valor > 0,8 indica obesidad abdominovisceral<sup>(355)</sup>.
  - ✓ Tensión arterial (sistólica y diastólica): con tensiómetro manual, manguito y fonendoscopio. La tensión se tomó en el brazo derecho, con el paciente sentado, utilizando un esfigmomanómetro manual con manguito de tamaño adecuado para el diámetro del brazo.
  - ✓ Acné: clasificación en leve, moderado, severo y quístico. Valoración subjetiva por el paciente.
  - ✓ Hirsutismo: Mediante el score de Ferriman-Gallwey modificado: se consideró hirsutismo leve valores entre 8 y 11, moderado, si el score se encontraba entre 11 y 19, y grave si el score se encontraba >20<sup>(178)</sup>.
  - ✓ Alopecia androgénica.
- Densitometría ósea: Densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar y región femoral, mediante GE Medical Systems Lunar. GE Healthcare. Se ha utilizado el *T-score* excepto en aquellas mujeres entre 18 y 20 años en las que no se disponía de este valor, utilizándose el *Z-score*.
- Análítica sanguínea: Se realizó en todos los casos, en ayunas entre las 8:00 y las 10: 00 horas, por el Servicio de Bioquímica, del Hospital Miguel Servet. Las mujeres, se encontraban entre el 2<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> día de ciclo (en fase

folicular precoz). Aquellas mujeres en tratamiento con anticonceptivos, se realizó la interrupción del tratamiento durante un periodo de 2 ciclos.

- ✓ Glucosa, insulina, colesterol (total y fracciones), triglicéridos, hemoglobina glicosilada.
- ✓ Estudio hormonal: TSH, T4 libre, LH, FSH, estradiol, progesterona, testosterona total, testosterona libre, androstendiona, S-DHEA, globulina liberadora de hormonas sexuales, ACTH, cortisol, prolactina, 17 OH progesterona, inhibina B, y hormona antimulleriana.
- ✓ Cálculo del índice de andrógenos libres: calcula mediante la fórmula:  $(\text{testosterona total} \times 3.47 / \text{SHBG}) \times 100$ . Utilizando como valor de corte un resultado  $\geq 4.5$ , siendo resultados mayores indicadores de hiperandrogenemia.
- Microalbuminuria: Recogida de orina de la primera mañana.
- Ecografía ginecológica transvaginal: Mediante ecógrafo Aloka SSD-1400. Realizada por el Servicio de Ginecología del Hospital Miguel Servet en fase folicular precoz (entre 2º-4º día de ciclo).
  - ✓ Volumen uterino: longitud x ancho x espesor x 0,5233. En centímetros <sup>(204-206)</sup>.
  - ✓ Grosor endometrial: en milímetros.
  - ✓ Volumen ovárico: De cada ovario. Longitud x ancho x espesor x 0,5233. En centímetros <sup>(204-206)</sup>.
  - ✓ Nº folículos: De cada ovario.
  - ✓ Diámetro del folículo mayor: De cada ovario. En milímetros.
  - ✓ Diámetro del folículo menor: De cada ovario. En milímetros.
  - ✓ Distribución de los folículos: de cada ovario.
  - ✓ Ecogenicidad del estroma ovárico: normal, moderadamente aumentado o marcadamente aumentado.
  - ✓ Contaje de folículos antrales.

### 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el posterior análisis de los datos de una forma confidencial, siendo exclusivamente conocidos y manejados por la investigadora principal, se ha aplicado un método de codificación como procedimiento de disociación de datos, de modo que la información obtenida no pudiera asociarse a persona identificada o identificable. Se usó como código un número, el orden de entrada del registro en la base de datos, siendo un campo autonumérico y no duplicado.

Los datos han sido manejados mediante SPSS Statistics en su versión 21 para Mac.

Para el análisis descriptivo, se han calculado la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa.

Las variables cuantitativas se exploró la normalidad mediante la prueba de conformidad de Kolmogorov – Smirnov, (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal). De tal forma, que si en la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el resultado del test es  $p > 0,05$  se asume normalidad; si  $p < 0,05$  no se asume normalidad. Además se calcularon indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango).

La asociación entre los factores y el tratamiento recibido se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis:

- Comparación de proporciones, cuando ambas variables son cualitativas: Test de Chi cuadrado.

- Comparación de medias, cuando una de ellas es cuantitativa:

- Test paramétricos (si en el test de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$  y por lo tanto se asume normalidad): t-student para 2 variables, ANOVA para más de 2 variables. Cuando se comparan más de 2 variables cuantitativas mediante el test

de ANOVA y  $p < 0,05$ , se realiza un 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 (si en el test de Kolmogorov-Smirnov  $p < 0,05$  y por lo tanto no se asume normalidad): U MannWhitney para 2 variables, Kruskal-Wallis para más de 2 variables.

- Correlación: En caso de relación de dos variables cuantitativas continuas. Se utilizo la Correlación de Pearson (cuando una o las 2 variables siguen normalidad) y De Spearman (cuando ninguna de las 2 variables siguen normalidad).

En todos los test estadísticos se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95%.

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008) <sup>(356)</sup>, las Normas de Buena Práctica Clínica <sup>(357)</sup> y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos <sup>(358)</sup> y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica <sup>(359)</sup>).

Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información generada en este estudio como estrictamente confidencial. Así mismo el estudio ha sido aprobado por parte del CEICA Y de la UCA (Anexo I y II).

Se pidió autorización a todas las pacientes participantes en este estudio para la utilización de los datos recogidos en su historia clínica.

Se proporcionó a cada paciente una hoja de información (anexo III), en la cual se indicó que se tendrá acceso a sus datos personales contenidos en la historia

clínica y donde se solicitó su consentimiento informado para acceder y tratar sus datos de forma confidencial.

# RESULTADOS

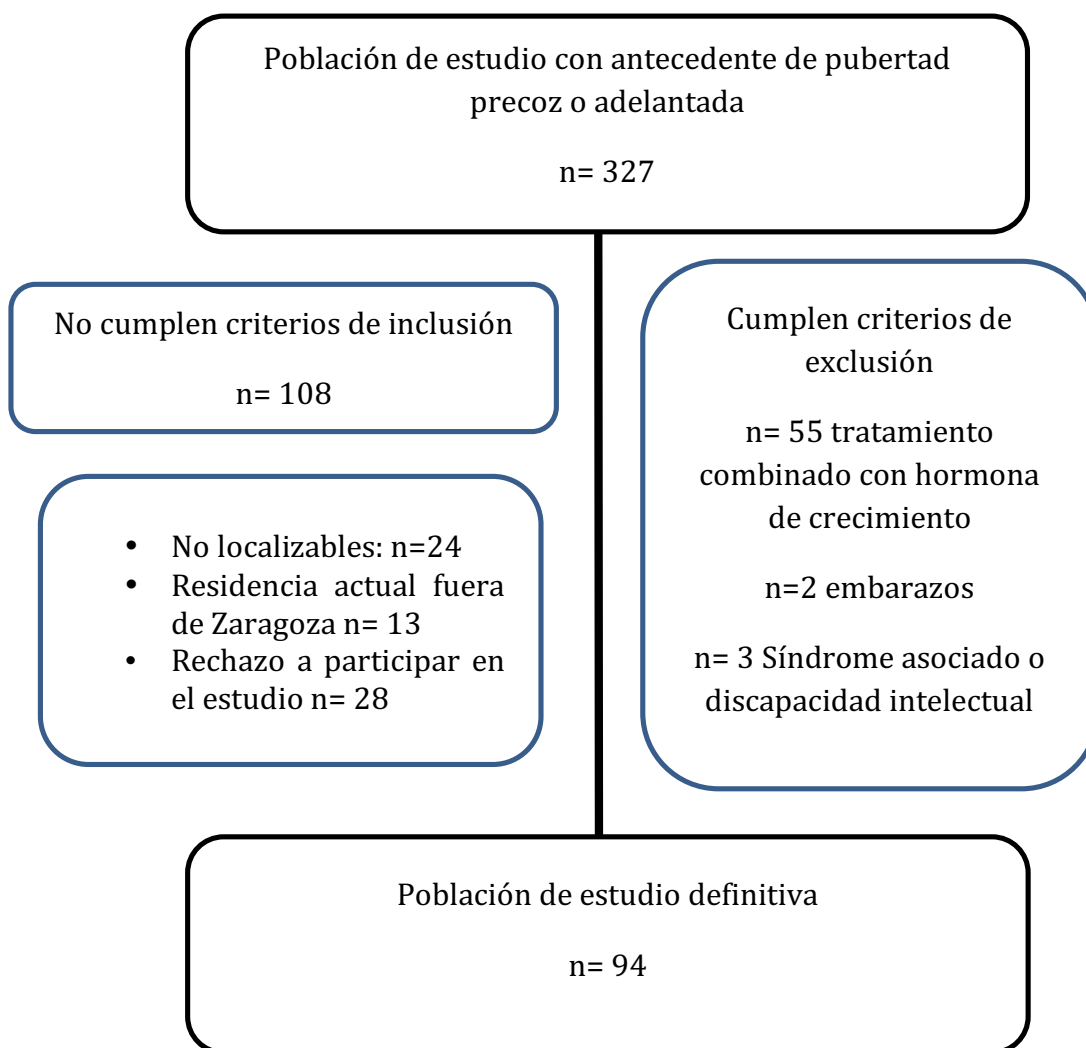
---





## 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En una primera fase, se revisaron 327 historias de pacientes que habían presentado una pubertad precoz o adelantada en la infancia (tratadas o no). En base a los criterios de inclusión, 108 casos fueron excluidos. Tras la revisión de posibles criterios de exclusión la muestra quedó reducida a 159 casos (55 de ellos por haber llevado tratamiento combinado con hormona de crecimiento, 2 por estar embarazadas en el momento del estudio, y 3 por presentar síndromes asociados o discapacidad intelectual). No fue posible localizar a 24 casos, 13 casos habían modificado la residencia en el momento del estudio y 28 rechazaron participar en el estudio. Finalmente, la muestra definitiva estuvo formada por 94 casos (Figura 4).

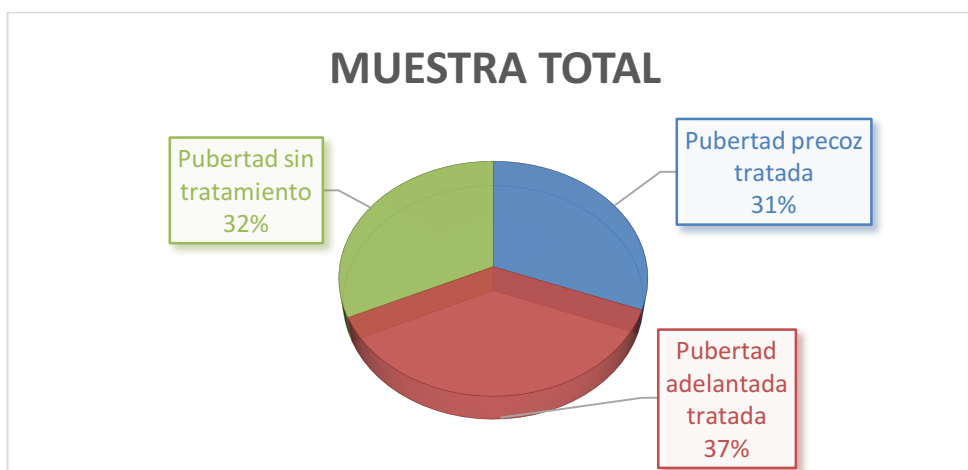


**Figura 4. Población de estudio**

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

De la muestra total (n=94 mujeres) (Figura 5):

- N= 29 (30,9%) Mujeres con antecedente de pubertad precoz central tratada con análogos LHRH (PP-a).
- N= 35 (37,2%) Mujeres con antecedente de pubertad adelantada tratada con análogos LHRH (PA-a).
- N= 30 (31,9%) con antecedente de pubertad precoz o adelantada que no recibieron tratamiento con análogos LHRH. (PP/PA-na). De las cuales, n=14 (46,7%) eran pubertades precoces y n=16 (53,3%) pubertades adelantadas.



**Figura 5. Distribución de la muestra total**

### 2.1 Características de la muestra previo al estudio

En la tabla 6 se presentan los antecedentes médicos para la muestra total y por subgrupos: la edad de inicio de la pubertad, edad de inicio y fin del del tratamiento así como la duración del mismo expresado en media y desviación estándar.

Las pacientes con pubertad precoz que recibieron tratamiento con aLHRH iniciaron la pubertad antes que los otros grupos, seguido por las pubertades que no recibieron tratamiento ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes que fueron tratadas (precozes y adelantadas) con aLHRH partían de un peor pronóstico de tratamiento que las que no se trataron ( $p < 0,05$ ). Además, las pubertades adelantadas tratadas presentaban una peor talla genética que el grupo sin tratar ( $p < 0,05$ ). El inicio del tratamiento fue más precoz en el grupo de pacientes afectas de pubertad precoz con una mayor duración del mismo ( $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias en la fecha de finalización del tratamiento.

**Tabla 6. Antecedentes médicos del grupo total y por subgrupos**

	Muestra total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	P
Talla genética (cm)	158,55±5,60	159,05±5,82	156,92±4,92	161,35±5,76	<b>0,038<sup>a</sup></b>
Talla genética (DE)	-0,86±1,04	-0,77±1,09	-1,16±0,92	-0,36±1,08	<b>0,049<sup>a</sup></b>
EC inicio pubertad (años)	7,95±1,30	6,86±1,60	8,72±0,32	8,15±0,58	<b>0,000<sup>b</sup></b>
Edad ósea en la primera exploración (años)	10,30±1,61	9,35±2,20	10,75±0,58	11,19±0,72	<b>0,002<sup>c</sup></b>
PC en la primera exploración (cm)	156,07±7,36	155,56±7,83	153,51±5,79	163,56±4,99	<b>0,000<sup>d</sup></b>
EC inicio del tratamiento (años)	8,89±1,50	8,01±1,65	9,61±0,87	-----	<b>0,000</b>
EC final del tratamiento (años)	11,30±1,00	11,14±1,06	11,43±0,95	-----	0,276
Duración del tratamiento (meses)	28,71±17,33	38,31±20,52	21,38±9,50	-----	<b>0,000</b>

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento. DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; PC: pronóstico de crecimiento; a: diferencias entre PA-a y PP/PA-na; b: diferencias entre PP-a y PA-a, diferencias entre PP-a y PP/PA-na y diferencias entre PA-a y PP/PA-na; c: diferencias entre PP-a y PA-a y diferencias entre PP-a y PP/PA-na; d: diferencias entre PP-a y PP/PA-na y diferencias entre PA-a y PP/PA-na.

## 2.2 Características de la muestra en el momento del estudio

En la tabla 7 se presentan las características de la muestra en el momento de realizar el estudio: edad cronológica, edad de la menarquia, peso, talla, e índice de masa corporal. El grupo de pacientes que no recibió tratamiento con aLHRH presentaba una edad de aparición de la menarquia más precoz que los grupos que fueron tratados de forma significativa ( $p < 0,05$ ). Además, el grupo que no precisó tratamiento alcanzó una mejor talla adulta que el grupo de pubertades adelantadas tratadas. No se encontraron diferencias significativas en la edad cronológica de realización del estudio, ni en el peso ni IMC entre los tres grupos.

**Tabla 7. Características de la muestra en el momento del estudio**

	Muestra total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	p
Edad cronológica (años)	22,60±4,09	22,53±3,48	21,60±3,73	23,84±4,77	0,125
Edad menarquia (años)	11,77±1,51	12,49±1,07	12,69±0,98	10,03±0,64	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Peso (Kg)	58,26±11,15	59,24±9,03	56,64±12,48	59,19±11,51	0,564
Peso (DE)	0,16±1,25	0,27±1,01	-0,20±1,40	0,26±1,29	0,565
Talla (cm)	158,68±6,33	158,30±7,06	156,29±5,51	161,84±5,24	<b>0,001<sup>b</sup></b>
Talla (DE)	-0,72±1,18	-0,80±1,32	-1,17±1,03	-0,14±0,98	<b>0,001<sup>b</sup></b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,11±4,13	23,64±3,43	23,15±4,86	22,54±3,88	0,596
IMC (DE)	0,52±1,33	0,69±1,11	0,53±1,57	0,34±1,24	0,596

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; a: diferencias entre PP-a y PP/PA-na y diferencias entre PA-a y PP/PA-na; b: diferencias entre PA-a y PP/PA-na.

### 3. DENSIDAD MINERAL ÓSEA

#### 3.1 Valoración de la densidad mineral ósea obtenida en la muestra total y por subgrupos

##### 3.1.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en la muestra total y por subgrupos

Se realizó DXA a 78 mujeres a nivel de la columna lumbar (L1-L4): 24 con antecedente de pubertad precoz tratada, 31 con pubertad adelantada tratada, y 23 pubertades precoces o adelantadas no tratadas. En 34 de estas 78 mujeres, se amplió el estudio con DXA a nivel del fémur.

En la tabla 8 y tabla 9 aparecen los datos recogidos de DXA a nivel lumbar y a nivel de la región femoral respectivamente.

La DMO media para la región lumbar fue  $1,15 \pm 0,15$  gr/cm<sup>2</sup> y la DMADv fue de  $0,39 \pm 0,45$  g/cm<sup>3</sup>, sin existir diferencias entre los 3 grupos ( $p > 0,05$ ). La puntuación *T-Score* para la región lumbar en el grupo total fue de  $-0,37 \pm 1,05$ , sin encontrarse tampoco diferencias entre los tres grupos.

**Tabla 8. Datos obtenidos mediante DXA de la región lumbar en el grupo total y por subgrupos**

REGIÓN LUMBAR L1-L4	Grupo total n= 78	PP-a n=24	PA-a n=31	PP/PA-na n=23	
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	p
Edad cronológica (años)	22,75±4,14	22,91±3,62	21,76±3,91	23,91±4,77	0,165
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,25±4,22	23,69±3,36	23,12±4,87	22,96±4,23	0,821
CMO (gr)	54,64±9,24	55,13±8,08	51,47±8,33	58,92±10,17	<b>0,017<sup>a</sup></b>
Área (cm <sup>2</sup> )	47,73±4,32	48,21±3,87	46,33±3,81	49,33±4,96	<b>0,044<sup>a</sup></b>
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	1,15±0,15	1,15±0,13	1,13±0,17	1,18±0,14	0,433

DMADv	0,39±0,45	0,39±0,05	0,39±0,04	0,40±0,05	0,793
<i>T-Score</i>	-0,37±1,05	-0,42±1,01	-0,60±0,99	-0,00±1,11	0,117

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DMADv: densidad mineral ósea volumétrica; a: diferencias entre PA-a y PP/PA-na.

**Tabla 9. Datos obtenidos mediante DXA de la región femoral en el grupo total y por subgrupos**

REGIÓN CERVICAL FEMORAL	Grupo total	PP-a	PA-a	PP/PA-na	
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	p
<b>CUELLO</b>	N=34	N=7	N=16	N=11	
CMO (gr)	3,87±1,15	3,94±0,62	4,19±0,95	3,30±1,55	0,297
Área (cm <sup>2</sup> )	4,06±1,13	4,44±0,70	4,38±0,96	3,28±1,30	<b>0,027<sup>a</sup></b>
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,95±0,15	0,90±0,16	0,97±0,17	0,97±0,12	0,588
<i>T-Score</i>	-0,41±1,12	-0,64±1,40	-0,41±1,18	-0,25±0,89	0,787
<b>WARDS</b>	N=34	N=7	N=16	N=11	
CMO (gr)	2,00±0,38	1,77±0,28	1,99±0,36	2,17±0,42	0,103
Área (cm <sup>2</sup> )	2,26±0,30	2,20±0,30	2,23±0,25	2,36±0,38	0,481
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,88±0,17	0,81±0,17	0,90±0,19	0,91±0,11	0,393
<i>T-Score</i>	-0,37±1,18	-0,79±1,32	-0,37±1,32	-0,07±0,87	0,484
<b>TROCANTER</b>	N=34	N=7	N=16	N=11	
CMO (gr)	7,07±2,19	7,00±2,70	6,69±2,31	7,73±1,61	0,515
Área (cm <sup>2</sup> )	9,70±1,90	10,79±2,60	9,07±1,57	9,96±1,58	0,117
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,72±1,15	0,65±0,16	0,73±0,17	0,76±0,09	0,302
<i>T-Score</i>	-0,80±1,07	-1,26±1,48	-0,93±0,94	-0,31±0,78	0,171
<b>TOTAL FÉMUR</b>	N=27	N=4	N=13	N=10	
CMO (gr)	26,93±4,68	27,28±3,83	26,55±5,40	27,32±4,32	0,923
Área (cm <sup>2</sup> )	26,96±2,42	28,90±3,04	26,58±2,39	26,64±2,01	0,224

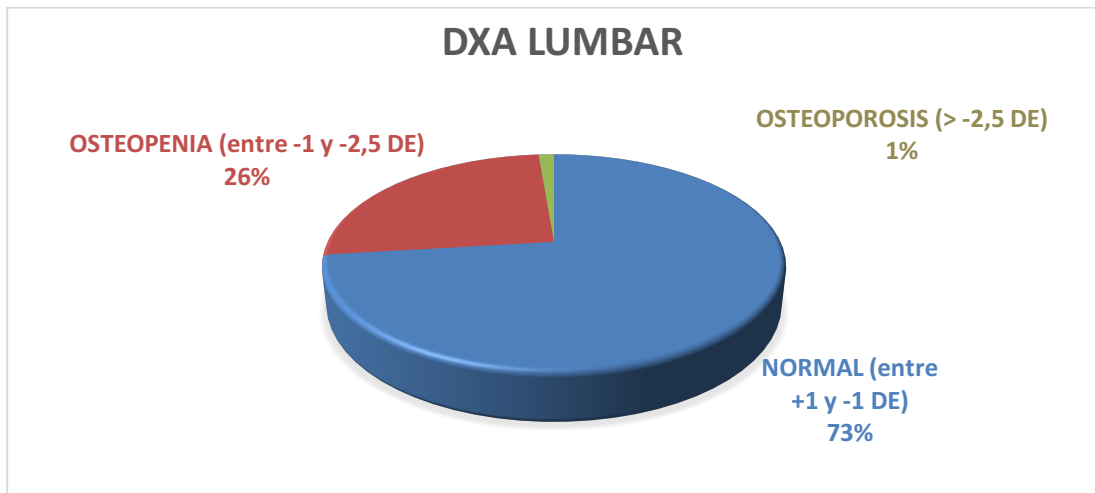
## RESULTADOS

DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,99±0,14	0,94±0,66	0,99±0,18	1,01±0,09	0,705
<i>T-Score</i>	-0,23±0,93	-0,45±0,51	-0,37±1,12	0,04±0,82	0,553

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; a: diferencias entre PA-a y PP/PA-na.

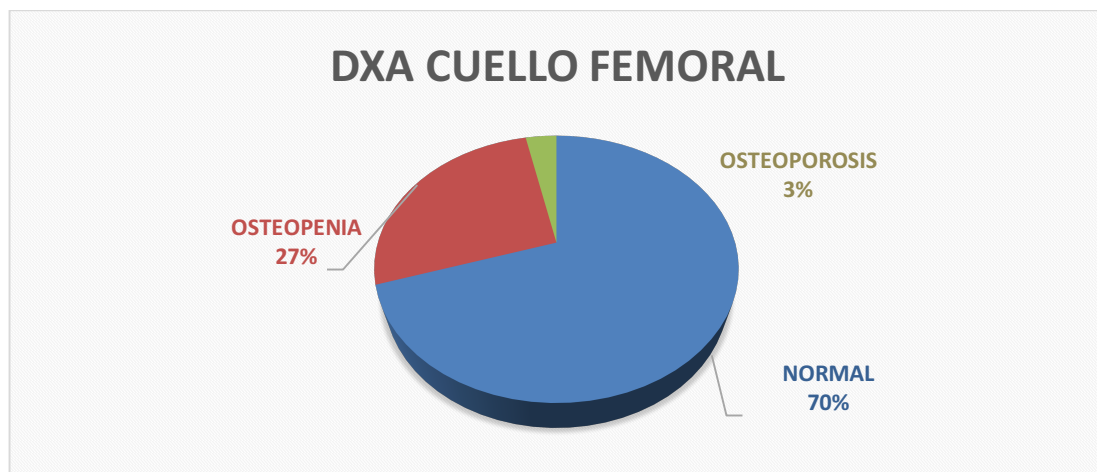
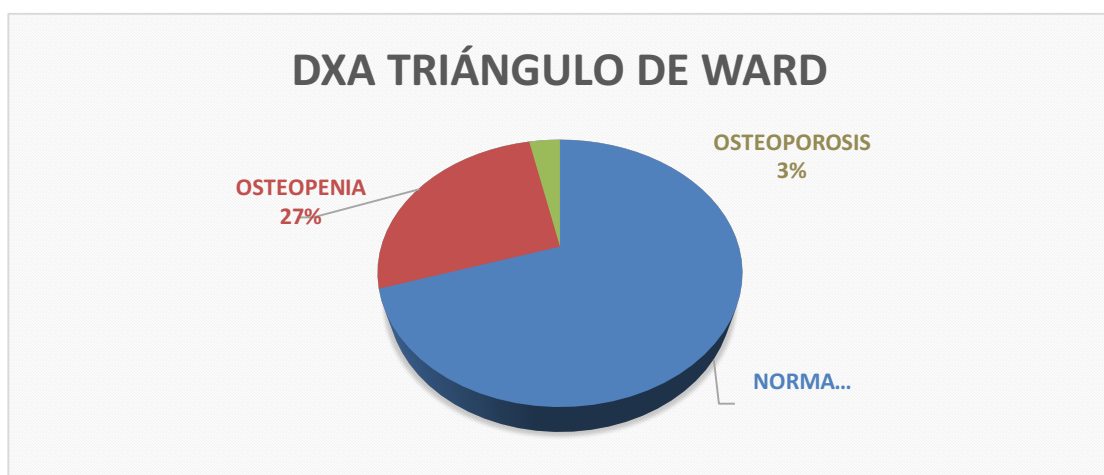
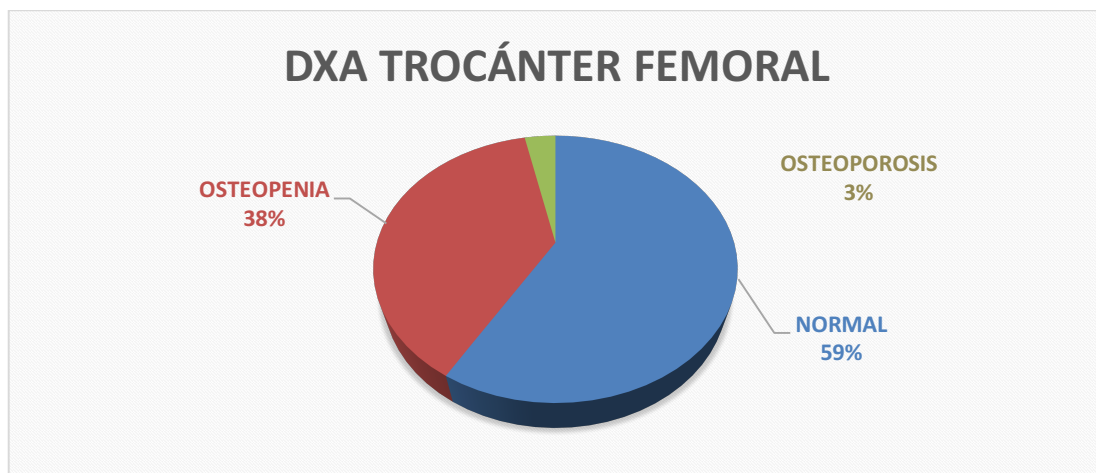
### 3.1.2 Clasificación mediante los criterios densitométricos de la OMS en la muestra total y por subgrupos

En función de los criterios densitométricos establecidos por la OMS, a nivel de la región lumbar (L1-L4), la mayoría (n=57) de ellos tenían unos valores de *T-score* dentro de la normalidad (entre +1 y -1 DE), 20 pacientes presentaron un *T-score* compatible con osteopenia (entre -1 y -2,5 DE) y una paciente compatible con osteoporosis (<-2,5 DE) (Figura 6).



**Figura 6. Valores densitométricos DXA lumbar**

En cuanto a la región cervical femoral (cuello femoral, triángulo de Ward y trocánter), la mayoría de ellos tenían unos valores de *T-score* dentro de la normalidad (n=24, n=24, n=20, respectivamente). La osteopenia se detectó en un 26,7%, 26,7% y 40% de los casos respectivamente, y la osteoporosis fue detectada en una paciente (Figura 7).



**Figura 7. Valores densitométricos en región cervical femoral**



En la tabla 10 se muestra a nivel descriptivo los porcentajes de los distintos criterios densitométricos de la OMS en cada uno de los 3 grupos. La mayoría de las mujeres tenían una densidad mineral ósea normal en todos los grupos, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Solo una de ellas, tenía osteoporosis, que corresponde al grupo de pubertad adelantada tratada. En cuanto a osteopenia el porcentaje varía entre un 17% a un 32%.

**Tabla 10. Criterios densitométricos a nivel lumbar en función de los grupos**

REGIÓN LUMBAR L1-L4 CRITERIOS DENSITOMÉTRICOS	Grupo total n= 78	PP-a n=24	PA-a n=31	PP/PA-na n=23
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Normal (+1 y -1 DE)	57 (73,1%)	18 (75%)	20 (64,5%)	19 (82,6%)
Osteopenia (-1 y -2,5 DE)	20 (25,6%)	6 (25%)	10 (32,3%)	4 (17,4%)
Osteoporosis (<-2,5 DE)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (3,2%)	0 (0%)

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar.

### 3.2 Valoración de la densidad mineral ósea en función de haber recibido o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

#### 3.2.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en función de haber recibido o no tratamiento con aLHRH

Si comparamos los valores obtenidos mediante la densitometría en función de si recibieron o no tratamiento con aLHRH durante la infancia, las pacientes que no habían recibido tratamiento presentaban unos valores *T-score* significativamente mejores que el grupo que había recibido tratamiento ( $p < 0,05$ ) (tabla 11). En cambio, a nivel de la región femoral, no se encontraron dichas diferencias (tabla 12). No se encontraron otras diferencias significativas.

**Tabla 11. Comparación de datos densitométricos en función del tratamiento con análogos LHRH en región lumbar L1-L4**

REGIÓN LUMBAR L1-L4	Tratamiento con análogos LHRH n=55	No tratamiento con análogos LHRH n=23	
	media±DE	media±DE	p
CMO (gr)	52,94±8,35	58,92±10,17	<b>0,013</b>
Área (cm <sup>2</sup> )	47,08±3,91	49,33±4,96	<b>0,049</b>
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	1,14±0,16	1,18±0,14	0,236
DMADv	0,39±0,04	0,40±0,05	0,540
<i>T-Score</i>	-0,52±0,99	-0,01±1,11	<b>0,048</b>

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DMADv: densidad mineral ósea volumétrica.

**Tabla 12. Comparación de datos densitométricos en función del momento de inicio de la pubertad en región cervical femoral**

REGIÓN CERVICAL FEMORAL	Tratamiento con análogos LHRH	No tratamiento con análogos LHRH	
	media±DE	media±DE	p
<b>CUELLO</b>	N=23	N=11	
CMO (gr)	4,11±0,85	3,30±1,55	0,146
Área (cm <sup>2</sup> )	4,40±0,87	3,28±1,30	<b>0,028</b>
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,95±0,16	0,97±0,12	0,696
<i>T-Score</i>	-0,49±1,23	-0,25±0,89	0,588
<b>WARDS</b>	N=23	N=11	
CMO (gr)	1,92±0,35	2,17±0,42	0,086
Área (cm <sup>2</sup> )	2,22±0,26	2,36±0,38	0,231
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,87±0,19	0,91±0,11	0,513

<i>T-Score</i>	-0,52±1,30	-0,07±0,87	0,338
<b>TROCANTER</b>	N=23	N=11	
CMO (gr)	6,79±2,38	7,73±1,61	0,263
Área (cm <sup>2</sup> )	9,59±2,04	9,96±1,58	0,615
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,70±0,17	0,76±0,87	0,274
<i>T-Score</i>	-1,05±1,13	-0,31±0,78	0,076
<b>TOTAL FÉMUR</b>	N=17	N=9	
CMO (gr)	26,72±4,97	27,32±4,32	0,761
Área (cm <sup>2</sup> )	27,12±2,65	26,64±2,01	0,640
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,99±0,16	1,01±0,99	0,632
<i>T-Score</i>	-0,39±0,98	0,04±0,82	0,274

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DMADv: densidad mineral ósea volumétrica.

### 3.2.2 Comparación de la clasificación densitométrica según la OMS en función de haber recibido o no tratamiento con aLHRH

Si comparamos los valores según la clasificación de la OMS (normal o alterado) a nivel de la región lumbar, en función de haber recibido tratamiento con aLHRH, no se encontraron diferencias significativas (tabla 13).

**Tabla 13. Comparación de datos densitométricos en función del tratamiento con análogos LHRH en región lumbar L1-L4**

REGIÓN LUMBAR L1-L4 CRITERIOS DENSITOMÉTRICOS		Tratamiento con análogos LHRH N=55	No tratamiento con análogos LHRH N=23
		N (%)	N (%)
Normal (+1 y -1 DE)		38 (69,1%)	19 (82,6%)
Alterado (> -1 DE)	Osteopenia (-1 y -2,5 DE)	16 (29,1%)	4 (17,34%)
	Osteoporosis (<-2,5 DE)	1 (1,8%)	0 (0%)
p		0,430	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar.

## RESULTADOS

### 3.3 Valoración de la densidad mineral ósea según el momento de inicio de la pubertad

#### 3.3.1 Comparación de los valores densitométricos obtenidos mediante DXA en función del momento de inicio de la pubertad

En la tabla 14 y 15 se presentan los valores obtenidos mediante la densitometría en función del momento de inicio de la pubertad (precoz o adelantada) en la región lumbar y femoral respectivamente. No se encontraron diferencias significativas.

**Tabla 14. Comparación de datos densitométricos en función del momento de inicio de la pubertad en región lumbar L1-L4**

REGIÓN LUMBAR L1-L4	Pubertad precoz (con o sin tratamiento) n=35	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento) n=43	
	media±DE	media±DE	p
CMO (gr)	57,06±9,24	52,83±8,93	0,057
Área (cm <sup>2</sup> )	48,83±3,93	46,89±4,46	0,063
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	1,17±0,14	1,13±0,16	0,329
DMADv	0,40±0,05	0,39±0,04	0,285
<i>T-Score</i>	-0,21±1,14	-0,50±0,97	0,224

DE: desviación estándar; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DMADv: densidad mineral ósea volumétrica.

**Tabla 15. Comparación de datos densitométricos en función del momento de inicio de la pubertad en región cervical femoral**

REGIÓN CERVICAL FEMORAL	Pubertad precoz (con o sin tratamiento)	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento)	
	media±DE	media±DE	p
<b>CUELLO</b>	N=12	N=22	
CMO (gr)	3,43±1,19	4,11±1,08	0,102
Área (cm <sup>2</sup> )	3,78±1,22	4,22±1,07	0,284
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,91±0,15	0,98±0,15	0,224
<i>T-Score</i>	-0,56±1,26	-0,31±1,04	0,562
<b>WARDS</b>	N=12	N=22	
CMO (gr)	1,93±0,44	2,04±0,35	0,422
Área (cm <sup>2</sup> )	2,29±0,38	2,25±0,26	0,692
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,84±0,16	0,91±0,17	0,252
<i>T-Score</i>	-0,54±1,22	-0,25±1,17	0,516
<b>TROCANTER</b>	N=12	N=22	
CMO (gr)	7,24±2,30	6,98±2,18	0,744
Área (cm <sup>2</sup> )	10,41±2,20	9,30±1,62	0,107
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,70±0,15	0,73±0,14	0,508
<i>T-Score</i>	-0,83±1,37	-0,78±0,86	0,892
<b>TOTAL FÉMUR</b>	N=9	N=18	
CMO (gr)	26,56±4,53	27,12±4,88	0,775
Área (cm <sup>2</sup> )	27,20±2,85	26,83±2,24	0,718
DMO(gr/cm <sup>2</sup> )	0,97±0,10	1,01±0,16	0,560
<i>T-Score</i>	-0,21±0,83	-0,24±1,02	0,943

DE: desviación estándar; CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea.

### 3.3.2 Comparación de la clasificación densitométrica según la OMS en función del momento de inicio de la pubertad

Si comparamos los valores según la clasificación de la OMS (normal o alterado) a nivel de la región lumbar, en función de si la pubertad comenzó de forma precoz o adelantada, no se encontraron diferencias significativas (tabla 16).

**Tabla 16. Comparación de datos densitométricos en función del momento de inicio de la pubertad en región lumbar L1-L4**

REGIÓN LUMBAR L1-L4 CRITERIOS DENSITOMÉTRICOS		Pubertad precoz (con o sin tratamiento) n=35	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento) n=43
		N (%)	N (%)
Normal (+1 y -1 DE)		28 (80%)	29 (67,5%)
Alterado (> -1 DE)	Osteopenia (-1 y -2,5 DE)	7 (20%)	13 (30,2%)
	Osteoporosis (<-2,5 DE)	0 (0%)	1 (2,3%)
p		0,365	

DE: desviación estándar.

### 3.4 Variables predictoras de alteración en la densidad mineral ósea

En la tabla 17, se han analizado distintos factores (edad cronológica de inicio y fin del tratamiento con aLHRH, la duración del tratamiento, la edad de la menarquia, la edad a la que se realizó el estudio, los valores antropométricos de peso talla e IMC, así como los valores de estradiol) como posibles variables que podrían

influir en la predicción de una alteración en los valores de T-score de la DXA.

Los resultados obtenidos mas importantes son que los pacientes con menor talla adulta, asociaban mayores alteraciones en la DMO ( $p < 0,05$ ). No se encontraron otras diferencias.

**Tabla 17. Variables predictoras de alteración en la densidad mineral ósea**

	DMO NORMAL ( <i>T-score</i> > -1DE)		DMO ALTERADA ( <i>T-score</i> < -1DE)		p
	N	media±DE	N	media±DE	
EC inicio tratamiento con anLHRH (años)	35	8,85±1,37	16	9,06±2,02	0,664
EC final tratamiento con aLHRH (años)	35	11,30±0,94	16	11,51±1,03	0,485
Duración tratamiento con aLHRH (años)	35	2,45±1,35	16	2,41±1,85	0,933
Edad menarquia (años)	57	11,71±1,49	21	12,36±1,46	0,090
EC exploración adulta (años)	57	23,11±4,49	21	21,77±2,85	0,127
Peso exploración adulta (DE)	57	0,30±1,29	21	-0,25±1,21	0,093
Talla exploración adulta (DE)	57	-0,66±0,97	21	-1,30±1,46	<b>0,028</b>
IMC exploración adulta (kg/m <sup>2</sup> )	57	0,64±1,32	21	0,36±1,48	0,414
Estradiol (pg/mL)	55	45,98±34,72	19	31,89±12,94	0,089

DMO: densidad mineral ósea; DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; aLHRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas; IMC: índice masa corporal.

## 4. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

### 4.1 Características clínicas de los pacientes

Los datos clínicos de las pacientes en grupo total y por subgrupos en el momento del estudio se puede ver en la tabla 18. El estudio se realizó 10,6 años de media después de haber finalizado el tratamiento y 10,7 años de media tras haber presentado la primera menarquia (el grupo que no había recibido tratamiento, este tiempo era mayor que en los otros dos grupos  $-p<0,05-$ , ya que la edad de la menarquia fue más precoz). El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas fue de mayor duración en el grupo de pacientes con pubertad precoz que en el de adelantada ( $p<0,05$ ).

**Tabla 18. Características clínicas en el momento del estudio**

EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO	Grupo total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	p
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	
Edad cronológica (años)	22,60±4,09	22,53±3,48	21,60±3,73	23,84±4,77	0,125
Duración del tratamiento (meses)	28,71±17,33	38,31±20,52	21,38±9,50	-----	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Edad menarquia (años)	11,77±1,51	12,49±1,07	12,69±0,98	10,03±0,64	<b>0,000<sup>b</sup></b>
Tiempo transcurrido entre el tratamiento y el estudio (años)	10,60±3,34	11,18±3,12	10,15±3,49	-----	0,244
Tiempo transcurrido entre la menarquia y el estudio (años)	10,77±4,39	9,96±3,21	8,86±3,62	13,77±4,73	<b>0,000<sup>b</sup></b>

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; a: diferencias entre PP-a y PA-a; b: diferencias entre PP-a y PP/PA-na y diferencias entre PA-a y PP/PA-na.



## 4.2 Prevalencia de los criterios internacionales de síndrome de ovario poliquístico

### 4.2.1 Disfunción ovulatoria

La tabla 19 muestra los patrones menstruales de la muestra total y de cada grupo. Un 51,1% de las mujeres del total de la muestra presentaba ciclos menstruales regulares, es decir, entre 25 y 35 días, siendo el grupo de pubertades sin tratar el que presentaba mayor proporción (63,3%) de ciclos regulares, sin encontrarse diferencias significativas. La presencia de oligoanovulación estaba presente en un 39,4%. Sin embargo, el grupo de pubertades sin tratar, presentaba una proporción de oligoanovulación menor (30%), aun sin alcanzar diferencias significativas.

**Tabla 19. Disfunción ovulatoria en el grupo total y por subgrupos**

CICLOS MENSTRUALES	Grupo total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	p
	%	%	%	%	
Regulares (25-35 días)	51,1	44,8	45,7	63,3	0,576
Polimenorrea (<25 días)	9,6	10,3	11,4	6,7	
Oligomenorrea (>35 días)	38,3	41,4	42,9	30	
Amenorrea (>90 días)	1,1	3,4	0	0	

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento.

Si agrupamos a la muestra en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH, el grupo no tratado tenía más porcentaje de ciclos regulares, pero estas

diferencias no fueron significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 20). Si agrupamos la muestra en función de si la pubertad comenzó de forma precoz o adelantada los resultados son muy similares (Tabla 21).

**Tabla 20. Disfunción ovulatoria en función del tratamiento con análogos LHRH**

CICLOS MENSTRUALES		Tratamiento con análogos LHRH	No tratamiento con análogos LHRH	p
		n=64	n=30	
		%	%	
Oligo-anovulación	Si	43,7	30	0,148
	No	56,3	70	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

**Tabla 21. Disfunción ovulatoria en función del momento de inicio de la pubertad**

CICLOS MENSTRUALES		Pubertad precoz (con o sin tratamiento)	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento)	p
		n=43	n=51	
		%	%	
Oligo-anovulación	Si	39,5	39,2	0,571
	No	60,5	60,8	

Un 47,9% del total de la muestra presentaba dismenorrea y un 38,3% tomaban anticonceptivos orales (que fueron suspendidas para la realización del estudio). El

motivo de la toma de anticonceptivos fue un 8,5% como método anticonceptivo, 20,2% por irregularidades menstruales, un 5,3% por dismenorrea, un 3,2% por los 3 motivos previos, y por último 1,1% por amenorrea secundaria. En la tabla 22, aparece la distribución por grupos, sin encontrarse diferencias significativas.

**Tabla 22. Características clínicas por subgrupos**

	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	p
	%	%	%	
Dismenorrea	62	37,1	46,7	0,137
Anticonceptivos orales	41,4	40	33,3	0,790

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento.

#### 4.2.2 Hiperandrogenismo clínico

En la tabla 23 se presenta la presencia de hiperandrogenismo clínico valorado por hirsutismo y acné en el grupo total y por subgrupos. En un 60,6% no se encontraba presente en el momento de la valoración (Score de Ferriman-Gallwey <8). En aquellas mujeres con hirsutismo presente, fue clasificado como leve, si el score se encontraba entre 8 y 11, moderado, si el score se encontraba entre 11 y 19, y grave si el score se encontraba >20. El menor porcentaje de hirsutismo fue encontrado en el grupo de pubertades precoces o adelantadas sin tratar, sin encontrarse diferencias significativas con los otros grupos.

El acné fue referido por un 43,7% de las mujeres durante la pubertad, pero no fue valorado durante la entrevista.

No encontramos ningún caso de alopecia androgénica.

**Tabla 23. Hiperandrogenismo clínico en el grupo total y por subgrupos**

HIPERANDROGENISMO CLÍNICO		Grupo total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	P
		%	%	%	%	
Hirsutismo	No	60,6	55,2	57,1	70	0,416
	Leve (8-11)	19,1	20,7	22,9	13,3	
	Moderado (11-19)	18,1	17,2	20	16,7	
	Grave (>20)	2,1	6,9	0	0	
Acné	No	56,3	48,3	60	60	0,350
	Leve	16	27,6	5,7	16,7	
	Moderado	21,3	17,2	28,6	16,7	
	Severo	6,4	6,9	5,7	6,7	

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento.

Si agrupamos a la muestra en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH, el grupo no tratado tenía menor porcentaje de hirsutismo, pero las diferencias no fueron significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 24). Si agrupamos la muestra en función de si la pubertad comenzó de forma precoz o adelantada los resultados son muy similares ( $p > 0,05$ ) (Tabla 25).

**Tabla 24. Hirsutismo en función del tratamiento con análogos LHRH**

HIRSUTISMO		Tratamiento con análogos LHRH	No tratamiento con análogos LHRH	p
		n=64	n=30	
		%	%	
Hirsutismo	Si	43,8	30	0,148
	No	56,2	70	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

**Tabla 25. Hirsutismo en función del momento de inicio de la pubertad**

HIRSUTISMO		Pubertad precoz (con o sin tratamiento)	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento)	p
		n=43	n=51	
		%	%	
Hirsutismo	Si	41,9	37,3	0,403
	No	58,1	62,7	

#### 4.2.3 Hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia)

En la tabla 26 se presentan los datos de hiperandrogenismo bioquímico encontrados. Los dosajes más utilizados para la detección de hiperandrogenemia, son el índice de andrógenos libres que estaba elevado en un 12% del total, y la testosterona libre que se encontraba elevada en un 9,3% del grupo total. No se han encontrado diferencias entre los grupos en ninguno de los valores de andrógenos.

**Tabla 26. Hiperandrogenismo bioquímico en el grupo total y por subgrupos.**

H. BIOQUÍMICO		Grupo total n=75	PP-a n=23	PA-a n=30	PP/PA-na n=22	p
		media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	
Índice de andrógenos libres		2,27±1,56	1,99±1,18	2,77±1,97	1,90±1,09	0,121
Testosterona total (ng/ml)		0,52±0,20	0,50±0,15	0,57±0,25	0,48±0,16	0,313
Testosterona libre (ng/ml)		0,75±0,47	0,66±0,39	0,72±0,59	0,87±0,35	0,356
Androstendiona (ng/ml)		2,90±1,24	2,89±1,28	3,12±1,33	2,62±1,06	0,359
DHEAS (µg/ml)		2,46±1,33	2,02±1,08	2,53±1,52	2,82±1,20	0,118
		%	%	%	%	
H.Bioquímico (IAL, testosterona libre)	Si	14,7	8,7	26,7	4,5	0,052
	No	85,3	91,3	73,3	95,5	

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; IAL: índice de andrógenos libres.

Si agrupamos a la muestra en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH, los dosajes de andrógenos eran similares en ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabla 27). Lo mismo sucede si agrupamos la muestra en función de si la pubertad comenzó

de forma precoz o adelantada, los resultados son muy similares ( $p > 0,05$ ) (Tabla 28).

**Tabla 27. Hiperandrogenismo bioquímico en función del tratamiento con análogos LHRH**

H. BIOQUÍMICO		Tratamiento con análogos LHRH n=53	No tratamiento con análogos LHRH n=22	p
		media±DE	media±DE	
Índice de andrógenos libres		2,43±1,70	1,90±1,09	0,178
Testosterona total (ng/ml)		0,54±0,21	0,48±0,16	0,264
Testosterona libre (ng/ml)		0,70±0,51	0,87±0,35	0,171
Androstendiona (ng/ml)		3,02±1,30	2,62±1,06	0,203
DHEAS (µg/ml)		2,31±1,36	2,82±1,20	0,127
		%	%	
H.Bioquímico (IAL, testosterona libre)	Si	18,9	4,5	0,103
	No	81,1	95,5	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; IAL: índice de andrógenos libres

**Tabla 28. Hiperandrogenismo bioquímico en función del inicio de la pubertad**

H. BIOQUÍMICO	Pubertad precoz (con o sin tratamiento) n=34	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento) n=41	
	media±DE	media±DE	p
Índice de andrógenos libres	1,90±1,11	2,58±1,81	0,051
Testosterona total (ng/ml)	0,47±0,16	0,56±0,22	0,073
Testosterona libre (ng/ml)	0,73±0,39	0,77±0,53	0,760
Androstendiona (ng/ml)	2,73±1,24	3,04±1,24	0,282
DHEAS (µg/ml)	2,13±1,14	2,73±1,42	0,050
	%	%	
H.Bioquímico (IAL, testosterona libre)	Si	5,9	22
	No	94,1	78
			0,052

DE: desviación estándar; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; IAL: índice de andrógenos libres.

#### 4.2.3.1 Otros estudios analíticos hormonales

En la tabla 29 aparecen otros estudios analíticos hormonales que se llevaron a



cabo: globulina ligadora de hormonas sexuales, hormona luteinizante, hormona folículoestimulante y , relación LH/FSH.

No se han encontrado diferencias entre los grupos en ninguno de los valores analíticos hormonales.

**Tabla 29. Otros estudios analíticos hormonales**

OTROS ESTUDIOS HORMONALES	Grupo total n=75	PP-a n=23	PA-a n=30	PP/PA-na n=22	p
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	
SHBG (nmol/l)	117,07±83,79	128,43±92,43	112,89±90,54	110,87±65,29	0,740
LH (mUI/mL)	5,24±3,33	5,66±2,78	4,74±3,77	5,49±3,28	0,567
FSH (mUI/mL)	6,29±2,40	6,89±2,82	5,80±2,42	6,33±1,78	0,264
LH/FSH	0,88±0,61	0,85±0,36	0,91±0,79	0,89±0,55	0,950

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; SHBG: globulina ligadora de homonas sexuales; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículoestimulante.

Del mismo modo, tampoco se encontraron diferencias en los distintos valores hormonales de globulina ligadora de hormonas sexuales, LH, FSH, relación LH/FSH, en función de si habían recibido tratamiento o no (tabla 30), ni del momento de inicio de la pubertad (tabla 31).

**Tabla 30. Otros estudios hormonales en función del tratamiento con análogos LHRH**

OTROS ESTUDIOS HORMONALES	Tratamiento con análogos LHRH n=53	No tratamiento con análogos LHRH n=22	
	media±DE	media±DE	p
SHBG (nmol/l)	119,63±90,81	110,87±65,29	0,684
LH (mUI/mL)	5,14±3,38	5,49±3,28	0,680
FSH (mUI/mL)	6,27±2,63	6,33±1,78	0,921
LH/FSH	0,88±0,63	0,89±0,55	0,974

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; SHBG: globulina ligadora de hormonas sexuales; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

**Tabla 31. Otros estudios hormonales en función del momento de inicio de la pubertad**

OTROS ESTUDIOS HORMONALES	Pubertad precoz (con o sin tratamiento) n=34	Pubertad adelantada (con o sin tratamiento) n=41	
	media±DE	media±DE	p
SHBG (nmol/l)	122,93±86,04	112,21±82,63	0,585
LH (mUI/mL)	5,63±2,79	4,92±3,73	0,361
FSH (mUI/mL)	6,86±2,56	5,82±2,19	0,062
LH/FSH	0,85±0,37	0,92±0,75	0,602

DE: desviación estándar; SHBG: globulina ligadora de hormonas sexuales; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

#### 4.2.4 Ecografía ginecológica

En la tabla 32 se presentan los valores ecográficos uterinos, ovaricos y de grosor endometrial que encontramos en el grupo total y por subgrupos. No existían diferencias en los valores que se obtuvieron entre los tres grupos.

**Tabla 32. Ecografía ginecológica en el grupo total y por subgrupos.**

		Grupo total n=71	PP-a n=22	PA-a n=27	PP/PA-na n=22	
		media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	p
Volumen uterino (ml)		41,42±16,87	40,83±17,19	40,43±18,02	43,24±15,69	0,833
Grosor endometrial (mm)		3,80±2,05	3,38±1,16	3,75±1,63	4,30±2,98	0,342
Ovario derecho	Volumen ovárico (ml)	4,42±2,43	5,16±2,65	4,06±1,95	4,17±2,68	0,257
	Nº folículos	9,24±3,97	9,38±4,02	8,56±3,92	9,95±4,02	0,468
	Tamaño folículo máximo	7,53±1,84	7,90±2,30	7,43±1,82	7,28±1,34	0,517
	Tamaño folículo mínimo	2,12±1,14	2,41±1,28	2,18±1,14	1,77±0,96	0,176
Ovario izquierdo	Volumen ovárico (ml)	4,46±2,46	4,38±2,51	4,68±2,85	4,27±1,95	0,837
	Nº folículos	8,21±2,94	8,23±2,72	7,96±2,81	8,50±3,38	0,820
	Tamaño folículo máximo	7,16±1,99	7,02±1,79	7,30±2,30	7,15±1,86	0,891
	Tamaño folículo mínimo	2,31±1,24	2,41±0,96	2,39±1,08	2,12±1,65	0,686
		%	%	%	%	
Estroma ovarios	Normal	74,3	71,4	70,4	81,8	0,519

	Moderadamente aumentado	24,3	23,8	29,6	18,2
	Marcadamente aumentado	1,4	4,8	0	0

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar.

En la tabla 33, aparecen los criterios ecográficos de ovario poliquístico en función de cada grupo. La prevalencia de criterio ecográfico de ovario poliquístico en los distintos grupos es muy similar, siendo menor en el grupo de pubertad adelantada tratada (59,3% no cumplen criterios de ovario poliquístico por ecografía).

**Tabla 33. Criterios ecográficos de ovario poliquístico en el grupo total y por subgrupos**

		Grupo total n=71	PP-a n=22	PA-a n=27	PP/PA-na n=22	
		%	%	%	%	p
No		53,5	50	59,3	50	0,799
Si	Volumen ovárico >10 cm <sup>3</sup>	7	9,1	7,4	4,5	
	12 o más folículos de 2 a 9 mm	38	40,9	33,3	40,9	
	Ambos criterios	1,5	0	0	4,5	

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento.

Si agrupamos a la muestra en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH, los criterios ecográficos de ovario poliquístico son similares ( $p > 0,05$ ) (Tabla 34). Lo mismo ocurre si agrupamos la muestra en función de si la pubertad comenzó de forma precoz o adelantada ( $p > 0,05$ ) (Tabla 35).

## RESULTADOS

**Tabla 34. Criterios ecográficos de ovario poliquístico en función del tratamiento con análogos LHRH**

	Tratamiento con análogos LHRH n=49	No tratamiento con análogos LHRH n=22	p
	%	%	
No criterios ecográficos de OP	44,9	50	0,443
Si criterios ecográficos de OP	55,1	50	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; OP: ovario poliquístico.

**Tabla 35. Criterios ecográficos de ovario poliquístico en función del inicio de la pubertad**

	Pubertad precoz n= 33	Pubertad adelantada n=38	p
	%	%	
No criterios ecográficos de OP	51,5	42,1	0,290
Si criterios ecográficos de OP	48,5	57,9	

OP: ovario poliquístico.

### 4.3 Fenotipos de los pacientes con ovario poliquístico según las 3 clasificaciones

En la tabla 36, aparece la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico según el criterio que utilizemos para diagnosticarlo (criterios NIH, criterios de Rotterdam, criterios de la SEA). No se encontraron diferencias entre los tres grupos. Siempre previa exclusión de otras patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, y disfunción tiroidea.

**Tabla 36. Prevalencia de SOP según los distintos criterios**

	Grupo total	PP -a	PA- a	PP/PA- na	p
	%	%	%	%	
Criterios NIH	22,7	26,1	30	9,1	0,184
Criterios de Rotterdam	45,7	40,9	50	45,5	0,820
Criterios de la Sociedad de exceso de Andrógenos	38,6	31,8	46,2	36,4	0,577

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento

En la tabla 37 y 38 aparece la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico según del criterio utilizado para su diagnóstico, en función de si habían recibido o no tratamiento con aLHRH, y del inicio de la pubertad respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 37. Prevalencia de SOP en función del tratamiento con análogos LHRH**

	Tratamiento con análogos LHRH		No tratamiento con análogos LHRH		p
	N	%	N	%	
Criterios NIH	15/53	28,3	2/22	9,1	0,061
Criterios de Rotterdam	22/48	45,8	10/22	45,5	0,591
Criterios de la SEA	19/48	39,6	8/22	36,4	0,506

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

**Tabla 38. Prevalencia de SOP en función del momento de inicio de la pubertad**

	Pubertad precoz (con o sin tratamiento)		Pubertad adelantada (con o sin tratamiento)		p
	N	%	N	%	
Criterios NIH	6/34	17,6	11/41	26,8	0,253
Criterios de Rotterdam	14/33	42,4	18/37	48,6	0,389
Criterios de la Sociedad de exceso de Andrógenos	10/33	30,3	17/37	45,9	0,136

#### 4.3.1 Criterios del Instituto Nacional de la Salud (NIH) (1990)

Un 22,7% del total cumplían los criterios de SOP de NIH. Mediante esta clasificación, existen 6 fenotipos clínicos (A-F) posibles que se resumen en la tabla 39. El fenotipo más frecuente encontrado en la muestra total fue hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico en ecografía.

**Tabla 39. Fenotipos de los pacientes con síndrome de ovario poliquístico mediante los criterios NIH**

	Hiperandrogenemia	Hirsutismo	Oligoanovulación	Ovario poliquístico	%
A	+	+	+	+	17,6
B	+	+	+	-	0
C	+	-	+	+	0
D	+	-	+	-	17,6
E	-	+	+	+	47,2
F	-	+	+	-	17,6

En la tabla 40, aparecen los distintos fenotipos en función de los subgrupos. En el grupo de pacientes con pubertad precoz tratada el fenotipo más frecuente fue el de hirsutismo, oligoanovulación, y ovario poliquístico por ecografía. En cambio, para el grupo de pubertad adelantada tratada el fenotipo más frecuente fue hiperandrogenemia, hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía. Por último, en el grupo de pubertades sin tratar los fenotipos que aparecen son hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico y por otro lado, el hirsutismo y oligoanovulación.

**Tabla 40. Fenotipos de los pacientes con Síndrome de Ovario poliquístico según los criterios de NIH y en función de los subgrupos**

	A	B	C	D	E	F
	%	%	%	%	%	%
Muestra total n=17	17,6	0	0	17,6	47,2	17,6
Pubertad precoz tratada n=6	0	0	0	16,7	83,3	0
Pubertad adelantada tratada n=9	33,4	0	0	22,2	22,2	22,2
Pubertad sin tratar n=2	0	0	0	0	50	50

#### 4.3.2 Criterios de Rotterdam (2003)

Un 45,7% del total de la muestra cumplían los criterios de SOP de Rotterdam. Mediante esta clasificación, existen 10 fenotipos clínicos posibles (A-J) que se resumen en la tabla 41. Los fenotipos más frecuentemente encontrados en la muestra total fueron hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico en ecografía junto con hirsutismo y ovario poliquístico en ecografía.



**Tabla 41. Fenotipos de los pacientes con síndrome de ovario poliquístico mediante los criterios Rotterdam**

	Hiperandrogenemia	Hirsutismo	Oligoanovulación	Ovario poliquístico	%
A	+	+	+	+	9,4
B	+	+	+	-	0
C	+	-	+	+	0
D	+	-	+	-	9,4
E	-	+	+	+	25
F	-	+	+	-	9,4
G	+	+	-	+	3,1
H	-	+	-	+	25
I	+	-	-	+	3,1
J	-	-	+	+	15,6

En la tabla 42, aparecen los distintos fenotipos en función de los subgrupos. En el grupo de pacientes con pubertad precoz tratada el fenotipo más frecuente fue el de hirsutismo, oligoanovulación, y ovario poliquístico por ecografía. En cambio, para el grupo de pubertad adelantada tratada el fenotipo más frecuente fue hiperandrogenemia, hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía. Por último, en el grupo de pubertades sin tratar el fenotipo más frecuente fue hirsutismo y ovario poliquístico por ecografía.

**Tabla 42. Fenotipos de los pacientes con síndrome de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam y en función de los subgrupos**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Muestra total n=32	9,4	0	0	9,4	25	9,4	3,1	25	3,1	15,6

Pubertad precoz tratada n=9	0	0	0	11,1	55,6	0	0	11,1	0	22,2
Pubertad adelantada tratada n=13	23,2	0	0	15,4	15,4	15,4	7,6	15,4	0	7,6
Pubertad sin tratar n=10	0	0	0	0	10	10	0	50	10	20

### 4.3.3 Criterios de la Sociedad de Exceso de Andr6genos (2006)

Un 38,6% del total de la muestra cumplían los criterios de SOP de la SEA. Mediante esta clasificaci6n, existen 9 fenotipos clínicos posibles (A-I) que se resumen en la tabla 43. El fenotipo más frecuentemente encontrado en la muestra total fue hirsutismo, oligoanovulaci6n y ovario poliquístico.

**Tabla 43. Fenotipos de los pacientes con sÍndrome de ovario poliquístico mediante los criterios de la Sociedad de Exceso de Andr6genos**

	Hiperandrogenemia	Hirsutismo	Oligoanovulaci6n	Ovario poliquístico	%
A	+	+	+	+	11,1
B	+	+	+	-	0
C	+	-	+	+	0
D	+	-	+	-	11,1
E	-	+	+	+	29,7
F	-	+	+	-	11,1
G	+	+	-	+	3,7
H	-	+	-	+	29,6
I	+	-	-	+	3,7

En la tabla 44, aparecen los distintos fenotipos en función de los subgrupos. En el grupo de pacientes con pubertad precoz tratada el fenotipo más frecuente fue el de hirsutismo, oligoanovulación, y ovario poliquístico por ecografía. En cambio, para el grupo de pubertad adelantada tratada, el fenotipo más frecuente fue hiperandrogenemia, hirsutismo, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía. Por último, en el grupo de pubertades sin tratar el fenotipo más frecuente fue hirsutismo y ovario poliquístico por ecografía.

**Tabla 44. Fenotipos de los pacientes con síndrome de ovario poliquístico según los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y en función de los subgrupos**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Muestra total n=27	11,1	0	0	11,1	29,7	11,1	3,7	29,6	3,7
Pubertad precoz tratada n=7	0	0	0	14,3	71,4	0	0	14,3	0
Pubertad adelantada tratada n=12	25	0	0	16,7	16,7	16,7	8,2	16,7	0
Pubertad sin tratar n=8	0	0	0	0	12,5	12,5	0	62,5	12,5

#### 4.4 Factores de riesgo de síndrome de ovario poliquístico

Entre los factores conocidos de riesgo para el síndrome de ovario poliquístico (antecedentes familiares de SOP, pequeño para la edad gestacional, y adrenarquia precoz), no se observaron diferencias entre el grupo que cumplía criterios de SOP y el que no (tabla 45).

**Tabla 45. Factores de riesgo asociados al síndrome de ovario poliquístico**

		CRITERIOS DE SOP n=32	NO CRITERIOS DE SOP n=38	
		%	%	p
Antecedentes familiares de SOP		7,4	14	0,334
PEG	Bajo peso al nacer	4,8	4,5	0,744
	Baja longitud al nacer	0	5,3	0,500
	Ambos	4,8	9,1	0,518
Adrenarquia precoz		50	25	0,115

SOP: síndrome de ovario poliquístico; PEG: pequeño para la edad gestacional.

#### 4.5 Patología asociada al síndrome de ovario poliquístico

En la tabla 46 aparecen los factores de riesgo clínicos (perímetro de cintura, y cadera, índice cintura/cadera, tensión arterial sistólica y diastólica) y bioquímicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa, hemoglobina glicosilada e insulina) asociados con el síndrome metabólico, sin encontrarse diferencias entre las que cumplían criterios de SOP y las que no lo cumplían.

**Tabla 46. Factores de riesgo clínicos y bioquímicos de síndrome metabólico**

	CRITERIOS DE SOP n=27	NO CRITERIOS DE SOP n=43	p
	media±DE	media±DE	
Perímetro cintura (cm)	76,98±11,58	76,02±11,69	0,739
Perímetro cadera (cm)	97,30±11,23	94,23±12,92	0,314
Índice cintura/cadera	0,79±0,07	0,83±0,25	0,415
Tensión arterial (mmHg) sistólica	112,22±11,55	109,70±10,77	0,357
Tensión arterial (mmHg) diastólica	64,44±8,92	62,44±7,82	0,327
Colesterol total (mg/dl)	192,74±35,92	181,60±38,53	0,231
LDL (mg/dl)	111,59±31,82	105,48±29,55	0,418
HDL (mg/dl)	65,85±15,12	58,93±11,28	<b>0,033</b>
Triglicéridos (mg/dl)	76,30±31,29	85,60±45,46	0,354
Glucosa (mg/dl)	85,07±6,70	82,40±6,96	0,117
Hemoglobina glicosilada (%)	5,14±0,21	5,15±0,22	0,843
Insulina (mcgUI/mL)	7,95±4,56	7,56±3,79	0,699

SOP: síndrome de ovario poliquístico; DE: desviación estándar.

En la tabla 47 aparece patología asociada al SOP. En el momento del estudio, 18,8% y un 6,3% de las mujeres que presentaban SOP tenían sobrepeso y obesidad respectivamente frente a un 13,2% y un 2,6% de las que no cumplían criterios de

SOP, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). Un 3,1% y un 3,1% del grupo que presentaba SOP presentaban una insulinoresistencia mayor de 3, y mayor de 3,5 respectivamente sin existir diferencias con las mujeres que no cumplían criterios de SOP. Por otro lado, sólo una mujer afecta de SOP cumplía los criterios de síndrome metabólico propuestos por NCEP ATPIII, la OMS e IDF. El fenotipo de SOP que encontramos en esta paciente fue de oligoanovulación e hiperandrogenemia.

**Tabla 47. Patología asociada al síndrome de ovario poliquístico**

		Criterios de SOP n=27	No criterios de SOP n=43	
		media±DE	media±DE	p
Índice HOMA		1,68±1,06	1,54±0,82	0,535
		%	%	p
	IR>3	3,1	7,9	0,392
	IR>3,5	3,1	2,6	0,902
		media±DE	media±DE	
IMC		23,52±4,73	22,61±3,31	0,345
		%	%	
	Sobrepeso IMC≥25	18,8	13,2	0,707
	Obesidad IMC ≥ 30	6,3	2,6	0,682
Síndrome metabólico	NCEP ATPIII	3,1	0	0,272
	OMS	3,1	0	0,272
	IDF	3,1	2,6	0,902

SOP: síndrome de ovario poliquístico; DE: desviación estándar; IR: insulinoresistencia; IMC: índice de masa corporal; NCE ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: Federación Internacional de Diabetes.

## 5. FUNCIÓN GONADAL

### 5.1 Tiempo hasta la menarquia tras tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Todas las mujeres presentaron la menarquia tras la interrupción del tratamiento. El tiempo transcurrido entre la interrupción del tratamiento y la aparición de la menarquia fue muy similar en los dos grupos que recibieron tratamiento, con un intervalo medio de 15,1 meses (rango 4-48 meses). La edad de la menarquia en las mujeres que habían recibido tratamiento fue a los 12 años, en cambio en el grupo sin tratar la menarquia fue a los 10 años de media ( $p < 0,05$ ). Las pacientes que presentaron una pubertad precoz tuvieron una mayor duración del tratamiento que las que el motivo de tratamiento era por pubertad adelantada ( $p < 0,05$ ) (tabla 48).

**Tabla 48. Menarquia y tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**

	Grupo total n=94	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/PA-na n=30	
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	p
Edad menarquia (años)	11,77±1,51	12,49±1,07	12,69±0,98	10,03±0,64	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Duración del tratamiento (meses)	28,71±17,33	38,31±20,52	21,38±9,50	-----	<b>0,000</b>
Tiempo transcurrido entre el final de tratamiento y la menarquia (meses)	15,17±8,30	15,54±9,05	14,88±7,80	-----	0,764

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; a: diferencias entre PP-a y PP/PA-na y diferencias entre PA-a y PP/PA-na.

Un intervalo mayor hasta aparición de la menarquia tras el tratamiento esta relacionado con una edad de inicio de la pubertad y del tratamiento más joven. En cambio no se encontró relación con una duración más larga del tratamiento (Tabla 49).

**Tabla 49. Correlación entre el tiempo hasta la menarquia y otras variables**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p
Tiempo hasta la menarquia	Duración tratamiento	0,228	0,080
	Edad cronológica al inicio de la pubertad	-0,436	<b>0,001</b>
	Edad cronológica al inicio del tratamiento	-0,408	<b>0,001</b>

## 5.2 Embarazos

8 mujeres de las 94 (8,5%) tenían descendencia (1 pubertad precoz tratada, 3 pubertades adelantadas tratadas, y 3 pubertades sin tratar), una de ellas tenía 2 y otra 3 hijos. Todos los recién nacidos fueron vivos normales. Se objetivó un aborto espontáneo en el primer trimestre y un antecedente de interrupción voluntaria del embarazo. Las mujeres que habían intentado quedarse embarazadas, lo hicieron. Ninguna había precisado, por el momento, tratamiento de fertilidad.

## 5.3 Marcadores de reserva ovárica

### 5.3.1 Marcadores bioquímicos

En la tabla 50, aparecen los niveles medios de estradiol, FSH, inhibina B y HAM en el grupo total y por subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de los 3 grupos de ninguno de los marcadores de reserva ovárica.



Además en la tabla aparece de manera descriptiva el porcentaje de mujeres con baja reserva ovárica para cada determinación hormonal. Solo en un caso en el que los niveles de FSH se encontraban en el límite alto de la normalidad, presentaban unos niveles de estradiol elevados. En todos los grupos, existen un porcentaje elevado de HAM, que se relaciona con riesgo de hiperestimulación ovárica en aquellas mujeres que vayan a someterse a un tratamiento de fertilidad.

**Tabla 50. Marcadores bioquímicos de reserva ovárica en la muestra total y por subgrupos.**

MARCADORES BIOQUÍMICOS		Grupo total n=75	PP-a n=23	PA-a n=30	PP/PA-na n=22	p
<b>ESTRADIOL (pg/mL)</b>						
Media±DE		42,20±30,99	47,00±32,42	41,40±38,14	38,27±15,22	0,483
		%	%	%	%	
Clasificación	<35 Normal	50,7	47,8	53,3	50	
	35-60 Normal- alto	36	26,1	40	40,9	
	>60 BRO	13,3	26,1	6,7	9,1	
<b>FSH (mUI/ml)</b>						
Media±DE		6,29±2,40	6,89±2,82	5,80±2,42	6,33±1,78	0,921
		%	%	%	%	
Clasificación	<10 Normal	96	95,7	96,7	95,5	
	10-20 Normal- alto	4	4,3	3,3	4,5	

INHIBINA B (pg/ml)						
Media±DE		70,48±40,07	76,40±47,22	60,33±41,31	77,68±27,13	0,229
		%	%	%	%	
Clasificación	>45 Normal	75,7	78,3	62,1	90,9	
	< 45 BRO	24,3	21,7	37,9	9,1	
HORMONA ANTIMULLERIANA (ng/mL)						
Media±DE		9,53±16,99	13,70±22,54	9,28±17,88	5,50±2,86	0,146
		%	%	%	%	
Clasificación	>3 RHO	77	78,3	72,4	81,8	
	1-3 Normal	21,6	17,4	27,6	18,2	
	< 1 BRO	1,4	4,3	0	0	

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; DE: desviación estándar; FSH: hormona foliculoestimulante; BRO: baja reserva ovárica; RHO: riesgo de hiperestimulación ovárica.

Si agrupamos la muestra en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH (tabla 51), el grupo no tratado tenía mayor porcentaje de concentraciones de inhibina B que el grupo tratado de forma significativa ( $p < 0,05$ ), pero no se objetivaron diferencias en el valor numérico ( $p > 0,05$ ). Por otro lado, la HAM se encontraba más elevada en el grupo tratado ( $p < 0,05$ ), pero sólo una paciente presentaba valores en rango de baja reserva ovárica. No se encontraron otras diferencias.

## RESULTADOS

**Tabla 51. Marcadores bioquímicos de reserva ovárica en función del tratamiento con análogos LHRH**

MARCADORES BIOQUÍMICOS		Tratamiento con análogos LHRH n=53	No tratamiento con análogos LHRH n=22	p
<b>ESTRADIOL (pg/mL)</b>				
Media±DE		43,83±35,55	38,27±15,21	0,483
		%	%	
Clasificación	< 60: NORMAL	84,9	90,9	0,388
	> 60: BRO	15,1	9,1	
<b>FSH (pg/ml)</b>				
Media±DE		6,27±2,63	6,33±1,78	0,921
		%	%	
Clasificación	< 20: NORMAL	96,2	95,5	0,653
	>20:BRO	3,8	4,5	
<b>INHIBINA B (pg/ml)</b>				
Media±DE		67,44±44,31	77,68±27,13	0,229
		%	%	
Clasificación	> 45: NORMAL	69,2	90,9	<b>0,040</b>
	< 45: BRO	30,8	9,1	
<b>HORMONA ANTIMULLERIANA (ng/mL)</b>				
Media±DE		11,23±19,99	5,50±2,85	<b>0,048</b>
		%	%	
Clasificación	>1: NORMAL	98,1	100	0,703
	<1: BRO	1,9	0	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; BRO: baja reserva ovárica.

Si agrupamos la muestra en función de si habían comenzado la pubertad de forma precoz o adelantada (independientemente del tratamiento) (tabla 52), no se

encontraron diferencias ( $p>0,05$ ) en los marcadores de reserva ovárica excepto en los niveles de inhibina B, donde las pubertades precoces prestaban valores más elevados.

**Tabla 52. Marcadores bioquímicos de reserva ovárica en función del inicio de la pubertad**

MARCADORES BIOQUÍMICOS		Pubertades precoces n=34	Pubertades adelantadas n=41	p
<b>ESTRADIOL (pg/mL)</b>				
Media±DE		43,79±27,72	40,88±33,74	0,688
		%	%	
Clasificación	< 60: NORMAL	82,4	90,2	0,254
	> 60: BRO	17,6	9,8	
<b>FSH (pg/ml)</b>				
Media±DE		6,86±2,56	5,82±2,19	0,062
		%	%	
Clasificación	< 20: NORMAL	94,1	97,6	0,429
	>20:BRO	5,9	2,4	
<b>INHIBINA B (pg/ml)</b>				
Media±DE		81,30±42,64	61,29±35,75	<b>0,031</b>
		%	%	
Clasificación	> 45: NORMAL	82,4	70	0,168
	< 45: BRO	17,6	30	
<b>HORMONA ANTIMULLERIANA (ng/mL)</b>				
Media±DE		11,13±18,89	8,17±15,30	0,460
		%	%	
Clasificación	>1: NORMAL	97,1	100	0,459
	<1: BRO	2,9	0	

BRO: baja reserva ovárica; DE: desviación estándar.

### 5.3.1.1 Hormona antimulleriana y síndrome de ovario poliquístico

En la tabla 53 se comparan los valores de hormona antimulleriana en función de si fueron diagnosticadas de SOP según la SEA, sin encontraron diferencias significativas. Tampoco encontramos diferencias con los niveles de estradiol, FSH ni inhibina B.

**Tabla 53. Valores de hormona antimulleriana según exista síndrome de ovario poliquístico**

		SOP SEGÚN LA SEA		p
		SOP SI	SOP NO	
HAM	NORMAL	25%	75%	0,204
	ELEVADA	42,6%	57,4%	

HAM: hormona antimulleriana; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

En cambio, si comparamos los valores de hormona antimulleriana en función de si se detectó ovario poliquístico por ecografía, si se encontraron diferencias, de tal forma, que la hormona antimulleriana se encontraba más elevada si existía ovario poliquístico por ecografía (tabla 54). No se encontraron diferencias con el resto de los marcadores de reserva ovárica (estradiol, FSH, e inhibina B).

La paciente con anovulación y diagnosticada de SOP tenía unos valores muy elevados de hormona antimulleriana.

**Tabla 54. Hormona antimulleriana y ovario poliquístico por ecografía**

		OVARIO POLIQUÍSTICO POR ECOGRAFIA		p
		SI	NO	
HAM	NORMAL	6,3%	93,8%	<b>0,000</b>
	ELEVADA	59,3%	40,7%	

HAM: hormona antimulleriana.

### 5.3.2 Marcadores ecográficos

En cuanto a los marcadores ecográficos, a nivel descriptivo, la mayoría tuvieron un volumen ovárico dentro de la normalidad. El recuento de folículos antrales no se encontró disminuido en ninguna mujer (tabla 55).

**Tabla 55. Marcadores ecográficos de reserva ovárica en la muestra total y por subgrupos**

MARCADORES ECOGRÁFICOS		Grupo total n=71	PP-a n=22	PA-a n=27	PP/PA-na n=22
		%	%	%	%
VOLUMEN OVÁRICO	NORMAL	74,6	81,8	70,4	72,7
	<3 CM <sup>3</sup>	25,4	18,2	29,6	27,3
Nº FOLÍCULOS ANTRALES	NORMAL 6-10	16,9	13,6	22,2	13,6
	BAJO <6	0	0	0	0
	ALTO > 10	83,1	86,4	77,8	86,4

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento.

Existe una correlación positiva entre el volumen ovárico y el sumatorio de folículos antrales, de manera que a mayor volumen ovárico, mayor sumatorio de folículos antrales (tabla 56).

**Tabla 56. Relación entre el volumen ovárico y el sumatorio de folículos antrales**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p
Volumen ovárico medio	Sumatorio de folículos antrales	0,377	<b>0,001</b>

## **6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA**

Se realizó el cuestionario de calidad de vida SF-36 a las 94 mujeres: 29 con antecedente de pubertad precoz que había recibido tratamiento con aLHRH, 35 pubertades adelantadas que habían recibido tratamiento con aLHRH y 30 pubertades precoces o adelantadas que no habían recibido tratamiento. El cuestionario fue autoadministrado en la consulta en la primera entrevista personal. El 90% de las encuestadas contestaron a todos los ítems de las dimensiones. En el caso, de los que no respondieron a uno o más ítems de una dimensión del cuestionario, como existía información para la mitad o más de los ítems de la dimensión fueron tenidos en cuenta.

### **6.1 Valoración de la calidad de vida en la muestra total**

Las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del cuestionario aparecen en la tabla 57. Las puntuaciones medias en la muestra total variaron del 96,01 en la función física y el al 63,48 en el ítem de vitalidad. Estos datos coinciden con los valores poblacionales.

En las escalas de rol físico, dolor corporal, y rol emocional tienen puntuaciones extremas (0-100). En todos los casos se observaron puntuaciones máximas (100). Sin embargo, no en todas las dimensiones se obtuvieron puntuaciones mínimas (0), como ocurre en la función física, salud general, vitalidad, función social, y salud mental.

Nuestra muestra presentaba mejores puntuaciones en función física, rol físico, dolor corporal, salud general, y salud mental que los valores poblacionales siendo dichas diferencias significativas en función física, rol físico y dolor corporal.

## **6.2 Valoración de la calidad de vida en función de los subgrupos**

La distribución de las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del cuestionario en función de los 3 grupos (pubertad precoz tratada (n=29), pubertad adelantada tratada (n=35) y pubertad precoz o adelantada sin tratar (n=30) aparecen en la tabla 58 y 59.

El grupo de pubertades precoces o adelantadas que no habían recibido tratamiento obtuvo mejores puntuaciones en la mayoría de las dimensiones (excepto en dolor corporal, vitalidad y rol emocional) que los grupos que habían recibido tratamiento con aLHRH, sin embargo las diferencias no fueron significativas ( $p>0,05$ ).

La mediana superó la puntuación de 50, lo que indica que el conjunto de la distribución se concentra en valores altos de cada escala.

## **6.3 Valoración de la calidad de vida en función del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonaotropinas**

La distribución de las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del cuestionario en función de si habían recibido tratamiento con análogos LHRH aparecen en la tabla 60 y 61.

El grupo que había recibido tratamiento presenta en la mayoría de las dimensiones peores puntuaciones que las que no había recibido tratamiento, pero las diferencias no fueron significativas ( $p> 0,05$ ). Sin embargo, en vitalidad y en dolor corporal las puntuaciones eran mejores en los que habían recibido tratamiento, en este último caso de forma estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ).



## **6.4 Valoración de la calidad de vida en función del momento de inicio de la pubertad**

La distribución de las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del cuestionario en función de si empezaron la pubertad de forma precoz (< 8 años) (n= 43) o de forma adelantada (8-9 años) (n=51), aparecen en la tabla 62 y 63.

Las mujeres que habían empezado la pubertad de forma más tardía (adelantada), presentaban mejores puntuaciones que las que habían comenzado de forma precoz en todas las dimensiones excepto en el rol físico, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ). Del mismo modo, las puntuaciones en todas las dimensiones eran mayores en las mujeres con pubertad adelantada comparado con los valores poblacionales excepto en la función social.

**Tabla 57. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado con la muestra total**

	Función física		Rol Físico		Dolor Corporal		Salud General		Vitalidad		Función social		Rol emocional		Salud mental	
	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P	MT	V.P
Media (DE)	96,01 (8,6)	81,5 (25,7)	90,9 (24,3)	79,5 (38)	80,62 (22,5)	74,4 (29,7)	69,09 (18,9)	65,9 (22,8)	63,48 (18,2)	63,6 (22,6)	84,93 (22,7)	87,9 (21,7)	80,14 (37,0)	84,4 (34,2)	71,06 (18,2)	70,1 (20,9)
Mediana	100	95	100	100	90	84	70	72	63	65	100	100	100	100	75	72
Rango	55-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	15-100	0-100	16-100	0-100	25-100	0-100	0-100	0-100	18-100	0-100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	71,27	40,3	86,2	74,7	36,1	47,7	3,2	2,2	1,1	5,9	59,6	67,1	74,5	81,1	2,1	7,7
Porcentaje de puntuación mínima (0)	1,1	1,6	3,2	16,4	2,1	2,3	1,1	0,3	1,1	0,8	4,2	1,0	14,9	12,6	1,1	0,2
p	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>		<b>0,009</b>		0,105		0,949		0,208		0,268		0,610	

MT: muestra total; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 58. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado con los 3 subgrupos**

	Función física				Rol Físico				Dolor Corporal				Salud General			
	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA- na n=30	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=35	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=30	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=30	V.P
Media (DE)	95,7 (8,5)	96,1 (8,6)	96,2 (9,0)	81,5 (25,7 )	90,5 (23,5 )	90,7 (24,3 )	91,7 (25,7 )	79,5 (38)	80,6 (19,8 )	86,5 (19,1)	73,8 (27,1)	74,4 (29,7)	65,7 (22,1 )	70,1 (18,2 )	71,2 (16,3)	65,9 (22,8 )
Mediana	100	100	100	95	100	100	100	100	80	90	80	84	70	70	72,5	72
Rango	70- 100	65- 100	55- 100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	35- 100	13- 100	0-100	0-100	15- 100	30- 100	30-95	0- 100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	75,9	68,6	70	40,3	82,8	85,7	90	74,7	37,9	45,7	26,7	47,7	3,4	5,7	10	2,2
Porcentaje de puntuación mínima (0)	3,4	5,7	3,3	1,6	3,4	2,9	3,3	16,4	3,4	2,9	6,7	2,3	3,4	2,9	3,3	0,3
p	0,972				0,981				0,076				0,493			

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 59. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado con los 3 subgrupos**

	Vitalidad				Función social				Rol emocional				Salud mental			
	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA- na n=30	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=30	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=30	V.P	PP-a n=29	PA-a n=35	PP/ PA-na n=30	V.P
Media (DE)	61,1 (18,0 )	66,8 (17,5)	61,9 (19,1 )	63,6 (22,6 )	82,9 (24,3 )	85,4 (22,9 )	86,4 (21,5 )	87,9 (21,7 )	73,6 (41,2 )	85,7 (31,6)	80,0 (31,6)	84,4 (34,2)	68 (20,8 )	72,1 (17,3 )	72,8 (16,6 )	70,1 (20,9 )
Mediana	62,5	73	60,5	65	100	100	100	100	100	100	100	100	72	77	75	72
Rango	16- 100	26-95	20- 90	0-100	25- 100	25- 100	38- 100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	26- 100	18-92	29- 100	0-100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	3,4	2,9	3,3	5,9	55,2	60	63,3	67,1	65,5	80	76,7	81,1	3,4	5,71	3,3	7,7
Porcentaje de puntuación mínima (0)	3,4	2,9	3,3	0,8	6,9	5,7	10	1,0	20,7	8,6	16,7	12,6	3,4	2,9	3,3	0,2
p	0,388				0,837				0,432				0,549			

PP-a: pubertad precoz tratada; PA-a: pubertad adelantada tratada; PP/PA-na: pubertades sin tratamiento; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 60. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado según si recibieron tratamiento con análogos de la LHRH**

	Función física			Rol Físico			Dolor Corporal			Salud General		
	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P
Media (DE)	95,9 (8,5)	96,2 (8,9)	81,5 (25,7)	90,6 (23,8)	91,7 (25,7)	79,5 (38)	83,8 (19,5)	73,8 (27,1)	74,4 (29,7)	68,1 (19,9)	71,2 (16,3)	65,9 (22,8)
Mediana	100	100	95	100	100	100	90	80	84	70	72,5	72
Rango	65-100	55-100	0-100	0-100	0-100	0-100	13-100	0-100	0-100	15-100	30-95	0-100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	71,9	70	40,3	84,4	90	74,7	42,2	26,7	47,7	4,7	10	2,2
Porcentaje de puntuación mínima (0)	3,1	3,3	1,6	3,1	3,3	16,4	1,6	6,6	2,3	1,6	3,3	0,3
p	0,905			0,847			<b>0,044</b>			0,467		

TTO: tratamiento; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 61. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado según si recibieron tratamiento con análogos de la LHRH**

	Vitalidad			Función social			Rol emocional			Salud mental		
	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P	SI TTO n=64	NO TTO n=30	V.P
Media (DE)	64,2 (17,8)	61,9 (19,1)	63,6 (22,6)	84,3 (23,4)	86,3 (21,5)	87,9 (21,7)	80,2 (36,5)	80 (38,8)	84,4 (34,2)	70,2 (18,9)	72,8 (16,6)	70,1 (20,9)
Mediana	65,2	60,5	65	100	100	100	100	100	100	75	75	72
Rango	16-100	20-90	0-100	25-100	38-100	0-100	0-100	0-100	0-100	18-100	29-100	0-100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	1,6	3,3	5,9	57,8	63,3	67,1	73,4	76,7	81,1	1,6	3,3	7,7
Porcentaje de puntuación mínima (0)	1,6	3,3	0,8	6,3	10	1,0	14,1	16,7	12,6	1,6	3,3	0,2
p	0,559			0,680			0,980			0,528		

TTO: tratamiento; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 62. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado según cuando se inició la pubertad**

	Función física			Rol Físico			Dolor Corporal			Salud General		
	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P
<b>Media (DE)</b>	95,7 (9,7)	96,3 (7,7)	81,5 (25,7)	91,9 (22,3)	90,2 (26,0)	79,5 (38)	78,5 (22,7)	82,4 (22,4)	74,4 (29,7)	67,2 (20,9)	70,7 (16,9)	65,9 (22,8)
<b>Mediana</b>	100	100	95	100	100	100	80	90	84	70	75	72
<b>Rango</b>	55-100	65-100	0-100	0-100	20-100	0-100	0-100	0-100	0-100	15-100	30-100	0-100
<b>Porcentaje de puntuación máxima (100)</b>	76,7	66,6	40,3	86,0	86,3	74,7	34,9	39,2	47,7	2,3	3,9	2,2
<b>Porcentaje de puntuación mínima (0)</b>	2,3	3,9	1,6	2,3	3,9	16,4	2,3	1,9	2,3	2,3	1,9	0,3
<b>p</b>	0,748			0,742			0,412			0,373		

PP: pubertad precoz; PA: pubertad adelantada; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

**Tabla 63. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 comparado según cuando se inició la pubertad**

	Vitalidad			Función social			Rol emocional			Salud mental		
	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P	PP n=43	PA n=51	V.P
Media (DE)	60,9 (19,4)	65,6 (16,9)	63,6 (22,6)	84,1 (24,2)	85,6 (21,6)	87,9 (21,7)	73,6 (41,5)	85,6 (32,1)	84,4 (34,2)	69,3 (20,5)	72,6 (15,9)	70,1 (20,9)
Mediana	62,5	68	65	100	100	100	100	100	100	75	76,5	72
Rango	16-100	26-95	0-100	25-100	25-100	0-100	0-100	0-100	0-100	26-100	18-92	0-100
Porcentaje de puntuación máxima (100)	2,3	1,9	5,9	60,5	58,8	67,1	67,4	80,4	81,1	4,6	5,9	7,7
Porcentaje de puntuación mínima (0)	2,3	1,9	0,8	4,7	3,9	1,0	20,9	9,8	12,6	2,3	1,9	0,2
p	0,210			0,760			0,127			0,404		

PP: pubertad precoz; PA: pubertad adelantada; VP: valores poblacionales; DE: desviación estándar.



## 6.5 Valoración de la calidad de vida en función de la edad

En la tabla 64 aparecen las puntuaciones de las distintas dimensiones en función de los grupos de edad (entre 18 y 24 años, n=71 y entre 25-34 años, n=23) comparadas con los valores poblacionales de ese grupo de edad. Todas las puntuaciones de nuestro estudio fueron peores comparadas con las de la población de referencia, lo que nos indicaría un peor estado de salud comparado con los valores poblacionales (en el grupo de 18-24 años, de forma significativa en todas las dimensiones excepto en rol físico, y en el grupo de 25-34 años de forma no significativa).

**Tabla 64. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 según la edad comparado con los valores poblacionales.**

		18-24 años			25-34 años		
		MT n=71	V.P	p	MT n=23	VP	P
Función física	Media (DE)	95,8 (8,2)	97,8 (8,9)	<b>0,048</b>	96,5 (9,9)	97,4 (10,0)	0,676
Rol físico	Media (DE)	89,6 (26,1)	93,2 (22,9)	0,271	94,6 (18,4)	93,8 (22,3)	0,844
Dolor corporal	Media (DE)	80,8 (21,6)	88,5 (20,2)	<b>0,005</b>	79,3 (25,7)	89,4 (19,8)	0,073
Salud general	Media (DE)	67,8 (18,4)	79,7 (15,4)	<b>0,000</b>	72,4 (20,3)	78,6 (16,6)	0,157
Vitalidad	Media (DE)	61,7 (18,3)	76,1 (17,0)	<b>0,000</b>	69,9 (16,9)	74,9 (17,5)	0,173
Función social	Media (DE)	81,9 (23,9)	95,5 (12,4)	<b>0,000</b>	93,5 (23,9)	96,1 (11,4)	0,464
Rol emocional	Media (DE)	75,7 (39,7)	93,9 (22,1)	<b>0,000</b>	92,7 (24,6)	95,4 (18,4)	0,609
Salud mental	Media (DE)	68,6 (18,6)	78,6 (16,2)	<b>0,000</b>	78,7 (14,8)	77,9 (16,8)	0,799

MT: muestra total; V.P: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

Si se comparan los valores obtenidos en los dos grupos por edad entre sí, a más jóvenes eran, las puntuaciones empeoraban tanto en las escalas físicas como mentales (tabla 65). De forma significativa ocurría para las dimensiones de vitalidad, función social, rol emocional y salud mental ( $p < 0,05$ ), mientras que este hecho no ocurría en el resto de dimensiones ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 65. Distribución de las puntuaciones de la versión española del cuestionario de salud SF 36 según la edad.**

		18-24 años	25-34 años	
		MT n=71	MT n=23	P
Función física	Media (DE)	95,8 (8,2)	96,5 (9,9)	0,745
Rol físico	Media (DE)	89,6 (26,1)	94,6 (18,4)	0,415
Dolor corporal	Media (DE)	80,8 (21,6)	79,3 (25,7)	0,745
Salud general	Media (DE)	67,8 (18,4)	72,4 (20,3)	0,336
Vitalidad	Media (DE)	61,7 (18,3)	69,9 (16,9)	<b>0,049</b>
Función social	Media (DE)	81,9 (23,9)	93,5 (23,9)	<b>0,014</b>
Rol emocional	Media (DE)	75,7 (39,7)	92,7 (24,6)	<b>0,019</b>
Salud mental	Media (DE)	68,6 (18,6)	78,7 (14,8)	<b>0,019</b>

MT: muestra total; DE: desviación estándar.

## 6.6 Estado de transición

Este ítem pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior, proporcionando información útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo a la realización del cuestionario.

De tal forma, que la mayoría de las encuestadas referían una salud más o menos igual que hace un año, seguido por el grupo de encontrarse algo mejor que hace un año (figura 8).



**Figura 8. Distribución del estado de transición**

## 6.7 Entrevista personal

En la entrevista personal, un 26,6% (n=25) de la muestra total referían algún tipo de trastorno de ansiedad, y un 24% precisaban tratamiento farmacológico para el manejo de estos trastornos. 6 de estas 25 mujeres precisaban de forma frecuente medicación para conciliar el sueño.

En la tabla 66 aparece agrupados los trastornos de ansiedad en función de si habían recibido tratamiento con aLHRH. El grupo de pacientes tratados referían mayores trastornos que el grupo sin tratar de forma significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 66. Trastorno de ansiedad en función del tratamiento con análogos LHRH**

	Tratamiento con análogos LHRH n=64	No tratamiento con análogos LHRH n=30	
	%	%	p
Trastornos de ansiedad	32,8	13,3	<b>0,050</b>
No trastornos de ansiedad	67,2	86,7	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

Del mismo modo, en la tabla 67 aparece agrupados los trastornos de ansiedad en función de si habían comenzado la pubertad de forma precoz o adelantada (independientemente del tratamiento). El grupo de pacientes con antecedente de pubertad precoz, referían mayores trastornos que el que había comenzado la pubertad más tardíamente, de forma significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 67. Trastorno de ansiedad en función del inicio de la pubertad**

	Pubertad precoz N=43	Pubertad adelantada N=51	
	%	%	p
Trastornos de ansiedad	39,5	15,7	<b>0,011</b>
No trastornos de ansiedad	60,5	84,3	

## DISCUSIÓN

---



## 1. DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Las fluctuaciones fisiológicas y patológicas de los estrógenos de la circulación se asocian con un desequilibrio en la ganancia de masa ósea. Es conocido que el inicio de la pubertad, produce una aceleración de la ganancia de masa ósea <sup>(71, 74-76)</sup>, y de esta forma, los niveles de DMO a nivel lumbar son significativamente mayores en niñas con pubertad precoz en comparación con las niñas prepúberes de la misma edad cronológica, que todavía no han iniciado la pubertad <sup>(82-84)</sup>. Sin embargo, el efecto final de retraso de la pubertad por el efecto de los aLHRH en cuanto a la masa ósea sigue generando discrepancias, si bien parece que la mayoría de los estudios realizados abogan porque una vez finalizado el tratamiento se restaura y se alcanza el pico de masa ósea.

Este estudio ha sido realizado 10,6 años de media tras la finalización del tratamiento. Una vez alcanzada la edad adulta, tras la reanudación de la actividad ovárica, la densidad mineral ósea era normal en la mayoría de las mujeres, sin existir diferencias entre los 3 grupos (pubertades precoces tratadas, pubertades adelantadas tratadas y pubertades precoces o adelantadas sin tratar).

Si bien, al comparar los valores obtenidos mediante DXA en función de si habían recibido tratamiento o no con aLHRH, las pacientes que no habían recibido tratamiento presentaban unos valores *T-score* significativamente mejores que el grupo que no había recibido tratamiento, pero todos ellos dentro de la normalidad y sin encontrarse diferencias significativas si lo agrupamos según la clasificación de la OMS, a nivel de la región lumbar. No se encontraron diferencias si se comparan los resultados obtenidos en función de cuando empezó la pubertad (independientemente del tratamiento con aLHRH) es decir, entre pubertades precoces y adelantadas.

Estos resultados coinciden con estudios previos, como el de Pasquino *et al* <sup>(114)</sup> que realizaron un estudio retrospectivo de un grupo de 87 mujeres con antecedente de pubertades precoces centrales tratadas y seguidas casi 10 años después de la

interrupción del tratamiento, encontrando que la DMO tras la interrupción del tratamiento (n=66), fue significativamente menor en pacientes afectos de pubertad precoz central tratada que en los controles no tratados. Sin embargo, tras la activación completa del eje hipotálamo hipofisario, ambos grupos incrementaron la DMO a valores similares, de tal forma que el contenido mineral óseo fue restaurado y se alcanzó el pico de masa ósea.

Del mismo modo, Iannetta *et al* <sup>(115)</sup> realizaron un estudio en 53 adolescentes tras la menarquia, sin encontrar diferencias en la cantidad ni calidad del hueso entre las tratadas con aLHRH en la infancia por pubertad precoz idiopática (n=27) y los controles (n=26).

En un estudio más reciente, Magiakou *et al* <sup>(116)</sup> evaluaron a 92 mujeres en talla adulta agrupadas en 3 grupos: antecedente de pubertad precoz idiopática, déficit de hormona de crecimiento, y talla baja idiopática. Dentro de cada grupo, algunos fueron tratados con aLHRH. En este estudio mostraron valores de DMO ajustados por la altura no diferentes entre niñas tratadas y no tratadas con análogos LHRH evaluadas tras 2 años de la interrupción del tratamiento.

Alessandri *et al* <sup>(118)</sup> evaluaron la densidad mineral ósea así como la remodelación ósea en dos grupos de niñas con pubertad precoz central idiopática. Un grupo fue evaluado al diagnóstico y un segundo grupo 3 años después del tratamiento con análogos de la LHRH. Ambos grupos, se compararon con 2 grupos controles de niñas de edad cronológica y peso similares. Vieron que la DMO aumentaba en el grupo que eran diagnosticados de PPC comparado con los controles, sin embargo, si se corregía por la edad ósea, esa tendencia desaparecía, y tampoco parecía que el tratamiento tuviera un efecto perjudicial en la adquisición del pico de masa ósea.

Así mismo, Van der Sluis *et al* <sup>(119)</sup> informó en un estudio longitudinal de pubertades precoces (n=36) y pubertades adelantadas (n=11) que no se produjeron cambios en la DMO ajustada por edad cronológica y ósea durante el tratamiento ni 2 años después de finalizado el tratamiento.



Heger *et al* <sup>(120)</sup> describieron en 50 mujeres de  $16,7 \pm 2,6$  años que habían alcanzado talla adulta, que habían recibido tratamiento con aLHRH durante un periodo de 4,4 años de media, una densidad mineral ósea normal para la edad con un 17% de prevalencia de osteopenia a nivel lumbar y un 7,5% a nivel de cuello femoral, y ningún caso de osteoporosis.

En un pequeño grupo de adolescentes mujeres tratadas, Bertelloni *et al* <sup>(121)</sup> mostraron que la DMO de las pacientes no era diferente de la de sus madres.

En cambio, existen otros estudios en la literatura que discrepan con los encontrados en esta memoria, y que por tanto, refieren una disminución de la DMO. Por un lado, Sàgodi *et al* <sup>(124)</sup>, encontraron que, las pacientes afectas de pubertad precoz central una vez alcanzada la talla adulta, si las comparáramos con grupo control, tuvieron una disminución de la densidad mineral ósea (-0,27 vs 0,5 respectivamente,  $p=0,03$ ). Sin embargo, el tamaño muestral fue muy pequeño ( $n=15$ ). Del mismo modo, Tung *et al* <sup>(125)</sup> observaron en un pequeño grupo de mujeres taiwanesas afectas de pubertad precoz central, una prevalencia de osteopenia de un 45% sin existir una explicación plausible para este hallazgo.

Se ha planteado la hipótesis de que la pérdida de hueso cortical este más estrechamente relacionada con los niveles de estrógenos que la pérdida de hueso trabecular <sup>(360)</sup>. La región lumbar informa sobre el estado del hueso trabecular y la región cervical femoral informa del estado del hueso cortical. Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron diferencias entre la región femoral y la región lumbar.

El estudio que se presenta tiene una amplia validez porque las pacientes habían alcanzado la talla adulta, y el pico de masa ósea, ya que se ha realizado 10,6 años de media tras la finalización del tratamiento, que corresponde a una edad media en torno a 22,6 años. Además, no se encontraron diferencias entre la evaluación del hueso trabecular y el hueso cortical. Con todo ello, esta memoria indica que la densidad mineral ósea no se ve afectada en la edad adulta.

## 2. SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Esta memoria que se presenta es uno de los primeros estudios acerca de la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico que se ha realizado en una muestra homogénea de mujeres en la edad adulta en las que tenían como antecedente una pubertad precoz o adelantada que fueron tratadas con aLHRH y un grupo control de las mismas características pero que no recibió tratamiento. Ha sido llevado a cabo 10 años después de la menarquia y del tratamiento, lo que se considera un tiempo fiable para obtener una maduración de la función reproductiva femenina completa. Todas las mujeres fueron estudiadas en la misma fase del ciclo.

En cuanto a los ciclos menstruales en el estudio, la mayoría presentaban ciclos menstruales regulares, pero las que no habían recibido tratamiento con aLHRH presentaban menor porcentaje de oligoanovulación, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En la literatura existe una gran variabilidad de los ciclos probablemente relacionado con la heterogeneidad de las muestras del estudio, el tipo y duración del tratamiento, así como el seguimiento. La presente memoria presenta un mayor porcentaje de oligoanovulación en las pacientes tratadas con aLHRH que la referida en la bibliografía <sup>(240,242-245)</sup>. La mayor prevalencia de ciclos menstruales regulares (96%) se observó en 87 pacientes con antecedente de pubertad precoz idiopática tratada durante un periodo de seguimiento de 7 años después de la discontinuación del tratamiento <sup>(114)</sup>. Jay *et al* <sup>(239)</sup> describieron ciclos menstruales cada vez más regulares, desde el 41% en el primer año después de la menarquia hasta el 65% a los 3 o más años postmenarquia.

En cuanto a la dismenorrea, en este estudio no se encontraron diferencias entre los tratados y no tratados. Hasta donde se sabe, la menor incidencia de dismenorrea en los tratados solo ha sido reportado por Cassio *et al* <sup>(242)</sup>, sin embargo la explicación parece cuestionable; a pesar de los criterios restrictivos que utilizamos para definir la dismenorrea, este síntoma sigue siendo parcialmente subjetivo. Se necesitan más estudios con más pacientes para verificar, este posible efecto “analgésico” del tratamiento con análogos de LHRH.

En cuanto al hiperandrogenismo clínico, la prevalencia de hirsutismo fue también menor para las mujeres que no habían recibido tratamiento, aun sin alcanzar diferencias significativas. Si se compara con la bibliografía, la prevalencia fue algo superior a la reportada por otros autores <sup>(146,243)</sup>, y muy por encima de la que ha sido descrita en mujeres normales <sup>(361)</sup>.

Por otro lado, en cuanto al hiperandrogenismo bioquímico, valorado mediante el índice de andrógenos libres y testosterona libre principalmente, no se encontraron en este estudio diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a otros andrógenos como la androstendiona y la dehidroepiandrosterona sulfato, si bien, estos andrógenos tienen un valor diagnóstico limitado en el síndrome de ovario poliquístico, y en general, no se suele utilizar para la evaluación rutinaria <sup>(129, 157, 171, 191)</sup>. En la literatura varios estudios, encontraron unos niveles de hiperandrogenemia incluso superiores en el grupo de pacientes tratadas con aLHRH a los referidos en este estudio<sup>(243,244)</sup>.

Por último, en el estudio realizado, la ecografía ginecológica que era compatible en cuanto al criterio ecográfico con ovario poliquístico, tuvo una prevalencia entorno al 55% en todos los grupos, sin encontrar diferencias en función de si habían recibido o no tratamiento. Esta prevalencia elevada, podría estar en relación con que hasta un cuarto de las mujeres en edad reproductiva pueden presentar esta morfología ovárica, siendo más frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes. En esta etapa, existe una combinación de un gran número de folículos y una gonadotropina madura que conlleva un mayor número de folículos antrales y un volumen ovárico ligeramente mayor que en cualquiera otra etapa de la mujer <sup>(362, 363)</sup>. De hecho, Murphy *et al* <sup>(361)</sup> hablan de que la presencia de ovario poliquístico por ecografía en mujeres jóvenes con ciclos regulares no es considerada un factor de riesgo importante para el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico, porque con el tiempo, la mayoría dejan de cumplir el criterio de ovario poliquístico por ecografía, probablemente debido a una disminución progresiva del volumen ovárico y del número de folículos antrales conforme la edad de la mujer aumenta. En contraste, otros autores hablan de que el ovario poliquístico por ecografía con ciclos ovulatorios existe y representa la forma más leve del hiperandrogenismo ovárico <sup>(364)</sup>. La detección de ovario poliquístico por ecografía varía en la literatura

entre un 0-37% de las mujeres tratadas por pubertad precoz central <sup>(116,238,240-244)</sup> con diferentes periodos de seguimiento postratamiento (hasta 20 años).

El criterio ecográfico más frecuentemente encontrado en todos los grupos de pacientes en este estudio, fue la presencia en un ovario de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro, en cambio el volumen ovárico  $> 10 \text{ cm}^3$ , la prevalencia fue entorno a un 7%. Feuillan *et al* <sup>(246)</sup> describieron un volumen ovárico mayor de lo normal a los 4-5 años postratamiento, mientras que otro estudio incluyendo a mujeres adultas tratadas mostraban un volumen ovárico en rango normal <sup>(252)</sup>. Un volumen ovárico  $> 10 \text{ cm}^3$  se observó en un 20% de mujeres tratadas con PPC <sup>(240, 242)</sup>, porcentaje similar al encontrado en controles sanos emparejados por edad.

La prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en estas pacientes varió en función de los criterios utilizados, desde un 45,7% según los criterios de Rotterdam a un 38,6% según los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos. Si lo agrupamos en función de haber recibido tratamiento con aLHRH, no existían diferencias significativas entre ambos grupos (45,8 en el grupo tratado vs 45,5 en el grupo no tratado según los criterios de Rotterdam, y 39,6 en el grupo tratado vs 36,4 en el grupo no tratado según los criterios de la SEA). Pero hay que tener en cuenta, que esta prevalencia es muy superior a la observada en mujeres en edad reproductiva (10%) <sup>(129,130)</sup>. Además, los datos disponibles en la bibliografía son muy limitados, y los criterios utilizados para el diagnóstico de SOP no son uniformes entre los distintos estudios.

Comparando con estudios previos, la presente memoria esta en concordancia con estudios previos como Cassio *et al* <sup>(242)</sup> que realizaron un estudio randomizado a largo plazo de una muestra homogénea de mujeres jóvenes que había tenido en la infancia una pubertad precoz idiopática, comparando con un grupo sin tratar y con un grupo control, informando de unas características de ciclos ováricos, valores hormonales séricos y resultados ecográficos sin diferencias entre los 3 grupos (tratadas (n=22), sin tratar (n=18) y controles (n=22)).

Del mismo modo, Franceschi *et al* <sup>(243)</sup> encontraron una prevalencia de SOP en 46 mujeres adultas que fueron diagnosticadas de PPC y recibieron tratamiento con

aLHRH. El SOP fue diagnosticado siguiendo las definiciones de Rotterdam y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos en un 32% y 30% de los pacientes respectivamente. Sin embargo, la prevalencia de hirsutismo e hiperandrogenismo bioquímico fue del 28 y 48% respectivamente, mientras que oligomenorrea estaba presente en un 15% y la morfología ecográfica de ovario poliquístico en un 37% de las mujeres. Sin embargo, hay que reseñar que los resultados están limitados debido a la ausencia de un grupo control sin tratamiento y que el tamaño muestral es reducido.

Chiavaroli *et al* <sup>(244)</sup> llevaron a cabo un estudio sobre el SOP comparando un grupo de pacientes con pubertad precoz que había recibido tratamiento con análogos de LHRH con un grupo sin tratar (36% frente a un 14,5% respectivamente según los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y un 40% frente a un 16,4% según los criterios de Rotterdam, ambos de forma significativa  $p < 0,05$ ) apareciendo el tratamiento con aLHRH como un factor de riesgo para el SOP. Los autores encontraron una mayor prevalencia de hiperandrogenemia en el grupo tratado que en el grupo sin tratar (56% frente a un 23,6% respectivamente) de forma significativa. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto al hiperandrogenismo clínico, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía en el grupo tratada y el no tratado.

Estos estudios difieren con otros como el de Magiakou *et al* <sup>(116)</sup> en el que en tres grupos de mujeres que habían recibido tratamiento con aLHRH por pubertad precoz central, déficit de hormona de crecimiento idiopático y talla baja idiopática y utilizando los criterios de NIH de 1990, encontraron una prevalencia de SOP en mujeres jóvenes afectas de PPC tratadas diferente comparado con las no tratadas (17,2 y 30,8% respectivamente), y en la cohorte completa (incluida los 3 grupos) separadas por haber recibido o no tratamiento con análogos de LHRH de 11,1 y 32,1% respectivamente. Estos resultados, sugerían que el tratamiento con aLHRH no predisponía a la aparición de síndrome de ovario poliquístico ni a irregularidades menstruales en la edad adulta. Y no solo eso, si no que los autores concluyeron que la disfunción ovárica era más probable que ocurriera en pubertades precoces que no habían recibido tratamiento con los aLHRH. Sin embargo, las limitaciones de este

estudio, son principalmente la utilización de unos criterios antiguos para la definición de SOP junto con la heterogenicidad clara de la muestra.

Recientemente, Lazar *et al* <sup>(245)</sup> en un estudio transversal de 214 mujeres entre 25-56 años con antecedente de pubertad precoz comparada con 446 mujeres de grupo control, evaluaron signos clínicos relacionados con un hiperandrogenismo clínico que fueron más frecuentes en mujeres con PPC que en los controles con pubertad normal emparejadas por edad. Además, entre las mujeres tratadas, una pequeño número había recibido el acetato de ciproterona con resultados similares a los de las mujeres tratadas con aLHRH, y se sugería que la supresión de la pubertad podía reducir el riesgo de síndrome de ovario poliquístico. Los resultados del estudio también sugieren una asociación entre el PPC y la disfunción ovárica en la vida adulta, probablemente relacionado con la disfunción neuroendocrina, que se manifiesta como PPC y persiste en la vida adulta. La limitación de este estudio fue que no se realizó estudio hormonal ni de imagen, por lo que no se puede conocer el porcentaje de síndrome de ovario poliquístico.

Los estudios más relevantes de síndrome de ovario poliquístico y tratamiento con aLHRH aparecen en la tabla 68.

El fenotipo predominante encontrado en este estudio en el grupo de pubertad precoz tratada fue la presencia de hiperandrogenismo clínico, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía. En el grupo de pubertad adelantada tratada fue el hiperandrogenismo clínico y bioquímico, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía y en cambio, en el grupo de pubertades sin tratar fue el hiperandrogenismo clínico y el ovario poliquístico. En cambio, los estudios publicados que hacen referencia a este aspecto, los fenotipos que encontraron son distintos: por un lado Franceschi *et al* <sup>(243)</sup> en un grupo de pubertades precoces tratadas el fenotipo más frecuente fue hiperandrogenismo con ovario poliquístico en ecografía y Chiavaroli *et al* <sup>(244)</sup> el fenotipo que presentaron con mayor frecuencia las pubertades tratadas fue hiperandrogenismo clínico y bioquímico y oligoanovulación, y las que no recibieron tratamiento fue hiperandrogenismo bioquímico y ovario poliquístico por ecografía.

Si bien, el estudio presentado es de los pocos que se ha encontrado que tiene un grupo control de mujeres con antecedente de pubertad precoz o adelantada central que no habían sido tratadas con aLHRH sin encontrar diferencias entre la prevalencia en el grupo que había recibido tratamiento, del que no lo había recibido.

De esta forma, se ha podido evaluar que el tratamiento por sí mismo, no parece modificar la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico. Es por ello, que la teoría que se postula en la que la pubertad precoz central idiopática precede al síndrome de ovario poliquístico a través de la disregulación neuroendocrina, de tal forma que en el ovario poliquístico se produce una hipersecreción de LH relativa a la FSH que tiene un mecanismo similar a la activación del eje hipotálamo hipofisario en pacientes con pubertad precoz central <sup>(139,145)</sup>, lo que podría justificar la mayor prevalencia de síndrome de ovario poliquístico a pesar del tratamiento con agonistas de la LHRH.

Desafortunadamente, no se encontró ningún factor de riesgo o predictivo que síndrome de ovario poliquístico. El peso, longitud al nacer, los antecedentes familiares de síndrome de ovario poliquístico y la adrenarquia precoz no podían predecir el riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico en mujeres con antecedente de pubertad precoz o adelantada tratada o sin tratar. Tampoco se encontraron en otros estudios <sup>(243)</sup>.

En definitiva, aunque quizá el tamaño de la muestra examinada podría no ser suficiente para llegar a resultados concluyentes, nuestros datos parecen concluir que las mujeres con antecedente de pubertad precoz o adelantada central idiopática tratada no son más propensos a desarrollar síndrome de ovario poliquístico, y que ni la pubertad temprana ni su tratamiento afectan al desarrollo de síndrome de ovario poliquístico.

Sería necesario un seguimiento adicional a estos pacientes para verificar si este fenotipo persiste y si tendrán complicaciones metabólicas en un futuro.

**Tabla 68. Estudios más relevantes de síndrome de ovario poliquístico y tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**

<b>Autor, año</b>	<b>Pacientes tratadas (n)</b>	<b>Oligomenorrea (%)</b>	<b>Hiperandrogenismo clínico o bioquímico (%)</b>	<b>Ovario poliquístico en ecografía (%)</b>	<b>Prevalencia de Síndrome de SOP (%)</b>
<b>Heger <i>et al</i> 2006<sup>(240)</sup></b>	46	15	35	2	-
<b>Cassio <i>et al</i> 2006<sup>(242)</sup></b>	22	4	9	4	-
<b>Magiakou <i>et al</i> 2010<sup>(116)</sup></b>	33	-	33	8	17,2(criterios NIH)
<b>Franceschi <i>et al</i> 2010<sup>(243)</sup></b>	46	15	48	37	32 (Criterios Rotterdam)/ 23 (Criterios SEA)
<b>Chiavaroli <i>et al</i> 2010<sup>(244)</sup></b>	25	28	56	25	40 (Criterios Rotterdam)/ 36 (Criterios SEA)
<b>Lazar <i>et al</i> 2014<sup>(245)</sup></b>	135	17	13	-	-



### 3. FUNCIÓN GONADAL

El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas se utiliza para el tratamiento de diversos desórdenes del sistema reproductivo, incluido la pubertad precoz-adelantada de origen central. Los estudios clínicos iniciales parecen confirmar la eficacia y seguridad de la activación gonadal tras la supresión del eje hipotálamo hipofisario y la reversibilidad de sus efectos tanto en adultos como en niños.

Sin embargo, desde hace varios años, se ha planteado si el tratamiento con los análogos LHRH pudiese tener efectos duraderos sobre la función reproductiva. En la actualidad, existen pocos estudios a largo plazo que aborden estas cuestiones de manera objetiva en niñas con antecedente de pubertad precoz que han sido tratados durante largos periodos de tiempo y a una edad muy temprana. Con este fin, este estudio se propuso comparar tres grupos de pacientes (pubertades precoces tratadas, pubertades adelantadas tratadas y pubertades precoces o adelantadas sin tratar) y valorar la presencia de menarquia tras el tratamiento con aLHRH, la función reproductiva, y por último, de forma novedosa por la ausencia de estudios en edad adulta en este grupo de pacientes, el estudio de la reserva ovárica, es decir, el potencial funcional del ovario.

En este estudio se encuentra una reactivación del eje hipotálamo hipofisario gonadal, ya que todas presentaron la menarquia tras la interrupción del tratamiento. El tiempo medio transcurrido entre los dos grupos que recibieron tratamiento fue de 15 meses. Estos datos coinciden con lo descrito en la actualidad en la literatura donde el tiempo medio en aparecer la menstruación tras la retirada del tratamiento con aLHRH oscila entre 2 a 61 meses (media 16 meses) <sup>(114, 116, 120, 239, 242, 245-255)</sup> (tabla 69).

En uno de los estudios más recientes, Baek *et al* <sup>(365)</sup> reportan que la menarquia comenzó en niñas coreanas tras 14 meses del tratamiento con análogos de la LHRH, que correspondía a una edad cronológica de 11,9 años y 12,8 años de edad ósea;

estas edades son similares a la edad media de la menarquia en las niñas coreanas (12,6 años) sin antecedente de pubertad precoz.

Cuando los pacientes fueron estratificados en base a la edad de diagnóstico de la PPC (por debajo de 6 años, entre 6 y 8 años, y entre 8-9 años), el tiempo hasta la menarquia tras el tratamiento fue similar <sup>(250,114,252)</sup>.

En los casos excepcionales descritos en la bibliografía en los que no presentaron menarquia tras el tratamiento, estaban relacionados con pubertad precoz orgánica <sup>(246,247)</sup>. En los resultados presentados, todas las pubertades precoces o adelantadas eran de origen idiopático.

**Tabla 69 . Estudios realizados acerca del tiempo hasta la menarquia y la edad de la menarquia**

<i>Autor, año</i>	<i>Pacientes tratadas (n)</i>	<i>Edad menarquia (años)</i>	<i>Tiempo entre la menarquia y el final del tratamiento (años)</i>
<b>Jay et al 1992<sup>(239)</sup></b>	46	12,1±1	1,2±0,8
<b>Feuillan et al 1999<sup>(246)</sup></b>	HH:18 Pubertad Precoz idiopática (PPCI):32	HH: 13,4±1,9 PPCI: 12,5±0,7	HH: 1,7±1,4 (0- 5) PPCI: 1,5±0,9 (0,5-5,1)
<b>Heger et al 1999<sup>(120)</sup></b>	50	12,3±1,4	1,1±0,9
<b>Léger et al 2000<sup>(248)</sup></b>	9	11,9±0,6	1,3±0,4
<b>Paterson et al 2004 <sup>(249)</sup></b>	31	12,7±0,8	1,5±0,3 (0,8-2)

<b>Tanaka et al</b>	63	13,1±1,5	1,5±0,9
<b>2005</b> <sup>(247)</sup>			
<b>Cassio et al</b>	22	12,0±1.0	1,3±0,7
<b>2006</b> <sup>(242)</sup>			
<b>Lazar et al</b>	< 6 años:22	12,6±0,5	1,4±0,5
<b>2007</b> <sup>(250)</sup>			
	6-8 años:38	12,6±0,6	1,3±0,4
	8-9 años:55	12,7±0,9	1,5±0,4
<b>Arrigo et al</b>	101	Mediana 12,6	Mediana 1,2
<b>2007</b> <sup>(251)</sup>			
<b>Pasquino et al</b>	87	13,6±1,1	0,9±0,4
<b>2008</b> <sup>(114)</sup>			
<b>Neely et al</b>	49	12,9±0,9	1,5±0,5
<b>2010</b> <sup>(252)</sup>			
<b>Magiakou et al</b>	33	Mediana 12.0	
<b>2010</b> <sup>(116)</sup>			
<b>Poomthavorn et al</b>	47	12,7±1	0,9±0,5
<b>2011</b> <sup>(253)</sup>			
<b>Lazar et al</b>	135	12,0±0,5	1,0±0,6
<b>2014</b> <sup>(245)</sup>			
<b>Jung MK et al</b>	59	11,6±0,9	1,0±0,6
<b>2014</b> <sup>(254)</sup>			
<b>Corripio R et al</b>	106	11,04±1,14	1,13±0,6
<b>2014</b> <sup>(255)</sup>			

En el estudio realizado, la edad media de la menarquia del grupo tratado era de 12,5 años (12,49 años en pubertad precoz y 12,69 años en pubertad adelantada), con una diferencia significativa cuando se compara con el grupo que no fue tratado, en el que la edad de la menarquia fue de 10 años. De tal forma, que la edad media de la menarquia en el grupo que fue tratado fue similar a la edad media de la población sana sin patología<sup>(18)</sup>. En los estudios de la literatura en los que la edad de aparición

## DISCUSIÓN

de la menarquia es mayor <sup>(114,247,249)</sup> simplemente reflejan una edad media más elevada de retirada del tratamiento. Resulta interesante observar que el rango de tiempo hasta la menarquia en esta memoria (4-48 meses), es relativamente amplio comparado con otros estudios <sup>(249)</sup> y similar a otros <sup>(120)</sup>.

Además, se encontró que un intervalo mayor hasta la menarquia se relacionaba con una edad de inicio de la pubertad y del tratamiento más jóvenes. En cambio no se encontró relación con una duración más larga del tratamiento. Estos datos, coinciden con algunos datos descritos en la literatura <sup>(246)</sup>. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado por otros autores <sup>(249)</sup> y se piensa que existen otros factores que podrían influir en la maduración sexual, como la composición corporal, la dieta, el ejercicio etc..

Otro motivo de debate fue acerca de las consecuencias que el tratamiento con análogos de la LHRH pudiese tener sobre la capacidad reproductiva. En los resultados obtenidos en este estudio, no se encontró deterioro de la función reproductiva, ya que 8 mujeres reportaron embarazos con parto y recién nacidos normales. Ninguna había precisado por el momento tratamiento de fertilidad. Se produjeron 2 abortos, uno espontáneo en el primer trimestre y un antecedente de interrupción voluntaria del embarazo. Estos datos son similares a los encontrados en la literatura (tabla 70).

Feuillan *et al* <sup>(246)</sup> presentaron 7 mujeres (3 con hamartomas hipotalámicos y 4 con pubertades precoces idiopáticas) que quedaron embarazadas; 5 embarazos fueron normales, con recién nacidos vivos normales (una PPC estuvo 2 veces embarazada), 2 de ellos fueron interrupción voluntaria del embarazo, y un caso fue un aborto espontáneo en una niña con diabetes mellitus insulino-dependiente.

Heger *et al* <sup>(240)</sup> investigaron a 46 pacientes con una edad media de 23,6 años, que fueron seguidas durante 12,5 años después del tratamiento con análogos LHRH. 34 de 43 pacientes deseaban tener niños. Se registraron 12 embarazos (una mujer 3 veces y otra 2 veces). Ninguna de las mujeres presentó ningún problema de salud durante el embarazo. Hubo 2 abortos espontáneos en el primer trimestre. Las mujeres que querían quedarse embarazadas no habían utilizado ningún método

para inducirlo. Los bebés fueron todos sanos y normales. Del mismo modo, Pasquino *et al* <sup>(114)</sup> presentaban 6 mujeres (una de ellas, en 2 ocasiones) que tuvieron embarazo, parto y descendencia normal.

Neely *et al* en 2010 <sup>(252)</sup> reportaron 12 embarazos, incluyendo embarazos múltiples en 4. De estos 12 embarazos, 6 fueron recién nacidos normales, 5 abortos espontáneos o electivos, y una estaba en el embarazo en curso. No se objetivo muerte fetal. 4 de 4 mujeres que intentaron quedarse embarazadas, lo hicieron. Y dos mujeres que dijeron que habían tenido dificultad para concebir, lograron embarazo normal.

El estudio con mayor número de casos registrados hasta la fecha, es un estudio reciente llevado a cabo por Lazar *et al* <sup>(245)</sup>, que evaluaron a mujeres entre la 3ª y 5ª década de la vida con antecedente de PPC (tratadas y no tratadas) comparado con un grupo control con pubertad normal. La capacidad reproductiva de forma espontánea, y la frecuencia de complicaciones en el embarazo, como el aborto espontáneo o la preeclampsia, fue comparable en las mujeres con PPC y en los controles. Mientras que el porcentaje de mujeres que requirió una inducción de la ovulación y/o fecundación *in vitro* fue mayor en el grupo de pacientes con pubertad precoz no tratado (33%), que en grupo control (12,6%), o que el grupo de pubertad precoz central tratada (11,1%). De esta forma, este estudio concluía que la supresión puberal con el tratamiento puede tener un efecto protector en cuanto a fertilidad, ya que los problemas más prevalentes ocurrían en mujeres con pubertad precoz central no tratadas.

**Tabla 70. Embarazos reportados en pacientes afectas de pubertad precoz central**

<i>Autor, año</i>	<i>Embarazos normales (n)</i>	<i>Abortos electivos</i>	<i>Aborto espontáneo</i>
Jay <i>et al</i> 1992 <sup>(239)</sup>	5	-	-
Feuillan <i>et al</i> 1999 <sup>(246)</sup>	7	1	1
Heger <i>et al</i> 1999 <sup>(120)</sup>	2	-	-

<b>Cassio et al</b>	-	2	
<b>2006<sup>(242)</sup></b>			
<b>Heger et al</b>	9	1	2
<b>2006<sup>(240)</sup></b>			
<b>Pasquino et al</b>	6	-	-
<b>2008<sup>(114)</sup></b>			
<b>Neely et al</b>	6	5	
<b>2010<sup>(252)</sup></b>			
<b>Lazar et al</b>	57		6
<b>2014<sup>(245)</sup></b>			

La función ovárica conservada es uno de los requisitos fundamentales para la concepción. La reserva ovárica se utiliza para describir la capacidad funcional de los ovarios. Los marcadores de reserva ovárica son utilizados para determinar la probabilidad de gestación con técnicas de reproducción asistida, sin embargo, hay que tener presente que actualmente no tenemos ningún marcador de reserva ovárica que sea 100% sensible ni específico. El marcador de reserva ovárica ideal sería aquel capaz de predecir la posibilidad de embarazo tras una técnica de reproducción asistida en aquellas pacientes en que su esterilidad fuese atribuible solo a la disminución de la reserva ovárica <sup>(256)</sup>.

En cuanto a los marcadores bioquímicos:

Los niveles de estradiol, no diferían en función de si había recibido o no tratamiento. Se detectó baja reserva ovárica (estradiol > 60 pg/ml) en un 6,7% a un 26,1 % de las mujeres, según el grupo. Y aunque los niveles séricos de estradiol en fase folicular precoz son consecuencia de un reclutamiento folicular precoz, debido a un incremento de los niveles interciclo de FSH, que se traducen en una elevación de los niveles de estradiol basal, como test predictivo de respuesta ovárica es escaso, por lo que no es un buen marcador de reserva ovárica y parece que la utilidad clínica del estradiol basal antes de una fecundación in vitro es nula para predecir tanto la baja respuesta como el no embarazo <sup>(262, 263)</sup>.

## DISCUSIÓN

Ningún paciente cumplía criterios de baja reserva ovárica y mal pronóstico reproductivo en cuanto a los niveles de FSH (FSH > 20 mUI), y un porcentaje bajo (4%) presentaban un valor limítrofe. Sin embargo, aunque este marcador es ampliamente utilizado y niveles elevados se han relacionado con una disminución de la reserva ovárica y con una menor cantidad de ovocitos no se ha relacionado con la calidad de los mismos, además de ser un marcador tardío <sup>(264, 265, 272)</sup>.

En cuanto a la inhibina B, las concentraciones séricas disminuidas en los primeros días del ciclo, asociadas a baja reserva ovárica, se encontraban en un 21,7% de las pubertades precoces tratadas, 37,9% de las adelantadas tratadas y un 9,1% de las no tratadas. No se encontraron diferencias entre los 3 grupos. En cambio, cuando agrupamos la muestra en función de haber recibido tratamiento con aLHRH el grupo que había recibido tratamiento si tenía un mayor porcentaje de baja reserva ovárica de forma significativa, pero no se objetivaron diferencias significativas en el valor numérico. Se considera que un nivel basal < 45 pg/ml puede ser indicador de pobre respuesta a estimulación para fecundación in vitro o una menor dotación de subpoblaciones foliculares <sup>(274,366)</sup>. De hecho, en la mujer postmenopausica y en casos de fallo ovárico prematuro los niveles séricos son prácticamente indetectables <sup>(274,275)</sup>. En cambio, en este estudio, la mayoría de los valores de inhibina B que estaban por debajo de 45 pg/ml, eran detectables.

Y por último, los valores de la hormona antimulleriana patológicos sólo se encontraron en un caso de pubertad precoz central tratada, el resto de valores obtenidos estaban dentro de la normalidad. Los valores numéricos de HAM obtenidos en el grupo de pubertades sin tratar son menores pero siempre dentro de la normalidad comparado con los otros dos grupos, aun sin alcanzar diferencias significativas. Pero si agrupamos la muestra en función de haber recibido tratamiento con aLHRH, las mujeres que no recibieron tratamiento tienen valores mas bajos (pero dentro de la normalidad) de forma significativa. La hormona antimulleriana es considerada el candidato ideal para la valoración de la reserva ovárica ya que sería el mejor marcador bioquímico para valorar la cantidad y la calidad del pool de folículos ováricos. Se dice que este es el marcador que mayores expectativas presenta, por su precisión comparable al recuento de folículos antrales, la independencia del observador y del momento del ciclo <sup>(277-281)</sup>.

Hagen *et al* <sup>(367)</sup> realizaron el primer estudio para evaluar si los niveles de HAM se veían afectados en pacientes con pubertad precoz, y el efecto del tratamiento con aLHRH en los niveles de HAM. No encontraron diferencias en los niveles de HAM en mujeres con pubertad precoz frente a controles. Además, la HAM disminuyó significativamente a los 3 meses del inicio del tratamiento, pero después de la interrupción del tratamiento, la HAM recuperó los niveles pretratamiento.

En la presente memoria, los valores de HAM por encima de 3 ng/mL se encontraban en la mayoría de las mujeres independientemente del grupo. Estos valores elevados no se correspondían con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (según la SEA) ( $p>0,05$ ), si no únicamente con la detección por ecografía de ovario poliquístico ( $p<0,05$ ).

En un estudio, la Marca *et al* <sup>(368)</sup>, estudiaron pacientes con tres tipos de amenorrea secundaria (síndrome de ovario poliquístico, fallo ovárico precoz y amenorrea hipotalámica disfuncional) y su relación con los valores de hormona antimulleriana. Encontraron que los valores de HAM sérica eran significativamente mayores en pacientes con SOP comparados con pacientes controles sin amenorrea ( $p<0,05$ ). En 10 de 12 pacientes con fallo ovárico precoz, los niveles séricos de HAM fueron indetectables. El valor medio de HAM sérica no mostró diferencia significativa entre pacientes con amenorrea hipotalámica y los controles. También se encontró una correlación positiva entre el número de folículos entre 2 a 6 mm y los valores de HAM en pacientes control, pacientes con SOP y pacientes con amenorrea hipotalámica, pero no se ha demostrado correlación significativa entre valores de HAM sérica y conteo folicular en pacientes con SOP.

En el síndrome de ovario poliquístico el mecanismo de selección folicular se encuentra alterado resultando en una acumulación de folículos antrales y preantrales de pequeño tamaño que contribuyen a una mayor producción de HAM. Como la HAM inhibe la acción de la FSH sobre los folículos, parece que valores aumentados de HAM en pacientes con SOP contribuyen a una foliculogénesis alterada sin formación del folículo dominante y por ende anovulación. La HAM también inhibe la actividad de la aromatasugiriendo entonces que esta hormona contribuye a la severidad del SOP <sup>(280,369)</sup>.



Varios estudios han demostrado que los valores de HAM sérica y folicular se encuentran aumentados en pacientes con SOP cuando se comparan con pacientes sin patología y normo-ovuladoras <sup>(280,368,370-374)</sup>. Estos valores parecen estar hasta 3 veces incrementados <sup>(280,368)</sup>. El hecho de que el incremento de HAM sea también en el líquido folicular sugiere que su aumento no es sólo por el mayor número de folículos, sino también por el aumento de la producción de HAM por el folículo <sup>(280)</sup>.

En 2005 Eldar-Geva *et al* <sup>(372)</sup>, demostraron que pacientes con SOP con y sin hiperandrogenismo mostraban niveles diferentes de HAM sérica. Los pacientes con SOP tenían valores mayores de HAM con respecto al grupo control, pero las pacientes con SOP e hiperandrogenismo mostraron valores aún más elevados. El número de folículos antrales pequeños fue similar en ambos grupos de pacientes con SOP, sin demostrar diferencia si tenían o no hiperandrogenismo. Esto sugiere que la producción tanto androgénica como de HAM aumenta en cada folículo independiente formando parte de un mecanismo de feedback positivo entre la HAM y los andrógenos ováricos.

Un interesante estudio publicado <sup>(373)</sup> comparó la producción de HAM en cultivos de células de la granulosa provenientes de ovarios normales, ovarios con SOP que ovulaban y ovarios con SOP anovulatorias. Se demostró una mayor producción de HAM en los cultivos de pacientes con SOP ovuladoras comparados con los de ovarios normales. Aún mayores fueron los valores de HAM de los cultivos de ovarios anovuladores. El valor medio de HAM en este grupo fue 16 veces mayor que el nivel más elevado en ovarios normales y 75 veces mayor que el valor medio normal. La producción de HAM demostró ser diferente en los tres grupos ( $p < 0,001$ ). El hiperandrogenismo explicaría no sólo el incremento en la producción de HAM en pacientes con SOP, sino también la razón por la cual encontramos valores mayores en pacientes con SOP anovuladoras que en ovuladoras con la misma patología.

En cuanto a los marcadores ecográficos, no se encontró una disminución del recuento de folículos antrales en ninguna mujer, y la mayoría tuvieron un volumen ovárico dentro de la normalidad. Se encontró una correlación positiva entre el volumen ovárico y el sumatorio de folículos antrales, de forma que a mayor volumen

ovárico, mayor sumatorio de folículos antrales. Se ha demostrado que el recuento de folículos antrales refleja la cohorte de folículos primordiales en el ovario de una forma precisa y se relaciona biológica e histológicamente de manera prácticamente exacta con el número de folículos ováricos <sup>(375)</sup>.

Hay que tener en cuenta, que no existe consenso sobre su utilidad para evaluar la reserva ovárica, ya que su capacidad para revelar la cantidad de folículos activos que quedan en los ovarios responsables de la continuidad de los ciclos ovulatorios y por tanto del potencial reproductivo a largo plazo, es muy variable.

Por todo ello, este estudio lleva a pensar que la función reproductiva parece estar conservada sin haberse objetivado infertilidad en ningún estudio. Sin embargo, aunque la conclusión definitiva acerca de la función reproductiva a largo plazo está debilitada por el número limitado de pacientes registrado, la aparición de la menarquia tras el tratamiento, los embarazos registrados y la aparente normalidad de la función ovárica son tranquilizadores.

#### **4. ESTADO DE SALUD Y CALIDAD DE VIDA**

Existen escasos datos disponibles acerca de las consecuencias psicológicas a largo plazo de la pubertad precoz central o adelantada así como del efecto del tratamiento con aLHRH en los problemas psicosociales, y los estudios existentes presentan conclusiones poco consistentes. Para poder evaluar estas consecuencias, se ha intentado ponerlo de manifiesto mediante un cuestionario de salud validado.

El cuestionario de calidad de vida SF-36 ha sido utilizado para evaluar tanto a la población general como en pacientes con distintos trastornos (pacientes con enfermedad cardíaca, EPOC, asma, VIH, cifoescoliosis, diálisis renal crónica, en lista de espera de trasplante etc...) pero no se ha encontrado ningún estudio que lo haya aplicado a la población con antecedente de pubertad precoz o adelantada ni que hayan recibido tratamiento con aLHRH.

En este estudio, se ha administrado la versión española del cuestionario de salud SF-36, a una muestra de 94 mujeres, todas ellas mayores de 18 años: 29 con antecedente de pubertad precoz que había recibido tratamiento con análogos de la LHRH, 35 pubertades adelantadas que habían recibido tratamiento y 30 pubertades precoces o adelantadas que no habían recibido tratamiento. Todos los cuestionarios fueron autoadministrados mediante la entrevista personal en la consulta.

Las mejores puntuaciones se obtuvieron para las escalas de función física seguidas del rol físico, en probable relación con que el ascenso en las puntuaciones del SF-36 asociado a la juventud sea más acentuado en las escalas físicas que mentales.

Además, las puntuaciones obtenidas no contienen información perdida ya que todas las mujeres respondieron a por lo menos la mitad de los ítems de la dimensión.

Las puntuaciones medias globales se sitúan en la mayoría de las dimensiones en los extremos más positivos del recorrido de puntuaciones, pero en ningún caso en la máxima puntuación, lo que nos indica que la muestra analizada, como ocurre con la población general, no está libre de problemas de salud percibida. Esta situación es especialmente evidente para las dimensiones de vitalidad y salud general.

Los resultados más revelantes obtenidos, es que aquellas mujeres con antecedente de pubertad adelantada, presentaban mejores puntuaciones que las que habían comenzado con la pubertad de forma precoz, aun sin alcanzar diferencias significativas. No se han encontrado estudios que comparen estos resultados, pero podría ser explicado porque la pubertad adelantada es considerada hoy en día por la mayoría de autores como una variante de la normalidad (no patológica) ya que el inicio del desarrollo puberal en estas pubertades ocurre en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal.

Kim *et al* <sup>(366)</sup>, comparó 34 mujeres con pubertad precoz frente a 39 controles realizando el cuestionario K-CBCL que es una escala desarrollada para evaluar la adaptación social, emocional y problemas de comportamiento en niños y adolescentes mediante 120 preguntas. Aunque las niñas con pubertad precoz tenían

mayores alteraciones en las distintas puntuaciones, no fueron estadísticamente significativas. No se objetivo ningún impacto en lo que al tema académico se refiere.

En cuanto al tratamiento, el grupo que había recibido tratamiento presenta en la mayoría de las dimensiones peores puntuaciones que las que no había recibido tratamiento, pero dichas diferencias no fueron significativas, excepto en la dimensión de vitalidad y en dolor corporal en el que las puntuaciones eran mejores en los que habían recibido tratamiento ( $p < 0,05$ ). En cuanto al tratamiento, los resultados de la bibliografía no son concluyentes. Por un lado, Baumann *et al* <sup>(328)</sup>, en un estudio de 19 mujeres jóvenes que habían sido tratadas por pubertad precoz, sugerían que el adelanto puberal podría conducir a problemas de comportamiento, sobre todo en aquellas mujeres que habían alcanzado una baja talla adulta, así como un inicio relativamente tardío de la pubertad. En cambio, Zheng *et al* <sup>(327)</sup> refieren que las niñas con pubertad precoz eran más propensas que los controles a la baja autoestima y autoconfianza, y con mayor frecuencia había depresión, retraimiento y agresividad, sin embargo con el tratamiento estos problemas de comportamiento revertían.

Por otro lado, Mul *et al* <sup>(329)</sup> en un estudio realizado en 30 pacientes adoptados con pubertad precoz-adelantada los problemas emocionales y de comportamiento, la afectación familiar y la autopercepción no difería de la población. El tratamiento con aLHRH en estos pacientes de forma aislada o combinado con hormona de crecimiento no produjo cambios en la esfera psicosocial. En este estudio no se ha podido averiguar si las mujeres adoptadas presentaban distinta calidad de vida que las no adoptadas, ya que sólo 3 mujeres de la muestra habían sido adoptadas, teniendo un tamaño muestral demasiado pequeño. Podrían realizarse más estudios acerca de este tema, ya que a priori pensaríamos que en los pacientes adoptados podrían verse involucrados mayores aspectos psicológicos como consecuencia de la adopción, que el inicio precoz de la pubertad.

El resultado obtenido más importante a destacar es que si agrupamos la muestra por grupos de edad, todas las puntuaciones de nuestro estudio fueron peores comparadas con las de la población de referencia, lo que nos indicaría un peor estado de salud comparado con los valores poblacionales (en el grupo de 18-

24 años, de forma significativa en todas las dimensiones excepto en rol físico, y en el grupo de 25-34 años de forma no significativa).

Resulta también interesante que en la memoria que se presenta, las puntuaciones del SF-36 son mejores a mayor edad en todas las dimensiones excepto en el dolor corporal, de tal forma que las puntuaciones empeoraban tanto en las escalas físicas como mentales en las mujeres más jóvenes. Estos datos, podrían sugerir una ganancia de la capacidad funcional asociada a la edad, contrastando con los de la población general, donde las puntuaciones son mejores en los jóvenes y siguen un orden decreciente en función de la edad, más perceptible en las dimensiones físicas (función física, rol físico y dolor corporal).

Sin embargo, los resultados presentados deben ser interpretados con precaución debido a algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la muestra no incluyó a la población que presentaba enfermedades que ocasionaran alguna discapacidad intelectual, que suele tener peor estado de salud que aquellas sin discapacidad intelectual, lo que apuntaría a que nuestros resultados podrían sobreestimar la calidad de vida relacionada con la salud.

Además este cuestionario, no incluye algunos conceptos de salud importantes, como los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual.

Respecto a la psicopatología, un 26,6% de la muestra referían algún trastorno de ansiedad, precisando en un cuarto de los casos, tratamiento farmacológico para su manejo. Del mismo modo, 6 mujeres de la muestra, precisaban medicación para conciliar el sueño, no quedando reflejado en el cuestionario. Además, el hecho de que no incluya estos conceptos, es especialmente relevante cuando los pacientes sufren enfermedades o efectos secundarios de tratamientos que pueden afectar a alguna de estas escalas o conceptos de salud. Pero además, el grupo de pacientes tratados referían mayores problemas de ansiedad que el grupo sin tratar de forma significativa (32,8% vs 13,3%) y el grupo de pacientes con antecedente de pubertad precoz, referían mayores trastornos que el que había comenzado la pubertad más tardíamente, también de forma significativa (39,5% vs 15,7%). Los trastornos de

ansiedad son los que más contribuyen a la morbilidad a través del sufrimiento que generan. La angustia-ansiedad patológica dificulta la funcionalidad del sujeto allí donde se desenvuelve, limitándole su autonomía y dejándole atrapado y amenazado por la misma angustia. La prevalencia internacional de los trastornos de ansiedad varía ampliamente entre los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Existen varios factores que explican la heterogeneidad de los porcentajes en estos estudios, como son los criterios diagnósticos de inclusión, los instrumentos diagnósticos, el tamaño de la muestra, el país estudiado y el porcentaje de respuesta. Los porcentajes estimados de prevalencia-año para los trastornos de ansiedad fueron de un 10,6%, porcentaje bastante inferior a los obtenidos en esta memoria (377-379).

Por último, habría sido deseable calcular valores simultáneos por edad y por los subgrupos, sin embargo, el tamaño muestral disponible no lo ha permitido.

A pesar de las limitaciones, los resultados presentados parecen tener una clara utilidad práctica, ya que de forma general, hemos encontrado una peor calidad de vida en las pubertades precoces y en los que han recibido tratamiento con análogos de la LHRH. Con todo ello, proponemos que dada la escasa evidencia que demuestre si la pubertad precoz-adelantada conduce a problemas psicológicos o de comportamiento o si el tratamiento con análogos se asocia con peores resultados psicológicos, la realización de estudios longitudinales controlados y prospectivos en los que se evalúe el impacto psicológico a lo largo del diagnóstico, tratamiento y edad adulta de pacientes afectas de pubertad precoz-adelantada. Y es que la pubertad coincide con un tiempo de gran plasticidad neuronal y los esteroides sexuales tienen una influencia clara sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Con todo ello, se podrá llegar a conclusiones más consistentes y poder actuar con apoyo psicosocial para todas aquellas mujeres que lo necesiten a lo largo de la infancia y edad adulta.

## 5. LIMITACIONES Y APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

El trabajo presentado es un estudio transversal de un grupo de pacientes adultas que presentaron durante la infancia una pubertad precoz o adelantada y recibieron o no tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Respecto a las limitaciones del estudio, presenta las limitaciones propias de tratarse de un estudio transversal, en el que se ha valorado a cada mujer que ha participado en el estudio, en una ocasión. Uno de los objetivos de futuro será el seguimiento longitudinal de la población estudiada en distintos momentos temporales a lo largo de la vida. La información sobre la persistencia o no de las alteraciones detectadas así como su evolución a lo largo de los años, tendrá mucho más valor al tratarse de la misma población bajo un estudio longitudinal.

Cuando se realizó el cálculo del tamaño muestral necesario mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad de Yates con un nivel de confianza del 95% y con una potencia mínima del 80% se estimó una muestra necesaria de 30 pacientes por cada grupo. Suponiendo un 5% de pérdidas, al menos eran necesarios 32 pacientes por grupo (96 pacientes para el grupo total). Al realizar la selección sobre un total de 327 historias, finalmente se pudo estudiar a 94 mujeres, sin embargo, para algunas de las pruebas realizadas, se redujo la muestra a 71, en este caso, por debajo del tamaño muestral estimado. Por tanto, aunque el tamaño muestral total no es desdeñable, quizá el número más limitado de pacientes registrado en cada grupo podría no ser suficiente para llegar a resultados concluyentes.

Otra posible limitación del estudio podría ser la ausencia de un grupo control emparejado por edad, de mujeres sanas sin alteraciones de la pubertad. La inclusión de este grupo de pacientes, nos permitiría conocer si los hallazgos detectados, pueden ser tomados realmente en consideración.

Este trabajo tiene una aplicabilidad asistencial y clínica definida, ya que el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas es utilizado con mucha frecuencia en las consultas de Endocrinología Pediátrica en niñas con

trastornos de la pubertad. Pese a las limitaciones del estudio antes comentadas, los resultados presentados son lo suficiente sólidos y fiables para afirmar que el tratamiento es un tratamiento seguro en las pacientes en que se encuentre indicado. El mayor conocimiento de los efectos a largo plazo de este tratamiento mediante este estudio, nos permite corroborar que no plantea complicaciones de infertilidad, de osteoporosis y de síndrome de ovario poliquístico. De esta forma, la experiencia adquirida nos va a permitir proporcionar una información más concreta a las familias. Quizá sea preciso aclarar, a través de la realización de estudios longitudinales controlados y prospectivos su influencia real sobre el impacto psicológico y la prevalencia de hiperandrogenismo clínico y disfunción ovulatoria.



## **CONCLUSIONES**

---



1. Las niñas con pubertad precoz o adelantada tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia alcanzan una densidad mineral ósea normal en la edad adulta.
2. El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas determina que las pacientes alcancen un pico de masa ósea menor que la población no tratada pero manteniendo unos valores dentro de la normalidad, sin existir factores predictivos.
3. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la edad adulta en mujeres con antecedente de pubertad precoz o adelantada no está influenciada por haber recibido tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia.
4. La prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en la edad adulta en niñas tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas por pubertad precoz o adelantada varía en función de los criterios diagnósticos utilizados, pero no difiere de la población no tratada y no asocia mayor prevalencia de síndrome metabólico.
5. En relación al fenotipo del síndrome de ovario poliquístico en mujeres en edad adulta con antecedentes de pubertad precoz o adelantada destaca la mayor presencia de oligoanovulación en las mujeres que recibieron tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia.
6. La interrupción del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en niñas afectas de pubertad precoz o adelantada, se acompaña de una recuperación integral del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y permite adquirir una función reproductiva normal.
7. En las mujeres adultas con antecedentes de pubertad precoz o adelantada la reserva ovárica valorada por los niveles de inhibina B y hormona antimülleriana es superior en las mujeres que no recibieron tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas sin existir diferencias ecográficas en el volumen ovárico y recuento de folículos antrales.

8. En las mujeres adultas con antecedente de pubertad precoz o adelantada el estudio de calidad de vida indica una peor puntuación que la población de referencia con una tendencia a la mejoría al avanzar en edad.
9. Las mujeres adultas con antecedentes de pubertad precoz o adelantada que recibieron tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia presenta una elevada prevalencia de trastornos de ansiedad.
10. El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante la infancia en la mujer es seguro y no tiene un impacto negativo en la salud en la edad adulta joven, si bien se requieren estudios con mayor tiempo de evolución.

## **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 and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes alter migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-93.
3. Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatr Integral* 2015; 19:380-388.
4. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:2-14.
5. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 452-66.
6. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, *et al.* Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 2008; 121Suppl 3: S192-207.
7. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
8. 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: 2129-34.
9. 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: 10972-6.
10. 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.
11. 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.
12. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:336e1-336e13.

13. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol* 2015; 36: 90-107.
14. Castellano JM, Tena-Sempere M. Metabolic regulation of Kisspeptin. *Adv Exp Med Biol* 2013; 784:363-83.
15. Silveira LF, Trarbach EB, Latronico AC. Genetic basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324:30-8.
16. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:7-12.
17. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longas A, López-Siguero JP, Sánchez Gonzalez E *et al.* Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr* 2008;68:552-69.
18. Ferrández Longás A, Bager 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.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
20. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, *et al.* Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
21. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
22. Ritzen EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res* 2003;60 Suppl 3:31-4.
23. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;111:47-51.
24. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.



25. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358: 2366- 77.
26. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendoca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:18-31.
27. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009;71 suppl 1:64-7.
28. Cruz M. Pubertad normal. En: Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L, editores. *Manual de Pediatría*. Madrid: Ergón; 2006. p. 929-35.
29. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-8.
30. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006; 118: e391-9.
31. 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 inmigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4305-13.
32. Soriano Guillén L, Argente J. Fundamentos clínicos y diagnósticos-terapéuticos de la pubertad precoz central y periférica. *Rev Esp Pediatr* 2009;65:445-60.
33. 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: 434-8.
34. 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.
35. 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.

36. Stanhope R. Gonadotropin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuroimaging? *J Pediatr* 2003; 143: 426-7.
37. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001;90:751-6.
38. 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.
39. 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.
40. Esparza Estaún J, Elduayen Aldaz B, de Arriba Villamor C. Estudio por Resonancia Magnética del eje hipotálamo- hipofisario en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; Suppl 4:101-5.
41. Rivero Martín MJ, Alcázar Villar MJ, Nieto Gabuccio N, Sanz Fernández M, Cueto Castejón M, Muñoz Casado MJ. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3:81-86.
42. Castaño de la Mota C, Martín del Valle F, Pérez Villena A, Calleja Gero R, Losada del Pozo R, Ruiz-Falcó Rojas ML. Hypothalamic hamartoma in paediatric patients: clinical characteristics, outcomes and review of the literatura. *Neurología* 2012; 27: 268-76.
43. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2010: 184502.
44. Chung EM, Biko DM, Schroeder JW, Cube R, Conran RM. From the radiologic pathology archives: Precocious puberty: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2012; 32: 2071-99.
45. Schroeder JW, Vezina LG. Pediatric sellar and suprasellar lesions. *Pediatr Radiol* 2011. 41:287-98.

46. Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA, Schneider SJ. Precocious puberty associated with pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25: 173-5.
47. Fetell MR, Stein BM. Neuroendocrine aspects of pineal tumors. *Neurol Clin* 1986;4:877-905.
48. Michielsen G, Benoit Y, Baert E, Meire F, Caemaert J. Symptomatic pineal cysts: clinical manifestations and management. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:233-42.
49. Garcia Amorín Z, Rodríguez Delhi C, Soriano Guillen L, Suárez Tomás JI, Riaño Galan I. Relationship between pineal cysts and central precocious puberty. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:420-3.
50. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, *et al.* Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127:40-6.
51. Carvallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:641-6.
52. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, *et al.* Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3539-44.
53. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1424-9.
54. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4338-42.
55. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone levels to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009; 123:1059-63.

56. Harrington J, Palmert MR, 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.
57. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update* 2004; 10: 135- 47.
58. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet*. 2007; 369: 1130-9.
59. 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.
60. 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.
61. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev* 2005; 8: 94-125.
62. 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; 141: 140-4.
63. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2198–207.
64. 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.
65. 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.
66. 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: 428-33.

67. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123:752-62.
68. 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: 306-17.
69. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R79-87.
70. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2015;58:1-7.
71. Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:118-28.
72. Norris SA, Nelson DA. Ethnic differences in bone acquisition. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington: Wiley, JW. 2008.p.80-2.
73. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3951-63.
74. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Sex steroids and the acquisition of bone mass. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:65-71.
75. Grimston SK, Morrison K, Harder JA, Hanley DA. Bone mineral density during puberty in western Canadian children. *Bone Miner* 1992;19:85-96.
76. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994;93:799-808.
77. Holmes SJ, Shalet SM. Role of growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass. *Horm Res* 1996;45:86- 93.

78. Krabbe S, Transbol I, Christiansen C. Bone mineral homeostasis, bone growth, and mineralisation during years of pubertal growth: a unifying concept. *Arch Dis Child* 1982;57:359-63.
79. Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL, Khosla S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol* 1999;13:819-28.
80. Vanderschueren D. Androgens and their role in skeletal homeostasis. *Horm Res* 1996;46:95-8.
81. MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach M, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998;49 Suppl 1:2-8.
82. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993;152:717-20.
83. Takahashi Y, Minamitani K, Kobayashi Y, Minagawa M, Yasuda T, Niimi H. Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1248-53.
84. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2594-601.
85. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2245-50.
86. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324:93-103.
87. Burrows M, Baxter-Jones A, Mirwald R, Macdonald H, McKay H. Bone mineral accrual across growth in a mixed-ethnic group of children: are Asian children disadvantaged from an early age? *Calcif Tissue Int* 2009;84:366-78.
88. Golden NH. Osteoporosis prevention: a pediatric challenge. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:542-3.

89. Leib ES, Lewiecki M, Binkley N, Hamdy RC, International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1-6.
90. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006;9:4-14.
91. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008; 43:1115-21.
92. Shepherd A, Baim S, Bilezikian JP, Schousboe JT. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Body Composition. *J Clin Densitom* 2013; 16:489-95.
93. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16:455-66.
94. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014;17:219-24.
95. Gomez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp* 2009; 209 suppl 1:15-22.
96. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría. *Semergen* 2010;36:27-30.
97. Kröger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 1995;17:157-9.
98. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
99. Miranda E, Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Bone densitometry. *Rev med clin condes*. 2013; 24:169-173.

100. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescent. *Bone* 2007; 41:486-95.
101. Man NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr* 2012; 161:983-90.
102. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Pardi D, Cinquanta L. Bone loss during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with true precocious puberty is not due to an impairment of calcitonin secretion. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:231-6.
103. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:370-3.
104. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 743-8.
105. Assa A, Weiss M, Aharoni D, Mor A, Rachmiel M, Bistrizter T. Evaluation of bone density in girls with precocious and early puberty during treatment with GHRH agonist. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 505-10.
106. Verrotti A, Chiarelli F, Montanaro AF, Morgese G. Bone mineral content in girls with precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9:227-81.
107. Neely EK, Bachrach LK, Hintz RL, Habiby RL, Slemenda CW, Feezle L, *et al.* Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127:819-22.
108. Arisaka O, Nakayama Y, Tokita A, Yabuta K. Bone mineralization and bone maturation in precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:101-2.
109. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM *et al.* End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 suppl 1:773-80.



110. Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, *et al.* Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;133:412-7.
111. Kaya A, Cayir A, Turan MI, Ozkan B. An examination of the effects of Leuprolide Acetate used in the treatment of central precocious puberty on bone mineral density and 25-hydroxy vitamina D. *West Indian Med J* 2015; 64: 104-7.
112. Wacharasindhu S, Petwijit T, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S, Kingpetch K. Bone mineral density and body composition in Thai precocious puberty girls treated with GnRH agonist. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1194-8.
113. Ko JH, Lee HS, Lim JS, Kim SM, Hwang JS. Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist. *Horm Res Paediatr* 2011;75:174-9.
114. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 190-5.
115. Iannetta R, Melo AS, Iannetta O, Marchini JS, Paula FJ, Martinelli CE *et al.* Use of gonadotropin-releasing hormone analog to treat idiopathic central precocious puberty is not associated with changes in bone structure in postmenarchal adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 304-8.
116. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, *et al.* The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 109-17.
117. Unal O, Berberoglu M, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Aycan Z, Ocal G. Effects on bone mineral density of gonadotropin releasing analogs used in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:407-11.
118. Alessandri SB, Pereira Fde A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC,

Martinelli CE, *et al.* Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics* 2012;67:591-6.

119. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:506-12.

120. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4583-90.

121. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effects of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 363-7.

122. Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, *et al.* Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1992-6.

123. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, *et al.* Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1096-101.

124. Sági L, Sólyom E, Lombay B, Almási A, Vámosi I. Effect of treatment with gonadotropin releasing hormone analogues in girls with idiopathic central precocious puberty. *Orv Hetil* 2012; 153: 418-24.

125. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. The effects of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with gonadotropin-dependent precocious puberty. *J Formos Med Assoc* 2007; 106:826-31.

126. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191.

127. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-45.

128. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali E *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565-92.
129. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
130. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
131. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:193-205.
132. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-8.
133. Azziz R, Marin C, Hog L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4650-8.
134. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:569-76.
135. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005;26:251-82.
136. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2100-4.
137. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787- 96.
138. Ibañez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth weight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:667-72.

139. Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Veldhuis JD, Barontini M. Augmented frequency and mass of LH discharged per burst are accompanied by marked disorderliness of LH secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 621–30.
140. Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 233–6.
141. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 165–72.
142. Pagan YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1309–16.
143. Zumoff B, Freeman R, Coupey S, Saenger P, Markowitz M, Kream J. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic-ovary syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1206–9.
144. Apter D, Bützow T, Laughlin G, Yen S. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:119–25.
145. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 351–61.
146. Escobar ME, Ropelato MG, Ballerini MG, Gryngarten MG, Rudaz MC, Veldhuis JD, *et al.* Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in adolescent girls with a history of central precocious puberty with versus without hyperandrogenism. *Horm Res* 2007;68:278-85.
147. Rosenfield RL. Does a primary acceleration of LH pulse frequency underlie an association between central precocious puberty and polycystic ovary syndrome? *Horm Res* 2007;68:286-7.
148. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented

androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946–57.

149. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4179–83.

150. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, *et al.* Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4047–52.

151. McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 317–26.

152. Pielecka J, Quaynor SD, Moenter SM. Androgens increase gonadotropin-releasing hormone neuron firing activity in females and interfere with progesterone negative feedback. *Endocrinology* 2006; 147: 1474-9.

153. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–36.

154. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171:P1-29.

155. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992; 377–384.

156. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:397-408.

157. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulation infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.

158. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
159. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81: 19-25.
160. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006;113:1210-7.
161. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:355-9.
162. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3922-7.
163. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
164. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:786-9.
165. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001; 111:602-6.
166. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:289-95.
167. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod* 2002; 17:2219-27.
168. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781-5.

169. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
170. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
171. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
172. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, *et al.* Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005; 37:438-44.
173. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:453-62.
174. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:32-45.
175. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1345-50.
176. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-7.
177. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, *et al.* A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
178. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51-64.

179. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism in insulin resistance in the polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
180. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4112-4.
181. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne *Fertil Steril* 2001; 75: 889-92.
182. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, McCarron P. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol* 2005;152:824-5.
183. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:831-6.
184. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H *et al.* Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:439-42.
185. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30:459-70.
186. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C *et al.* Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10:2107-11.
187. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2014-5.
188. Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 1998; 69:286-92.
189. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84; 3666-72.



190. Rittmaster RS. Androgen conjugates: physiology and clinical significance. *Endocr Rev* 1993; 14:121-32.
191. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
192. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrheic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:749-55.
193. Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased hair. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:405-8.
194. Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC *et al.* Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:676-82.
195. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Schipper J, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992; 183:421-3.
196. Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropin infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67:452-8.
197. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:644-9.
198. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18:598-603.
199. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505-14.

200. Balen A. Ovulation induction for polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3:106-111.
201. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84:413-9.
202. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20:2893-8.
203. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:784-9.
204. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977;125:477-83.
205. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-22.
206. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology* 1984;153:113-6.
207. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1999; 14:618-21.
208. Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, *et al.* Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:557-62.
209. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:54-9.
210. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100:1166-73.
211. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:661-5.

212. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165–74.
213. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095–105.
214. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8:231–41.
215. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694–8.
216. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454–60.
217. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499– 507.
218. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, *et al.* The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:351–5.
219. National Institutes of Health and National Heart. LaB.I. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report. *Obes Res* 1998;6 Suppl2:51S:209S.
220. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081–6.
221. Yildiz BO, Knochauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162–8.
222. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JB, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357–63.

223. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302–12.
224. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2010;16: 347-63.
225. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1929–35.
226. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:972-9.
227. Kyrkou G, Trakakis E, Attilakos A, Panagopoulos P, Chrelias C, Papadimitrou A *et al.* Metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and associations with body mass index. A prospective controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:915-23.
228. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131–7.
229. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, *et al.* Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48–53.
230. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro LS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus on women`s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Steril* 2012;97:28-38.
231. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545–9.
232. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810–2.

233. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748-58.
234. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53-8.
235. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2128-33.
236. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-6.
237. Boepple PA. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of central precocious puberty: growth patterns, final heights and completion of puberty following discontinuation of treatment. In: Savage MO, Bourguignon J-P, Grossman AB, eds. *Frontiers in paediatric neuroendocrinology*. Oxford, London, Edinburgh, Cambridge, Carlton: Blackwell 1994; 23-29.
238. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:135-40.
239. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhubin L, *et al.* Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:890-4.
240. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ *et al.* Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006;255:217-20.
241. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105-8.

242. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M *et al.* Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006; 149: 532-6.
243. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril* 2010;93:1185-91.
244. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A, *et al.* GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:55-62.
245. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:570-6.
246. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:44-9.
247. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K *et al.* Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1371-6.
248. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-25.
249. 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.

250. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3483-9.
251. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Iughetti L, Pasquino AM *et al.* Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:73-4.
252. Neely EK, Lee PA, Bloch CA, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, *et al.* Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: Hormonal suppression and recovery. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:398639.
253. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:524-8.
254. Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:214-9.
255. Corripio Collado R, Soriano Guillen L, Cañete Estrada R, Castro Feijóo L, Escribano Muñoz A, Espino Aguilar R, *et al.* Evaluación de la edad de retirada del tratamiento con análogos de GNRH, la edad de la menarquia y la talla adulta en niñas con pubertad precoz central en el registro pubere de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 5 suppl: 98-99
256. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:271-6.
257. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 2000;163:43-8.
258. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5:e8772.
259. Arreo V, Franco E, Díaz V, Sanz, Zarauza A. Ovarian reserve testing using inhibin B and FSH. *Toko - Gin Pract* 2010; 69: 159-164.

260. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:27-30.
261. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e9-e17.
262. Broekman FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
263. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010-4.
264. Bancsi LF, Broekman FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal of follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79:1091-100.
265. Van Montfrans JM, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000; 74:97-103.
266. De Koning CH, Mc Donnell J, Themmen AP, de Jong FH, Homburg R, Lambalk CB. The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Hum Reprod* 2008;23:1416-23.
267. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988;3:851-5.
268. Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:264-8.



269. Peñarrubia J, Fàbregues F, Manau D, Creus M, Carmona F, Casamitjana R *et al.* Previous cycle cancellation due to poor follicular development as a predictor of ovarian response in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 2005;20:622-8.
270. Wolff EF, Taylor HS. Value of the day 3 follicle-stimulating hormone measurement. *Fertil Steril* 2004; 81:1486-8.
271. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod* 2002;17:118-23.
272. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline in the ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004;19:893-8.
273. Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Touhimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:109-13.
274. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berck CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.
275. Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, *et al.* Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72:63-5.
276. Klein NA, Llingworth PJ, Groome NP, McNeily AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-5.
277. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:85-90.
278. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923-7.

279. Themmen AP. Antimüllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:18-21.
280. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1-9.
281. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level on antimüllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2022-6.
282. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum antimüllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum reprod* 2003;18:323-7.
283. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, *et al.* Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22:766-71.
284. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? *Int J Endocrinol* 2013; 2013:959487.
285. Kalaiselvi VS, P S, K P, Krishna GP. The anti mullerian hormone- a novel marker for assessing the ovarian reserve in women with regular menstrual cycles. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1636-9.
286. Tan SL, Child TJ. In-vitro maturation of oocytes from unstimulated polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*. 2002;4 Suppl 1:18-23.
287. McDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;5:597-600.
288. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6: 1395-9.
289. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volumen may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999;14:1752-6.

290. Soldevila PN, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:206-12.
291. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. The role of ovarian volume in an in vitro fertilization programme as assessed by 3D ultrasound. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:67-72.
292. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH *et al.* The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18:700-6.
293. Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B *et al.* The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;94:1775-81.
294. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81:35-41.
295. Mercé LT, Gómez B, Engels V, Bau S, Bajo JM. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med* 2005; 24:1279-87.
296. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003;80:350-5.
297. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.
298. Alcobendas RM. AMH and ovarian follicular reserve. *Toko- Gin Pract* 2010; 69:121-125.
299. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC *et al.* Anti-mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod uptodate* 2010;16:113-30.

300. Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14:95-100.
301. Dorn LD. Psychological and social problems in children with premature adrenarche and precocious puberty. In: Pescovitz OH, Walvoord EC, eds. *When Puberty Is Precocious: Scientific and Clinical Aspects*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007:309-327.
302. Steinberg L, Morris AS. Adolescent development. *Annu Rev Psychol* 2001; 52:83-110.
303. Weichold K, Silbereisen RK, Schmitt-Rodermund E. Short- and long-term consequences of early versus late physical maturation in adolescents. In: Hayward C, ed. *Puberty and Psychopathology*. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2003: 241-276.
304. Susman EJ, Rogol AD. Puberty and psychological development. In: Lerner Rm, Steinberg L, eds. *Handbook of Adolescent Psychology*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2004:15-44.
305. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:163-74.
306. Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders. *Psychology and clinical management*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:211-30.
307. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:718-26.
308. Stattin H, Magnusson D. *Pubertal Maturation in Female Development*. Hillsdale, NJ: Psychology Press; 1990.
309. Wadhera S, Millar WJ. Teenage pregnancies, 1974 to 1994. *Health Rep* 1997;9:9-17.
310. Ickovics JR, Rodin J. Women and AIDS in the United States: epidemiology, natural history, and mediating mechanisms. *Health Psychol* 1992; 11:1-16.
311. Kaltiala-Heino R, Martunen, M, Rantanen, P, Rimpelä M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc Sci Med* 2003;57:1055-64.

312. Waylen A, Wolke D. Sex 'n' drugs 'n' rock 'n' roll: the meaning and social consequences of pubertal timing. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U151-9.
313. Kim JH, Shin CH. Observed trends for an earlier onset of puberty: When is the need of treatment indicated? *J Korean Med Assoc* 2009; 52;1189-1200.
314. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Idiopathic precocious puberty in girls: long-term effects on adolescent behavior. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986; 279:247-53.
315. Johansson T, Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005;8:126-36.
316. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF, Bell JJ, Cohen SF, Healey JM, Stiel R, *et al*. Idiopathic precocious puberty in girls: psychiatric follow-up in adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:23-33.
317. Lee MH. Abnormal pubertal development in Korean adolescent girls. *Korean J Obstet Gynecol* 2009;52: 1197-1203.
318. Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B. Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1218-25.
319. Lien, L, Haavet OR, Dalgard F. Do mental health and behavioral problems of early menarche persist into late adolescence? A three year follow-up study among adolescent girls in Oslo, Norway. *Soc Sci Med* 2010; 71, 529–33.
320. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005; 36:73-94.
321. Mensah FK, Bayer JK, Wake M, Carlin JB, Allen NB, Patton GC. Early puberty and childhood social and behavioral adjustment. *J Adolesc Health* 2013; 53:118-24.
322. Solyom AE, Austad CC, Sherick I, Bacon GE. Precocious sexual development in girls: the emotional impact on the child and her parents. *J Pediatr Psychol* 1980; 5:385-93.
323. Money J, Neill J. Precocious puberty, IQ and school acceleration. *Clin Pediatr* 1967; 6:277-80.

324. Rovet J. Cognitive and neuropsychological test performance of persons with abnormalities of adolescent development: a test of Waber's hypothesis. *Child Dev* 1983; 54:941-50.
325. Grigorova M, Sherwin BB, Tulandi T. Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:935-47.
326. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Doms L, Malvaux P, *et al.* Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997;86:808-15.
327. Zheng F, Zhu H, Jiang YJ. Psychological behavior of girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008;37:289-94.
328. Baumann DA, Landolt MA, Wetterwald R, Dubuis JM, Sizonenko PC, Werder EA. Psychological evaluation of young women after medical treatment for central precocious puberty. *Horm Res* 2001; 56:45-50.
329. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr* 2001;90:965- 71.
330. World Health Organization. Constitution. En: WHO. Basic Document. Geneve: WHO, 1948.
331. World Health Organization. Quality of life Assessment. An annotated bibliography. Geneva: WHO (MNH/PSF/94.1), 1994.
332. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL). Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41 (10): 1403-9.
333. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
334. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical test of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247-63.

335. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32:40-66.
336. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcomes measures. *BMJ* 2002; 324:1417-21.
337. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Eucquet D, Bullinger M, *et al.* International Quality Of Life Assessment (IQOLA) project. *Qual Life Res* 1992;1:349-51.
338. Ware JE Jr, Keller SD, Gandek B, Brazier JE, Sullivan M. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11:525-51.
339. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993; 306:1437-40.
340. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
341. Ware JE Jr. SF-36 health survey uptodate. *Spine*. 2000;25: 3130-9.
342. Hemingway H, Nicholson A, Stafford M, Roberts R, Marmot M. The impact of socioeconomic status on health functioning as assessed by the SF-36 questionnaire: the Whitehall II study. *Am J Public Health* 1997;87:1484-90.
343. Hemingway H, Stafford M, Stanfeld S, Shipley M, Marmot M. Is the SF-36 a valid measure of change in population health? Results from the Whitehall II study. *BMJ* 1997;315:1273-9.
344. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
345. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410-6.

346. Ayuso-Mateos JL, Lasa L, Vázquez-Barquero JL. Internal and external validity of the Spanish version of SF-36. *Med Clin (Barc)* 1999;113:37.
347. López-García E, Banegas JR, Graciani Pérez-Regadera A, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J, Rodríguez- Artalejo F. Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de más de 60 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 568-573.
348. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2.<sup>a</sup>ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
349. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood L *et al.* Validating the SF-36 Health Survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-4.
350. Prieto L, Alonso J, Ferrer M, Antó JM. Are results of the SF-36 health survey and the Nottingham Health Profile similar? A comparison in COPD patients. Quality of Life in COPD Study Group. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 463-73.
351. Medical Outcomes Trust. Puntuación del Cuestionario de Salud SF-36. Versión española (España). Boston, MA: Medical Outcomes Trust, 1996.
352. Cuestionarios de Calidad de Vida relacionada con la Salud. Instituto Municipal de Investigación Médica. Disponible en: <http://www.imim.es/imim/cas/c-QQV.htm>
353. Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris. Manual de puntuación de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica, 2000.
354. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, *et al.* The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit* 2005;19:135-50.
355. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005; 164:216-222.
356. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. In: World Medical Association. 1994.



357. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. In: ICH- E6 (R1). 1996.
358. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 224/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33, de 7-2-2004, pp.5429-443.
359. Boletín Oficial del Estado, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159; de 4-7-2007, pp28826-48.
360. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res* 2011;26:441-51.
361. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3878-84.
362. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3786-90.
363. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
364. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4343-50.
365. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh YJ, Rhie YJ, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19:27-31.
366. Muttukrishna S, Child T, Lockwood GM, Groome NP, Barlow DH, Ledger WL. Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Human Reprod* 2000; 15: 549-56.

367. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril* 2012;98:1326-30.
368. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85:1547-9.
369. Hampl R, Šnajderová M, Mardešić T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiol Res* 2011;60:217-23.
370. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1871-4.
371. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 318-23.
372. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, *et al.* Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814-9.
373. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, *et al.* Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 240-5.
374. Pehlivanov BK, Orbetzova MM. Anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011;53:5-10.
375. Panchal S, Nagori C. Comparision of anti-müllerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5:274-8.
376. Kim EY, Lee MI. Psychosocial aspects in girls with idiopathic precocious puberty. *Psychiatry Investig* 2012; 9: 25-8.

377. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity and detection. *Ann Intern Med* 2007; 146:317-25.

378. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: A systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006; 51:100–13.

379. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, *et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-79.



# **ANEXOS**

---



# ANEXO I. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DE ARAGÓN (CEICA)



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI15/0195

16 de septiembre de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/09/2015, Acta Nº CP13/2015 ha evaluado la propuesta del Investigador referida al estudio:

**Título: Efecto sobre función gonadal, composición corporal, densidad mineral ósea y salud psicosocial, en mujeres adultas con antecedente de pubertad precoz o pubertad adelantada que fueron tratadas con análogos de LHRH.**

**Investigador Principal: Marta López Ubeda. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: Septiembre de 2015**

**Versión hoja de Información a los participantes y consentimiento informado: Septiembre de 2015**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 16 de septiembre de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## ANEXO II. APROBACIÓN DE LA UNIDAD DE CALIDAD ASISTENCIAL DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET (UCA)



D. José Manuel LARROSA POVES, Presidente de la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

### INFORMA

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación **"Efecto sobre función gonadal, composición corporal, densidad mineral ósea y salud psicosocial, en mujeres adultas con antecedente de pubertad precoz o pubertad adelantada que fueron tratadas con análogos de LHRH"** presentado por **Dña. Marta López Úbeda**, reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario.

En Zaragoza, a nueve de noviembre de dos mil quince.

Fdo.:



JOSÉ M. LARROSA

Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA  
Tel.: 976 765500



## ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en Hospital Universitario Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe: leer este documento entero, entender la información que contiene el documento, hacer todas las preguntas que considere necesarias para asegurarse que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios, consultar con su médico-persona de confianza, tomar una decisión meditada, y firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

**PROPOSITO Y PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:** Se le solicita su colaboración porque usted presentó en la infancia una pubertad precoz o adelantada. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en mujeres adultas que recibieron este tratamiento en la infancia, comparándolo con aquellas que no lo recibieron. Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

**PROCEDIMIENTOS:** En el estudio se realizará una entrevista clínica en la consulta con recogida de variables antropométricas y realización de un cuestionario de calidad de vida (15 minutos aproximadamente). En 2-4º día de menstruación se realizara un análisis sanguíneo y ecográfico para valorar la función gonadal y la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico. Y por último se valorará la densidad mineral ósea mediante una densitometría ósea.

**BENEFICIOS:** Durante el estudio usted no recibirá ningún beneficio personal económico por participar. Si a lo largo del estudio se observarán datos clínicos o analíticos que pudieran resultar de interés para el paciente se le comunicará.

**RIESGOS** La extracción de sangre puede causar dolor, hematomas, mareos, y en raras ocasiones infección. Se trata de una extracción rutinaria. La ecografía

ginecológica es inocua. La densitometría ósea supone una radiación ionizante de bajas dosis (0,5 microSV), (dosis mucho menor que una radiografía simple de tórax)

**PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS:** La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio o por el patrocinador sin su consentimiento.

Puede llevarse la hoja de información a su casa para meditarla con tiempo y consultar su participación con su familia o con su médico habitual.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

EFFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA HORMONA  
LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

La presente investigación forma parte de un proyecto de Investigación de la Unidad de Endocrinología pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en mujeres adultas que recibieron este tratamiento en la infancia.

Médico informante: MARTA LÓPEZ ÚBEDA

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado/a del objetivo del estudio y soy consciente que implica responder unas preguntas, la utilización de datos de la historia clínica y realizar una serie de pruebas complementarias (analítica sanguínea, ecografía ginecológica y densitometría ósea).

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. En el caso de que durante el estudio se observarán datos clínicos o analíticos que pudieran resultar de interés para el paciente se pondrán en contacto con usted para su información. Por su participación no recibirá ninguna recompensa económica.

He leído la hoja de información que se me ha entregado y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento. Comprendo que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del paciente: .....

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del investigador:.....

Fecha: .....

### **NO AUTORIZACIÓN / REVOCACIÓN**

En uso de mis derechos no autorizo/anulo cualquier autorización concedida anteriormente para el uso de mis datos , con fines asistenciales, docentes o de investigación, y queda sin efecto a partir de este momento.

Firma del paciente: .....

Fecha: .....

En Zaragoza, a ..... de ..... de .....

**CUESTIONARIO DE SALUD SF-36**

**MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es:

**1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala**

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

**1 Mucho mejor ahora que hace un año**

**2 Algo mejor ahora que hace un año**

**3 Más o menos igual que hace un año**

**4 Algo peor ahora que hace un año**

**5 Mucho peor ahora que hace un año**

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

**1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho**

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

**1 No, ninguno 2 Sí, muy poco 3 Sí, un poco 4 Sí, moderado 5 Sí, mucho  
6 Sí, muchísimo**

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

**1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho**

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS.

EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6**

**Nunca**

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca**

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez**

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca**

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa**

34. Estoy tan sano como cualquiera.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa**

35. Creo que mi salud va a empeorar.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa**

36. Mi salud es excelente.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa**



